

MANEJO DE ENFERMEDADES NEUROVASCULARES INFRECIENTES

SECCIÓN 2

**RECOMENDACIONES Y ACTUALIZACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD DE
FABRY:**

GUIA DE ACTUACIÓN EN SEVILLA

UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE ENFERMEDADES MINORITARIAS GENÉTICAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA DE SEVILLA

ISBN: 978-84-125770-4-4

ÍNDICE DE AUTORES

AUTORES COORDINADORES

Ana Domínguez Mayoral. Neurología. Unidad de Neurovascular infrecuente.
José Antonio Pérez De León. Medicina Interna. Unidad de enfermedades raras.
Enrique Peral. Medicina Interna. Unidad de enfermedades raras.
Irene Alonso. Neuropediatría.
Andrea Campos. Neuropediatría.
Luis Madrona. Cardiología. Unidad de Cardiopatías familiares.

AUTORES COLABORADORES

José Manuel López Domínguez. Neurología. Unidad de Deterioro Cognitivo.
Francisco De la Prada. Nefrología.
Flora Sánchez. Bioquímica. Unidad de Biología Molecular y Genética.
Ana Isabel Sánchez del Campo. Dermatología.
Enrique De La Rúa. Oftalmología. Jefe de Servicio.
Serafín Sánchez. Otorrinolaringología. Jefe de Servicio.

Carmen Menéndez. Neurofisiología. Jefe de Servicio.

Carlos Bueno. Neurofisiología. Unidad de Neuromuscular.

Luisa Calero. Otorrinolaringología. Unidad de Audiología.

María José Valle. Cardiología. Unidad de Cardiopatías familiares.

Eva Martínez. Neurología. Unidad de Neuromuscular.
Vicente Merino. Farmacia.
María Ramírez Peña. Nefrología.
Antonio Bocero. Neurología.
Álvaro Laviana. Neurología.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

- 1 - Epidemiología y clínica
- 2 - Diagnóstico
- 3 - Seguimiento integral y flujo de pacientes
- 4 - Seguimiento neurológico
- 5- Protocolo de estudio neurofisiológico
- 6 - Seguimiento cardiológico
- 7 - Valoración de alteraciones nefrológicas
- 8 - Valoración de alteraciones dermatológicas y oftalmológicas
- 9 - Protocolo de atención otorrinolaringológica
- 10 - Tratamiento sustitutivo en niños
- 11 - Tratamiento sustitutivo en adultos
- 12 - Bibliografía

1 - Epidemiología y clínica

Irene Alonso Pérez (Neuropediatría), Andrea Campo Barasoain (Neuropediatría)

La enfermedad de Fabry (en adelante referida con sus siglas E.F.) (McKusick 301500) es una patología de depósito lisosomal de origen genético y herencia ligada al X, descrita en todas las etnias.

Se estima que tiene una prevalencia de 1: 40.000-170.000 nacidos vivos, aunque cuando se consideran variantes de aparición tardía, que son las más frecuentes, se ha sugerido una prevalencia de 1:3.000.

Está causada por el déficit o la ausencia de actividad de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (AGAL-A), ligada a mutaciones en el gen GLA (Xq21.3-q22) que codifica para esta enzima. Han sido descritas más de 600 variantes. El déficit de actividad de esta enzima, da lugar a la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) en los lisosomas de distintos órganos.

Es por tanto, una enfermedad multisistémica, con un predominio de impacto sobre los riñones, el corazón y el sistema nervioso central.

El cuadro clínico cubre un amplio espectro y se puede presentar como una forma clásica (en los varones afectados que tienen menos de 1% de actividad de la enzima alfa-galactosidasa (alfa-GAL), o como formas variantes de la enfermedad (varones afectados que tienen más de 1% de actividad de la enzima alfa-GAL), que pueden ser divididas a su vez en dos; variantes cardíacas y variantes renales

En raras ocasiones las mujeres pueden tener manifestaciones graves como las que tienen los varones con la forma clásica de EF. Esto se explica debido al patrón de inactivación selectivo del cromosoma X, que en los casos graves está sesgado hacia el alelo mutado en una proporción igual o mayor a 80:20 en los distintos tejidos.

La esperanza de vida está disminuida tanto en hombres como en mujeres, aunque la afectación es menor en estas últimas.

FORMA CLÁSICA DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Puede incluir los siguientes síntomas:

Neurológicos:

Es la clínica más frecuente (en torno al 84 % de los hombres y el 79 % de las mujeres) sobre todo en forma de dolor neuropático.

- El dolor neuropático puede ser crónico, caracterizado por quemazón, hormigueo y parestesia o en forma de crisis episódicas de dolor severo agudo con sensación de ardor en las extremidades (acroparestesias) que pueden durar minutos o varios días y

que son provocadas por ejercicio, fatiga, estrés o alteraciones en la temperatura o de la humedad. Las crisis usualmente disminuyen con la edad.

- Disminución o ausencia del sudor, ocasionando intolerancia al calor y al ejercicio.
- Otras manifestaciones del SNC, de aparición en la madurez incluyen patología neurovascular (ictus y trombosis venosa) y epilepsia. El ictus isquémico es el tipo más frecuente de patología neurovascular en los pacientes con EF seguido del AIT y las hemorragias.
- Además, la EF podría asociarse a un patrón característico de deterioro cognitivo subcortical siendo la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva los dominios más afectados; preservándose la función intelectual general, la memoria, la percepción la capacidad de nominación y las funciones cognitivas globales

Dermatológicos:

Son clásicas las lesiones vasculares cutáneas (**angioqueratomas**) principalmente de distribución en las región entre el ombligo y las rodillas (más comúnmente en caderas, espalda, muslos, nalgas, pene y escroto) por lo general, simétricas y bilaterales. Estas lesiones aumentan con la edad de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

Oftalmológicos:

Incluyen alteraciones corneales (córnea verticillata y otro enturbiamiento de la córnea tipo “bruma” que está menos caracterizado), tortuosidades en los vasos de la conjuntiva y la retina (tortuositas vasorum) y aneurismas en la conjuntiva, así como dos tipos de opacidades del cristalino, subcapsular anterior y posterior, siendo esta última la más característica (catarata de Fabry).

Además los pacientes con EF pueden sufrir una neuropatía óptica subclínica con discretas pérdidas del campo visual muchas veces imperceptibles.

Los angioqueratomas y la córnea verticilata son las manifestaciones típicas del fenotipo clásico de la enfermedad, pero no son patognomónicos puesto que se han descrito en otras enfermedades raras.

Cardiacos:

Las manifestaciones cardíacas aparecen en la mayoría de los pacientes durante la madurez y pueden incluir hipertrofia ventricular progresiva con disfunción diastólica, fibrosis miocárdica, hipertrofia de ventrículo derecho, insuficiencia mitral, músculos papilares prominentes, dilatación de raíz aórtica, angina de pecho por afectación microvascular y arritmias (fibrilación auricular, BAV de alto grado y arritmias ventriculares).

Renales:

Pueden incluir proteinuria, glomerulosclerosis y deterioro progresivo de la función renal que resulta en insuficiencia renal en la tercera o quinta década de vida.

Menos frecuentemente puede haber síntomas **gastrointestinales** (vómitos, náusea, diarrea, dolor abdominal tipo cólico, mala absorción, etc.), **pulmonares** (bronquitis crónica, disnea), **vasculares** (varices, hemorroides, linfedema, priapismo) y **auditivos** (hipoacusia, tinnitus).

Afectación de calidad de vida y depresión.

Los primeros síntomas pueden comenzar en la infancia o en la adolescencia y los más comunes son el dolor neuropático, la hipo o anhidrosis, los angioqueratomas diseminados, la córnea verticillata, la microalbuminuria, la glomerulosclerosis y cierto discomfort gastrointestinal que incluye diarrea y dolor abdominal. También puede aparecer ya hipoacusia y tinnitus. El dolor es el síntoma más limitante en la infancia y la calidad de vida se ve afectada también por la fatiga, los síntomas ansioso-depresivos y el absentismo escolar.

La media de edad de inicio de los síntomas en los niños varones es de 6 años y en las niñas de 7-8 años. La inespecificidad de los síntomas de EF en la infancia puede retrasar significativamente el diagnóstico; de hecho, el decalaje entre el debut de los síntomas y el diagnóstico de EF está establecido en torno a 13.7 años en los hombres y 16.3 años en las mujeres.

Más adelante pueden aparecer la enfermedad renal progresiva, la cardiomiopatía hipertrófica, las arritmias y la enfermedad cerebrovascular, que son responsables de la morbilidad y la mortalidad precoz.

No resulta infrecuente que un paciente con EF tenga también factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, diabetes mellitus) lo que complica en ocasiones diferenciar si la afectación de un determinado órgano depende de la enfermedad en sí o de alteraciones vasculares arterioscleróticas o de ambas circunstancias y dificulta la toma de decisiones terapéuticas.

Existe una importante variabilidad intrafamiliar e interfamiliar en la edad de debut y en la velocidad de progresión de la enfermedad.

FORMAS ATÍPICAS

Varones con más de 1% de actividad enzimática, de debut tardío, que con frecuencia son infradiagnosticadas por la ausencia de los síntomas clásicos de la EF como las acroparestesias, la córnea verticillata o los angioqueratomas. Clásicamente se describen dos formas:

- Variante cardíaca: varones entre 60 y 80 años con hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral y/o cardiomiopatía y proteinuria.
- Variante renal, asociada a insuficiencia renal terminal sin lesiones de piel y sin dolor.

2 - Diagnóstico

Ana Domínguez Mayoral (Neurología), Flora Sánchez (Bioquímica, Biología Molecular y Genética), Antonio Bocero (Neurología), Álvaro Laviana (Neurología)

El gen GLA (Xq22.1), que codifica dicha enzima, puede presentar una variedad de mutaciones que afectan la síntesis, el procesamiento y la estabilidad de la α -galA. Su localización genómica en el cromosoma X, hace que los varones sean portadores de un único alelo del gen y las mujeres portadoras de dos alelos, con una inactivación aleatoria de la expresión de uno de ellos. Así, dependiendo de cuál sea el alelo que se inactive (silvestre o mutado), una mutación en el gen GLA daría lugar en mujeres a una expresividad variable de la enfermedad, que justificaría un procedimiento diagnóstico bioquímico/ genético con diferencias para ambos sexos.

Tanto en **hombres como en mujeres** con datos clínicos compatibles con enfermedad de Fabry, se recomienda comenzar la aproximación al diagnóstico de esta enfermedad mediante un análisis de actividad enzimática de α -galA, que puede realizarse en gota seca (con confirmación de valores bajos en fase líquida -plasma o leucocitos-) o directamente en fase líquida.

EN EL SEXO MASCULINO

El hallazgo diagnóstico fundamental es la disminución o ausencia de la actividad de la enzima α -galA en leucocitos o en gota seca.

- En los fenotipos clásicos de la enfermedad la actividad de esta enzima es <1% de la media.
- En los fenotipos de debut tardío, especialmente la forma cardíaca monosintomática, puede detectarse una actividad enzimática residual del 1-20%. En estos casos es recomendable el estudio del gen GLA (secuenciación).

En cualquier caso, el análisis genético es recomendable para la confirmación biológica de la enfermedad en casos de elevada sospecha y ayuda a la caracterización del fenotipo clínico. Además, hay que tener en cuenta que conocer la mutación exacta puede ser de utilidad ya que algunas variantes pueden causar déficit variable de α -galA y, además, determinadas mutaciones pueden ser sensibles al tratamiento con chaperonas.

EN EL SEXO FEMENINO

El diagnóstico se basa en el estudio genético.

- En mujeres con datos clínicos compatibles con enfermedad de Fabry o que tengan con antecedentes familiares, se sugiere realizar estudio genético, además del cribado bioquímico. Si existe un paciente masculino diagnosticado en la familia con una mutación patogénica, el diagnóstico de una mujer portadora heterocigota resulta sencillo (estudio de secuenciación dirigida a dicha mutación familiar).

- Si no existe ningún caso en la familia estudiado o confirmado, en el diagnóstico de una mujer debe considerarse que la actividad enzimática de α -galA puede ser normal debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X mutado, por lo que se consideran otros parámetros bioquímicos, además de la genética:
 - En mujeres con datos clínicos compatibles con enfermedad de Fabry, que presenten actividad enzimática de α -galA por debajo del 30% del nivel mínimo de la normalidad, se recomienda determinar los **niveles de Liso-Gb3** en sangre.
 - La determinación de Lyso-Gb3 suele estar alterada (en sangre u orina), aunque existen casos de mujeres heterocigotas con normalidad de estos valores. Esta determinación puede ayudar a determinar la patogenicidad de la mutación genética y ayuda incluso en el seguimiento terapéutico. No obstante, hay que tener en cuenta que se recomienda no utilizar solamente la determinación de estos niveles urinarios o plasmáticos de Lyso-Gb3 para el diagnóstico de enfermedad de Fabry o como marcador de gravedad, ya que también pueden estar elevados en otras enfermedades.

Para determinar la patogenicidad de las mutaciones puede ser interesante realizar la cosegregación en la familia (asociación del fenotipo con la mutación en diferentes miembros) y determinar si existen alteraciones bioquímicas plasmáticas o en órganos diana de la enfermedad.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, se recomienda utilizar como criterios diagnósticos de la enfermedad de Fabry, tanto en hombres como en mujeres:

- Actividad enzimática α -Gal A en fase líquida inferior al 1% del valor medio de referencia.
- La presencia de una variante patogénica en el gen GLA.
- Al menos uno de los siguientes criterios:
 - Presencia de una o más de los signos característicos de enfermedad de Fabry.
 - Presencia de un miembro de la familia con un diagnóstico definitivo de EF clásico, portador de la misma variante en el gen GLA.

3 - Seguimiento integral y flujo de pacientes

Enrique Peral (Medicina Interna), José Antonio Pérez de León (Medicina Interna)

Dividiremos el seguimiento de los pacientes en función de diferentes escenarios según el fenotipo clínico:

1. **HOMBRES CON ENFERMEDAD DE FABRY CLÁSICA**

Se recomiendan visitas ambulatorias al menos una vez al año de forma física en Unidad de enfermedades Raras de Medicina Interna. Las pruebas que se deberán solicitar desde Medicina Interna son:

A. LABORATORIO :

- ✓ En todos los casos: Hemograma y bioquímica básica, troponina T, proBNP, albúmina. Vitamina D, PTH y orina de 24 horas para medir albúmina, urea, creatinina, cociente albúmina/creatinina, cociente proteínas totales/creatinina y sodio.

Se recomienda hacer anualmente:

- ✓ En pacientes tratados con sustitución enzimática: LisoGb3 plasmático y anticuerpos contra enzima recombinante : antes de terapia específica y repetir a los 3, 6 y 12 meses. Posteriormente, cada 2 años.

B. RMN cardíaca

Edad	Frecuencia de RNM
<20 años	No debe hacerse
>20 años	Cada 2 años

Además, en pacientes tratados se hará una prueba extra a los 12 meses después del inicio de la terapia de sustitución enzimática.

C. ECOCARDIOGRAFÍA:

Debe hacerse una de forma anual en todos los casos especificando en la petición que se cite en hospital Virgen Macarena (a nombre de Dra María José Valle si adulto y en cardiología pediátrica si es niño).

Además, en los pacientes tratados con sustitución enzimática se hará otra extra a los 6 meses tras el inicio de la terapia.

2. HOMBRES CON ENFERMEDAD DE FABRY NO CLÁSICA

Se realizarán visitas ambulatorias físicas en Interna, al menos una vez cada dos años desde el diagnóstico hasta los 30 años de edad. Posteriormente, la revisión será anual.

Las pruebas solicitadas desde Interna serán:

A. LABORATORIO :

- ✓ Hemograma y bioquímica básica, troponina T, proBNP, albúmina. Vitamina D, PTH y orina de 24 horas para medir albúmina, urea, creatinina, cociente albúmina/creatinina, cociente proteínas totales/creatinina y sodio.

Se recomiendan hacer anualmente a partir de los 30 años y previamente cada 2 años.

- ✓ En pacientes tratados con sustitución enzimática: LisoGb3 plasmático y anticuerpos contra enzima recombinante

Se recomienda hacer antes de la terapia específica y repetir a los 3, 6 y 12 meses. Posteriormente, cada 2 años.

B. RNM CARDIACA :

Se hará el primer estudio basal a partir de los 20 años y se repetirá cada dos años de forma general.

Además, en pacientes tratados se hará una prueba extra a los 12 y 24 meses después del inicio de la terapia de sustitución enzimática.

C. ECOCARDIOGRAFÍA :

Debe hacerse un estudio basal al diagnóstico especificando en la petición que se cite en hospital Virgen Macarena (a nombre de Dra María José Valle si adulto y en cardiología pediátrica si es niño). A partir de los 20 años debe repetirse el estudio cada 2 años.

Además, en los pacientes tratados con sustitución enzimática se hará otra extra a los 12 meses tras el inicio de la terapia.

3. MUJERES CON ENFERMEDAD DE FABRY CLÁSICA

Se harán visitas ambulatorias de forma física en Interna, al menos una vez cada dos años, desde el diagnóstico hasta los 20 años. A partir de esa edad se recomiendan visitas al menos anuales. Las pruebas solicitadas desde Interna serán:

A. LABORATORIO :

- ✓ Hemograma y bioquímica básica, troponina T, proBNP, albúmina. Vitamina D, PTH y orina de 24 horas para medir albúmina, urea, creatinina, cociente albúmina/creatinina, cociente proteínas totales/creatinina y sodio:

Se recomiendan hacer anualmente a partir de los 20 años y previamente cada 2 años.

- ✓ En pacientes tratados con sustitución enzimática: LisoGb3 plasmático y anticuerpos contra enzima recombinante

Se recomienda hacer antes de la terapia específica y repetir a los 6 y 12 meses.

B. RNM CARDIACA :

Se hará el primer estudio basal a partir de los 20 años y se repetirá cada dos años de forma general.

Además, en pacientes tratados se hará una prueba extra a los 12 meses después del inicio de tratamiento.

C. ECOCARDIOGRAFÍA :

Debe hacerse una de forma anual en todos los casos especificando en la petición que se cite en hospital Virgen Macarena (a nombre de Dra María José Valle si adulto y en cardiología pediátrica si es niño).

Además, en los pacientes tratados con sustitución enzimática se hará otra extra a los 6 meses tras el inicio de la terapia.

4. MUJERES CON ENFERMEDAD DE FABRY NO CLÁSICA

Se harán visitas ambulatorias de forma física en Interna, al menos una vez cada 5 años, desde el diagnóstico hasta los 30 años. A partir de esa edad las citas serán al menos cada dos años. Las pruebas solicitadas desde Interna serán:

A. LABORATORIO :

- ✓ En todos los casos: Hemograma y bioquímica básica, troponina T, proBNP, albúmina. Vitamina D, PTH y orina de 24 horas para medir albúmina, urea, creatinina, cociente albúmina/creatinina, cociente proteínas totales/creatinina y sodio:

Se recomienda hacer cada 5 años hasta los 30 años y posteriormente cada dos años.

- ✓ En pacientes tratados con sustitución enzimática: LisoGb3 plasmático y anticuerpos contra enzima recombinante

Se recomienda antes de terapia específica y repetir a los 12 meses.

B. RNM CARDIACA :

Se hará el primer estudio basal a partir de los 40 años y se repetirá cada cinco años de forma general.

Además, en pacientes tratados se hará una prueba extra a los 12 y 24 meses después del inicio de tratamiento.

C. ECOCARDIOGRAFÍA :

Debe hacerse un estudio basal a partir de los 40 años especificando en la petición que se cite en hospital Virgen Macarena. Posteriormente se repetirá cada 5 años.

Además, en los pacientes tratados con sustitución enzimática se hará otra extra a los 12 y 24 meses tras el inicio de la terapia.

Edad	Frecuencia de ecocardiografía
<40 años	No debe hacerse
>40 años	Cada 5 años

Además de todas las pruebas detalladas previamente, en cada una de las visitas físicas realizadas en Interna, se hará un ECG en todos los fenotipos clínicos.

DERIVACIONES

Además de las pruebas detalladas anteriormente, se realizará audiometría y RMN cerebral que serán gestionadas desde los servicios de ORL y neurología respectivamente. También será opcional el estudio neurofisiológico según el criterio de neurología. A continuación detallamos los criterios de derivación en nuestro centro a las distintas especialidades desde Interna:

NEUROLOGÍA:

Si aparecen síntomas neurológicos durante cualquier momento serán derivados desde Interna a neurología para citarlos.

Si los pacientes están asintomáticos, a partir de los 21 años en varones y 30 años en mujeres, los internistas nos pasarán los datos para citarlos telefónicamente en consultas.

Las pruebas que podremos solicitar serán RM cerebral y ENG-EMG según el protocolo específico que se detallará en el capítulo de seguimiento neurológico. Si aparecen datos de polineuropatía se citarán físicamente para orientar la petición de ENG-EMG. En caso de alteraciones neurovasculares sugestivas de tratamiento también se citarán físicamente. Si no aparecen alteraciones neurológicas serán seguidos de forma telefónica o por vídeollamada.

Además se gestionará desde neurología una valoración basal tras el diagnóstico en la unidad de enfermedades raras de oftalmología.

NEFROLOGÍA

Se derivarán a la consulta (Dr De La Prada) los pacientes que tengan albuminuria o deterioro de función renal.

CARDIOLOGÍA

Si aparecen síntomas neurológicos durante cualquier momento serán derivados desde Interna a cardiología para citarlos (de adultos o pediátrico según la edad).

Si los pacientes están asintomáticos, a partir de los 14 años en varones y 20 años en mujeres, los internistas deben pasar los datos a cardiología para citarlos telefónicamente en consultas. Si se precisa alguna intervención por cardiología, se citará físicamente al paciente en consenso con Interna.

OTORRINOLARINGOLOGÍA

Se derivarán a todos los pacientes desde el diagnóstico. Se darán visitas de seguimiento anuales donde se hará siempre audiometría en el mismo acto. Para facilitar la accesibilidad de los pacientes se intentará que esta cita coincida con la de Interna (los pacientes pedirán la cita en secretaría de ORL en la fecha deseada).

OFTALMOLOGÍA

Desde neurología se pedirá valoración física basal en unidad de enfermedades oculares raras al diagnóstico. El mismo servicio de oftalmología determinará si precisa seguimiento.

DERMATOLOGÍA

Solo se derivarán si hay lesiones cutáneas típicas de la enfermedad. El mismo servicio de dermatología determinará si precisa seguimiento.

4 - Seguimiento neurológico

Ana Domínguez Mayoral (Neurología), Eva Martínez (Neurología), José Manuel López Domínguez (Neurología)

Todos los pacientes diagnosticados serán derivados a consultas de neurología a partir de los 21 años en varones y los 30 años en mujeres. Si tienen algún síntoma neurológico o alguna alteración incidental en las pruebas relacionadas con nuestra especialidad serán derivados antes.

Los niños menores de 14 años serán seguidos en consultas multidisciplinarias con pediatría. A partir de los 12 años se organizará también una consulta de transición junto con Medicina Interna.

Los adultos derivados se someterán al siguiente protocolo:

- La primera prueba que se recomienda es AngioRM y RM cerebral sin contraste y angioRM de TSA
 - Se recomienda el primer estudio a partir de los 21 años en varones y de los 30 años en mujeres de forma general.
 - En el fenotipo clásico de Fabry en varones de edad pediátrica puede plantearse la primera RM a partir de los 10 años y hacerle una cada 5 años.
 - Se realizará cada 3 años, pudiendo hacerse solo RM cerebral en controles posteriores si las pruebas previas fueron normales.
 - En mujeres con fenotipo no clásico puede espaciarse la RM cada 5 años si no hay alteraciones en las pruebas iniciales.
 - Independientemente del inicio del cribado con RM, debe hacerse esta prueba en pacientes tratados con sustitución enzimática a los 24 meses de comenzar con la terapia.
 - Solo se recomienda TC craneal en el seguimiento si la RM está contraindicada por marcapasos u otro motivo. El angioTC debe reservarse únicamente (para no agravar la nefropatía) para casos sospechosos de vasculopatía que tengan imposibilidad de angioRM.
- Exploración neurológica anual que incluya: reflejos osteotendinosos, exploración de calor y frío y sensación vibratoria con diapasón.
- Valoración anual de la presencia de dolor neuropático mediante la escala Neuropathic Pain Symptom Inventory o Brief Pain Inventory.

Criterios de derivación a urgencias: si síntomas de AIT o ictus.

5 – Protocolo de estudio neurofisiológico

Carmen Menéndez y Carlos Bueno (Neurofisiología Clínica)

La neuropatía de fibra fina (NFF) de la enfermedad de Fabry cursa con episodios de dolor quemante, hipohidrosis e hipoestesia al frío por afectación, sobre todo, de fibras finas tipo B, C y A-delta.

TIPOS DE FIBRAS. Las fibras nerviosas son clasificadas según su grosor y mielinización en:

- Mielínicas: De mayor a menor grosor tenemos:

Tipo A: A-alfa, A-beta, A-gamma, A-delta

- No mielínicas: Tipo B y tipo C

Son consideradas fibras de pequeño calibre las de tipo **A-delta, B y C**.

CLASIFICACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

Tipo	#	Función	Tamaño (nm)	Mielina	Velocidad Conducción m/s
A Alfa	Ia	Propiocepción, Estiramiento, (Husos musculares – receptores ánulo espirales) y motoras extrafusales	17	+	70 – 120
	Ib	Fuerza contráctil (órgano tendinoso de Golgi)	16	+	70 -120
A Beta	II	Presión, Estiramiento (huso muscular, receptor racimo de flores) tacto, vibración	8	+	30 – 70
A gamma	II	Fibromusculares, intrafusales	2-8	+	15 – 30
A delta	III	Dolor, Temperatura, Tacto	1-5	+	5 – 30
B		Axones preganglionares simpáticos	< 3	+	3 – 15
C	IV	Dolor, Temperatura, receptor mecánico, axones, postganglionar (motor muscular) péndulo	0.1 -1.3	-	0.6 – 2.0

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE NEUROPATÍA DE FIBRA FINA (NFF)

En cuanto a su diagnóstico, han sido diferentes técnicas las que se han venido utilizando durante los últimos años. A pesar de los avances y desarrollo de las mismas, los criterios diagnósticos no están todavía totalmente establecidos (Terkelsen et al., 2017) si bien, parece fundamental una combinación de diferentes técnicas junto a la presencia de unas determinados signos y síntomas.

En la pasada década se propusieron dos sets de criterios diagnósticos. El primero (criterio Besta) (Devigili et al., 2008) está basado en una combinación de, al menos dos hallazgos anormales de entre los siguientes: (1) signos clínicos de NFF (sensación de pinchazos y pérdida de sensación térmica y/o alodinia y/o hiperalgesia); (2) umbral anormal al frío o calor o a ambos en el pie mediante quantitative sensory test (QST); y (3) reducción de la densidad de fibra intraepidérmica (IENFD) mediante biopsia de piel a nivel distal de MMII.

El Segundo de los sets de criterios diagnósticos (Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) (Tesfaye et al., 2010) está basado en diferentes

grados: (1) posible, si presenta síntomas o signos de daño de fibra fina o ambos; (2) probable, si presenta signos clínicos de daño de fibra fina y normalidad en la conducción sensitiva de nervio sural; y (3) definitiva si presenta signos clínicos de daño de fibra fina, normalidad en la conducción sensitiva de N. sural y anormales umbrales en QST en el pie o reducida densidad de fibra (IENFD) en tobillos o ambos.

Los criterios NEURODIAB no requieren especificación de los signos clínicos del daño de fibra fina. En una reciente revisión sistemática llevada a cabo en 2020 usando la base de datos PubMed, se han determinado unos criterios mandatorios y otros opcionales para NFF idiopática (Muscle Nerve. 2021;63:170–177). Como criterios mandatorios individuales se incluyen cualquier síntoma sensitivo (60 % de los estudios), dolor (19% de los estudios), signos de fibra fina (20% de los estudios), ausencia de signos de fibra gruesa (62% de los estudios), reducida IENFD (38% de los estudios) y síntomas autonómicos (1% de los estudios).

TECNICAS DE ESTUDIO NEUROPATÍA FIBRA FINA (NFF)

Normalmente las fibras de calibre grueso no están afectadas en la Enfermedad de Fabry, por lo que los estudios neurofisiológicos convencionales suelen ser normales. Ahora bien, existen diferentes técnicas encaminadas al estudio de la patología de las fibras nerviosas de pequeño calibre. Dentro de determinación de signos de fibra fina es donde podemos incluir las pruebas diagnósticas neurofisiológicas.

Estas técnicas las podríamos resumir en:

- **QST (quantitative sensory testing)**. La alteración de dicha prueba ha venido siendo utilizada como uno de los criterios diagnósticos para NFF. Valora, de forma altamente repetible, el umbral de sensibilidad individual a estímulos térmico y termoalgésico (tanto para frío como calor), a través de un termodo. También puede ser valorada la sensibilidad vibratoria, si bien esta es vehiculada a través de fibras gruesas. Requiere un excesivo tiempo de realización.

- La determinación **del periodo cutáneo de silencio (PCS)**: se trata de un reflejo espinal protector inhibitorio mediado en su vía aferente por fibras finas mielinizadas tipo A delta, interconexiones espinales oligosegmentales y vía eferente motora.

- PREP (pain-related evoked potentials): excesivo tiempo de exploración. En centros específicos. Como TESTS AUTONÓMICOS neurofisiológicos se disponen de las siguientes técnicas de estudio:

- **Respuesta simpático cutánea (SSR)**: valora la función simpática colinérgica sudomotora explorando fibras C post-ganglionares. Es un test rápido y simple pero solo proporciona datos semicuantitativos y es poco reproducible. Se obtiene un potencial eléctrico cutáneo de larga latencia, generado por glándulas sudoríparas y registrado simultáneamente en palmas y plantas.

- Estudio **de variabilidad del intervalo RR** que valora fundamentalmente la función parasimpática de la repuesta cardíaca a través de la variabilidad del intervalo RR del electrocardiograma en respuestas a la respiración profunda, maniobra de Valsalva y ortostatismo. La función simpática es evaluada mediante de los **cambios de tensión arterial sistólica y diastólica** tras bipedestación y mantenimiento de fuerza con empuñadura mantenida respectivamente. Una combinación de ambas funciones (simpática y parasimpática) es llevada cabo mediante el protocolo de Ewing.

- **QSART (Quantitative sudomotor axon reflex)** evalúa la función sudomotora simpática colinérgica postganglionar (fibras amielínica tipo C) a partir de la determinación de un reflejo axonal, estimulando glándulas sudoríparas vía iontoforesis a través de un agente colinérgico y consecuente producción de sudor, el cual es medido a través de un higómetro.

- **TST (Thermoregulatory sweet test)**: evalúa la integridad de la función sudomotora, tanto central como periférica. Partiendo de la idea de que la máxima respuesta sudorípara es directamente proporcional a la temperatura evalúa la distribución del sudor producido en las diferentes regiones corporales.

- **CONDUCTANCIA ELECTROQUÍMICA DE LA PIEL** mediante **SUDOSCAN** cuantifica la capacidad de las glándulas sudoríparas de liberar iones de cloro en respuesta a estímulo electroquímico en palmas de las manos y plantas de los pies de forma simultánea. Es rápida, reproducible e indolora.

Otras técnicas de valoración de sistema nervioso autonómico son:

- **PUPILOMETRÍA**: cuantifica el cambio en el diámetro pupilar ante determinados estímulos lumínicos (luz infrarroja) resultado de la constricción o dilatación.
- **MICROSCOPIA CONFOCAL**: es una nueva técnica no invasiva que nos permite de forma fiable y rápida realizar una automatización cuantitativa del daño en fibras de pequeño tamaño.

PROTOCOLO PROPUESTO PARA LA DETERMINACIÓN DE NEUROPATÍA EN ENFERMEDAD DE FABRY.

En el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Virgen Macarena, para el diagnóstico de NFF, en función de las técnicas disponibles proponemos el siguiente protocolo:

- 1- **Electroneurografía** convencional: mediante la realización de los estudios de conducción. Su normalidad es requerida como criterio diagnóstico de patología de fibra fina.

Metodología: conducciones sensitivas de dos nervios sensitivos dos motores de MMII y de MMSS a través de estímulo eléctrico y registro de potencial de acción sensitivo y motor (PAS y PAMC)

- 2- Determinación del **periodo cutáneo de silencio**.

Metodología: estímulo eléctrico con electrodo de anillo con intensidad por encima de 80 mA sobre 2º dedo y registro de respuesta a nivel de M. abductor corto del pulgar del mismo miembro durante esfuerzo.

- 3- Determinación de **la respuesta simpática cutánea**.

Metodología: Estímulo eléctrico con intensidad por encima de 20 mA sobre N. mediano en la muñeca y registro simultáneo en ambas palmas de las manos y pie derecho.

- 4- **Protocolo Ewing**: para valoración de neuropatía autonómica cardíaca.

- Función parasimpática: Variabilidad del intervalo RR tras respiración profunda, maniobra de Valsalva y ortostatismo.

Metodología: paciente tumbado en ayuno, libre de fármacos de acción central, que no padezca arritmia, retinopatía proliferativa, ni enfermedad grave que afecten a la ejecución de cualquiera de los tests.

- Respuesta de la TA sistólica tras bipedestación y TA diastólica tras esfuerzo mantenido.

Cada ítem es puntuado 0 normal, 1 borderline y 2 anormal. La neuropatía autonómica cardíaca es definida como ≥ 2 test anormales.

- **Conductancia electroquímica cutánea** a través de Sudoscan. Explora pequeñas fibras C ortosimpáticas.

Metodología: Posicionamiento de ambas manos y pies sobre placa de acero. Tras el paso de una corriente electroquímica, se mide la liberación de iones de cloro por las glándulas sudoríparas, a través de iontoforesis reversa y, por tanto, la conductancia electroquímica de la piel medida en Siemens.

6 - Seguimiento cardiológico

Luis Madrona (Cardiología), María José Valle (Cardiología)

Se ha estudiado la incidencia de la EF en poblaciones seleccionadas, encontrando que en pacientes con **MCH entre el 0.5-4%, podrían tener enfermedad de Fabry**. Por otra parte, la insuficiencia renal era la causa de muerte en los pacientes con EF previo a la diálisis y se situaba en torno a los 41 años. Con la diálisis y el tratamiento con IECAS/ARA 2 la edad de fallecimiento se ha elevado a 10 años. Bases de datos internacionales como el FOS (Fabry Outcome Survey), **sugieren que la causa de muerte más frecuente es la cardiovascular (34% en los hombres y del 57% en las mujeres)**. La mayoría de los pacientes (57%) que fallecieron por causa cardiovascular habían recibido terapia de reemplazo, pero habían sido diagnosticados ya muy tarde, cuando la afectación renal y cardíaca era irreversible. Esto pone de manifiesto la importancia de un seguimiento estrecho cardiológico de estos pacientes.

La afectación cardíaca puede manifestarse de varias maneras:

- **Hipertrofia ventricular.** Los pacientes suelen ser remitidos a la consulta por hipertrofia ventricular detectada en el electrocardiograma o en el ecocardiograma. Pueden ser pacientes hipertensos o pacientes en los que se sospecha miocardiopatía hipertrófica. En pacientes jóvenes suele detectarse en el ECG intervalos PR cortos y en adultos diferentes grados de bloqueo aurículo-ventricular. No es típico de la EF objetivar en niños-jóvenes hipertrofias ventriculares severas ni bajos voltajes en los ECGs. La hipertrofia suele ser concéntrica, en ocasiones con músculos papilares prominentes y no suele ser obstructiva. Se puede detectar hipertrofia ventricular derecha en más del 30% de los casos. Algunos autores han descrito una “aparición binaria” del endocardio (identificada “como un línea blanca dentro del septo”) en los pacientes con hipertrofia ventricular debido a EF; sin embargo estudios posteriores no han confirmado esta asociación, demostrando que puede encontrarse en cualquier tipo de hipertrofia de ventrículo izquierdo. En algunos casos con afectación severa, el septo puede presentar una hipertrofia severa, muy asimétrica, porque la pared postero-basal puede estar adelgazada debido a la fibrosis. La cardiorresonancia magnética es una técnica útil en el diagnóstico. Además de detectar la hipertrofia, la utilización de gadolinio describe la presencia de realce tardío en la zona postero-lateral hasta en el 50% de los casos con engrosamiento de la pared posterior. Se desconoce por qué esta zona presenta mayor afectación. Este aspecto es particularmente importante para las mujeres, que a menudo desarrollan fibrosis miocárdica en la pared postero-lateral, a pesar de no tener hipertrofia miocárdica. Recientes investigaciones con “T1 mapping” sugieren que éste disminuye en pacientes con EF incluso antes de desarrollar hipertrofia y puede ser la primera medida no invasiva del almacenamiento de esfingolípidos en los cardiomiocitos.
- **Enfermedad valvular.** Frecuentemente se observa un engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica, con insuficiencias mitrales y aórticas ligeras que no suelen requerir ninguna intervención quirúrgica
- **Enfermedad coronaria.** Es frecuente la aparición de episodios de angina de pecho en estos pacientes, debidos normalmente a enfermedad de pequeño vaso. El examen microscópico de biopsias cardíacas revela estrechamiento luminal de las arterias

intramurales debido a hipertrofia y proliferación de células endoteliales y de músculo liso con depósitos de glicosfingolípidos

- **Arritmias y trastornos de conducción.** La fibrilación auricular puede aparecer a medida que el paciente va cumpliendo años. Las arritmias ventriculares, tipo taquicardias ventriculares no sostenidas, se presentan en relación a la hipertrofia ventricular. El depósito de glicosfingolípidos en pacientes jóvenes puede provocar una conducción acelerada y objetivarse intervalos PR cortos. En pacientes adultos, sin embargo, puede enlentecer la conducción objetivando intervalos PR alargados y diversos grados de bloqueo AV, llevando a la implantación de marcapasos hasta en el 6,3% de los pacientes (2,2% por bloqueos AV y 3,7% por disfunción sinusal)
- **Insuficiencia cardíaca y otros eventos.** Los principales eventos cardiovasculares que se producen en la EF son la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita cardíaca. En el Fabry Registry, la insuficiencia cardíaca es el evento cardiovascular más frecuente, siendo la hipertensión y la hipertrofia ventricular factores de riesgo para los mismos. La muerte súbita cardíaca puede deberse tanto a taquiarritmias como a bradiarritmias.

MANEJO CARDIOLÓGICO DEL PACIENTE FABRY

Pruebas cardiológicas a realizar en paciente con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry:

- Consulta con anamnesis + ECG de 12 derivaciones + ecocardiografía.
- En función del grado de afectación o de la repercusión cardíaca/extracardíaca, podría considerarse la realización de la resonancia magnética cardíaca.

Pruebas cardiológicas en paciente derivado con sospecha de enfermedad de Fabry:

consulta con anamnesis + ECG de 12 derivaciones + ecocardiografía + test de gota seca + analítica si no tiene reciente o sospecha de IC.

7 - Valoración de alteraciones nefrológicas

Francisco José de la Prada Álvarez (Nefrología), María Ramírez Peña (Nefrología)

SCREENING

Se recomienda el cribado de Enfermedad de Fabry en pacientes masculinos con enfermedad renal crónica (ERC) menores de 50 años en los que no exista un diagnóstico renal fiable. Recomendamos la medición de la actividad enzimática para α -Gal A como herramienta principal en los hombres, seguida de la confirmación con análisis de mutación cuando sea positivo.

Sugerimos la detección de Enfermedad de Fabry en mujeres con ERC inexplicable, independientemente de la edad, con otros síntomas potencialmente asociados con Enfermedad de Fabry. Sugerimos utilizar el análisis de mutaciones como herramienta principal para la detección en mujeres.

SEGUIMIENTO

Deben remitirse a la consulta de Enfermedades Sistémicas y Glomerulares de la UGC de Nefrología todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry y presencia de Albuminuria en el sedimento de orina o deterioro de la función renal (medida por Filtrado Glomerular estimado).

Recomendamos una evaluación basal de la afectación renal en el momento del diagnóstico. Deben determinarse:

- Urea, creatinina, FG estimado.
- Orina de 24 horas u orina aislada para medir urea, creatinina, cociente albúmina/creatinina, cociente proteínas totales/creatinina.

En caso de detectarse albuminuria la frecuencia del seguimiento debe ser:

- Cada 12 meses si ERC Estadio 1 o 2 (FG >60 ml/min/1,73m²) y/o <1 g/día de proteinuria.
- Cada 6 meses si ERC estadio 3 (FG 30-60 ml/min/1,73m²).
- Cada 3 meses si ERC estadio 4 (FG <30 ml/min/1,73m²). El seguimiento en este estadio será en la consulta de Enfermedad Renal Avanzada (ERCA)

Como la Enfermedad de Fabry puede progresar de forma subclínica, en los pacientes adolescentes y adultos, deben medirse la albúmina urinaria, ya que es uno de los primeros signos de la nefropatía de Fabry. Sugerimos evaluar la cantidad de albúmina normalizada para creatinina (cociente albúmina/creatinina) en una muestra fresca de la mañana como prueba de diagnóstico. Sugerimos medir la albúmina urinaria en lugar de la proteína total, ya que es más sensible. En el caso de pacientes con riesgo de Enfermedad de Fabry, cualquier

grado de albuminuria, aunque esté en el rango 'normal', debe considerarse sospechosa. La función renal se puede evaluar utilizando la creatinina sérica y mediante fórmulas de filtrado glomerular estimado. Incluso en ausencia de albuminuria o insuficiencia renal, todos estos parámetros deben reevaluarse al menos una vez al año en las formas clásicas para detectar la progresión de la enfermedad.

INICIO DE TRATAMIENTO DE REPOSICIÓN ENZIMÁTICO (TRE) DESDE EL PUNTO DE VISTA RENAL

Mutación clásica de Fabry

- Paciente masculino, sintomático o asintomático: La TRE debe considerarse y es apropiada en todos los pacientes a cualquier edad de presentación.
- Paciente mujer, sintomática. Proteinuria/albuminuria NO atribuible a otras causas, evidencia de insuficiencia renal (puede requerir biopsia renal)
- Paciente mujer, asintomática. Se debe considerar la TRE si hay evidencia de laboratorio, histológica o de imágenes de lesión en el riñón, definida por:
 - Disminución de la TFG (< 90 ml/min/1,73 m² ajustada para la edad > 40 años [categoría de TFG \geq G2]).
 - Albuminuria persistente > 30 mg/g [categoría de albuminuria A2 o A3]).
 - Borramiento del proceso podocitario o glomeruloesclerosis en biopsia renal.
 - Inclusiones moderadas o graves de GL-3 en una variedad de tipos de células renales.

Mutación de Fabry de inicio tardío o missense GLA VUS

- Pacientes masculinos y femeninos. Se debe considerar la TRE y es apropiada si hay pruebas de laboratorio, histológicas o de imagen de lesión en el riñón, incluso en ausencia de los síntomas típicos de Fabry. Las anormalidades deben ser atribuibles a la enfermedad de Fabry; esto puede requerir una evaluación histológica o evidencia bioquímica de la acumulación de GL-3.

En general, el desarrollo de signos o síntomas relacionados con Enfermedad de Fabry es una indicación para iniciar TRE. Para el riñón esto implica el desarrollo de ERC (es decir albuminuria patológica o disminución de la tasa de filtración glomerular), si el TRE no se ha iniciado antes por manifestaciones no renales como el dolor.

El tratamiento temprano con TRE puede ayudar a prevenir el deterioro renal progresivo en pacientes con normoalbuminuria o microalbuminuria.

Los pacientes con enfermedad de Fabry que desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) deben recibir el mismo seguimiento y atención que un paciente con ERC de diferente etiología. Como parte de esta atención de rutina, debemos tratar a los pacientes con enfermedad de Fabry que tienen hipertensión y/o proteinuria con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB).

Además, los pacientes deben recibir atención estándar para las complicaciones de la enfermedad renal crónica (ERC) y, cuando sea necesario, diálisis y/o trasplante.

En general, los enfermos de Fabry tienen peor evolución con la diálisis de mantenimiento que otros pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Además, la supervivencia es menor en los casos de Fabry con afectación renal que reciben diálisis que en los controles. Sin embargo, la supervivencia general de los pacientes que se someten a diálisis de mantenimiento es relativamente buena. No hay evidencia que apoye el uso de una modalidad de diálisis sobre la otra (es decir, hemodiálisis versus diálisis peritoneal). Los resultados a corto y largo plazo del trasplante de riñón para la enfermedad de Fabry son comparables con el trasplante para otras causas de ERC. Al igual que con otras causas de ERC, la supervivencia con trasplante es superior a la observada con diálisis. Por lo tanto, el trasplante debería ser el tratamiento de elección para la ERC debida a la enfermedad de Fabry. En general, la enfermedad renal de Fabry clínicamente significativa no recurre en el riñón trasplantado, aunque algunos receptores pueden desarrollar depósitos de Gb3 que normalmente no comprometen la función del injerto.

Enfoque de gestión estándar para la ERC:

- IECA o ARA para atacar el nivel de albuminuria < 30 mg/g de creatinina si el valor basal es de 30-300 mg/g o < 300 mg/g si el valor basal > 300 mg/g (aproximadamente equivalente a proteinuria > 500 mg/g); se debe tener mucho cuidado si el paciente tiene hipotensión basal; restricción de sal en la dieta.
- Manejo general de la ERC con respecto a la indicación de estatinas y la prevención y el manejo de la ERC-MBD de acuerdo con las directrices.
- Considerar la evaluación de los niveles de vitamina D de 25 OH y la terapia de reemplazo si es deficiente.
- Diálisis o trasplante de riñón para pacientes que entran en insuficiencia renal (el donante de vivo debe dar negativo para la enfermedad de Fabry si está emparentado).

8 - Valoración de alteraciones dermatológicas y oftalmológicas

Ana Isabel Sánchez del Campo (Dermatología) y Enrique De La Rúa (Oftalmología)

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

- Lesiones cutáneas sugestivas en pacientes con sospecha de Enfermedad de Fabry (**VER ANEXO**).
- Pacientes subsidiarios de biopsia cutánea para confirmación diagnóstica (elevación de Gb3 tisular / inclusiones lisosomales en cuerpos de cebra).
- Valoración terapéutica de lesiones cutáneas sintomáticas en pacientes diagnosticados de Enfermedad de Fabry.

La derivación de los pacientes se realizará mediante Interconsulta a Consultas Externas de Dermatología del Policlínico:

- Niños menores de 14 años: Consulta Dermatología Pediátrica (Dr. de la Torre y Dra. Sánchez del Campo)
- -Adultos: derivar mediante interconsulta a dermatología general indicando la patología que padece.

ANEXO: Lesiones cutáneas sugestivas, en paciente con sospecha de Enfermedad de Fabry:

- **Angioqueratomas** en Enfermedad Fabry:
 - Lesiones: Múltiples pápulas de color entre rojo y negro, de pocos milímetros de diámetro.
 - Distribución TÍPICA: “Zona del bañador” (zona abdomen, genitales, glúteos, muslos).
 - Edad de aparición: Entre 5-15 años de edad (Forma clásica), con aparición progresiva de lesiones.
- **Otros** síntomas asociados a Enfermedad de Fabry que apoyan el diagnóstico:
 - Manifestaciones orales: Telangiectasias y angioqueratomas en labios y mucosa oral.
 - Telangiectasias en axilas y tórax.
 - Vello corporal escaso.
 - Hipo/anhidrosis, hiperhidrosis.
 - Linfedema.
 - Dismorfia facial (labios gruesos, nariz bulbosa, cejas pobladas, lóbulos de pabellones auriculares prominentes, edema periorbitario..)

9 - Protocolo de atención otorrinolaringológica

Serafín Sánchez (Otorrinolaringología), Luisa Calero (Otorrinolaringología)

La afectación otorrinolaringológica de la enfermedad de Anderson-Fabry tiene un impacto eminentemente sobre el órgano del oído, donde aparecen una serie de síntomas que son prevalentes entre la población general pero que encuentran una mayor incidencia en este grupo de pacientes:

La **pérdida de audición** es el principal síntoma desde el punto de vista ORL. Se encuentran afectados hasta el 25 % de los pacientes, en forma de una hipoacusia de desarrollo progresivo, pero hasta el 1,6 % se presentan como una hipoacusia súbita.

La hipoacusia es de carácter neurosensorial por afectación del oído interno, presentándose de forma bilateral en la mayoría de los casos. Los umbrales auditivos suelen ser significativamente peores que en la población general en cada frecuencia, según la edad y el género. Los pacientes menores de 40 años presentan afectación sobre todo de las altas frecuencias y los mayores de 40 años presentan también afectación de las frecuencias medias y graves, coincidiendo con la evolución típica de las enfermedades del oído interno como, por ejemplo, la presbiacusia, que afecta primero a la espira basal de la cóclea produciendo una degeneración en la zona de las altas frecuencias y progresivamente va extendiéndose a la región apical dañando a la zona de frecuencias medias y graves.

Los casos de hipoacusia súbita suelen ser el resultado de estenosis y oclusiones repetidas de la microcirculación coclear que conducen a microinfartos.

La hipoacusia se presenta en la mayoría de los pacientes de forma subclínica, ocasionando una discapacidad leve-moderada. No es un aspecto letal de la enfermedad, pero puede llegar a tener un impacto negativo importante en la calidad de vida de estos individuos. La prevalencia significativa de hipoacusia subclínica en estos pacientes refuerza la necesidad de una evaluación y seguimiento desde el punto de vista otorrinolaringológico.

Los **acúfenos** son el segundo síntoma más común, en un 23 % de los afectados, de tonalidad aguda habitualmente. Suelen ser el síntoma más frecuente en la edad pediátrica. Los acúfenos pueden ser unilaterales o bilaterales, esporádicos o permanentes.

La **inestabilidad** (6,6 %) y el **vértigo** (4,1 %) suelen coexistir con los síntomas auditivos, siendo menos frecuente su presencia aislada. El vértigo se suele manifestar como crisis espontáneas de breve duración y, en muchos casos, está asociado a la pérdida auditiva que se suele presentar de forma súbita afectando a las frecuencias agudas. También puede presentarse ataxia y oscilopsia por compromiso vestibular bilateral con o sin compromiso auditivo.

No se ha encontrado asociación entre la hipertrofia ventricular cardíaca izquierda y la afectación coclear, pero sí se ha encontrado relación con altos niveles de microalbuminuria y

disminución del filtrado glomerular. También es un síntoma que se presenta más frecuentemente en pacientes con acroparestesias. Estos hallazgos podrían justificarse por la afectación de la microvascularización a nivel renal y de nervios periféricos.

PROPUESTA DE PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE PACIENTES EN LA UNIDAD DE AUDIOLOGÍA DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HUVM

La **Unidad de Audiología del Servicio de Otorrinolaringología** se configura como punto de referencia para la atención de pacientes afectados de la enfermedad de Anderson-Fabry. Se encuentra situada en el espacio de Consultas Externas de Otorrinolaringología, en la segunda planta del Policlínico.

La derivación del paciente se podrá realizar mediante una hoja de interconsulta en papel dirigida a la Unidad de Audiología del Servicio de Otorrinolaringología.

Evaluación y diagnóstico otorrinolaringológico

En niños mayores de 5 años y adultos colaboradores:

- Examen obligatorio.
 - Historia clínica orientada a síntomas auditivos y vestibulares.
 - Otoscopia.
 - Audiometría tonal liminar, incluyendo altas frecuencias.
 - Logoaudiometría.
- Examen opcional.
 - Timpanometría y reflejos estapediales.
 - Otoemisiones acústicas con productos de distorsión.
 - Videonistagmografía con test ópticos y calóricos si el paciente presenta clínica vestibular.
 - Potenciales evocados miogénicos vestibulares si el paciente presenta clínica vestibular o hipoacusia severa-profunda.

En niños menores de 5 años y adultos no colaboradores:

- Examen obligatorio
 - Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.
 - Otoemisiones acústicas con productos de distorsión.
 - Timpanometría y reflejos estapediales.

Seguimiento y tratamiento

El seguimiento otorrinolaringológico de los pacientes con enfermedad de Fabry, con o sin manifestaciones otorrinolaringológicas iniciales, se deberá realizar **cada 12 meses hasta los 18 años** de edad. Se llevará a cabo **cada 24 meses en mayores de 18 años** que no presenten progresión significativa de los síntomas. El seguimiento será más estrecho cuando los pacientes de este grupo presenten progresión de la clínica o cuando aparezcan síntomas ORL nuevos.

En cada revisión se realizará de forma general una **audiometría incluyendo las altas frecuencias y una logaudiometría**, salvo que otra manifestación clínica indique la necesidad de agregar otro tipo de estudio de los anteriormente mencionados.

En los casos en los que se diagnostique una hipoacusia que precise de ayuda auditiva el seguimiento se realizará según nuestros protocolos establecidos teniendo en cuenta la edad del individuo, la progresión de la pérdida y el tipo y adaptación al tratamiento. Dependiendo del nivel de afectación auditiva que presente cada paciente se le podrán ofrecer distintas ayudas auditivas con el fin de mejorar su calidad de vida, pudiendo optarse por **audífonos** en los casos más leves e incluso por la colocación de un **implante coclear** en casos más severos.

10 - Tratamiento sustitutivo en niños

Irene Alonso Pérez y Andrea Campo Barasoain (Neuropediatría), Vicente Merino (Farmacia)

El tratamiento de la Enfermedad de Fabry (EF; OMIM#301500) en niños debe ser multidisciplinar y continuado en el tiempo. Dado el daño multiorgánico progresivo que conlleva esta enfermedad, el tratamiento debe ser precoz desde el diagnóstico clínico y genético.

Se divide en tratamiento específico de reemplazo enzimático y tratamiento sintomático de las complicaciones clínicas.

I. TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE)

Enzimas humanas recombinante comercializadas en Europa

En 2001 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueba dos formas de terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Fabry y que están financiadas en nuestro país:

- Agalsidasa Alfa (Replagal®, Shire, Cambridge, Massachusetts). Enzima humana recombinante de alfa-galactosidasa A producida a partir de fibroblastos humanos. Está aprobada para niños y adolescentes a partir de 7 años. Se prescribe a dosis de 0,2mg/kg en perfusión intravenosa cada 14 días. La experiencia en menores de 6 años es limitada, por lo que no se recomienda en este grupo de edad. Tampoco hay información en paciente pediátricos con insuficiencia hepática y/o renal.
- Agalsidasa Beta (Fabrazyme®, Genzyme Corp.-Sanofi). Forma recombinante de alfa-galactosidasa A humana obtenida en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Su uso clínico está limitado a adolescentes y niños de 8 años o mayores. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños de 0 a 7 años. La dosis de administración es 1 mg/kg cada 2 semanas por perfusión intravenosa. Se recomienda el tratamiento previo con acetaminofén y un antihistamínico para reducir los efectos secundarios relacionados con la infusión.

Actualmente, Agalsidasa Beta es la única enzima recombinante aprobada por la FDA (Food, Drugs Administration) en Estados Unidos para el tratamiento de la EF. No obstante, los estudios realizados hasta el momento sugieren que ambas enzimas son bioquímica, estructural y funcionalmente equivalentes.

El tratamiento adyuvante con Migalastat (inhibidor de AGAL-A), está aprobado y financiado en nuestro país en niños mayores de 12 años con las mutaciones específicas recogidas en la ficha técnica del producto.

Efectos secundarios

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (7-18 años) fueron similares a la de los adultos (ver capítulo de tratamiento sustitutivo en adultos). Sin embargo, las

reacciones relacionadas con la perfusión (escalofríos, pirexia, rubefacción, cefalea, náuseas y disnea) aparecieron con mayor frecuencia en niños.

¿Cuándo tratar en niños?

Se ha demostrado ampliamente la eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Fabry. TRE disminuye los GB3 acumulados en los tejidos, plasma y orina, y mejora el dolor y los síntomas gastrointestinales, mejorando la calidad de vida. Iniciar la TRE en la infancia podría ralentizar e incluso prevenir la progresión del daño en los diferentes órganos antes de que los cambios sean irreversibles.

Según las recomendaciones consenso del grupo francés (Germain et al)⁸:

- Se debe considerar en aquellos niños y niñas sintomáticos con dolor neuropático, albuminuria patológica (mayor de 3mg/mmol), severa afectación gastrointestinal y dolor abdominal o afectación cardiaca.
- Actualmente no hay datos que apoyen iniciar tratamiento sustitutivo en niños que solo presenten angioqueratomas.
- Niños varones asintomáticos:
 - Presencia de variante patogénica GLA responsable del fenotipo clásico.
 - Historia familiar de enfermedad severa en hombres.
 - Actividad de AGAL- A indetectable en leucocitos y LysoGB3 en sangre mayor de 20nmol/l.
- No existen datos de iniciar tratamiento en mujeres asintomáticas. Según la opinión de los expertos, las mujeres heterocigotas para EF y edad mayor de 7 años con mutación en el alelo del gen GLA sí que podrían beneficiarse de la TRE, aun siendo asintomáticas.
- No se debe tratar con TRE aquellos pacientes portadores de las siguientes variantes no patogénicas del gen GLA: pLeu3Pro, pGlu66Gln, pArg118Cys, pSer126Gly, pAla143Thr y pAsp313Tyr. Estas variantes no se consideran causantes de la enfermedad.

Los pacientes deben ser monitorizados durante la infusión del tratamiento y se deben medir los títulos de anticuerpo anti-agalsidasa antes de iniciar la terapia y cada 6 meses.

Iniciar tratamiento de TRE en niños es una decisión que debe ser considerada por una comisión multidisciplinar de especialistas médicos, y siempre con el consentimiento informado de la familia. Se deben valorar los beneficios del tratamiento en función de la clínica y genética del paciente. Por otro lado, se deben considerar los posibles efectos secundarios y sobre todo el hecho de que, al ser niños, estamos ante pacientes con una larga esperanza de vida que van a requerir tratamiento intravenoso cada 2 semanas de por vida.

II. TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante o sintomático tiene como finalidad aliviar la clínica del paciente en función de las diferentes complicaciones que presente. En la forma clásica, los síntomas suelen aparecer a la edad media de 6 años en niños y 7-8 años en niñas. En las formas atípicas

o sin historia familiar conocida es común el retraso diagnóstico ya que la clínica aparece más tarde y es menos expresiva. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños incluyen el dolor neuropático, la disminución o ausencia de sudor (hipohidrosis o anhidrosis), las alteraciones corneales, las lesiones vasculares cutáneas (angioqueratomas) y las alteraciones gastrointestinales. El dolor representa el síntoma más incapacitante en niños, aunque el cansancio, ansiedad, depresión y absentismo escolar condicionan también su calidad de vida.

IIA. Tratamiento del dolor

El primer paso es reducir los trigger como son el calor o el ejercicio extremo. Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la imipramina y los antiepilépticos, se emplean con frecuencia en el tratamiento del dolor neuropático. Las crisis agudas se pueden tratar con paracetamol, ibuprofeno o tramadol, según la escala del dolor.

Dosificación y pautas de administración en niños:

- Gabapentina. Dosis inicial 5mg/kg al acostarse, segundo día 5mg/kg/12 horas, tercer día 5mg/kg/8h. Titular efecto. Dosis habitual 8-35 mg/kg/día, dividida en tres dosis.
- Amitriptilina. Dosis inicial 0,1mg/kg al acostarse, y puede aumentarse cada 2-3 semanas hasta alcanzar 0,5-2 mg/kg/día³.

IIB. Tratamiento de las complicaciones orgánicas

La proteinuria patológica puede ser tratada con Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA), o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). Cuando la albuminuria es mayor o igual de 3 mg/mmol debe ser considerada como un marcador temprano de afectación renal y por tanto debe indicarse la TRE.

Las complicaciones cardíacas en la infancia condicionan una mayor morbilidad en la edad adulta. Se recomiendan hábitos de vida saludable y prevención del síndrome metabólico.

Las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes en la edad pediátrica. La terapia de reemplazo enzimático ha demostrado mejorar estos síntomas. Adicionalmente una dieta restrictiva y con tomas frecuentes de pequeña cantidad, puede ayudar a paliar estos síntomas.

No se ha demostrado que la TRE prevenga la aparición de ictus en la edad adulta, aunque sí previene las lesiones observadas en la sustancia blanca.

El abordaje sintomático seguirá las mismas pautas que en el capítulo de adultos con las peculiaridades propias que se precisan para adaptarlas a la edad pediátrica.

IIC. Tratamiento psicológico

No podemos olvidar la ansiedad que genera, no solo al paciente sino también a la familia, el diagnóstico de una enfermedad crónica que requiere medicación intravenosa periódica de por vida. Hemos de añadir las restricciones en su estilo de vida, las numerosas visitas al hospital y el absentismo escolar. Los niños pueden presentar síntomas de ansiedad y depresión que suelen manifestarse como dolor psicósomático empeorando las manifestaciones clínicas de la

enfermedad. Por tanto, se puede valorar la derivación a salud mental para mejorar la calidad de vida a lo largo de los años de tratamiento.

11 - Tratamiento sustitutivo en adultos

José Antonio Pérez de León (Medicina Interna), Vicente Merino (Farmacia)

I. **TRATAMIENTO ADYUVANTE:**

A. **Dolor neuropático de Fabry (acroparestesia) – crónico**

. Primera elección: Carbamazepina

Dosificación: 100 mg 2 veces al día. La dosis efectiva media parece ser de 200 mg 3-4 veces al día. Dosis máxima: 1200 - 1600 mg por día.

. Segunda elección: Amitriptilina.

Dosificación: 25 mg a la hora de acostarse, si es mayor de 75 años o si el paciente es frágil, comience con 10 mg.

Si no efectivo, aumentar la dosis después de 1 semana en 10-25 mg cada 3-7 días, hasta un máximo de 150 mg. Si la dosis diaria es > 75 mg, dividir en dos dosis.

Dosis efectiva media: 75 mg, el efecto analgésico generalmente se alcanza después de 2-4 semanas de tratamiento.

. Tercera elección: si la carbamazepina no mejora el dolor, se puede probar con **gabapentina** o **pregabalina**.

- Gabapentina: comience con 900 mg o 1200 mg / día. La dosis máxima es de 3600 mg / día en dosis. Ajuste la dosis a la función renal.
- Pregabalina: comience con 50 mg 3 veces al día o 75 mg dos veces al día si se tolera. Aumentar a 300 mg / día después de 3-7 días, luego a 150 mg / día cada 3-7 días si se tolera. La dosis máxima es de 600 mg / día en dosis iguales. Ajuste la dosis a la función renal.

Se valorar derivación a unidad del dolor en casos refractarios.

B. **Dolor neuropático agudo relacionado con Fabry (acroparestesia aguda)**

El dolor neuropático agudo de Fabry puede ocurrir durante la fiebre, después del ejercicio, durante el clima caluroso o el estrés extremo.

Los episodios pueden ser difíciles de tratar. Se puede aplicar el siguiente esquema, aunque los pacientes pueden responder de manera diferente a diferentes fármacos.

- Primer escalón:

- Paracetamol 1 gramo / 8 horas

- Incrementar dosis de Carbamazepina

- Segundo escalón:

- Carbamazepina 100 mg / 8 h, con incremento de dosis si es necesario

- Oxycodona 5 mg /4-6 h.

Considerar agregar AINE para uso a corto plazo si los pacientes no tienen enfermedad renal/cardíaca de moderada a grave.

C. Albuminuria e insuficiencia renal

Todos los pacientes con hipertensión, proteinuria o albuminuria deben ser tratados con un fármaco del eje renina-angiotensina. La primera elección debe ser un IECA y la segunda sería un bloqueador del receptor AT-2 (ARA) si no se tolera lo anterior.

- El objetivo: proteinuria $<0,5$ g/24 h, y albuminuria <300 mg/24 h (o 30 mg/mmol de creatinina). Aumente la dosis de IECA si es necesario y aconseje la restricción de sal (<2400 mg de sodio o <6 gramos de ingesta de sal por día). Si se producen, como efecto secundario del tratamiento con IECA, cambie a un ARA.
- La creatinina y el potasio plasmáticos deben controlarse 1-2 semanas después del inicio o del aumento de la dosis de un IECA/ARA II en pacientes con una TFGe ≤ 60 ml/min/1.73 m².
- Suspender los IECA/ARB si el potasio aumenta significativamente y/o la creatinina aumenta en $> 25\%$. Consultar a nefrólogo si la creatinina aumenta en $> 25\%$.
- Si no se alcanza el objetivo de albuminuria/proteinuria, añada un diurético similar a tiazida de acción prolongada (p. Ej., Clortalidona o Indapamida).
- En pacientes con riesgo de alteraciones electrolíticas, controlar las concentraciones de sodio y potasio de 3 a 4 semanas después del inicio del tratamiento. Al inicio del tratamiento, valorar la necesidad de suspender el

IECA/ARA (y en la mayoría de los casos también el diurético tiazídico) en las mujeres en el momento en que desean quedar embarazadas.

Elección del inhibidor de la ECA:

No se han realizado estudios sobre el resultado de diferentes IECA en la enfermedad de Fabry. En general, se puede afirmar que los IECAs se pueden titular más fácilmente y no tienen una dosis-respuesta máxima.

Se prefieren los fármacos con una semivida prolongada (se pueden tomar una vez al día), como el **perindopril** o el **trandolapril**.

- Objetivo: proteinuria $<0,5$ g/24 h, y albuminuria <300 mg/24 h.
- Primer escalón: Restricción de sal en la dieta (<1000 mmol /día)
- Segundo escalón: IECA (Perindopril 2 mg/día inicial. Máximo 8 mg/día)
- Tercer escalón: ARAII (Ibesartán 150 mg/día. Máximo 300 mg/día)
- Cuarto escalón: Añadir diurético tiazídico (monitorizar sodio y potasio)

Suspender IECA/ARA, en caso de mujeres embarazadas o con deseo de gestación.

Derivar a Nefrología, si TFGe sea inferior a 30 ml/min/1.73m².

D. Presión arterial y estilo de vida

- Los pacientes varones con enfermedad de Fabry clásica rara vez tienen hipertensión. Si se registra un aumento de la presión arterial en la clínica ambulatoria, control por el médico de cabecera (considere la monitorización de la presión arterial de 24 horas) antes de comenzar el tratamiento. Apunte a una presión arterial normal $<140/90$ mmHg en todos los pacientes y $<130/80$ mmHg en pacientes con una TFGe por debajo de 60 ml / min / 1,73 m².
- Obesidad y ejercicio.

La reducción de peso debe considerarse debido a la afectación. La natación es un buen ejercicio para los pacientes con enfermedades clásicas con acroparestesia. Se debe fomentar el ejercicio en todos los pacientes con Fabry dada su influencia positiva sobre la función cardíaca, especialmente.

- Dejar de fumar: asesoramiento activo y repetitivo para dejar de fumar.
- Alcohol

Se recomienda valorar la ingesta de alcohol y su influencia negativa sobre la función cardíaca. Es particularmente relevante el papel del consumo de alcohol en el desencadenamiento de la fibrilación auricular.

- Excreción de sodio

El objetivo de excreción de sodio es <100 mmol/24 h. El efecto de los IECA/ARB es mayor cuando los pacientes tienen restricción de sal.

- Vacunación contra la influenza

Se recomienda la vacunación antigripal para todos los pacientes con TFGe inferior a 45 ml/min/ 1.73 m² o TFGe inferior a 60 ml/min/ 173 m² y microalbuminuria >30 mg/24 horas, para pacientes con acroparestesia grave, postrasplante renal y en pacientes con compromiso función cardíaca.

D. Medidas preventivas:

- Terapia antiplaquetaria y anticoagulante.

Todo paciente que haya sufrido un ICTUS o AIT, debe ser derivado a neurología para evaluar la mejor terapia antitrombótica. Si existe una indicación clara, el ácido acetilsalicílico puede continuarse durante el embarazo. Deberá suspenderse en el tercer trimestre hasta (después) del parto.

- Hipolipemiantes.

Se prescriben estatinas como método de prevención secundaria de todos los pacientes con ictus de forma general, aunque no hay estudios concretos sobre su beneficio en Fabry.

Respecto a la prevención primaria, el umbral de riesgo de ECV para iniciar tratamiento con hipolipemiantes, puede ser más bajo en los pacientes con enfermedad de Fabry en comparación con la población general.

II. TRATAMIENTO ESPECIFICO:

IIA. Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

Se debe considerar el inicio del tratamiento con agalsidasa alfa o beta cuando se cumplan los criterios de tratamiento. Todos los casos se deberían discutir en la comisión, para aprobación de la TRE.

En pacientes con enfermedad avanzada, pero que aún cumplen los criterios de tratamiento, existe la posibilidad de un ensayo de tratamiento de duración fija. En estos casos, se hará una definición clara de progresión de la enfermedad y, si se cumple esta definición, se interrumpirá el tratamiento.

Con todos los pacientes, la posibilidad de suspender el tratamiento, si no se produce la estabilización de la enfermedad, se discute al inicio del tratamiento.

			CRITERIOS DE INICIO DE TSE				
SIN SINTOMAS NI SIGNOS			RENAL	CARDIACO	SNC	DOLOR	GASTROINTESTINAL
HOMBRES	EF CLÁSICA	Si mayor/igual 16 años	. Micolalbuminuria	. MCH (grosor >12mm),	. Lesiones sustancia blanca	. Dolor neuropático	. Sintomas GI en < 16 años
			. Proteinuria	sin fibrosis	. AIT/ICTUS	. Dolor neuropático,	
			. I. Renal (FG 60-90)	. Arritmias	. Hipoacusia	incluso bien controlado	
			. I. Renal (FG 45-60)				
	EF NO CLÁSICA		. Microalbuminuria	. MCH (grosor >12mm),	. Lesiones sustancia blanca	. Dolor neuropático	. Sintomas GI en < 16 años
			. Proteinuria	sin fibrosis	. AIT/ICTUS	. Dolor neuropático,	
			. I. Renal (FG 60-90)	. Arritmias	. Hipoacusia	incluso bien controlado	
			. I. Renal (FG 45-60)				
MUJERES	EF CLÁSICA		. microalbuminuria	. MCH (grosor >12mm),	. Lesiones sustancia blanca	. Dolor neuropático	. Sintomas GI en < 16 años
			. proteinuria	sin fibrosis	. AIT/ICTUS	. Dolor neuropático,	
			. I. Renal (FG 60-90)	. Arritmias	. Hipoacusia	incluso bien controlado	
			. I. Renal (fg 45-60)				
	EF NO CLÁSICA		. Microalbuminuria	. MCH (grosor >12mm),	. Lesiones sustancia blanca	. Dolor neuropático	. Sintomas GI en < 16 años
			. Proteinuria	sin fibrosis	. AIT/ICTUS	. Dolor neuropático,	
			. I. Renal (FG 60-90)	. Arritmias	. Hipoacusia	incluso bien controlado	
			. I. Renal (FG 45-60)				

MCH: miocardiopatía hipertrofica. GI: gastrointestinales

- **Dosificación:**

- Fabrazyme (Beta-Algalsidasa) 1 mg/kg/14 días
- Replagal (Alfa-Agalsidasa) 0.2 mg/kg/ 14 días

Se aconseja valorar premedicación en aquellos casos que presenten o hayan presentado efectos secundarios a la infusión (fiebre, malestar general, irritación en punto de inoculación, etc), fundamentalmente con paracetamol y corticoides intravenosos (dexametasona 1 mg, metilprednisolona 20 mg).

CRITERIOS PARA SUSPENDER O NO INICIAR TSE					
CRITERIOS DE SUSPENDER TSE					Clase recomendación
			. Incumplimiento en >50% de las infusiones		I
			. Mala adherencia al tratamiento		I
			. Reacciones adversas al tratamiento		I
			. Solicitud del paciente		I
			. ERC terminal sin opción de trasplante, con I. cardiaca avanzada		IIA
			. EF avanzado con otras comorbilidades. Esperanza de vida < 1 año		IIB
			. Deterioro cognitivo severo de cualquier causa		IIB
			. Falta de respuesta durante un año del dolor neuropático a TSE		IIB
CRITERIOS DE NO INICIO TSE					
			. Enfermedad cardiaca avanzada con extensa fibrosis		I
			. ERC terminal sin opción de trasplante; con I. cardiaca avanzada		IIA
			. EF avanzado con otras comorbilidades. Esperanza de vida < 1 año		IIB
			. Deterioro cognitivo severo de cualquier causa		IIB
ERC: Enf. Renal crónica.					

II.B. Otras terapias

La terapia con chaperonas (Migalastat, Galafold®) está aprobada por la EMA y financiada en nuestro país únicamente en los casos de mutaciones susceptibles recogidas en la ficha técnica del producto.

En los próximos años estarán disponibles varias terapias nuevas para la enfermedad de Fabry (nuevas formas de TRE, inhibición del sustrato y, más adelante, terapias basadas en genes y ARN).

12 - Bibliografía

1. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan P et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1).
2. Calderón Sandubete E, Briones Pérez de la Blanca E, Alonso-Ortiz del Río C, Santamaría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M et al. Guía de práctica clínica multidisciplinar española sobre la enfermedad de Anderson-Fabry en adultos. I: Método y recomendaciones. *Revista Clínica Española*. 2019;219(4):200-207.
3. Germain D, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clinical Genetics*. 2019;96(2):107-117.
4. Ortiz A, Germain D, Desnick R, Politei J, Mauer M, Burlina A et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4):416-427.
5. Schiffmann R, Hughes D, Linthorst G, Ortiz A, Svarstad E, Warnock D et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017;91(2):284-293.
6. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(3):505-517.
7. Yazdanfard P, Effraimidis G, Madsen C, Nielsen L, Rasmussen Å, Petersen J et al. Hearing loss in fabry disease: A 16 year follow-up study of the Danish nationwide cohort. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2022;31:100841.
8. Eyermann C, Raguin T, Rohmer D, Noel E, Charpiot A. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2019;136(4):273-279.
9. Asquier-Khati A, Mauhin W, Michel G, Gendre A, Durant C, Lavigne C et al. Cochleovestibular involvement in patients with Fabry disease: data from the multicenter cohort FFABRY. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021;279(3):1639-1644.
10. Rodrigues J, Azevedo O, Sousa N, Cunha D, Mexedo A, Fonseca R. Inner ear involvement in Fabry disease: Clinical and audiometric evaluation of a large cohort of patients followed in a reference centre. *European Journal of Medical Genetics*. 2018;61(6):341-347.

11. Germain D, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Medical Genetics*. 2002;3(1).
12. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Jost C, Widmer U, Seifert B, Schulthess G et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(6):729-735.
13. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009;32(6):739-744.
14. Mitsias P, Levine S. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Annals of Neurology*. 1996;40(1):8-17.
15. Ries M, Gupta S, Moore D, Sachdev V, Quirk J, Murray G et al. Pediatric Fabry Disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):e344-e355.
16. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Fundación GETER. Medicina Clínica*. 2011;137(4):178-183.
17. Clinkard D, Amoodi H, Lin V, Chen J, Nedzelski J. Improved hearing with cochlear implantation in Fabry's disease. *Cochlear Implants International*. 2011;12(4):238-240.
18. Sestito S, Ceravolo F, Concolino D. Anderson-Fabry Disease in Children. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(33):6037-6045.
19. Holy R, Hlozkova T, Prochazkova K, Kalfert D, Hybnerova F, Ebelova D et al. Prevalence of Fabry disease in men with tinnitus and sensorineural hearing loss. *Journal of Applied Biomedicine*. 2021;19(1):57-61.
20. Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, Cebulla M, Oder D, Müntze J et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13(1).
21. Lee K. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003;13(4):305-313.
22. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0173358.
23. Protocol. Diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands. Version 6, April 2020.

24. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Biegstraaten et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:36