

Descifrando **FABRY**

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE FABRY

Adolescente con enfermedad de Fabry:
retos diagnósticos y terapéuticos

Ictus isquémico en paciente joven como debut
de la enfermedad de Fabry

Enfermedad de Fabry, variante IVS4 + IG>A,
de la agalsidasa alfa a la beta

Enfermedad de Fabry con afectación
multiorgánica en varón en programa de
hemodiálisis

Enfermedad de Fabry que hace progresar la
afectación renal: ¿importa la dosis de agalsidasa?

© 2025 Evidenze Health España, S.L.U.
Passatge Ferrer i Vidal, 5
08008 Barcelona

ISBN: 979-13-990845-9-7
Depósito legal: B 16940-2025

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a Evidenze Health España, S.L.U., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Descifrando FABRY

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE FABRY



**Adolescente con enfermedad de Fabry:
retos diagnósticos y terapéuticos**..... Pág. 6

**Dra. Patricia Correcher Medina, Dra. Mónica García Peris
y Dr. Isidro Vitoria Miñana**

Servicio de Pediatría. Unidad de Nutrición y Metabolopatías
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

**Ictus isquémico en paciente joven como debut
de la enfermedad de Fabry**..... Pág. 14

Dr. Tomás Pérez Concha

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizkaia

**Enfermedad de Fabry, variante IVS4 + IG>A,
de la agalsidasa alfa a la beta**..... Pág. 22

Dra. Haylen Marín

Servicio de Medicina Interna
Hospital San Agustín, Linares. Jaén

**Enfermedad de Fabry con afectación
multiorgánica en varón en programa de hemodiálisis**..... Pág. 28

Dra. Diana Alves Pereira

Servicio de Medicina Interna
Consulta de Enfermedades Minoritarias y Sistémicas
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

**Enfermedad de Fabry que hace progresar la afectación renal:
¿importa la dosis de agalsidasa?**..... Pág. 34

Dr. Joan Torras Ambrós

Servicio de Nefrología
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Los casos clínicos presentados en la revista reflejan experiencias clínicas de profesionales sanitarios con agalsidasa beta.



CASOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

CASO 01

VARÓN DE 14 AÑOS

Adolescente con enfermedad de Fabry: retos diagnósticos y terapéuticos



Dra. Patricia Correcher Medina

Servicio de Pediatría
Unidad de Nutrición y
Metabolopatías
Hospital Universitari i
Politécnic La Fe. Valencia



Dra. Mónica García Peris

Servicio de Pediatría
Unidad de Nutrición y
Metabolopatías
Hospital Universitari i
Politécnic La Fe. Valencia



Dr. Isidro Vitoria Miñana

Servicio de Pediatría
Unidad de Nutrición y
Metabolopatías
Hospital Universitari i
Politécnic La Fe. Valencia

Paciente derivado desde la consulta de Nefrología Pediátrica (2019). Tercer hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes perinatales de interés, con desarrollo normal y antecedentes de asma extrínseco e hipersensibilidad a ibuprofeno.

HISTORIA CLÍNICA

VARÓN 14 AÑOS

PACIENTE DERIVADO
DESDE LA CONSULTA
DE NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA (2019)

CRISIS EPILEPTICAS

En octubre de 2021
presentó crisis
epilépticas durante la
hemodiálisis

TRASPLANTE RENAL

En mayo de 2021 se
inició hemodiálisis y en
enero de 2022 recibió
un trasplante renal

ESTUDIO FAMILIAR Y GENÉTICO

Se realizó un estudio en
cascada familiar y del
árbol genealógico, en
el que se identificaron
afectas: la madre, una
tía materna y una
hermana, portadoras
de la misma mutación
en el gen GLA

Inicio de la enfermedad

La enfermedad actual comenzó a los **10 años de edad (2015)**, cuando presentó **disminución progresiva del filtrado glomerular (FG) y proteinuria significativa**. Inicialmente, se diagnosticó nefritis tubulointersticial aguda con evolución a enfermedad renal crónica (ERC) estadio III-IV, que fue tratada con corticoides e inmunosupresores. La tasa de FG estimada (TFGe) era de 25 ml/min/1,73 m².

Ante la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor, se realizó una biopsia renal, que mostró datos compatibles con enfermedad lisosomal. Posteriormente, el **estudio genético confirmó una variante patogénica c.643A>T (p.N215Y) en hemicigosis en el gen GLA, diagnosticándose enfermedad de Fabry (EF) clásica**. No refería síntomas gastrointestinales, fiebre inexplicable, hipohidrosis ni intolerancia al calor o frío, aunque sí parestesias no dolorosas en ambos pies desde los 6 años, no consideradas relevantes.

Exploración inicial y estudios diagnósticos

En la primera consulta, destacó un peso de 89 kg (percentil >97) y una talla de 166 cm (percentil 25-50). No presentaba lesiones cutáneas ni visceromegalias. La exploración neurológica fue normal.

☆ **Los estudios bioquímicos mostraron una alfa-galactosidasa A indetectable (<4,8 U/ml) y niveles elevados de Liso-Gb3 (65 ng/ml; normal <4). Estos datos confirmaron el diagnóstico de EF.**

En el estudio oftalmológico inicial, se identificaron cataratas subcapsulares posteriores bilaterales, sin evidencia de córnea *verticillata*. El estudio cardiológico mostró un ECG con ritmo sinusal normal, sin trastornos de conducción ni alteraciones de la repolarización, aunque con voltajes del ventrículo izquierdo en el límite superior. La ecocardiografía reveló hipertrofia ventricular izquierda incipiente (septo interventricular de 12 mm) con función sistólica conservada. El estudio otorrinolaringológico fue normal.

Estudio familiar y genético

Dado el **carácter hereditario de la enfermedad**, se realizó un estudio en cascada familiar y del árbol genealógico, en el que **se identificaron afectas: la madre, una tía materna y una hermana, portadoras de la misma mutación en el gen GLA**. Además, otros dos familiares (una hermana y el hijo de esta última) mostraban niveles bajos de alfa-galactosidasa A y elevados de Liso-Gb3. Este patrón fue compatible con una herencia ligada al cromosoma X, destacando en particular la alta penetrancia en mujeres en esta familia (figura 1).

Tratamiento y evolución

Tras confirmar el diagnóstico, **se inició el tratamiento con terapia de sustitución enzimática (TSE) con agalsidasa beta (1 mg/kg/cada 2 semanas), en febrero de 2021**. Dados los antecedentes alergológicos, las primeras infusiones se realizaron bajo supervisión hospitalaria, con un protocolo de escalado progresivo y premedicación. No se registraron reacciones adversas.

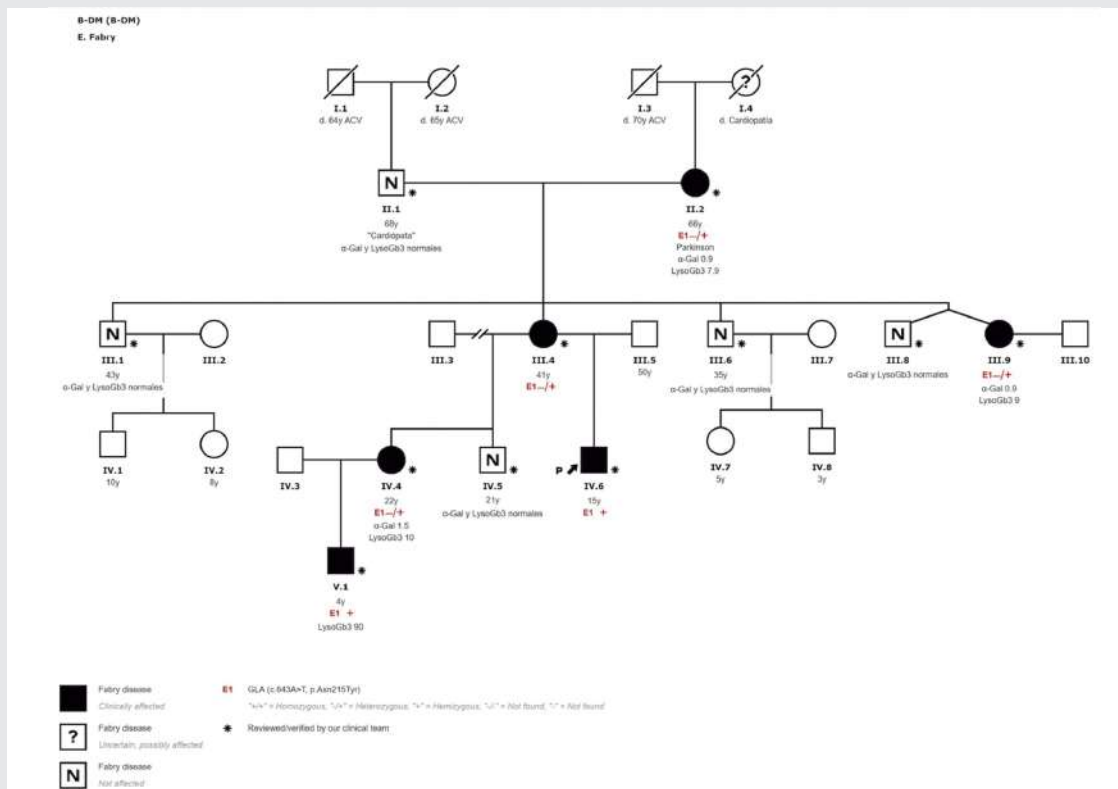


Figura 1. Árbol familiar

EVOLUCIÓN NEFROLÓGICA

A pesar del tratamiento, **la evolución renal fue desfavorable, debido a mutaciones concomitantes en NPHS1 (c.2543A>C y c.1619C>A), que contribuyeron a proteinuria grave y rápida progresión a ERC estadio V.** El gen *NPHS1* codifica la nefrina, una proteína de la barrera de filtración glomerular renal, que es un componente esencial del diafragma de hendidura interpodocitaria.

☆ **En mayo de 2021, se inició hemodiálisis y, en enero de 2022, recibió un trasplante renal de donante cadáver con buena evolución inicial.**

Sin embargo, en junio de 2023, presentó deterioro del FG asociado a rechazo mixto celular tipo 1A y humoral del injerto renal. Entonces se instauró tratamiento inmunosupresor intensivo con bolos de metilprednisolona, inmunoglobulinas y medicación inmunosupresora, con estabilización posterior de la función renal.

EVOLUCIÓN CARDÍACA

Durante el seguimiento, se mantuvo clínicamente asintomático desde el punto de vista cardiovascular. La RMN cardíaca realizada en marzo de **2021 mostró un discreto engrosamiento septal basal** sin fibrosis ni alteraciones del T1 nativo. **El péptido natriurético cerebral (proBNP) estaba discretamente elevado (405 pg/ml).** Estudios posteriores (Holter, ECG 2022, 2023) no mostraron arritmias ni trastornos de conducción cardíaca.

La ecocardiografía (2023) evidenció hipertrofia septal leve (tabique interventricular [TIV] 13,6 mm), con función sistólica y diastólica conservadas.

AFECCIÓN NEUROLÓGICA

☆ **En octubre de 2021, presentó crisis epilépticas durante la hemodiálisis.**

El video-EEG mostró actividad epileptiforme intercristica generalizada. La RMN cerebral fue normal. Se inició tratamiento con levetiracetam, posteriormente sustituido por brivaracetam debido al deterioro de la función renal. **Desde julio de 2022, permanece libre de crisis bajo tratamiento combinado (brivaracetam, perampanel).**

EVOLUCIÓN OFTALMOLÓGICA

La agudeza visual se mantuvo conservada, sin córnea verticillata; las cataratas subcapsulares permanecieron estables.

Calidad de vida y alternativas terapéuticas

A pesar de una evolución general controlada, la necesidad de acudir cada 15 días al hospital de día para la TSE supuso una limitación importante en su calidad de vida. Por ello, en agosto de 2022, se valoró la transición a tratamiento con chaperona oral (migalastat), dado que la mutación p.N215Y es susceptible de respuesta¹ y su madre, portadora de la misma variante, había mostrado buena evolución.

Tras 16 meses con migalastat, los niveles de actividad enzimática volvieron a descender y la Liso-Gb3 aumentó hasta valores de 80-100 ng/ml. La progresión clínica (renal,

cardíaca) y el ictus isquémico lacunar de su madre (portadora de la misma mutación y en tratamiento con migalastat) llevaron a reconsiderar el enfoque terapéutico.

De forma consensuada, **se decidió reiniciar la TSE en febrero de 2024**, con buena tolerancia y estabilidad clínica desde entonces (**figura 2**).



Figura 2. Evolución de biomarcadores

Discusión

☆ **La EF es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen *GLA*, que conduce a una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A.**

Esta alteración enzimática provoca la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos, como la globotriaosilceramida (Gb3) y su forma deacetilada (Liso-Gb3), en múltiples tipos celulares. **Esta acumulación desencadena una serie de manifestaciones patológicas que culminan en inflamación, muerte celular y daño progresivo de órganos vitales, como los riñones, el corazón y el sistema nervioso².**

En la edad pediátrica y en la adolescencia, el fenotipo clásico de la enfermedad suele manifestarse con síntomas tempranos, como acroparestesias, hipohidrosis, intolerancia al calor, molestias gastrointestinales inespecíficas, fatiga crónica y angioqueratomas. Sin embargo, la amplia variabilidad fenotípica y la inespecificidad de los síntomas en etapas iniciales hacen del **diagnóstico precoz un desafío³**. En el caso expuesto, el diagnóstico se realizó en el contexto de una nefropatía crónica progresiva, sin la presencia evidente de signos clásicos, como hipohidrosis, angioqueratomas o dolor neuropático intenso, lo que refleja esta dificultad para identificar precozmente la enfermedad en determinados pacientes⁴.

Los síntomas iniciales más comunes en adolescentes, como las parestesias, la fatiga o los trastornos gastrointestinales, suelen ser sutiles, fluctuantes e inespecíficos, con frecuencia atribuidos a condiciones más prevalentes en la infancia y adolescencia.

Esta inespecificidad sintomática contribuye al retraso diagnóstico, como se evidenció en este paciente, cuya EF no fue identificada hasta los 10 años, a pesar de presentar desde la infancia manifestaciones compatibles con neuropatía de fibra fina. Este retraso tiene consecuencias clínicas relevantes, dado que el daño multiorgánico, especialmente renal, cardíaco y neurológico, puede progresar subclínicamente desde edades tempranas⁵.

☆ **El caso también subraya el valor fundamental del cribado familiar y el estudio genético en cascada como herramientas diagnósticas clave.**

En este paciente, **la identificación de una mutación patogénica en el gen *GLA* permitió no solo confirmar el diagnóstico, sino también detectar a varios familiares afectados, algunos asintomáticos, con alteraciones enzimáticas y biomarcadores compatibles**. Este hallazgo refuerza la importancia de realizar un estudio genético sistemático ante un caso índice, particularmente en enfermedades hereditarias ligadas al cromosoma X, como la EF, donde la alta penetrancia en mujeres, como se observa en esta familia, puede pasar desapercibida sin un análisis exhaustivo⁶.

En cuanto al abordaje terapéutico, el inicio precoz de la **TSE** se ha asociado con una mejor evolución clínica, al ralentizar la progresión del daño tisular y preservar la función orgánica⁷. Sin embargo, en adolescentes, la TSE presenta retos específicos: la administración intravenosa quincenal, la necesidad de asistencia regular al hospital y los posibles efectos adversos pueden afectar la adherencia al tratamiento, especialmente en una etapa vital caracterizada por una mayor necesidad de autonomía y una menor percepción del riesgo a largo plazo. En este caso, aunque el paciente toleró bien la

TSE, se documentó progresión a enfermedad renal terminal a pesar del tratamiento, probablemente influida por una asociación genética nefropática adicional (mutaciones en *NPHS1*), lo que refleja la complejidad de los factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad.

Asimismo, la transición a una alternativa oral con chaperona farmacológica (migalastat), posible por tratarse de una mutación susceptible, supuso un intento de mejorar la adherencia y la calidad de vida. No obstante, su uso evidenció una respuesta subóptima, tanto enzimática como clínica, lo que llevó a la reintroducción de la TSE. Esto reforzó la necesidad de un seguimiento estrecho de la eficacia terapéutica mediante biomarcadores y evolución clínica, así como de una valoración individualizada en función del contexto genético y clínico de cada paciente⁸.

☆ **Este caso destaca también la importancia de un abordaje multidisciplinar y longitudinal, donde la colaboración entre nefrología, cardiología, neurología, genética, farmacia y pediatría es esencial para la toma de decisiones terapéuticas complejas.**

El paciente presentó afectación neurológica (epilepsia), cardíaca incipiente e incluso complicaciones postrasplante, lo que ilustra la naturaleza sistémica de la enfermedad y la necesidad de un enfoque integral⁹.



Conclusión

Este caso pone de manifiesto las dificultades inherentes al diagnóstico precoz de la EF en adolescentes, donde los síntomas pueden estar ausentes o ser atribuidos erróneamente a otras causas. El estudio familiar, la identificación de variantes genéticas patogénicas, el uso racional de terapias específicas y la monitorización continua de la respuesta al tratamiento son pilares esenciales para mejorar el pronóstico de estos pacientes. A su vez, se enfatiza la importancia de estrategias que fomenten la adherencia al tratamiento en esta etapa vulnerable del desarrollo, priorizando siempre un abordaje centrado en el paciente y su entorno familiar.



Bibliografía

1. Ficha técnica de Galafold. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158587/anx_158587_es.pdf
2. Ellaway, C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr.* 2016;5:37-42.
3. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med.* 2015;17:323-30.
4. Sestito S, Falvo F, Sallemi A, Petrisano M, Scuderi MG, Tarsitano F, et al. Renal involvement in paediatric Fabry disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019;33:59-63.
5. Ellaway C. Diagnostic dilemma and delay in Fabry disease: insights from a case series of young female patients. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:369-72.
6. Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarescu G, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9:e1666.
7. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019;126:212-23.
8. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79:543-54.
9. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123:416-27.



CASO 02

VARÓN DE 26 AÑOS

Ictus isquémico en paciente joven como debut de la enfermedad de Fabry



Dr. Tomás Pérez Concha

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Cruces
Barakaldo. Bizkaia

Varón de 26 años que ingresa en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Cruces (Bizkaia) por ictus del territorio vertebrobasilar, trasladado desde la Unidad de Cuidados Intensivos.

HISTORIA CLÍNICA

VARÓN 26 AÑOS

VALORADO EN LA INFANCIA
POR NEUROPEDIATRÍA
POR TRASTORNO DEL
APRENDIZAJE, SIN
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

HÁBITOS TÓXICOS

Fumador de 10
cigarrillos al día

ICTUS ISQUÉMICO

Lesión bulbar izquierda
compatible con un
ictus isquémico agudo
en el territorio de la
arteria cerebelosa
posteroinferior
izquierda

AFECTACIÓN VASCULAR CEREBRAL,
RENAL, DERMATOLÓGICA, DEL SISTEMA
NERVIOSO Y TAMBIÉN LA MUTACIÓN
PATOGENÉTICA

Ingreso en Urgencias y en la Unidad de Cuidados Intensivos

Al ingresar en Urgencias, se recoge en los antecedentes personales ser fumador de 10 cigarrillos al día y haber sido valorado en la infancia por Neuropediatría por trastorno del aprendizaje, sin diagnóstico etiológico, tras la realización de una electroencefalografía y un examen de cariotipo.

☆ La clínica neurológica se inició cuatro días antes del ingreso, con cefalea acompañada de sensación de mareo y vómitos.

Consulta en el Servicio de Urgencias por dichos síntomas al tercer día, **describiendo la cefalea como un dolor de localización occipital izquierda y en hemicara izquierda continuo y de intensidad fuerte**, siendo dado de alta con

analgesia. De forma progresiva, comienza con **inestabilidad de la marcha y lateralización hacia la izquierda, adormecimiento de hemicuerpo derecho, visión doble y disfagia**, por lo que acude de nuevo a Urgencias en las 12 horas siguientes.

Se le realiza una tomografía computarizada (TC) craneal en Urgencias, que fue descrita como normal. Ante la evolución progresiva de los síntomas, con reactantes de fase aguda elevados y en ausencia de rigidez de nuca y fiebre, se le practica una punción lumbar que resultó traumática, pero, ante la sospecha de romboencefalitis, se inicia tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro.

Los cultivos de líquido cefalorraquídeo posteriores fueron negativos. Se le hace una resonancia magnética (RM) a las 48 horas del ingreso, donde se observó una **lesión bulbar izquierda compatible con un ictus isquémico agudo en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior izquierda (figura 1, izquierda)**. Entonces se le retira el tratamiento antibiótico e ingresa con antiagregación en la Unidad de Ictus.

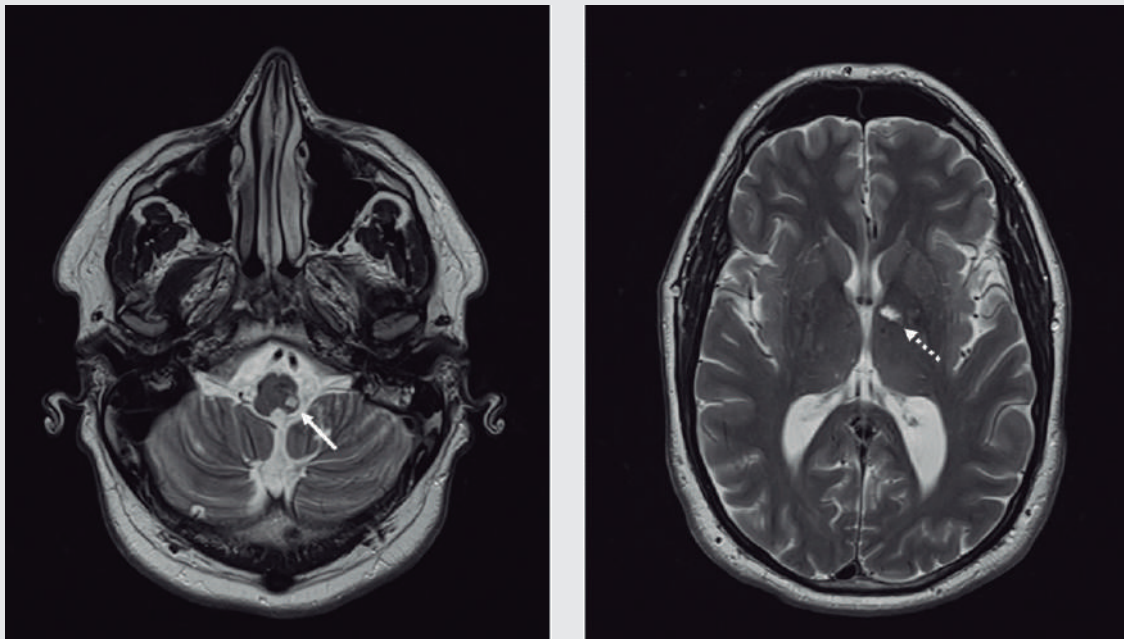


Figura 1. Imagen de resonancia cerebral (secuencia T2). Izquierda: lesión isquémica bulbar lateral izquierda (flecha continua). Derecha: lesión talámica izquierda (flecha discontinua)

Ingreso en la Unidad de Ictus y planta de Neurología

Al ingresar en la Unidad de Ictus, la **exploración neurológica** era compatible con una lesión bulbar posterolateral izquierda (**síndrome de Wallenberg incompleto**): nistagmo horizontal y vertical en todas las posiciones de la mirada; hipoestesia en hemicara izquierda e hipoestesia en hemicuerpo derecho (trastorno sensitivo cruzado); ausencia de dismetría en las extremidades, y leve inestabilidad en sedestación y en bipedestación.

☆ En la exploración física, presentaba lesiones cutáneas en el escroto sugestivas de angioqueratomas, de las que se realizó biopsia.

Al interrogarlo sobre los antecedentes personales, refiere que consultó por estas lesiones en el escroto meses antes al dermatólogo y fueron etiquetadas de sudamina. En la anamnesis dirigida, comenta sufrir **alteraciones sensitivas de tipo hormigueo distales en las extremidades superiores e inferiores**, pero dice que no le había dado importancia «porque le ocurren también a mi madre». Explica que **no suele hacer ejercicio porque se cansa con facilidad**. No menciona otros síntomas.

En el interrogatorio sobre los antecedentes familiares, la madre refiere alteraciones sensitivas de tipo hormigueo distales en las extremidades superiores e inferiores «desde siempre». Fue intervenida de síndrome de túnel carpiano derecho y está pendiente de intervención en la otra mano. Nota también sensación de fatiga continua y está en tratamiento por hipertensión arterial. Tiene un hermano que se encuentra asintomático y un tío materno con fatiga crónica. La abuela materna está diagnosticada de enfermedad cerebrovascular y de enfermedad de Parkinson de más de 20 años de evolución.

Exploraciones complementarias

En la analítica de sangre, destacan una urea de 58 mg/dl (10-50) y creatinina de 1,23 mg/dl (0,1-1,3). En la orina, presenta una creatinina de 61 mg/dl (90-300), microalbuminuria 66,4 mg/dl, microalbúmina-creatinina (cociente) 1089 (0-30). En el electrocardiograma, se observa un ritmo sinusal sin alteraciones patológicas. En el **ecocardiograma**, no se detectan alteraciones patológicas ni datos de foramen oval permeable. Se solicita un **Holter ECG** de 24 horas que detecta un **bloqueo auriculoventricular (BAV) I y II nocturno con una pausa significativa nocturna**.

☆ Se completa el estudio con una arteriografía cerebral, un Doppler transcraneal con inyección de burbujas y una TC de cuerpo entero que no detecta anomalías.

Ante la presencia de un **ictus isquémico**, **las lesiones en el escroto sugestivas de angioqueratomas** (que se confirmaron con la biopsia) **y las alteraciones cardiológicas y renales**, se solicita un estudio de alfa-galactosidasa en gotas de sangre seca recogidas en papel de filtro (gota seca).

Una vez valorado también por Nefrología y Cardiología se recomienda el seguimiento en Consultas Externas.

Seguimiento en Consultas Externas

El estudio de alfa-galactosidasa en gota seca se encuentra por debajo de los valores normales: 1,98 Qmol/h/l (2,1-13,6). Se solicita un estudio del gen *GLA* que muestra una mutación c.125T>A/alteración de la proteína p.Met42Lys, que se considera patogénica.

☆ **Ante la clínica del paciente con afectación vascular cerebral, renal, dermatológica, del sistema nervioso y también la mutación patogénica, se diagnostica de enfermedad de Fabry fenotipo clásico.**

Se solicita autorización para inicio de tratamiento con agalsidasa beta, a dosis de 1 mg/kg de peso cada 14 días. El tratamiento empieza 6 meses después del ingreso en Neurología con buena tolerancia.

A los 11 meses del ictus isquémico, comienza con episodios de «mareo», que refiere como empeoramiento de síntomas previos, no claramente definidos como inestabilidad ni vertiginosos de aparición esporádica. Se repite el Holter ECG, donde se informa de alternancia de ritmo sinusal con **BAV de primer grado** de predominio nocturno, **episodios de BAV de segundo grado tipo 2** sin pausas significativas y **varios episodios de BAV de alto grado** (dos P bloqueadas), que condicionan pausas significativas tanto diurnas como nocturnas (de 3,6, 4,2 y 3,6 segundos), sin escape ventricular ni episodios de BAV de tercer grado (**figura 2**).

☆ **Con estos hallazgos se consulta con Cardiología, donde se indica la colocación de un marcapasos de doble cámara DDD.**

Se realiza un examen del sistema nervioso autónomo mediante monitorización continua de la tensión arterial y frecuencia cardíaca con el Task Force Monitor. El estudio mediante

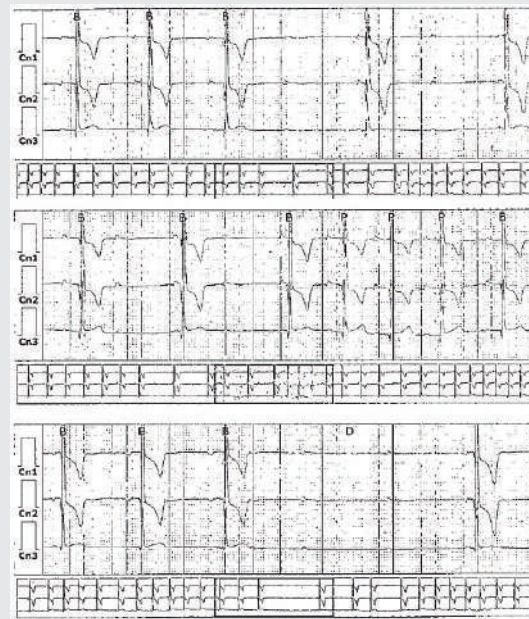


Figura 2. Registro Holter ECG. BAV de segundo grado avanzado

la respiración profunda (parasimpático), maniobra de Valsalva (simpático fase IIb), tilt test (simpático) y sudoración (simpático colinérgico) fue normal (**figura 3**).

Se ha hecho un seguimiento del paciente durante 9 años desde el debut de la enfermedad. Se le ha realizado una resonancia cerebral de forma periódica, donde se ha detectado una lesión isquémica talámica izquierda que no causó síntomas (**figura 1, derecha**).

En los controles cardiológicos con ecocardiograma transtorácico se ha observado un grosor del septo de 1,19 cm. La función renal se ha deteriorado desde la analítica previa al tratamiento (creatinina 1,53, filtrado glomerular 61) a la última (creatinina 1,89 y filtrado glomerular 45).

En el estudio familiar, la madre compartía la misma mutación que el hijo y presentaba lesiones isquémicas cerebrales periventriculares de pequeño vaso sin afectación cardíaca, confirmada por ecocardiograma y por Holter ECG, y sin afectación renal. El hermano y tío del paciente fueron negativos para la mutación. La abuela del paciente rehusó acudir a consulta.

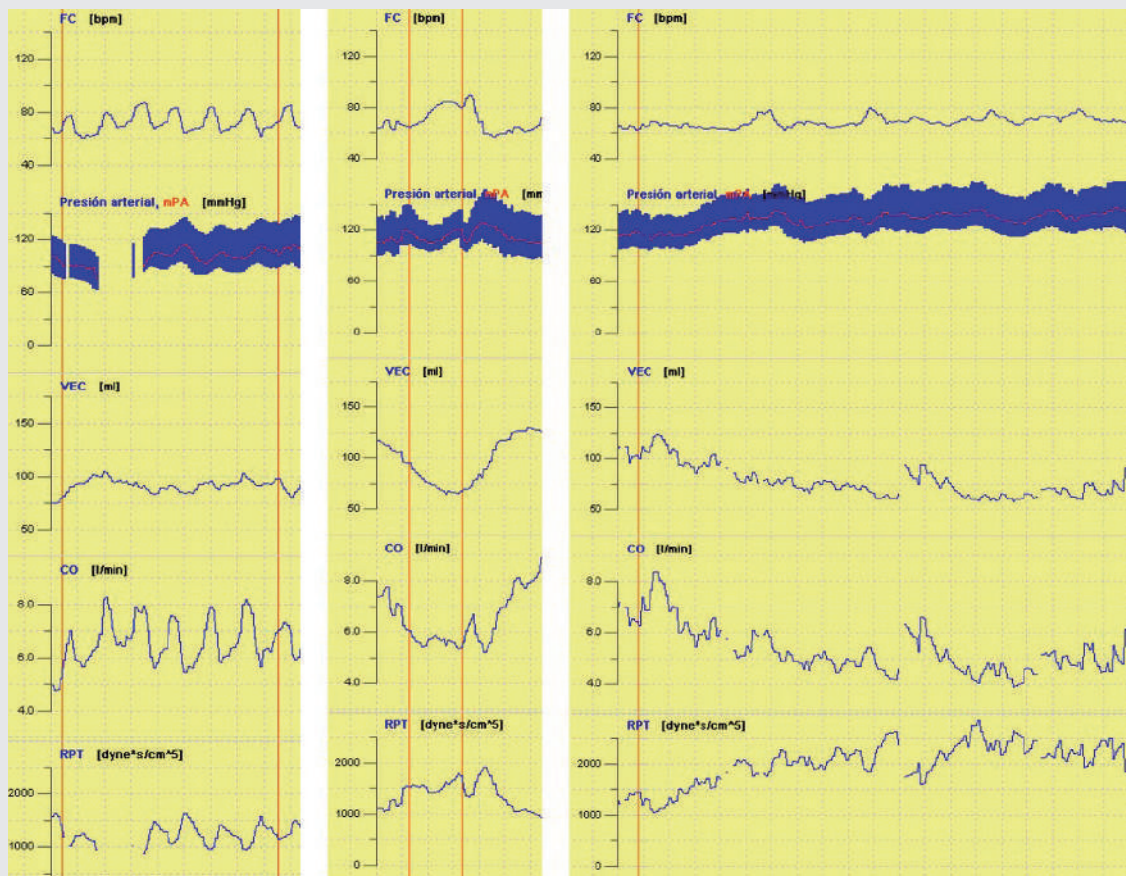


Figura 3. Estudio del sistema nervioso autónomo. Izquierda: registro de la respiración profunda (parasimpático). Centro: registro de la maniobra de Valsalva (fase IIb simpático). Derecha: tilt test sin datos de hipotensión ortostática (simpático)

Reflexiones sobre el caso

La enfermedad de Fabry está ligada al cromosoma X por mutaciones en el gen GLA que codifica la enzima alfa-galactosidasa¹.

En la forma clásica, como en este caso, los pacientes presentan síntomas en la primera y segunda década de la vida que afectan fundamentalmente al sistema nervioso periférico, siendo los más característicos las acroparestias distales por afectación de fibra fina asociadas a las crisis de dolor (crisis de Fabry)². Otros síntomas son la intolerancia al ejercicio, alteraciones de la sudoración o molestias gastrointestinales.

Es habitual que los síntomas iniciales sean atribuidos a otras patologías o queden sin

diagnóstico con el retraso que conlleva, como en este caso. A partir de la segunda y tercera década de la vida comienzan las manifestaciones clínicas de la afectación vascular cerebral, la cardiológica y la renal³.

La afectación vascular cerebral se puede presentar como enfermedad vascular cerebral aguda (aproximadamente un 85 % son ictus isquémicos y un 15 % hemorrágicos), ser un hallazgo casual en el caso de lesiones de sustancia blanca (sobre todo en pacientes por debajo de los 50 años sin factores de riesgo clásico) o en el caso del denominado «signo del pulvinar» (hiperintensidad en secuencias T1 de resonancia cerebral); también se puede manifestar con la presencia

de microhemorragias en secuencias de susceptibilidad magnética en resonancia o dolicoectasia basilar en angioTC o angioRM^{4,5}.

★ **La enfermedad vascular cerebral aguda es la primera manifestación de afectación grave en el 71 % de los varones y el 77 % de las mujeres.**

En los casos de pacientes jóvenes sin factores de riesgo, debe obligar a la búsqueda de lesión de otro órgano y descartar enfermedad de Fabry mediante el estudio en gota seca y estudio del gen *GLA*⁶.

En este caso, el ictus isquémico agudo fue la manifestación inicial, detectando en el estudio dirigido la afectación renal y las lesiones en la piel.

El estudio inicial de la alfa-galactosidasa mediante gota seca detecta niveles bajos e incluso indetectables en varones con la forma clásica, lo que debe llevar al estudio del gen *GLA*.

El seguimiento se ha llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, con revisiones periódicas y siguiendo recomendaciones⁷.



Conclusión

- La enfermedad vascular cerebral aguda es la primera manifestación de afectación grave en el 71 % de los varones y el 77 % de las mujeres.
- En ictus en pacientes jóvenes se debe realizar una búsqueda de afectación renal o cardiológica subclínica, un interrogatorio de los síntomas iniciales sugestivos de enfermedad de Fabry que puedan haber pasado desapercibidos y una inspección de la piel en busca de angioqueratomas.
- El seguimiento de los pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinar.



Bibliografía

1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010 Nov 22;5:30.
2. Brooks JBB, Fragoso YD. Neurological manifestations in Fabry disease. Neurosciences. 2016;3:228-31.
3. Schiffmann R. Fabry disease. Handb Clin Neurol. 2015;132:231-48.
4. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. Lancet Neurol. 2006 Sep;5(9):791-5.
5. Burlina A, Politei J. The Central Nervous System Involvement in Fabry Disease: A Review. J Inborn Errors Metab Screen. 2016;4:1-7.
6. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. Stroke. 2015 Jan;46(1):302-13.
7. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36.



CASO 03

MUJER DE 62 AÑOS

Enfermedad de Fabry, variante IVS4 + IG>A, de la agalsidasa alfa a la beta



Dra. Haylen Marín

Servicio de Medicina Interna
Hospital San Agustín
Linares. Jaén

Paciente de 62 años, procedente de Linares (Jaén), donde trabajaba como sanitaria en el hospital local. Aunque su vida parecía transcurrir de manera tranquila y sin mayores sobresaltos, llevaba consigo una historia de enfermedad genética que nunca la abandonaba: la enfermedad de Fabry.

HISTORIA CLÍNICA

MUJER 62 AÑOS

ANTECEDENTES FAMILIARES

Enfermedad genética: la enfermedad de Fabry



HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y LA FIBROSIS MIOCÁRDICA

Hipertrofia miocárdica generalizada y alteraciones en la función cardíaca.

Patrón de llenado mitral anómalo, típico de la fibrilación auricular, trastorno del ritmo con el que comenzó en el 2022

CAMBIO TRATAMIENTO

Cambio de tratamiento a agalsidasa beta, a razón de 1mg/kg de peso y a intervalos quincenales.

Buena respuesta al cambio de medicación, y pese al tiempo con infusión previa, no se ha desarrollado ningún tipo de inmunidad cruzada, aunque sí destaca el estado proinflamatorio general de estos pacientes



☆ **En el 2009, fue identificada como portadora de una mutación en el gen GLA, variante IVS4 + IG>A.**

Dicha variante, hasta el momento de su diagnóstico, no se le había filiado como patogénica. Sin embargo, dada la presentación clásica del paciente índice (hermano), se realizó un estudio de su árbol genealógico, identificándose a la madre y a tres de sus hermanos (cada uno con manifestaciones graves: uno falleció por insuficiencia cardíaca, otro necesitó trasplante de riñón y corazón, y otro trasplante renal), además de a una hermana.

En esa época, se creía que las mujeres eran únicamente portadoras de la enfermedad, pero, **en 2021, un episodio de dolor torácico inespecífico permitió caracterizar la afectación cardíaca y renal de la paciente, demostrándose patogenicidad de la variante en todos los miembros familiares.** En los años posteriores, experimentó cambios significativos.

☆ **La resonancia magnética cardiovascular reveló un aumento en el grosor de las paredes del corazón, típico de la enfermedad de Fabry.**

A pesar de la hipertrofia miocárdica generalizada y las alteraciones en la función cardíaca, su fracción de eyección se mantenía dentro de lo normal. La ecocardiografía, sin embargo, mostró un patrón de llenado mitral anómalo, típico de la fibrilación auricular, trastorno del ritmo con el que comenzó en el 2022 (figura 1).

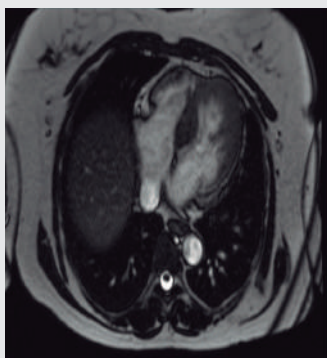
En vista de la clara clínica de enfermedad de Fabry, y con una determinación genética común en todos los miembros afectados, se decidió el inicio de medicación con agalsidasa alfa, a razón de 0,2 mg/kg. **Sus riñones también mostraban signos de daño, aunque la función renal aún era normal**, y los análisis de orina revelaban un aumento moderado de albuminuria y proteinuria, indicadores de que los filtros renales estaban comenzando a deteriorarse.

En 2023, la fibrilación auricular pasó de ser episódica a persistente. Aunque el tratamiento con bisoprolol y apixabán mantenía los síntomas bajo control, continuaba con claros síntomas de progresión de la enfermedad que comenzó a reflejarse en las pruebas. El péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) mostró un aumento progresivo, lo que sugería un incremento de las presiones en el ventrículo izquierdo. **Si bien la función cardíaca se mantenía estable, la presencia de fibrilación auricular y los cambios en los marcadores de daño miocárdico indicaban evidentes signos de distrés cardiovascular** que se sumaban a los del ámbito renal, donde la progresión de la enfermedad era más notoria.

☆ **A medida que pasaban los años, la albuminuria y la proteinuria aumentaban, lo que reflejaba un daño continuo en los riñones.**

Para el 2023, la excreción de proteína en orina alcanzó niveles preocupantes, aunque aún no se observaba un deterioro de la función renal, con los niveles de creatinina y filtrado glomerular dentro de los límites normales (figura 2).

2021



Representación 2024

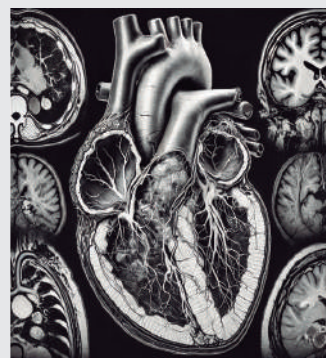
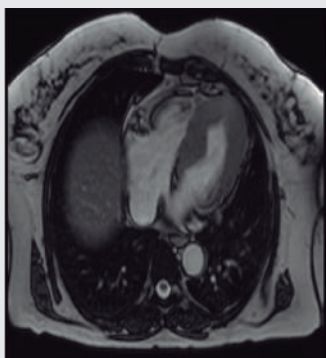


Figura 1. Énfasis en hallazgos como la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis miocárdica

A pesar de los avances en su tratamiento, que incluía terapia de sustitución enzimática con agalsidasa alfa cada 15 días, y aunque su situación clínica se mantenía estable, **los cambios en los parámetros analíticos y la progresión de la fibrilación auricular indicaban que su enfermedad estaba progresando.**

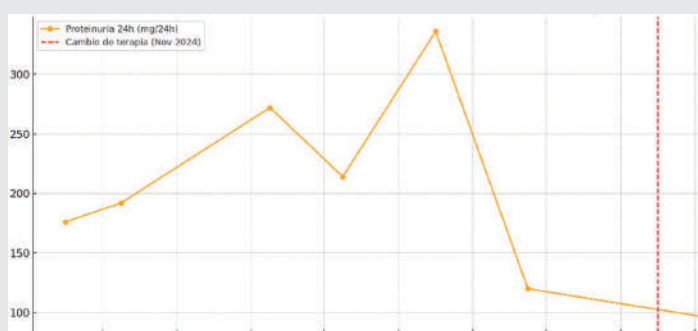
La resonancia magnética de enero de 2024 (figura 1) mostró un deterioro importante en la deformación, un indicio de **que la función del corazón estaba comenzando a verse afectada** más allá de lo que sugerían los resultados de la fracción de eyección.

Considerando todo ello y posteriormente a la determinación de anticuerpos contra el fármaco (negativos en el caso de la paciente),

se decidió el cambio de tratamiento a agalsidasa beta, a razón de 1 mg/kg de peso y a intervalos quincenales.

Esta pauta se ha mantenido hasta la actualidad, tras lo cual se puede apreciar una disminución progresiva de los valores de péptido natriurético, así como mejora de los valores medios de troponinas y proteinuria.

En aparente buena respuesta al cambio de medicación, y pese al tiempo con infusión previa, no se ha desarrollado ningún tipo de inmunidad cruzada, aunque sí destaca el estado proinflamatorio general de estos pacientes (figura 2).



Niveles de proteinuria, respecto a su diagnóstico, con un aumento progresivo y sostenido en el tiempo desde que se estableció patogenicidad.

Fluctuaciones con tendencia al aumento de los niveles de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), desde su inicio como cardiopatía relacionada con Fabry.



Variaciones en el filtrado glomerular desde su diagnóstico, incluyendo el cambio de la terapia.

Figura 2. Evolución en el tiempo de los parámetros de seguimiento bioquímico

Discusión

☆ **La enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X que afecta a múltiples órganos, siendo especialmente relevante su impacto en el sistema cardiovascular, renal y nervioso.**

Clásicamente, se ha asociado una peor evolución en el hombre, pero, en la actualidad, se sabe que las mujeres pueden tener un curso igual de tórpido, según su tipo de variante y carga genética¹.

La agalsidasa alfa y la agalsidasa beta son los tratamientos de terapia de sustitución enzimática utilizados para abordar la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) en los tejidos. Aunque ambos fármacos tienen una eficacia comparable en estabilizar la progresión de la enfermedad, existen diferencias en cuanto a dosificación y beneficios, lo cual puede ser útil definir en el momento de decidir un cambio farmacológico oportuno¹.

☆ **La agalsidasa beta, administrada en una dosis más alta (1 mg/kg cada 2 semanas frente a 0,2 mg/kg para agalsidasa alfa), ha mostrado una mayor reducción de depósitos renales de Gb3 y un potencial para retrasar episodios renales, cardíacos o cerebrovasculares^{1,2}.**

Sin embargo, estas diferencias no siempre son estadísticamente significativas en todos los estudios comparativos. Ambos tratamientos estabilizan la función renal y cardiovascular en la mayoría de casos. Los episodios adversos relacionados con la infusión son comunes en ambas terapias, pero suelen ser manejables. No se han comunicado diferencias significativas en cuanto a la tolerancia al cambiar de agalsidasa alfa a beta³, tal como se demuestra en el caso analizado, donde la paciente no ha desarrollado ningún tipo de reacción adversa tras el cambio de la terapia enzimática.

En cohortes estudiadas, **la agalsidasa beta ha demostrado mantener o mejorar** parámetros como **la tasa de filtración glomerular** estimada (eGFR) y **la reducción de proteína en orina** tras el cambio, aunque estos efectos dependen del estado inicial del paciente y del tiempo de seguimiento poscambio⁴. Este es uno de los parámetros precoces que se modifican y que, por tanto, puede resultar útil como criterio a la hora de decidir un cambio farmacológico.

Algunos estudios han documentado que pacientes tratados con agalsidasa beta mostraron tras el cambio estabilización de síntomas neurológicos y una ligera mejora en la calidad de vida medida por escalas estandarizadas como el Cuestionario de Salud SF-36¹.

El cambio de terapia debe realizarse con un monitoreo adecuado para evaluar la función renal, los parámetros cardiovasculares y el bienestar general del paciente. La elección o el cambio pueden estar influenciados por la respuesta clínica del paciente, así como por la disponibilidad y tolerancia de este. Así pues, la recomendación primaria en este caso es la individualización del paciente y analizar no solo el deterioro clínico, el cual puede ser tardío, sino evaluar los marcadores bioquímicos como elementos precoces de avance de la enfermedad.



Conclusión

- Este caso ejemplifica la necesidad de abandonar la visión obsoleta de la mujer como simple portadora de la enfermedad de Fabry. A pesar de años de terapia con agalsidasa alfa, solo el cambio oportuno a agalsidasa beta logró frenar la progresión subclínica y mejorar los biomarcadores clave.
- Se destaca la importancia de monitorizar no solo la clínica, sino también los parámetros bioquímicos como señales de alerta precoz. La individualización del tratamiento se confirma como el pilar para optimizar los resultados en la enfermedad de Fabry: llegar tarde no es una opción, ajustar a tiempo puede marcar la diferencia.



Bibliografía

1. Shima H, Tsukimura T, Shiga T, Togawa T, Sakuraba H, Doi T, et al Effects of switching from agalsidase- α to agalsidase- β on biomarkers, renal and cardiac parameters, and disease severity in Fabry disease forming neutralizing antidrug antibodies: a case report. CEN Case Rep. 2024 Aug;13(4):290-6. doi: 10.1007/s13730-023-00843-1. Epub 2023 Dec 22.
2. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):77-86.doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148. Epub 2006 Dec 18.
3. Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urtiaga L, Urdaneta B, Cano 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. English.
4. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. JIMD Rep. 2016;25:95-106. doi: 10.1007/8904_2015_483. Epub 2015 Aug 25.



CASO 04

PACIENTE DE 50 AÑOS

Enfermedad de Fabry con afectación multiorgánica en varón en programa de hemodiálisis



Dra. Diana Alves Pereira

Servicio de Medicina Interna
Consulta de Enfermedades Minoritarias y Sistémicas
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Varón de 50 años con antecedentes de dolor neuropático y episodios de fiebre autolimitada, sin diagnóstico etiológico, en la infancia.

HISTORIA CLÍNICA

VARÓN 50 AÑOS

ANTECEDENTES FAMILIARES

Mosaicismo somático en la madre y la tía materna (mutación detectada en un 20%). Su hija resultó ser portadora asintomática con actividad enzimática disminuida y su hijo presentó actividad enzimática dentro del rango normal.



ESTUDIO PARA LA ENFERMEDAD DE FABRY

La actividad de alfa-galactosidasa A se encontraba disminuida (0,2; VN: 2-11,7) y los niveles de Liso-Gb3 estaban elevados (37,5 ng/ml; VN: <4).



AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA

Acroparestesias desde la infancia, enfermedad renal crónica con necesidad de hemodiálisis antes de los 45, ictus isquémico y fibrosis miocárdica evidenciada por RMN cardíaca.



INICIO TRATAMIENTO

En septiembre de 2018, se inició tratamiento con agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg cada 15 días durante las sesiones de diálisis.



A los 40 años fue derivado a Nefrología por insuficiencia renal progresiva, iniciando tratamiento sustitutivo con hemodiálisis tres años después. **Ese mismo año presentó cefaleas y alteraciones visuales**, por lo que fue valorado en Urgencias e **ingresado en la Unidad de Neurología**.

La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral mostró lesiones focales de alargamiento de señal compatibles con focos de desmielinización/gliosis de origen vascular isquémico crónico en la sustancia blanca profunda, los ganglios basales y la protuberancia, así como **una lesión isquémica crónica en el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda** (figuras 1 y 2).

El ecocardiograma evidenció hipertrofia concéntrica grave del ventrículo izquierdo (*septum* interventricular [SIV] 18 mm), sin obstrucción intraventricular y con función sistólica preservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] 67 %) (figura 3). Durante el ingreso presentó un episodio de estatus epiléptico no convulsivo, por lo que se inició tratamiento con levetiracetam, con buena respuesta clínica.

En la anamnesis dirigida refirió alteraciones del hábito intestinal de larga evolución. Fue valorado por el Servicio de Aparato Digestivo,

realizándose pruebas endoscópicas sin hallazgos relevantes.

Ante la coexistencia de afectación neurológica, insuficiencia renal no filiada e hipertrofia ventricular izquierda en un varón joven, **se solicitó estudio para enfermedad de Fabry**. La actividad de alfa-galactosidasa A se encontraba disminuida (0,2; VN: 2-11,7) y los niveles de Liso-Gb3 estaban elevados (37,5 ng/ml; VN: <4). El estudio genético confirmó la mutación *c.1033_1034delTC p.(Ser345Argfs*29)* en hemicigosis. **En septiembre de 2018 se inició tratamiento con agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg cada 15 días durante las sesiones de diálisis**.

☆ **El estudio familiar reveló mosaicismo somático en la madre y la tía materna (mutación detectada en un 20 %).**

Su hija resultó ser portadora asintomática con actividad enzimática disminuida y su hijo varón presentó actividad enzimática dentro del rango normal. Los resultados de su hermana y su sobrina fueron negativos en los estudios bioquímicos y genéticos.

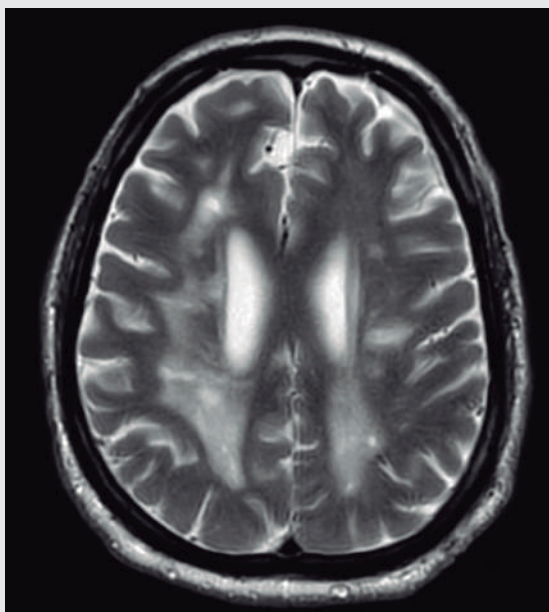


Figura 1. RMN cerebral: secuencia T2. Hiperintensidades en sustancia blanca periventricular

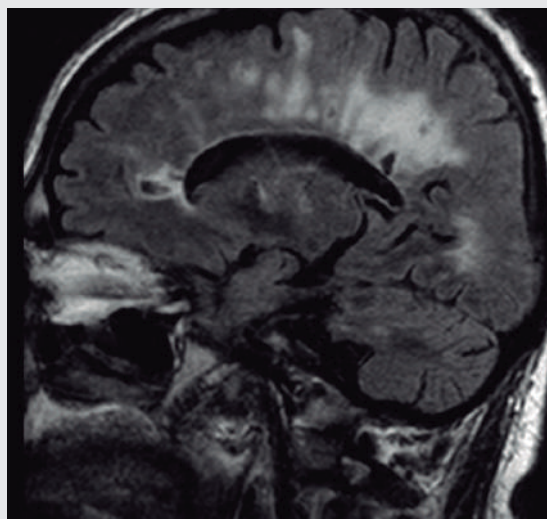


Figura 2. RMN cerebral: secuencia FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). Hiperintensidades en sustancia blanca periventricular y subcortical, típicas del daño microvascular crónico

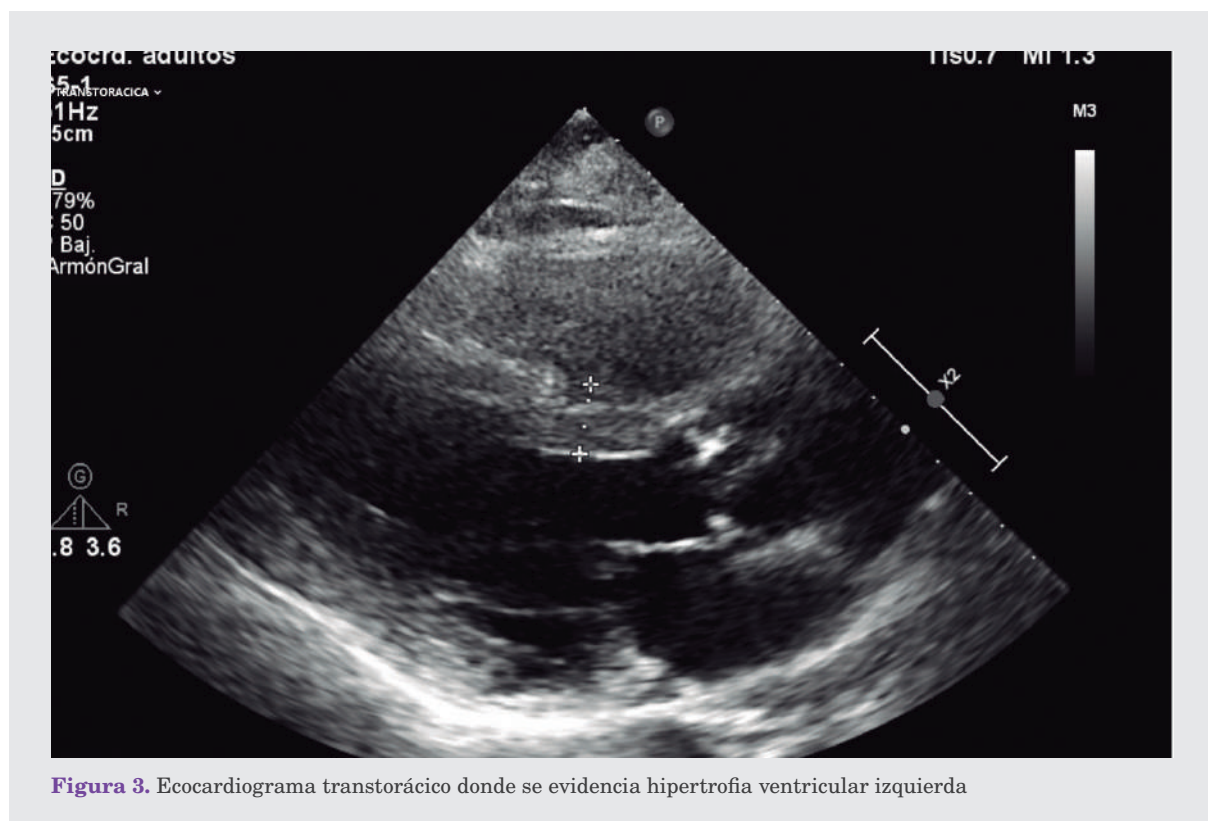


Figura 3. Ecocardiograma transtorácico donde se evidencia hipertrofia ventricular izquierda

En posteriores controles obtuvimos un pico de Lyso-Gb3 de 50 ng/ml y el último control **los niveles de Lyso-Gb3 tras 6 años de tratamiento son Lyso-Gb3 42,4 ng/ml (VN: <4).**

En el seguimiento oftalmológico se objetivaron opacidades corticales leves sin alteraciones retinianas.

En el aspecto cardíaco, el ECG mostró bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo e intervalo PR prolongado (240 ms). La RMN cardíaca de 2019 evidenció fibrosis inferolateral con FEVI del 51 %; la de 2021 mostró persistencia del realce sin progresión, con FEVI del 49 %.

☆ **El paciente fue diagnosticado de enfermedad de Fabry con afectación multiorgánica (neurológica, renal, cardíaca y digestiva), en contexto de diagnóstico tardío tras años de evolución.**

La presencia de enfermedad renal no filiada, hipertrofia ventricular izquierda y síntomas

neurológicos en varones jóvenes debe motivar el cribado precoz de enfermedad de Fabry, ya que el tratamiento específico puede modificar el curso de la enfermedad.

Discusión

Este caso representa un ejemplo claro de fenotipo clásico de enfermedad de Fabry con mutación truncante. Reafirma **la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento específico en pacientes con variantes genéticas graves,** incluso en fases avanzadas de la enfermedad.

La mutación *c.1033_1034delTC* *p.(Ser345Argfs*29)* en el gen *GLA* es una variante de tipo *frameshift* con generación de codón de parada prematuro. Este tipo de mutaciones ha sido clasificado sistemáticamente en la literatura médica como truncante y patogénico, con nula actividad enzimática de la alfa-galactosidasa. Estudios funcionales¹ han demostrado que este grupo de variantes pertenece a la clase I, no responde a chaperonas farmacológicas y se asocia a los

niveles más elevados de Liso-Gb3, biomarcador directamente relacionado con el grado de depósito lisosomal y el riesgo de complicaciones sistémicas.

En nuestro caso, el paciente presenta un fenotipo clásico con afectación multiorgánica: acroparestesias desde la infancia, enfermedad renal crónica con necesidad de hemodiálisis antes de los 45 años, ictus isquémico y fibrosis miocárdica evidenciada por RMN cardíaca. Esta evolución es coherente con lo descrito para mutaciones truncantes, donde la progresión de la enfermedad suele ser rápida y grave si no se interviene tempranamente.

★ **Las guías clínicas y consensos internacionales revisados^{2,3} enfatizan la necesidad de instaurar un tratamiento específico con enzima recombinante (terapia de sustitución enzimática [TSE]) lo antes posible, incluso en fases avanzadas, para frenar la progresión orgánica.**

En este paciente, aunque ya en diálisis, **la TSE podría estar contribuyendo a la estabilidad de la función cardíaca** (lo respaldan las RMN cardíacas de 2019 y 2021) **y prevenir episodios neurológicos recurrentes**. Además, se ha revisado en detalle la fisiopatología de la enfermedad y su abordaje terapéutico, incluso en portadores asintomáticos⁴.

Además, el estudio familiar evidenció mosaicismo somático en la madre y la tía materna, lo que ilustra la complejidad de la expresión fenotípica en portadoras y la necesidad de realizar estudios genéticos dirigidos y cuantitativos (p. ej., porcentaje de mosaicismo). La hija del paciente, portadora con niveles enzimáticos bajos, requiere un seguimiento estrecho, ya que puede desarrollar manifestaciones con el tiempo, incluso si actualmente está asintomática. Estos hallazgos refuerzan la importancia del cribado familiar y el asesoramiento genético integral en enfermedades ligadas al cromosoma X, como la de Fabry.



Conclusión

Este caso refuerza el valor de la correlación genotipo-fenotipo para guiar decisiones diagnósticas y terapéuticas. La identificación precoz de mutaciones graves debe conducir a un abordaje proactivo que incluya tratamiento específico, monitorización estrecha y seguimiento familiar.



Bibliografía

1. Lukas J, Giese AK, Markoff A, Grittner U, Kolodny E, Mascher H, et al. Functional Characterisation of Alpha-Galactosidase A Mutations as a Basis for a New Classification System in Fabry Disease. PLoS Genet. 2013;9(8):e1003632. doi:10.1371/journal.pgen.1003632.
2. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. Mol Genet Metab. 2022;137(1-2):49-61. doi:10.1016/j.ymgme.2022.07.010.
3. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018;123(4):416-27. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
4. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(Suppl 1):s10-6. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.10.



CASO 05

PACIENTE DE 36 AÑOS

Enfermedad de Fabry que hace progresar la afectación renal: ¿importa la dosis de agalsidasa?



Dr. Joan Torras Ambrós

Servicio de Nefrología
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X. Resulta de mutaciones del gen que codifica la hidrolasa lisosómica alfa-galactosidasa A¹ y conduce a una acumulación progresiva de globotriaosilceramida y glucoesfingolípidos en los lisosomas. En los pacientes varones, típicamente afectados, el inicio clínico ocurre en la infancia o adolescencia y se distingue por varios síntomas, así como por insuficiencia renal, manifestaciones cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, muerte prematura. La nefropatía es una característica dominante en la enfermedad de Fabry. La proteinuria predice y puede también contribuir a la disminución progresiva del filtrado glomerular, que puede, con el tiempo, llevar a la enfermedad renal crónica en la tercera a quinta década de la vida. La nefropatía de Fabry es generalmente menos grave en mujeres que en hombres; sin embargo, las pacientes heterocigotas con compromiso renal progresivo alcanzan la enfermedad renal a la misma edad mediana que los pacientes hemicigotos varones.

HISTORIA CLÍNICA

VARÓN 36 AÑOS

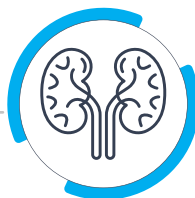
ANTECEDENTES FAMILIARES

Estudio de la mutación: *L191P* (exón 4, gen *GLA*). Madre portadora, no afectada. Dos hermanos de la madre estudiados mediante test genético, siendo negativo en ambos casos. Tiene un hermano negativo para la mutación.



ESTABILIDAD RENAL

El paciente toleró adecuadamente el cambio de la terapia enzimática a agalsidasa beta. La proteinuria disminuyó progresivamente y se observó una reducción gradual del nivel de Liso-Gb3.



ENFERMEDAD DE FABRY EN ADULTO JOVEN

Se trata de un adulto joven afectado por la enfermedad de Fabry, con un fenotipo clásico, en el cual se inició el tratamiento enzimático con agalsidasa alfa a temprana edad por la clínica de acroparestesias y la presencia de proteinuria incipiente.



EL CAMBIO A AGALSIDASA BETA PERMITIÓ ALCANZAR OBJETIVOS TERAPÉUTICOS: REDUCCIÓN DE PROTEINURIA Y LISO-GB3, CON ESTABILIDAD CARDÍACA.

Historia clínica

Varón de 36 años con la forma clásica de Fabry. Diagnosticado de enfermedad de Fabry en 2004, a los 15 años, en un hospital de pediatría, a raíz de **angioqueratomas difusos y extensos**, y **falta de sudoración**. Comenzó entonces con tratamiento con agalsidasa alfa, 0,2 mg/kg cada 15 días, y se mantuvo oligosintomático, sin progresión clínica.

☆ **Estudio enzimático: ausencia de actividad alfa-galactosidasa. Estudio de la mutación: L191P (exón 4, gen GLA). Madre portadora, no afectada. Dos hermanos de la madre estudiados mediante test genético, siendo negativo en ambos casos. Tiene un hermano negativo para la mutación.**

Se transfirió a nuestro hospital a los 18 años, cuando alcanzó la mayoría de edad. Se reinterroga al paciente: negaba hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia. Sin clínica de claudicación intermitente. Niega historia cardiológica. Familia migrañosa. Nuevas acroparestesias puntuales/ocasionales y algún síntoma gastrointestinal, pero muy controlado con respecto a anteriormente.

Historia de enfermedad de Fabry

Refería desde la infancia dolores **generalizados**, sobre todo **en extremidades inferiores** en relación con esfuerzos físicos, por lo cual había sido estudiado y se habían valorado como posiblemente «secundarios al crecimiento». Recordaba que, **cuando hacía ejercicio físico, él nunca sudaba** y frecuentemente **presentaba parestesias y episodios de diarrea**, que no fueron estudiados.

☆ **El paciente se mantuvo con sintomatología similar, añadiéndose posteriormente lesiones cutáneas típicas de Fabry en extremidades superiores y periumbilicales.**

Nuestra valoración física fue calificada de normal, salvo por la presencia de los angioqueratomas en manos, ombligo, nalgas, genitales, rodillas y pies, y la aparición de sudoración. *Córnea verticillata* en ojo izquierdo.

ECG: ritmo sinusal 59 lpm, intervalo PR 182 ms, eje del complejo aQRS 60°, complejo QRS 90 ms, onda T picuda anterolateral y onda Q inferior y lateral, intervalo QTc 0,401.

Evolución clínica

Inicialmente no presentaba proteinuria y la función renal era normal. Se mantuvo con la misma pauta de agalsidasa alfa a 0,2 mg/kg cada 15 días, con una mejoría muy notable de los síntomas. Desde entonces se encontró más activo, ganó peso, no presentó dolores musculares con el ejercicio y recuperó parcialmente la sudoración.

A los 29 años, el paciente desarrolló cefalea migrañosa y alteraciones del equilibrio que hacían sospechar trastornos vestibulares. La valoración neurológica no mostraba síntomas específicos. En el electromiograma se observaba ausencia de evidencia neurofisiológica sugestiva de polineuropatía de fibra gruesa. La valoración del otorrinolaringólogo fue de normalidad en la exploración física, con una audiometría normal y una evaluación posturográfica correcta.

En el seguimiento evolutivo presentó proteinuria y albuminuria progresivas. En enero de 2018 se añadió enalapril, 20 mg al día (**tabla 1, figura 1**), para mejorar el control de la proteinuria. Debido a una lenta progresión de la proteinuria, en julio de 2020, se introdujo doble dosis de agalsidasa alfa, 0,4 mg/kg cada 15 días, como coadyuvante al tratamiento antiproteinúrico, con buena tolerancia. A pesar de esto, en septiembre de 2021, presentaba una ratio de proteinuria de primera hora de 155 g/mol, con un curso oscilante, a pesar de la intensificación y optimización de la toma de enalapril.

Tres años después, la proteinuria se mantenía alta, a 120 g/mol/l observada en una ratio proteinuria/creatinina. En ese momento se pudo cuantificar **el nivel de Liso-Gb3 que mostraba un nivel anormalmente elevado de 31 (N < 0,9 nmol/l).**

☆ Se indicó el cambio de la terapia enzimática a agalsidasa beta en abril del 2023, a razón de 1 mg/kg cada 15 días.

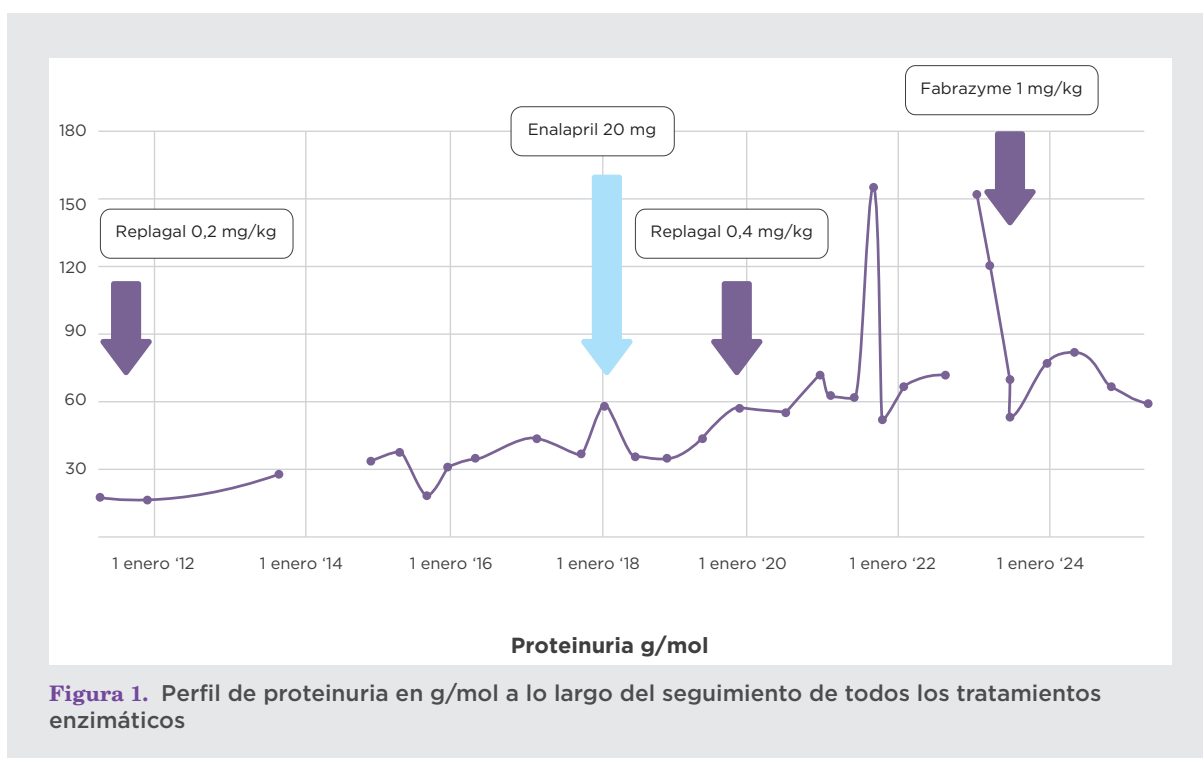
El paciente toleró adecuadamente el nuevo tratamiento enzimático. La proteinuria se redujo progresivamente a 67 y 59 g/mol en mayo del presente año 2025. Paralelamente se observó una **progresiva reducción del nivel de Liso-Gb3 a 20 y 18 nmol/l**, también en mayo del presente año (tabla 1).

Como se pudo comprobar en la revisión cardiológica, de mayo del presente año, el paciente presenta una mínima afectación cardiológica. Queda pendiente comprender si ha sido gracias a los diversos tratamientos enzimáticos a lo largo de más de 20 años o, por el contrario, se trata de un paciente con una variante que afecta en menor grado al corazón.

Hay que comentar que la reducción de Liso-Gb3 se relaciona con el cambio de agalsidasa alfa, 0,4 mg/kg, a beta, 1 mg/kg cada 15 días. Esta progresiva reducción va paralela a la mayor reducción de la ratio de proteinuria.

Tabla 1. Evolución analítica

Fecha	nov-11	jul-20	sep-21	ago-22	mar-23	nov-24	may-25
Tratamiento	Replagal 0,2 mg/kg	Replagal 0,4 mg/kg			Fabrazyme 1 mg/kg		
Proteinuria	16	56	155	72	120	67	59
Filtrado glomerular	86	75	83	78	64	64	64
Liso-Gb3	xxx	xxx	xxx	xxx	31	20	18
ProBNP	xxx	105	xxx	xxx	144	xxx	102



Pruebas complementarias

MAYO 2025

Ecocardiografía transtorácica

- **Ventrículo izquierdo**
El ventrículo izquierdo no presenta dilatación ni hipertrofia y mantiene una función sistólica global conservada, con una fracción de eyección biplanar del 57 %. No se observan alteraciones segmentarias de la motilidad. El *strain* longitudinal global es de -18,5 %.
- **Ventrículo derecho**
Este ventrículo tampoco muestra signos de dilatación y su contractilidad es normal, con un valor de TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) de 20 mm.
- **Aurícula izquierda y grandes vasos**
La aurícula izquierda, la raíz aórtica y la aorta ascendente se encuentran dentro de los parámetros normales, sin signos de dilatación.
- **Válvulas cardíacas**
La válvula aórtica parece trivalva y de aspecto normal, y funciona adecuadamente, sin evidencia de estenosis ni insuficiencia. La válvula mitral presenta velos finos, apertura conservada y funcionamiento normal. Se detecta una ligera regurgitación tricuspídea, lo que permite estimar una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) de 18 mmHg, asumiendo una presión venosa central de 5 mmHg. El flujo pulmonar no está acelerado.
- **Otras estructuras**
La vena cava inferior no se encuentra dilatada y muestra buena movilidad. No se observa derrame pericárdico.

Holter de 24 horas

Ritmo sinusal durante todo el registro, con frecuencia cardíaca media de 78 lpm (rango 38-186). Sin episodios arrítmicos de interés.

Tomografía por emisión de positrones-resonancia magnética nuclear (PET-RMN)

Ventrículo izquierdo no hipertrófico (*septum* 8 mm), no dilatado, con motilidad global y segmentaria normales. Ventrículo derecho no dilatado ni hipertrófico, con motilidad global y segmentaria conservadas. En las imágenes de realce tardío (PSIR, *phase-sensitive inversion recovery*) se identifican áreas de realce tardío

intramural inferolateral mediobasal, escaso y parcheado, en relación con mínima fibrosis. No se observa derrame pericárdico ni pleural.

- **Análisis de *mapping* T1:** T1 miocardio nativo (inferolateral): 1048 ms. Volumen extracelular (VEC): 22 % (VN: <30 %). MOLLI 3T.
- **Análisis de *mapping* T2:** T2 miocardio: 45 ms. Edema (T2, secuencia STIR): ausencia.
- **Estudio PET cardíaco:** ausencia de frenación cardíaca. Se aprecia una captación fisiológica en todo el territorio miocárdico.

Analítica sanguínea

- **Hemograma:** Hemoglobina: 133 g/l | Hematocrito: 39,60 % | VCM: 91 fl | Leucocitos: 8,31 x10⁹/l | N: 4,60 x10⁹/l | N: 55,5 % | L: 2,97 x10⁹/l | L: 35,7 % | M: 0,55 x10⁹/l | M: 6,6 % | E: 0,12 x10⁹/l | E: 1,4 % | B: 0,07 x10⁹/l | B: 0,8 % | San-Plaquetas; c.nom.: 352 x10⁹/l .
- **Función renal e iones:** Filtrado glomerular: 64 ml/min | Creatinina: 124 µmol/l | Urea: 7,3 mmol/l | Urato: 440 µmol/l | Na: 141 mmol/l | K: 4,95 mmol/l .
- **Perfil hepático:** ALT: 15 U/l | FA: 80 U/l | GGT: 10 U/l.
- **Perfil lipídico:** Colesterol: 4,19 mmol/l | TG: 1,01 mmol/l | Lp (a): 49 nmol/l.
- **Perfil glucídico:** Glucosa: 5,0 mmol/l .
- **Bioquímica (otros):** Proteína: 65 g/l | Albúmina: 43 g/l .
- **Metabolismo fosfocálcico:** Ca: 2,35 mmol/l | Fosfato: 0,86 mmol/l | PTH: 4,5 pmol/l.
- **Estudio de anemia:** Ferritina: 134 µg/l .
- **Sedimento urinario:** Bacterias: ausencia/µl | Hematíes: 7/µl | Levaduras: ausencia.
- **Orina:** Cociente proteína/creatinina: 59,4 g/mol | Cociente albumina/creatinina: 47 g/mol | Cociente Na/creatinina: 15,9 mol/mol | Cociente K/creatinina: 5,0 mol/mol | Cociente Cl/creatinina: 13,3 mol/mol | Uri-Leucocitos; c.nom. (sedimento; citometría de flujo): 15/µl | Uri-Células epitelio escamoso; c.nom.: ausencia/µl | Cilindros hialinos (microscopia): ausencia.

Discusión

Se trata de un adulto joven afectado por la enfermedad de Fabry, con un fenotipo clásico, en el cual se inició el tratamiento enzimático con agalsidasa alfa a temprana edad por la clínica de acroparestesias y la presencia de proteinuria incipiente. A pesar de acudir en todo momento a las infusiones quincenales y de duplicar la dosis de agalsidasa alfa durante tres años, la proteinuria avanzó. Esta solo mejoró al pasar a agalsidasa beta con una reducción clara de la proteinuria y de Liso-Gb3.

★ **Numerosos ensayos clínicos, estudios observacionales y datos de registros han proporcionado evidencia sobre la seguridad y eficacia de la terapia enzimática.**

Hasta la fecha, sin embargo, ha habido **comparaciones limitadas entre los dos agentes, alfa y beta**, y no se puede llegar a una conclusión firme respecto a su mayor eficacia y seguridad específicas.

¿LA DOSIS ES LO QUE CUENTA?

Las diferencias entre ambos fármacos no son tan simples y durante años ha existido una intensa polémica en torno a si las dosis definidas de cada compuesto, alfa 0,2 o beta 1 mg/kg, tenían importancia. Sin embargo, hay evidencias de que la estructura secundaria y terciaria de ambas moléculas, así como las células origen, son claramente diferentes. En primer lugar, **hay que considerar que la naturaleza estructural de ambas moléculas presenta diferencias en la glucosilación proteica y en su biodistribución** a través del receptor manosa-6-fosfato, que explican una **mayor eficacia bioquímica de beta** en determinados perfiles². Asimismo, Skrunes et al.^{3,4} han demostrado una **mayor eliminación de Gb3 en los podocitos del glomérulo** y un **mayor descenso de la ratio albumina/creatinina, en pacientes que recibieron agalsidasa beta** durante largo tiempo, frente a un reacúmulo de Gb3 cuando volvieron a agalsidasa alfa.

★ **No hay grandes ensayos clínicos prospectivos que respondan a la cuestión de la dosis.**

Una contaminación viral en el proceso de fabricación de agalsidasa beta, en junio de 2009, condujo a una escasez mundial. Después de un período de dosis reducidas de agalsidasa beta, muchos pacientes fueron cambiados a agalsidasa alfa. Esto ofreció la oportunidad única de comparar los dos medicamentos, aunque de manera indirecta, evaluando cualquier modificación clínica o los episodios adversos que ocurrieron después del cambio⁵. Los resultados mostraron que, tras el cambio, la función renal, la masa cardíaca evaluada mediante resonancia magnética, los síntomas de dolor y los puntajes del estado de salud se mantuvieron estables durante el período de seguimiento de 24 meses. En hombres se observó un aumento en la Liso-Gb3, un marcador de compromiso de la enfermedad, después de un año de terapia con dosis bajas de agalsidasa beta o una dosis completa de agalsidasa alfa^{6,7}.

Algunos autores⁸ informaron sobre un deterioro significativo de los síntomas relacionados con Fabry, un descenso importante en la tasa de filtración glomerular estimada mediante cistatina en el grupo de reducción de dosis y un aumento destacado en la relación de albumina urinaria a creatinina solo en los pacientes que fueron cambiados a agalsidasa alfa. Este resultado fue enfatizado en un editorial reciente⁹, subrayando que la dosis del medicamento «importa» en el tratamiento de la enfermedad de Fabry y sugiriendo que la dosis completa de agalsidasa alfa podría ser demasiado baja para garantizar resultados tan efectivos como los de agalsidasa beta. Se acepta ampliamente que los aumentos no significativos de las proteinurias, en algunos pacientes a los que se redujo la dosis de agalsidasa, no fueran asociados a los cambios en la terapia enzimática, ya que los bloqueadores del sistema renina-angiotensina representan un factor estabilizador crítico de la proteinuria⁸.

LISO-GB3 Y DOSIS EN EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO

Un estudio reciente muestra que la cuantificación de Liso-Gb3 es necesaria para el cribado, diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Fabry en ciertas subpoblaciones, particularmente en hombres, pero teniendo en cuenta su menor sensibilidad en pacientes femeninas de inicio tardío, aunque se debe utilizar junto con otras herramientas¹⁰.

Dada la fiabilidad de la prueba, se puede considerar un método factible para monitorizar la progresión de la enfermedad en pacientes individuales con enfermedad de Fabry. Asimismo, **Liso-Gb3 se utiliza para monitorizar la eficacia de la terapia de sustitución enzimática** tanto con agalsidasa alfa como con beta. En el reconocido estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico de Arends et al.⁹, se compararon la tasa de episodios clínicos, el índice de masa ventricular izquierda, la tasa de filtración glomerular estimada, la formación de anticuerpos y los niveles de Liso-Gb3 entre pacientes con Fabry tratados con agalsidasa alfa y beta en su dosis registrada, después de corregir por fenotipo y sexo. Se concluye que **el tratamiento con agalsidasa beta a dosis más alta en comparación con agalsidasa alfa no resulta en una diferencia en los episodios clínicos**, que ocurrieron especialmente en aquellos con enfermedad más avanzada. **Sin embargo, resultó evidente una mayor respuesta bioquímica**, aun en presencia de anticuerpos, y **una mejor reducción de la masa ventricular izquierda con agalsidasa beta** que con alfa.

Está bien documentado que el tratamiento con agalsidasa alfa a 0,2 mg/kg cada 15 días, después de 6-18 meses, muestra una reducción

promedio de Liso-Gb3 del 20-50 % en plasma y sedimento urinario, y del 40-50 % en pacientes pediátricos varones con Fabry clásico¹¹. En adultos varones, con fenotipo clásico, los valores plasmáticos pueden caer hasta rangos típicos de fenotipos no clásicos/femeninos con el tratamiento a largo plazo¹².

★ **En el otro extremo, en el cambio de alfa a beta, 1 mg/kg cada 15 días, los niveles de Liso-Gb3 disminuyen más significativamente que con agalsidasa alfa, lo que respalda el uso de agalsidasa beta para objetivos terapéuticos más agresivos, incluso según el Consenso Europeo¹³.**

Como consideraciones prácticas, se recomienda mantener los niveles de Liso-Gb3 tan bajos como sea posible, según el Consenso Europeo de objetivos terapéuticos en Fabry¹⁴. Cada caso clínico debe valorarse individualmente según fenotipo (clásico vs. tardío), edad al inicio de terapia, función renal y presencia de anticuerpos anti-enzima. La monitorización debe realizarse periódicamente (usualmente cada 6-12 meses) para evaluar la respuesta y ajustar el tratamiento.



Conclusión

- Hay algunas consideraciones que deben tenerse en cuenta al evaluar todos los estudios que tratan sobre el uso de agalsidasa alfa o beta: debido a su naturaleza observacional, la inevitable selección de pacientes, el corto seguimiento y el bajo número de episodios observados después de la introducción de la terapia enzimática, los límites intrínsecos de estos estudios no permiten llegar a conclusiones sobre la eficacia y seguridad de ambas agalsidasas.
- En nuestro paciente, el período de seguimiento es de más de doce meses y los datos muestran una estabilización y una progresiva mejoría de los niveles de Liso-Gb3, con una reducción paralela de la ratio de proteinuria cuando se cambió el tratamiento enzimático de dosis doble de agalsidasa alfa, 0,4 mg/kg, a agalsidasa beta, 1 mg/kg cada 15 días, con una excelente tolerancia. Junto con una diferente naturaleza de beta frente a alfa, es probable que exista un dintel de dosificación crítico, a partir del cual se frene de una manera más óptima la enfermedad renal en la enfermedad de Fabry. En este caso, el cambio a agalsidasa beta permitió alcanzar objetivos terapéuticos —reducción de proteinuria y Liso-Gb3, con estabilidad cardíaca—, lo que refleja la experiencia descrita en la literatura médica internacional en pacientes varones con fenotipo clásico y progresión renal.



Bibliografía

1. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules* 2021 Feb 12;11(2):271. doi: 10.3390/biom11020271.
2. Burrow TA, Grabowski GA. (2010). Analyses of Agalsidase Alfa and Agalsidase Beta for the Treatment of Fabry Disease. In: Elstein D, Altarescu G, Beck M, editors. *Fabry Disease*. Dordrecht: Springer; 2010. p. 417-32. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9033-1_27
3. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep 7;12(9):1470-9. doi: 10.2215/CJN.01820217.
4. Skrunes R, Svarstad E, Kampevoll Larsen K, Leh S, Tøndel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May 1;32(5):807-13. doi: 10.1093/ndt/gfw094.
5. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M. Agalsidase alfa and agalsidase beta in the treatment of Fabry disease: does the dose really matter? *Genet Med*. 2015 Jan;17(1):21-3. doi: 10.1038/gim.2014.79.
6. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Oct 31;6:69. doi: 10.1186/1750-1172-6-69.
7. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effects of Switching from Agalsidase Beta to Agalsidase Alfa in 10 Patients with Anderson-Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2013;9:41-8. doi: 10.1007/8904_2012_177.
8. Warnock DG, Mauer M. Fabry disease: dose matters. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):653-5. doi: 10.1681/ASN.2013121322.
9. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018 May;55(5):351-8. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863.
10. Ramaswami U, West ML, Tylee K, Castillon G, Braun A, Ren M, et al. The use and performance of lyso-Gb3 for the diagnosis and monitoring of Fabry disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2025 Jun;145(2):109110. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109110.
11. Ficha técnica Replagal. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01189001/FT_01189001.html
12. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):908-21. doi: 10.1002/jimd.12228.
13. Ficha técnica de Fabrazyme. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01188001/FT_01188001.html.pdf
14. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018 Jul;124(3):189-203.



PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (CN 961631.1): PVP notificado: 5.081,92 €, PVP IVA notificado: 5.285,20 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR



Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (CN 758128.4): PVP notificado: 773,89 €, PVP IVA notificado: 804,85 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR



CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.



sanofi