

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2017

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINARIO EN ENFERMEDAD DE FABRY EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-165-09



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

MTRO. MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. GILBERTO PÉREZ RODRÍGUEZ

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

LIC. DAVID BACA GRANDE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención.** Ciudad de México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 16/03/2017.

Disponible en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

Actualización: **parcial**

Esta guía puede ser descargada de Internet en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

CIE-10: E75 TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ESFINGOLÍPIDOS Y OTROS TRASTORNOS POR ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS

GPC: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINARIO EN ENFERMEDAD DE FABRY

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2009

AUTORIA			
Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna Reumatología	IMSS	División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Leticia Belmont Martínez	Pediatría	IMSS	UMAE HP CMN Siglo XXI, Ciudad de México, IMSS
Elba Elisa Delgado González	Pediatría	IMSS	UMAE HP CMN Siglo XXI, Ciudad de México, IMSS
Alejandra Florenzano García	Medicina interna	IMSS	Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Yolanda Luna Sánchez	Pediatría	IMSS	UMAE HG CMN La Raza, Ciudad de México, IMSS
Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética médica	IMSS	UMAE HG CMN La Raza, Ciudad de México, IMSS
AUTORÍA:			
Carmen Araceli Arellano Valdez	Pediatría	IMSS	UMAE HP CMN de Occ, Jalisco, IMSS
Sergio Ramón Figueroa Saucedo	Médico internista	IMSS	UMAE HE, Sonora, IMSS
VALIDACIÓN EXTERNA			
Verónica Fabiola Morán Barroso	Genética médica	SS	Jefe del Departamento de Genética Hospital Infantil de México Federico Gómez

COORDINACIÓN, AUTORÍA, VALIDACIÓN Y REVISIÓN 2017

AUTORÍA:				
Dr. Javier Ibarra Hernandez	Nefrología	IMSS	HGZ No. 49, Sinaloa, IMSS.	
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Oftalmología	IMSS	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica	Sociedad Mexicana de Oftalmología
Dr. Luis Francisco Pineda Galindo	Medicina interna	IMSS	UMAE HG CMN La Raza, Ciudad de México, IMSS	Colegio de Medicina Interna de México
Dra. Maria del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad	
VALIDACIÓN:				
Guía de Práctica Clínica				
Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética médica	IMSS	UMAE HG CMN La Raza, Ciudad de México, IMSS	
Sergio Ramón Figueroa Saucedo	Medicina interna	IMSS	UMAE HE, Sonora, IMSS	Colegio de Medicina Interna de México
Miguel Angel López Santiago	Nefrología	IMSS	HGZ No. 14, Jalisco, IMSS	Colegio Jalisco de Nefrología

Índice

1.	Clasificación.....	7
2.	Preguntas	8
3.	Aspectos Generales.....	9
3.1.	Justificación.....	9
3.2.	Actualización del año 2009 al 2017	10
3.3.	Objetivo.....	11
3.4.	Definición	12
4.	Evidencias y Recomendaciones	13
4.1.	Diagnóstico Clínico	14
4.1.1.	<i>Sospecha clínica de enfermedad de Fabry.....</i>	<i>14</i>
4.2.	Diagnóstico.....	15
4.2.1.	<i>Diagnóstico de laboratorio.....</i>	<i>15</i>
4.2.2.	<i>Fenotipo, genotipo y consejo genético.....</i>	<i>17</i>
4.2.3.	<i>Abordaje multidisciplinario.....</i>	<i>20</i>
4.2.3.1.	Manifestaciones renales	20
4.2.3.3.	Manifestaciones neurológicas.....	25
4.2.3.4.	Manifestaciones cardíacas	28
4.2.3.5.	Manifestaciones dermatológicas	33
4.2.3.6.	Manifestaciones oftalmológicas	34
4.2.3.8.	Manifestaciones auditivas.....	37
4.3.	Tratamiento complementario	38
4.3.1.	<i>Tratamiento renal.....</i>	<i>38</i>
4.3.2.	<i>Tratamiento neuropático.....</i>	<i>41</i>
4.3.3.	<i>Tratamiento cerebrovascular</i>	<i>43</i>
4.3.4.	<i>Tratamiento cardiovascular</i>	<i>44</i>
4.3.5.	<i>Tratamiento gastrointestinal.....</i>	<i>44</i>
4.3.6.	<i>Tratamiento audiológico</i>	<i>45</i>
4.4.	Tratamiento	46
4.4.1.	<i>Tratamiento de remplazo enzimático</i>	<i>46</i>
4.4.2.	<i>Criterios para inicio de terapia de remplazo enzimático</i>	<i>48</i>
4.4.3.	<i>Criterios para no iniciar terapia de remplazo enzimático</i>	<i>58</i>
4.4.4.	<i>Criterios para suspender terapia de remplazo enzimático</i>	<i>60</i>
4.5.	Seguimiento multidisciplinario.....	62
5.	Anexos.....	69
5.1.	Protocolo de búsqueda.....	69
5.1.1.	<i>Estrategia de búsqueda.....</i>	<i>70</i>
5.1.1.1.	Primera Etapa	70
5.1.1.2.	Segunda etapa	72
5.2.	Escalas de gradación	73
5.3.	Cuadros o figuras.....	77
5.4.	Diagramas de flujo.....	89
5.5.	Listado de recursos	94
5.5.1.	<i>Tabla de medicamentos</i>	<i>94</i>
5.6.	Cédula de verificación de apego	96
6.	Glosario	97
7.	Bibliografía	98
8.	Agradecimientos	102
9.	Comité Académico.....	103

1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-165-09			
Profesionales de la salud	1.4. Cardiología 1.25. Medicina Interna	1.38. Oftalmología 1.29. Nefrología	1.43. Pediatría 1.33. Neurología
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: E75 Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos		
Categoría de GPC	3.1.2. Secundario	3.1.3. Terciario	
Usuarios potenciales	4.7. Estudiantes 4.11. Investigadores	4.12. Médicos especialistas 4.13. Médicos generales	4.14. Médicos familiares
Tipo de organización desarrolladora	6.6. Dependencia del IMSS		
Población blanco	7.9. Hombre	7.10. Mujer	
Fuente de financiamiento / Patrocinador	8.1. Gobierno Federal		
Intervenciones y actividades consideradas	Diagnóstico, clasificación y fármacos: agalsidasa alfa y beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, paracetamol, morfina, pravastatina, atorvastatina, ácido acetil salicílico, acenocumarina.		
Impacto esperado en salud	Diagnóstico y tratamiento temprano, seguimiento y referencia oportuna, limitación de la progresión de la enfermedad debido a falla orgánica, estudio familiar y consejo genético e incremento en la supervivencia		
Metodología de Actualización	Evaluación de la guía a actualizar con el instrumento AGREE II, ratificación o rectificación de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.		
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 8, del 2000 al 2009 y 55, del 2009 al 2006 Guías seleccionadas: 7 Revisiones sistemáticas: 6 Ensayos clínicos aleatorizados: 2 Estudios observacionales: 12 Cohortes: 6 Consensos: 9 Otras fuentes seleccionadas: 13		
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Coordinación Técnica de Excelencia Clínica Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social		
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.		
Actualización	Fecha de publicación de la actualización: 16/03/2017. Esta guía será actualizada nuevamente cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación de la actualización.		

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

2. Preguntas

En el paciente en edad pediátrica y adulta,

1. ¿Cuáles son los datos clínicos que hacen sospechar de enfermedad de Fabry (EF)?
2. ¿Cuál es la prueba diagnóstica de certeza en mujeres y hombres con EF?
3. ¿Existen factores pronóstico determinantes del desenlace renal, cardiovascular y cerebrovascular en el paciente con EF?
4. ¿Cuál es el papel del médico genetista en la evaluación del paciente con sospecha y diagnóstico confirmado de EF?
5. ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos concomitantes necesarios en los pacientes con EF?
6. ¿Cuál es la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de sustitución enzimática en el paciente con EF?
7. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento en pacientes con EF?
8. ¿Cuándo no se justifica el inicio de terapia de remplazo enzimático?
9. ¿Cuáles son los criterios para suspender el tratamiento de remplazo enzimático?
10. ¿Cuál es y cómo se debe realizar el seguimiento del paciente con EF?

3. Aspectos Generales

3.1. Justificación

El impacto que genera la Enfermedad de Fabry (EF) en la salud y en la vida es de gran trascendencia. El trastorno deteriora órganos como riñón, corazón y sistema nervioso central (SNC), que reduce la calidad y la expectativa de vida de forma importante; además, del alto costo que representa la terapia de remplazo enzimático (TRE), una opción terapéutica que solo logra mejorar algunos de los síntomas. Numerosos estudios han evaluado diferentes puntos de la TRE como el costo-efectividad en comparación con la atención médica estándar, resultados de modesta eficacia traducen incremento de 1.5 años libre de lesión de órgano blanco y 1.7 de años de vida ajustados por calidad (AVAC), mientras que el costo de tratamiento es de €9-10 millones (£7,9-8,8 millones o \$13-\$14.5 millones) durante la vida de un paciente (Rombach S, 2014). Como enfermedad multisistémica, requiere de vigilancia de por vida y seguimiento clínico. Esto tiene un impacto sustancial en los sistemas de salud, no sólo por el alto costo de la TRE (aproximadamente R\$ 350,000.00 al año por paciente), sino también debido a la morbilidad durante la edad laboral (Alegra T, 2012). Los altos costos han obligado a diferentes países a crear sistemas de protección financiera para otorgar cobertura financiera universal para medicamentos de alto costo y procedimientos médicos especializados de demostrada efectividad, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia (Ministerio de Salud de Chile 2013).

En estos pacientes, la causa de muerte, es en primer lugar insuficiencia renal; en segundo, insuficiencia cardíaca, y accidentes cerebrovasculares. En la época predialítica la expectativa de vida promedio era de 41 años. Actualmente se ha elevado a los 60 años con diálisis y tratamiento farmacológico antiproteínúrico. (AADELFA Y GADYTEF 2013, Ministerio de salud de Chile 2013) (Pomi A, 2014)

Estudios sobre la frecuencia muestran diferentes prevalencias que van desde 1:40,000 hasta 1:400,000 nacidos vivos, con variaciones considerables entre los diferentes países. Sin embargo, existen indicios de que la enfermedad es más frecuente de lo que se pensaba hasta ahora; el tamizaje de aproximadamente 37,000 varones recién nacidos vivos, mostró una incidencia de falta de α -galactosidasa A (AGLA), cercana a 1:3.100, pero la incidencia global en ambos sexos se desconoce, ya que se deberían incluir las formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres, que generalmente no se diagnostican (Grupo de expertos, Alemania 2013, Garcia de Lorenzo A, 2011, Vega O, 2011, Del Pino M, 2016, Pomi A, 2014, AADELFA Y GADYTEF 2013). La prevalencia de la variante renal es de 0.2-1.2%, la prevalencia de la variante cardíaca es de 1-6.3% y la prevalencia de la variante cerebrovascular es 4.9% en varones y 2.4% en mujeres. La prevalencia de mujeres con la mutación de EF se estima en 1:339,000 en el Reino Unido. (Gutiérrez-Amavizca B, 2012) Un análisis mostro que más del 25% fueron mal diagnosticados en un inicio y que el diagnostico tardó una media de 12 años en confirmarse. El diagnóstico suele diferirse un mínimo de 3 años, pero a menudo tarda 20 años después de iniciados los signos y síntomas. (Del Pino 2016)

3.2. Actualización del año 2009 al 2017

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título** de la guía:
 - Título desactualizado: **Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento en EF**
 - Título actualizado: **Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención**
2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
 - **Diagnóstico**
 - **Tratamiento**

3.3. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento multidisciplinario en EF en el segundo y tercer nivel de atención** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer niveles** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Establecer un diagnóstico oportuno.
- Identificar los factores pronóstico que se asocian con afección a órgano blanco y supervivencia.
- Proporcionar recomendaciones razonadas sobre el uso eficiente de los estudios de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento adecuado
- Proporcionar recomendaciones sustentadas para la selección de las intervenciones terapéuticas que han demostrado mayor eficacia, seguridad y efectividad

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4. Definición

La EF es un trastorno metabólico hereditario debido a mutaciones en el gen de la AGLA, situado en el cromosoma X (Xq22.1), que originan un déficit de su actividad enzimática. Esto determina el depósito de glucoesfingo-lípidos neutros (principalmente globotriaosilceramida [Gb3]) de forma prominente en lisosomas, pero también en el retículo endoplasmico, la membrana y el núcleo de las células endoteliales vasculares, y de forma predominante en órganos como la piel, el riñón, el corazón y el SNC. Es una enfermedad multisistémica grave, que afecta a ambos sexos, cuyas manifestaciones clínicas (acroparestesias, trastornos de la sudoración, lesiones cutáneas como angioqueratomas, y las manifestaciones gastrointestinales) pueden estar ya presentes en la infancia. El carácter progresivo de su evolución natural ocasiona una serie de complicaciones graves, principalmente renales y cardíacas, que reducen la expectativa y calidad de vida. (García de Lorenzo, 2011)

Durante la última década, se han descrito diversos grados de actividad residual de AGLA, que originan diversas formas clínicas de EF.

La primera fue descrita como la **variante cardíaca** con hipertrofia ventricular izquierda y/o miocardiopatía aislada que se presenta en la sexta o séptima década de la vida, careciendo de los síntomas de la enfermedad clásica y el tiempo de evolución habitual. Los pacientes que sufren de esta variante pueden tener proteinuria, pero su función renal suele ser normal para su edad.

La **variante renal** se describe en un estudio de cribado en una población de diálisis, donde los pacientes carecían de las manifestaciones clásicas. Este fenotipo se describe como "intermedia" entre la variante cardíaca y el fenotipo clásico. Estos pacientes con variantes cardíacas y renales son llamados pacientes con EF atenuada o atípica. La base genética de esta expresión y penetrancia variable es poco clara. Se cree que los casos atípicos son resultado de mutaciones de sentido erróneo que codifican la proteína de la enzima mutante o lesiones intrónicas que reducen los niveles de transcripción, tanto que ambos resultan en una reducida pero significativa función enzimática residual (1-12% normal), aunque esto ha sido objeto de debate, y otros no han encontrado ninguna correlación genotipo-fenotipo. (Terry W, 2013)

Y una posible **variante cerebrovascular**, donde los ictus suelen suceder en menores de 30 años y algunos autores reportan jóvenes con evento vascular cerebral criptogénico en 4.9% en varones y 2.4% en mujeres mayores de 40 años. (Sims K, 2009, Gutiérrez-Amavizca, 2012)

4. Evidencias y Recomendaciones

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): NICE

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia




Recomendación



Punto de buena práctica





En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	la Shekelle Matheson S, 2007

4.1. Diagnóstico Clínico






4.1.1. Sospecha clínica de enfermedad de Fabry








EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>En la infancia y adolescencia (< 16 años). Las características clínicas y síntomas presentes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor neuropático (p. ej. acroparestesias) • Dolores crónicos en las articulaciones • Anomalías oftalmológicas (córnea verticillata, tortuositas vasorum) • Hipoacusia, tinnitus • Mareos • Dishidrosis (hipohidrosis, menos frecuente hiperhidrosis) • Hipersensibilidad al calor y el frío • Trastornos gastrointestinales, dolores abdominales • Letargo y fatiga • Angioqueratomas • Primeras anomalías renales y cardíacas (p. ej. microalbuminuria, proteinuria, variabilidad anómala de la frecuencia cardíaca) 	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i> <i>Metha A, 2010</i></p>
	<p>En la edad adulta temprana (17-30 años). Además de los síntomas anteriores: Las características clínicas y síntomas presentes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otros angioqueratomas • Linfedemas en las extremidades inferiores • Riñones: proteinuria e insuficiencia renal avanzada • Corazón: miocardiopatía hipertrófica e hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), angina de pecho, arritmias • SNC: AIT (ataque isquémico transitorio), infarto cerebral • Depresión 	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i> <i>Metha A, 2010</i></p>
	<p>En la edad adulta avanzada (>30 años). Existe empeoramiento de los síntomas anteriores y además:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco • Recidiva de AIT e infarto cerebral • Insuficiencia renal, necesidad de diálisis 	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i> <i>Metha A, 2010</i></p>




	<p>Se han relacionado datos clínicos específicos de acuerdo a la edad. Por lo que es necesario investigarlos en forma dirigida. Además, recordar que en mujeres la sintomatología es más leve, en comparación con los hombres. (Ver anexo: Cuadro 1.)</p>	<p>D NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i> <i>Metha A, 2010</i></p>
---	---	--

4.2. Diagnóstico




4.2.1. Diagnóstico de laboratorio






EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>En mujeres: La actividad enzimática dentro de rangos normales no descarta la condición, así como tampoco confirma el tener una actividad enzimática deficiente, lo que obliga a recomendar estudio molecular, que incluya la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración familiar</p>	<p>4 NICE <i>Ministerio de Salud, Chile 2015</i></p>
 <p>En las mujeres es obligatorio realizar siempre un análisis molecular del gen AGLA para diagnosticar la enfermedad</p>	<p>III CBEM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
 <p>La determinación de la actividad de AGLA en las mujeres carece de valor informativo</p>	<p>IVb CBEM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
 <p>En mujeres la determinación de la actividad enzimática es poco confiable, aunque si está marcadamente disminuida, es diagnóstica del estado de portadora. Muchas mujeres tienen actividad enzimática dentro del rango normal</p>	<p>4 NICE <i>Varas C, 2012</i></p>
 <p>En mujeres los niveles de AGLA son variables por lo que en ellas el diagnóstico es a través de la confirmación de la mutación del gen AGLA</p>	<p>4 NICE <i>Laney D, 2013</i></p>



	Para el diagnóstico de confirmación se necesita analizar la actividad enzimática de AGLA en leucocitos o en cultivos celulares y realizar un estudio molecular del gen AGLA. El estudio molecular del gen es obligatorio en mujeres, ya que la actividad enzimática puede ser normal	4 NICE <i>García de Lorenzo A, 2011</i>
	En las mujeres heterocigotas, en los que la actividad de AGLA es altamente variable, el genotipado es esencial para el diagnóstico	4 NICE <i>Waldek S, 2014</i>
	En las mujeres, el tamizaje consiste en detectar la mutación	4 NICE <i>Terryn W, 2013</i>
	Las pruebas básicas en hombres consisten en determinar la actividad enzimática de la AGLA en leucocitos en sangre. En ellos se presenta una reducción patológica de la actividad de AGLA que puede suponer la existencia de EF	IV CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	En hombres: El estándar de oro para el diagnóstico definitivo es la demostración de la deficiencia enzimática severa en leucocitos. La actividad enzimática en plasma, determinada habitualmente en muestra obtenida en papel filtro, puede tener falsos negativos, por lo que es preferible la determinación AGLA en leucocitos o cultivos celulares, o realizar un estudio molecular del gen AGLA	4 NICE <i>Ministerio de Salud, Chile 2015</i> <i>AADELFA Y GADYTEF, 2013</i> IV CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	En hombres para establecer y confirmar el diagnóstico se requiere la demostración de la deficiencia enzimática, tanto en el plasma y/o leucocitos. Los hombres con la enfermedad clásica tienen <1% de actividad enzimática, mientras que es >1% en aquellos con variantes atípicas	4 NICE <i>Varas C, 2012</i>
	En hombres el diagnóstico se confirma con la deficiencia de AGLA, medido con mayor frecuencia en la sangre (leucocitos), y la presencia de una enfermedad que causa la mutación en el AGLA gen localizado en Xq22	D NICE <i>Laney D, 2013</i>


	Se realiza mediante análisis enzimáticos con muestras de sangre seca permitir cribado de la población y una diagnóstico inicial en los hombres	4 NICE <i>Waldek S, 2014</i>
	Recomendamos el uso de medición de la actividad enzimática de AGLA como estudio inicial en hombres; en caso de actividad disminuida (positivo para la enfermedad) se realiza confirmación con el análisis de mutación	4 NICE <i>Terryn W, 2013</i>
	En todos los pacientes con sospecha de EF, se recomienda realizar determinación de actividad enzimática y análisis molecular del gen AGLA. En los hombres, el diagnóstico definitivo se realiza documentando deficiencia de actividad enzimática en leucocitos y una mutación patogénica en el gen AGLA. Dado que la actividad enzimática en las mujeres con EF puede ser normal, el diagnóstico de certeza se establece al demostrar una mutación patogénica en el gen AGLA	D NICE <i>Ministerio de Salud, Chile 2015 Varas C, 2012 Laney D, 2013 García de Lorenzo A, 2011 Waldek S, 2014 Terryn W, 2013 AADELFA Y GADYTEF, 2013</i>

4.2.2. Fenotipo, genotipo y consejo genético

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La EF es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X recesiva, producida por la deficiencia de la enzima lisosomal AGLA, que afecta de forma predominante a los varones. Tiene alta penetrancia y expresión fenotípica variable	4 NICE <i>Bennett R, 2002</i>
	El gen de la AGLA se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X (locus Xq22.1). El gen codifica un polipéptido de 429 aminoácidos, incluyendo una péptida señal de 31 aminoácidos, tiene 12 kilobases de largo y contiene 7 exones	4 NICE <i>Bishop D, 1988</i>
	Los varones afectados por esta enfermedad no transmitirán el gen mutado a sus hijos varones, ya que en la herencia ligada al X recesiva no hay transmisión de varón a varón. Sin embargo, estos pacientes sí transmitirán el gen mutado a todas sus hijas mujeres (ver algoritmo 1)	4 NICE <i>GADYTEF, 2007</i>


	<p>Las mujeres portadoras, quienes algunas veces presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad, en el caso de tener un hijo varón, tienen un riesgo del 50% de que se herede la enfermedad. En el caso de tener una hija mujer existe un riesgo del 50% de que ésta hereda el gen mutado y por lo tanto sea portadora (ver algoritmo 2 y 3)</p>	<p>4 NICE <i>Bennett R, 2002</i></p>
	<p>Las mujeres portadoras pueden tener manifestaciones clínicas EF. Una de las posibles explicaciones a esta situación es el llamado efecto de lionización o hipótesis de Lyon. Las mujeres al tener dos cromosomas X (uno heredado del padre y otro de la madre) y como parte del desarrollo normal, inactivan uno de ellos, generalmente al azar y en equilibrio, pero si por alguna razón ocurre una inactivación preferencial de uno de ellos, dicho equilibrio se rompe. En este caso, si existe mayor proporción de cromosomas con el gen mutado activo que de cromosomas con el gen silvestre o no mutado activo, está situación hará que se presenten las manifestaciones clínicas de la enfermedad</p>	<p>4 NICE <i>Bennett R, 2002</i></p>
	<p>Debido al efecto de lyonización del cromosoma X, algunas heterocigotas presentan EF leve, moderada o clásica</p>	<p>4 NICE <i>GADYTEF, 2007</i></p>
	<p>En hombres, el diagnóstico clínico se confirma por la deficiencia de la enzima AGLA. La gran mayoría tienen actividad enzimática nula o muy disminuida (1–2% del promedio de los valores en individuos sanos) y presentan el fenotipo clásico de la enfermedad, con afección sistémica</p>	<p>4 NICE <i>Bennett R, 2002</i></p>
	<p>En todo paciente con sospecha de EF debe realizarse historia clínica incluyendo el árbol genealógico, el cual preferentemente debe ser realizado por médicos especialistas quienes podrán otorgar consejo genético. Como siempre que se realizan estudios genéticos, particularmente en el caso de la toma de muestra de cualquier tipo, debe contarse con el consentimiento informado por escrito, ya sea del paciente o en su caso de los padres o tutores y siguiendo los lineamientos para este fin. La naturaleza confidencial del estudio del paciente debe mantenerse en todo momento</p>	<p>D NICE <i>Desnick R, 2003</i></p>

	Una vez explicada la naturaleza hereditaria de la enfermedad, se debe investigar a los familiares quienes de acuerdo al árbol genealógico estarían en riesgo de presentar la enfermedad, ofreciéndoles la realización de un estudio clínico, bioquímico y molecular	D NICE GETEF, 2005
	Algunos hombres con hallazgos clínicos de EF tienen actividad enzimática residual (3 – 10%), por lo que tienen una expresión moderada de la enfermedad. El diagnóstico es tardío, relacionado con manifestaciones clínicas de una cardiomiopatía de etiología no conocida (variante cardíaca)	4 NICE Desnick R, 2001
	Las mutaciones R112H, R301Q y G328R, se han encontrado en la variante cardíaca de la enfermedad	4 NICE Ashton-Prolla P, 2000
	La actividad enzimática no es útil para determinar el estado de portadora porque presentan niveles variables de la enzima y en algunos casos, pueden ser similares a los que presentan los controles sanos. Se requiere de análisis molecular	4 NICE Desnick R, 2001
	La identificación de la mutación es diagnóstica, pero no es un factor predictivo de la gravedad de la enfermedad	4 NICE Desnick R, 2003
	En la mayoría de los casos, las mutaciones causantes de la EF son exclusivas, es decir particulares o diferentes para cada familia. Se han reportado mutaciones de novo, es decir que no existe historia familiar previa de la enfermedad y por lo tanto el paciente es la primera persona en estar afectada por esta enfermedad en esa familia. Por lo tanto, el no tener historia familiar no excluye el diagnóstico	4 NICE Bennett R, 2002 Desnick R, 2001
	De las mutaciones reportadas en la literatura, las localizadas en regiones codificantes son las más frecuentes (entre ellas las de sentido equivocado y las que generan un codón de paro prematuro). Siguen en frecuencia, los re-arreglos del gen y las de procesamiento del mensajero	4 NICE Bennett R, 2002 Desnick R, 2001


	<p>La mayoría de las mutaciones son sustituciones de nucleótidos de cambio de sentido o mutaciones sin sentido. Sin embargo, se han encontrado mutaciones puntuales de procesamiento (corte y empalme), deleciones e inserciones. El amplio rango de mutaciones podría explicar las variaciones en la presentación clínica de la enfermedad</p>	<p>4 NICE <i>Garman S, 2002</i></p>
---	---	--





4.2.3. Abordaje multidisciplinario

4.2.3.1. Manifestaciones renales


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>La afectación renal es reportada en un 50% de los pacientes con EF. En los reportes clínicos de nefropatía de Fabry indican que se observa a una edad media de 20 años y la insuficiencia renal terminal ocurre en promedio a los 38 años. En las mujeres, la afectación renal se presenta, por regla general, más tarde y evoluciona con menos intensidad. Sin embargo, en los últimos reportes, los primeros indicios de nefropatía por Fabry han sido descritos en la infancia y adolescencia</p>	<p>III CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p> <p>4 NICE <i>Varas C, 2012</i> <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i></p>
 <p>Los datos iniciales de afectación renal por EF son: isostenuria, signos de disfunción tubular y micro albuminuria</p>	<p>4 NICE <i>Herrero- Calvo 2011</i></p>
 <p>La albuminuria es el primer signo de progresión de daño renal y ha sido reportada en niños de 10.3 años de edad y en niñas de 8.1 años</p>	<p>4 NICE <i>Mehta A, 2010</i></p>
 <p>En el estudio Fraby Outcomes Survival (FOS), la proteinuria fue reportada 44-54% en hombres y 33-41% en mujeres, datos similares fueron reportados en Fabry of registry con proteinuria (>300 mg/dl) 43% en hombres y un 26% en mujeres</p>	<p>4 NICE <i>Mehta A, 2010</i></p>

	<p>La pérdida anual de tasa de filtrado glomerular (TFG) en la evolución natural de la EF con una TFG <60ml/min/1.73m² es de -3.0 y de 6.8 ml/min cuando la TFG es > 60 ml/min</p> <p>Ante proteinuria inicial >1gramo/24 horas, la pérdida de filtrado glomerular anual en hombres es de -6.9 ml/min/1.73m²</p>	<p>3 NICE <i>Schiffmann 2009</i></p>
	<p>El diagnóstico de nefropatía de Fabry se realiza mediante biopsia renal, con microscopia óptica y electrónica, de forma ideal utilizando azul de toluidina</p>	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>Los hallazgos histopatológicos en la nefropatía de Fabry son:</p> <p>Acumulo de Gb3 en las células glomerulares, mesangiales, intersticio, arterias y podocitos</p> <p>En la microscopia electrónica: se observan las inclusiones citoplasmáticas de GB3, cuerpos lamelares con cuerpo de zebra y borramiento del pedicelos</p>	<p>4 NICE <i>Germain D, 2010</i></p>
	<p>Los hallazgos de biopsia renal en EF, presentan cambios a nivel glomerular y vascular antes de la presencia de proteinuria. La biopsia renal podría ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano de nefropatía de Fabry</p>	<p>4 NICE <i>Mehta A, 2010</i></p>
	<p>Los quistes renales múltiples, más frecuente parapiélicos pueden ser detectados por ultrasonido renal en un 50% en los pacientes con EF</p>	<p>4 NICE <i>Waldek S, 2014</i></p>
	<p>La hipertensión arterial tiene una alta prevalencia en los pacientes con EF en hombres con 57% y en las mujeres un 47%</p>	<p>4 NICE <i>Waldek S, 2014</i></p>



	<p>Para evaluar la declinación de la función renal se requiere al menos tres estimaciones de la TFG en un período mínimo de 3 meses, con resultados consistentes a una pendiente mayor que la relacionada con la edad.</p> <p>Para evaluar albuminuria o proteinuria, debe asumirse la presencia de concentraciones elevadas de proteinuria o albuminuria, al menos dos resultados positivos de tres muestras analizadas que se repitan con diferencia de una a dos semanas, dentro de los siguientes 3 meses</p>	<p>4 NICE</p> <p>West M, 2012 KDIGO, 2012 Inserra, 2013</p>
	<p>Se recomienda utilizar los siguientes valores con el fin de facilitar el análisis e interpretación de los datos</p> <p>Microalbuminuria es la excreción de albúmina en orina > 30 y < de 300mg / 24 horas ó relación albumina creatinina urinaria de 30 -300mg/g o 3-30 mg / mmol (categoría A2 “aumento moderado”)</p> <p>Proteinuria excreción urinaria de proteínas >300mg/día (relación proteína / creatinina > 200mg/g)</p> <p>El paciente debe tener al menos dos resultados positivos de tres muestras analizadas que se repitan con diferencia de una a dos semanas, dentro de los siguientes 3 meses.</p> <p>*Pacientes pediátricos ver cuadro 6</p>	<p>D NICE</p> <p>KDIGO 2012</p>
	<p>Todos los pacientes con EF deben ser sometidos a la exploración inicial de las manifestaciones renales. Ésta debería comprender los siguientes estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En sangre: creatinina sérica, urea, ácido úrico, calcio, fosforo, sodio y potasio. • En orina: Depuración de creatinina, TFG con la fórmula MDRD o CKD-EPI en adultos o la fórmula de Schwartz en edad pediátrica, proteínas en orina de 24 horas, tiras reactivas (microalbuminuria o proteinuria), cociente albumina/creatinina en orina. (Ver anexo Cuadro 2 y 3) • En caso de sospecha de tubulopatía: calcio, fosforo, ácido úrico, sodio, potasio y cloro en orina de orina de 24 horas • Ultrasonido renal (lesiones vasculares y quistes) • Examen general de orina • Medición de tensión arterial 	<p>D NICE</p> <p>Grupo de expertos, Alemania 2013 AADELFA y GADYTEF, 2013 Kes V, 2013 KDIGO, 2013</p>

	En pacientes con diagnóstico dudoso de EF que presentan hematuria inexplicable, proteinuria progresiva y en rango nefrótico, se sugiere realizar biopsia renal con microscopia óptica e inmunofluorescencia y microscopia electrónica; para demostrar almacenamiento característico en ausencia de tratamiento o excluir otras causas de nefropatía coexistente	D NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i> <i>Biegstraaten, M 2015</i>
	Se recomienda clasificar a los pacientes con enfermedad renal relacionado con Fabry de acuerdo a la clasificación (Ver anexo, cuadro 4)	D NICE <i>KDIGO, 2013</i>
	En los pacientes con insuficiencia renal terminal está indicada la aplicación de hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existen contraindicaciones para un trasplante de riñón. Tras el trasplante de riñón no se ha descrito recidiva en el trasplante debido al funcionamiento normal de la AGLA en el órgano trasplantado. Al persistir la situación patológica del metabolismo se debería continuar la TRE sin modificación para evitar daños extrarrenales	III CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	La insuficiencia renal terminal debe ser tratada igual que en pacientes sin EF	D NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i> <i>Hughes D, 2013</i>



4.2.3.2. Dolor neuropático





EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El dolor neuropático es uno de los síntomas más frecuentes en EF. Los dolores oscilan en los hombres entre un 33% y un 80%, en las mujeres oscilan entre un 25% y 70%. Las molestias se presentan de forma típica como acroparestesias con ardor, hormigueo o entumecimiento de las extremidades. Pero también se conocen casos de accesos de dolor punzante o lancinante en forma de las denominadas crisis de dolor. En principio puede afectar a cualquier región del cuerpo. Son desencadenantes frecuentes de las crisis de dolor la actividad corporal, cambios de temperatura, estrés psíquico y/o afecciones intercurrentes	Ib CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>

	El dolor neuropático puede presentarse a temprana edad. La frecuencia de ataques de dolor en la infancia se sitúa en más del 60% para ambos sexos. Sin embargo, solo 1 de cada 3 de los pacientes infantiles ha referido padecer dolor crónico	Ila CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	Dolor intratable refractario a otras terapias. Requiere de tratamiento de al menos seis meses en dosis adecuada con medicación para el dolor neuropático tales como fenitoína, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, amitriptilina o duloxetina	I GTC <i>West M, 2012</i>
	El dolor neuropático (acroparestesias) es característico de la enfermedad. El paciente lo describe como fulgurante, con sensación de ardor, quemazón, punzante o de hormigueo a nivel de manos y/o pies; es bilateral y de intensidad moderada a crisis de dolor grave. Estas se desencadenan característicamente durante el ejercicio, la fiebre y los cambios de temperatura en el ambiente	4 NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i>
	El dolor neuropático es un hallazgo clínico de gran relevancia en el paciente con EF y constituye una causa importante de discapacidad, ausentismo laboral en población adulta y de hospitalización en la edad pediátrica	3 NICE <i>MacDermot KD, 2001a MacDermot KD, 2001b</i>
	El dolor intenso es una de las complicaciones más frecuentes de la EF y a menudo se acompaña de trastornos autonómicos como hipo o anhidrosis, alteración de la constricción pupilar y de la reactividad vascular. Es típico que el dolor, de gran intensidad, aparezca de forma paroxística en las extremidades inferiores para después generalizarse, denominándose “crisis de Fabry”. Estas crisis tienen una duración de minutos a semanas y con frecuencia se desencadenan por otra enfermedad intercurrente. Con frecuencia se acompaña de fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación globular, por lo que se confunden	4 NICE <i>Mendióroz M, 2006</i>



	<p>En un análisis retrospectivo sobre dolor de tipo neuropático se documentó que suele comenzar en la primera década o al inicio de la pubertad (edad media de aparición, 14 años en varones y 19 años en mujeres) se localiza en manos y/o pies y se puede acompañar de acroparestesias de evolución crónica</p> <p>El dolor neuropático se presenta principalmente a la edad de 9 - 14 años en hombres y 16 - 20 años en mujeres</p>	<p>4 NICE</p> <p>Mehta A, 2010</p>
	<p>Se recomienda realizar interrogatorio dirigido a localizar zonas de dolor y evaluarlo, documentándolo en el cuestionario breve para evaluación del dolor (BPI) (ver cuadro 5)</p>	<p>D NICE</p> <p>Grupo de expertos, Alemania, 2013</p> <p>García de Lorenzo A, 2011</p>

4.2.3.3. Manifestaciones neurológicas


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Los signos y síntomas neurológicos más frecuentes incluyen: cefalea, vértigo, AIT, infarto isquémico, y demencia vascular, que varían de leves a severos</p>	<p>4 NICE</p> <p>El-Abassi R, 2014</p>
 <p>En la enfermedad cerebrovascular relacionada con EF, los síntomas neurológicos son consistentes con el territorio vascular afectado y la extensión del daño. La mediana de edad en las mujeres se sitúa a los 45 años mientras que en los varones se presenta a los 39 años.</p>	<p>3 NICE</p> <p>Sims K, 2009</p>
 <p>Enfermedad neurológica consistente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad vascular cerebral (EVC) o AIT documentado por neurólogo • Hipoacusia súbita unilateral • Neuropatía óptica isquémica aguda con otras posibles causas descartadas 	<p>III GTC</p> <p>West M, 2012</p>






	<p>Daño al sistema nervioso central en forma de ataques cerebrovasculares isquémicos (transitorio o infarto) y/o hemorrágicos. Este compromiso puede ser silente y aparecer como hallazgo en resonancia magnética (RM) cerebral, con o sin presencia de dolicoectasia vascular</p>	<p>4 NICE AADELFA Y GADYTEF, 2013</p>
	<p>Afectación del sistema nervioso central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ataque cerebrovascular; AIT y/o EVC instalados • Manifestaciones cerebrovasculares silentes (lacunares, leucoaraiosis, etc). 	<p>4 NICE AADELFA y GADYTEF, 2013</p>
	<p>El AIT o el infarto cerebral son frecuentes en pacientes con EF. La recidiva de infarto cerebral o AIT puede ser la primera manifestación de la enfermedad</p> <p>En jóvenes que sufran un infarto cerebral de origen idiopático se debería descartar EF, sobre todo si existen otros síntomas adicionales como ectasia de la arteria basilar</p> <p>Un análisis reporto que casi el 25% de los pacientes sufren un EVC en el curso de la EF. La edad media del AIT o el infarto cerebral es de 34 años para los hombres y de 54 años para las mujeres</p>	<p>Ila CEBM Grupo de expertos, Alemania 2013</p>
	<p>Compromiso del sistema nervioso central:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVC: infarto, hemorragia, crisis isquémicas transitorias, se manifiestan clínicamente como déficit motor y/o sensitivo, ataxia, vértigo o alteración de los nervios craneanos • Manifestaciones cerebrovasculares asintomáticas como hallazgo en la RM cerebral • Alteraciones psiquiátricas: las más frecuentes son depresión y trastornos neuropsicológicos. Los estudios publicados muestran que los pacientes con EF presentan una mayor frecuencia de depresión crónica y alteraciones cognitivas que los controles sanos 	<p>4 NICE Varas C, 2012</p>



	<p>Los signos y síntomas varían de leves a severos como cefalea, vértigo, AIT, infarto isquémico, y demencia vascular. Las anormalidades en estudios de imagen aparecen en un 5% a los 32 años de edad, en un 40% a los 40 años y en un 52% a los 55 años.</p> <p>El hallazgo angiográfico más común es la tortuosidad, elongación y ectasia de la arteria vertebral y basilar, y el más exacto es el incremento en el diámetro de la arteria basilar en el 87 % de los diagnósticos de EF. Hallazgos en la RM menos específicos e incluyen lesiones periventriculares de la sustancia blanca, microhemorragias, infartos corticales, infartos lacunares de la sustancia blanca profunda y gris en secuencias T2 y FLAIR ponderados. En el cerebro posterior los lóbulos parietal y frontal también pueden afectarse</p>	<p>4 NICE <i>El Abassi R, 2014</i></p>
	<p>Los resultados de una evaluación de pacientes sugieren que el 1% de los jóvenes que sufren evento vascular cerebral inexplicable pueden tener relación con EF</p>	<p>3 NICE <i>Brouns R, 2010</i></p>
	<p>La ecografía Doppler transcraneal muestra reducción de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral y signos de deterioro de la autorregulación cerebral y aumento de la resistencia de pequeños vasos</p>	<p>4 NICE <i>Kolodni E, 2015</i></p>
	<p>Se considera que el uso de RM del cerebro es útil para el seguimiento de daño en el SNC, pero no es esencial. Una RM de cráneo en el seguimiento es útil para determinar si existen lesiones isquémicas y si aparecen nuevas, con el fin de asociarlos con signos clínicos que pueden aparecer más adelante</p>	<p>D NICE <i>Concolino D, 2014</i></p>
	<p>Las siguientes son conclusiones del consenso AADELFA sobre estudios de imagen requeridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La tomografía axial computarizada (TAC) tiene utilidad como estudio inicial en caso de déficit focal agudo • El territorio vascular puede evaluarse con angioresonancia de vasos intracraneales. 	<p>D NICE <i>AADELFA Y GADYTEF, 2013</i></p>





	De acuerdo a los recursos disponibles en la unidad se sugiere realizar RM cerebral en forma inicial; en caso de resultados normales valorar de acuerdo a seguimiento neurológico	Punto de buena práctica
	La TAC solo tiene utilidad como estudio inicial en caso de déficit neurológico agudo (ver figura 1)	Punto de buena práctica



4.2.3.4. Manifestaciones cardiacas


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Poco más de la mitad de todos los pacientes con EF desarrolla miocardiopatía típica. La deficiencia de AGLA puede afectar miocardio, sistema de conducción y válvulas del corazón. Manifestaciones cardiacas típicas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica. Este hallazgo se observa en 50% de los hombres y 33% de las mujeres • Fibrosis intramiocárdica • Músculo papilar prominente • Cambios en el ECG, con onda P e intervalo PR cortos, aumento de la amplitud QRS y alteraciones de la repolarización • Alteración del ritmo cardiaco, cuya frecuencia aumenta con la edad (aleteo auricular paroxístico o sostenido, taquicardias ventriculares sostenidas o no sostenidas) • Disfunción valvular (válvula mitral, válvula aórtica) <p>La HVI es el diagnóstico guía en el marco de la miocardiopatía debida a Fabry. Esta se encuentra en más del 50% de los hombres y en cerca del 33% de las mujeres que padecen la enfermedad. Lo típico de la miocardiopatía avanzada es una fibrosis intramiocárdica. Las complicaciones cardiacas representan las principales causas de muerte de estos pacientes</p>	<p>Ila CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>

	En un estudio sobre manifestaciones cardíacas, realizado en 8 niños y 12 niñas, todos mostraron masa ventricular izquierda (MVI) superior al percentil 75 en las ecocardiografías. El 35% de los infantes presentaron HVI clásica	Ila CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	En la EF, la cardiopatía se caracteriza por la presencia de HVI y progresión a insuficiencia cardíaca. Las manifestaciones tempranas se dan antes de los 35 años y se caracterizan por trastornos de la conducción con bradicardia, bloqueos y alteración en el intervalo PR (corto). A la vez, puede observarse HVI, generalmente asintomática	4 NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i>
	Los eventos cardíacos en la EF se presentan igual en ambos sexos, pero los hombres presentan su primer evento a una edad de 45 años a diferencia de 48 años en las mujeres	Ila CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	Un estudio prospectivo realizado en 139 pacientes con EF concluyo que la HVI concéntrica fue la patología cardíaca predominante y fue más frecuente en la tercera década de la vida, sin diferencia en cuanto al género. El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) estuvo inversamente proporcional con la actividad de AGLA	3 NICE <i>Wu J, 2010</i>
	Las manifestaciones cardíacas pueden presentarse desde los 4 a 8 años en la variante clásica, mientras que en la variante cardíaca se presenta en mayores de 40 años La insuficiencia mitral puede presentarse en la infancia o la adolescencia. La dilatación del ventrículo izquierdo (VI), afectación valvular, y las anomalías de la conducción son los primeros hallazgos La ecocardiografía muestra incremento del grosor del septum interventricular y la pared posterior del VI. La HVI, a menudo se asocia con hipertrofia del tabique interventricular y es similar a la cardiomiopatía hipertrófica, es progresiva y se produce primero en hombres que en mujeres. Estudios de RM que utilizan el gadolinio muestran áreas de realce tardío, correspondiente a la fibrosis miocárdica que se asocia con disminución de la función regional	4 NICE <i>Metha A, 2013</i>



	<p>Datos clínicos y ecocardiográficos incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas: Palpitaciones, disnea, mareos, angina de pecho, síncope, fatiga. • Signos clínicos: <ol style="list-style-type: none"> a. Disfunción autonómica: bradicardia sinusal, hipotensión y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. b. Trastornos de la conducción: en un inicio PR corto, con o sin onda delta y, posteriormente, bloqueo de rama, bloqueo A-V de distinto grado. c. Arritmias supraventriculares (taquicardia paroxística supraventricular) y ventriculares. d. Hipertensión arterial sistémica. e. Infarto agudo de miocardio. • Signos ecocardiográficos: <ol style="list-style-type: none"> a. HVI tipo concéntrica. b. Engrosamiento valvular, con insuficiencia mitral. c. Elementos de disfunción diastólica en el anillo mitral, registrados con Doppler pulsado y Doppler tisular. d. Obstrucción del tracto de salida del VI (ocasionalmente) 	<p>4 NICE <i>Varas C, 2012</i></p>
	<p>Los eventos iniciales se produjeron primero en los hombres, la mitad de hombres tuvo evento a los 41 años y la mitad de las mujeres a los 53 años. La angina de pecho se informó en 13% de los varones y 14% de las mujeres. El infarto del miocardio se informó en 3% hombres y 2% mujeres. Las arritmias, incluyendo bradiarritmias, arritmias ventriculares y supraventriculares, y extrasístoles fueron la falla más común. A los 45 años el 50% de los hombres tenían una alteración del ritmo documentado</p>	<p>3 NICE <i>Schiffmann R, 2009</i></p>



	<p>En un estudio de cohorte de 22 niños con EF, 3 niños tuvieron HVI progresiva y un análisis del Registro de Fabry también reveló anormalidades cardíacas en niños y niñas durante las evaluaciones de seguimiento. La anormalidad más común fue la disfunción valvular, seguida de alteraciones de la conducción, arritmias (incluyendo bradicardia sinusal), e HVI</p> <p>El plan de seguimiento recomendado para los pacientes pediátricos incluye la presión arterial y monitoreo de ritmo cardíaco, ecocardiograma y ECG cada dos años, comenzando a los 10 años. Actualmente no hay ninguna recomendación para el uso de la RM cardíaca en pacientes pediátricos.</p>	<p>4 NICE Hopkin R, 2016</p>
	<p>En 2013, un reporte de 4 pacientes <5 años sin tratamiento, fueron evaluados, en dos de ellos se encontró inversión de onda T, que indica cambios en la repolarización en derivaciones laterales en el ECG. En algunos jóvenes se han detectado dolor de pecho, enfermedad menor de la válvula cardíaca, incremento de la MVI, PR largo e inversión de la onda T. Síntomas cardíacos que pongan en peligro la vida, no se reportan antes de la adolescencia</p>	<p>4 NICE Laney D, 2015</p>
	<p>La anomalía cardíaca más común fue la disfunción valvular, que se encontró en 21 de 93 varones (22,6%) y 11 de 79 mujeres (13,9%). También se documentó bradicardia sinusal, ritmos auriculares ectópicos; arritmias, anomalías en la conducción y/o hipertrofia ventricular izquierda</p>	<p>4 NICE Hopkin R, 2008</p>
	<p>Todos los pacientes tenían una fracción de eyección VI> 60%, el espesor relativo de la pared <0,45, y el IMVI <50 g / m^{2.7}</p>	<p>4 NICE Wijburg F, 2015</p>

	<p>Un estudio busco establecer los datos clínicos cardiacos en < 18 años con EF. Se sometieron a mediciones con EGC de 12 derivaciones, 2 horas con Holter, presión arterial y ecocardiograma bidimensional. Los resultados mostraron que ninguno de ellos presento hipertensión arterial ni tenia medicación para su control y cuatro presentaron prolapso de válvula mitral.</p> <p>La media de la MVI indexada por la altura ($MVI/h^{2.7}$) fue $45,0 \pm 2,3$ y $47,0 \pm 3,4 g/m^{2.7}$ en los varones (n=8) y niñas (n=12), respectivamente, y todos los pacientes tenían $MVI/h^{2.7}$ del percentil 75 que los sanos. Después de una media de 26 meses de seguimiento, 12 de los 14 pacientes (85,7%) mostraron un aumento medio de $7,5 \pm 3,2 g/m^{2.7}$ de la $MVI/h^{2.7}$. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) revelo que en los varones se redujo la VFC que expresa una reducción de la estimulación parasimpática del corazón. ($p < 0,05$)</p>	<p>4 NICE <i>Kampmann C, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda realizar una exploración cardiaca básica inicial a todo paciente con EF</p> <p>Electrocardiograma, se deben buscar trastornos de repolarización, HVI, aplanamiento de onda P, intervalo PR corto y aumento de la amplitud QRS. (ver figura 2)</p> <p>Ecocardiograma: se debe documentar todo lo siguiente: índice de masa ventricular, grosor de la pared posterior, septum interventricular, diámetro sistólico y diastólico del VI, fracción de eyección y diastólica y evaluación de válvulas</p> <p>Buscar intencionadamente criterios de ecocardiográficos para hipertrofia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pared de VI >12mm en hombres y >11mm en mujeres 2. Septum IV mayor de 12 mm en ambos sexos 3. IMVI por ecocardiograma 2D, 20% arriba de lo normal para la edad 	<p>D NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i> <i>Comité de expertos, Alemania 2013</i> <i>Schiffmann R, 2009</i> <i>Wu J, 2010</i> <i>Varas C, 2012</i></p>



	<p>Se recomienda Holter ambulatorio de 24 horas, en los casos que presenten palpitaciones, mareos, síncope arritmias o trastornos de la conducción. Deberán buscarse los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bloqueo AV, acortamiento del intervalo PR, bloqueo de rama izquierda, taquiarritmias ventriculares o atriales, bradicardia sinusal (en ausencia de drogas con efecto cronotrópico negativo u otras causas) 2. Bradicardia sinusal 3. Desordenes de repolarización <p>Otras recomendaciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía cardíaca: en caso de isquémica cardíaca • RM de corazón (solo en caso de sospechar fibrosis) 	<p>D NICE AADELFA y GADYTEF, 2013 Comité de expertos, Alemania 2013 Schiffmann R, 2009 Wu J, 2010 Varas C, 2012</p>
---	--	---




4.2.3.5. Manifestaciones dermatológicas


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Los angioqueratmos se presentan en el 66% de los hombres y el 36% de las mujeres tienen angioqueratomas. Otros síntomas son telangiectasias y linfedema más frecuentes en hombres. Y el dismorfismo facial, con engrosamiento característico de los rasgos faciales</p>	<p>4 NICE Mehta A, 2010</p>
 <p>Los angioqueratomas constituyen un indicio EF, pero no son patognomónicos. Su expansión está en correlación con la gravedad general de la enfermedad, son pequeños engrosamientos rojizos marrones de los vasos, en parte hiperqueratósicos, que se presentan en forma agrupada, en glúteos, zona periumbical, escrotal y muslos. Otros puntos de manifestación son manos, pies y mucosas. Los primeros angioqueratomas se ponen de manifiesto en la infancia y aumentan en número a lo largo de la vida</p>	<p>IV CEBM Grupo de expertos, Alemania 2013</p>

	Las telangiectasias predominan en rostro, labios y mucosa oral. La hipohidrosis o la anhidrosis son frecuentes, y provocan piel seca, intolerancia al calor o al ejercicio y fiebre de origen desconocido. También pueden disminuir la producción de lágrimas y saliva. Otras manifestaciones menos frecuentes: linfedema, disminución del vello corporal, alopecia difusa, hiperhidrosis	4 NICE AADELFA y GADYTEF, 2013
	Se recomienda exploración física en busca de angioqueratomas (ver figura 3)	D NICE AADELFA y GADYTEF, 2013 Mehta A, 2010 Grupo de expertos, Alemania 2013



4.2.3.6. Manifestaciones oftalmológicas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Una revisión sistemática evaluó la córnea verticillata (CV) en 753 individuos (330 hombres) de 21 cohortes con un rango de edad de 0-85 años; la prevalencia agrupada de CV fue del 69% (rango 26-96). Los datos específicos por género, revelan una prevalencia combinada de 74% (rango 14-94) para los hombres y 66% (rango 31- 100) para las mujeres. Los datos locales de Holanda revelan CV en 94% de los hombres y 82% para las mujeres en la presentación clásica	1+ NICE Van der Tol 2016
	Las manifestaciones oculares en EF incluyen opacidades corneales, catarata subcapsular posterior y anterior, tortuosidad de vasos conjuntivales y retinianos; Sin embargo, la disminución de agudeza visual se ha informado secundaria a la oclusión de arteria central de la retina Algunos estudios revelan que existe disminución de la densidad de fibras nerviosas lo que se traduce en reducción de la sensibilidad corneal	4 NICE El-Abassi R, 2014




	<p>Niños y adolescentes (antes de los 18 años) se observan anomalías oftalmológicas como córnea verticillata y tortuosidades en vasos retinianos</p>	<p>4 NICE Tuttolomondo A, 2013 AADELFA Y GADYTEF, 2013 Mehta A, 2010 Allen 2010 Auray-Blais C, 2015 Mehta A, 2010</p>
	<p>La mayoría de los pacientes con EF presentan modificaciones oculares que no pueden ser diagnosticadas como no invasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cornea verticillata • Vasos tortuosos de la retina y la conjuntiva (que pueden presentar aneurismas) • Catarata subcapsular anterior y posterior • Aproximadamente el 30% de los pacientes sufren neuropatía óptica subclínica con discretas pérdidas del campo visual, subjetivas e imperceptibles <p>Mientras la CV es solo ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, los otros trastornos oculares se presentan al menos el doble de veces en hombres que en mujeres</p>	<p>IIb CEBM Grupo de expertos, Alemania 2013</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Los cambios oftalmológicos en EF afectan a la córnea, el cristalino y los vasos de la conjuntiva y la retina. En cerca del 60-70% de los(as) niños(as) con EF se presentan hallazgos oftalmológicos relevantes. Por regla general estos cambios no conllevan una limitación de la capacidad visual • La característica ocular específica, más frecuente es la CV, que se describe como un enturbiamiento superficial de la córnea localizado por debajo del centro de la córnea en forma de espiral), observada en el 40-90% de los pacientes • Otra manifestación menos frecuente está dada por el enturbiamiento de la córnea conocido como "haze", una opacidad difusa del estroma corneal que aparece de forma muy discreta 	<p>IV CEBM Grupo de expertos, Alemania 2013</p>




	<p>El examen oftalmológicos deberá contener todos los siguientes en busca de hallazgos compatibles con EF</p> <ul style="list-style-type: none"> Agudeza visual - Evaluación con lámpara de hendidura (descripción específica de la transparencia u opacidades de córnea y cristalino, y del patrón vascular conjuntival) - Fondo de ojo (especificar anormalidades del patrón vascular retiniano) 	<p>D NICE <i>Hughes D, 2013</i></p>
---	---	---

4.2.3.7. Manifestaciones gastrointestinales

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con EF sufren al menos un síntoma gastrointestinal en el curso de la enfermedad. Las mujeres pueden sufrir trastornos gastrointestinales con mayor frecuencia que los hombres. Las molestias pueden comenzar en la infancia temprana y, en algunas ocasiones, ser el primero y el único síntoma de la enfermedad</p>	<p>IIb CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>El dolor abdominal (postprandial) y la diarrea son las manifestaciones más frecuentes, pero hay otros síntomas gastrointestinales como estreñimiento, náuseas y vómitos. La edad media de aparición de los síntomas es antes de los 15 años de edad</p>	<p>4 NICE <i>Mehta A, 2010</i></p>
	<p>En forma temprana, se dan síntomas disautónomos a nivel gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, cólico recurrente, náuseas, saciedad temprana, vómitos y constipación)</p>	<p>4 NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i></p>
	<p>El diagnóstico gastrointestinal sigue básicamente el mismo procedimiento que en los casos de trastornos abdominales</p>	<p>D NICE <i>Kes V, 2013</i></p>


4.2.3.8. Manifestaciones auditivas





EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En pacientes con EF se produce con frecuencia una pérdida auditiva neurosensorial, sobre todos de las frecuencias elevadas, y tinnitus. Del 5 al 30% de los pacientes informa además una pérdida de audición aguda con un desarrollo de pocas horas hasta días. En la mayoría de los casos se trata de una pérdida de audición principalmente coclear. El tinnitus se puede presentar desde la infancia y parece estar en correlación con la gravedad de la enfermedad	Ib CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	Un estudio evaluó pacientes para determinar el grado de daño a órgano blanco y documento 4 casos con tinitus y 6 con hipoacusia. La pérdida auditiva fue de tipo conductiva en 2 casos, otros 2 neurosensorial y 2 más de tipo mixto	4 NICE <i>Wijburg F, 2015</i>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoacusia, de tipo perceptiva o neurosensorial, unilateral o bilateral, progresiva o de instalación súbita (en el lapso de 72 horas), de grado leve a grave. No presenta un perfil audiométrico patognomónico y puede comprometer las frecuencias agudas o ser pantonal (todas las frecuencias) 2. Acúfenos, unilaterales o bilaterales, esporádicos o permanentes, de tonalidad aguda. 3. Vértigo, se observa en crisis espontáneas de breve duración. Está asociado a la pérdida auditiva. Se presenta con sordera súbita en frecuencias agudas. 4. Ataxia y oscilopsia por compromiso vestibular bilateral con o sin compromiso auditivo 	4 NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i>




	<p>La pérdida de audición suele ser unilateral y progresiva, afecta al 54,5% y el 33% no la reporta. En ocasiones, se acompaña de vértigo paroxístico, debido a daño laberíntico. El examen físico incluye evaluación con otoscopio neumático; además, de pruebas audiológicas como audiometría aérea y de conducción ósea, timpanometría y prueba del reflejo acústico. En determinadas circunstancias, potenciales evocados, prueba de distorsión de emisiones otoacústicas y audiometría ABR (Auditory Brainstem Response) o resonancia magnética con emisión de positrones</p>	<p>4 NICE Varas 2012</p>
	<p>En comparación con la población general, los pacientes con EF muestran hipoacusia mediana de 8,2 dB a frecuencias bajas ($p < 0,01$) y 29,5 dB a frecuencias ultra altas ($p < 0,01$). El análisis reveló que la hipoacusia es similar en pacientes tratados y no tratados TRE. No se sabe si el tratamiento temprano previene la pérdida de audición</p>	<p>3 NICE Suntjens E, 2014</p>
	<p>Se sugiere evaluación audiológica inicial con audiometría.</p>	<p>D NICE Varas 2012</p>



4.3. Tratamiento complementario

4.3.1. Tratamiento renal


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>La TRE, debe iniciarse o continuarse junto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II) de acuerdo con los criterios de tratamiento para la enfermedad renal crónica (KDIGO)</p>	<p>4 NICE Biegstraaten, M 2015 KDIGO, 2012</p>

	<p>Un estudio analizó las características de la progresión de enfermedad renal en pacientes con EF. Los resultados indican que la tasa de proteínas urinarias / creatinina urinaria es el indicador más importante para estimar la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes. En los hombres una relación PU/CrU alta se asoció con presión arterial diastólica alta. La progresión de la enfermedad renal en la mujer fue más lenta y un mayor porcentaje de mujeres tenían antecedente de uso de IECA o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB)</p>	<p>3 NICE <i>Wanner C, 2010</i></p>
	<p>El análisis de la información de Fabry Outcome Survey respecto al uso de tratamiento en la enfermedad renal muestra heterogeneidad importante tiempo, duración y tipo de medicamento utilizado, lo que refleja la práctica clínica diaria, que complica la comparación de los efectos de estos fármacos sobre los resultados de la TRE. Los resultados del presente análisis coinciden con estudios previos que indican que el tratamiento de más de 4 años con TRE no muestra ningún efecto sobre la proteinuria, los resultados de este parámetro están directamente relacionados con el uso de IECA y/o ARA II</p>	<p>3 NICE <i>Hughes D, 2011</i></p>
	<p>La TRE por sí sola no parece disminuir la proteinuria y se recomienda el uso de IECA y/o ARA II para la reducción de la misma</p>	<p>3 NICE <i>Warnock D, 2012</i></p>
	<p>Dentro de las terapias concomitantes a la TRE, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) han demostrado en estudios abiertos, prospectivos y no aleatorizados que son beneficiosos como tratamientos antiproteinuricos en los pacientes con EF</p>	<p>4 NICE <i>Waldek S, 2014</i></p>
	<p>Los IECA y ARA II son utilizados como tratamiento de primera línea para estabilizar el funcionamiento renal y para reducir la proteinuria al mínimo</p>	<p>III CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>

	<p>En un grupo de pacientes que tienen una reducción de la función renal y proteinuria, la terapia combinada incrementa el riesgo significativo de enfermedad renal crónica o aumento de los niveles de creatinina sérica. La combinación de terapia con IECA Y ARA2 comparada con monoterapia también incrementa el riesgo de hiperpotasemia e hipotensión (3.4 y 4.6 %)</p>	<p>1++ NICE <i>Susantitaphong P, 2013</i></p>
	<p>Es recomendable que IECA o ARAB sean usados en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica y excreción de albumina urinaria de >300 mg/ 24 horas (o equivalente*)</p> <p>* Equivalentes aproximados para la tasa de excreción de albúmina por 24 horas-expresan como la tasa de excreción de proteína por 24 horas, proporción albumina-creatinina, proporción proteína -creatinina, y los resultados de la tira reactiva de proteínas</p>	<p>Recomendación GRADE <i>KDIGO 2013</i></p>
	<p>No hay pruebas suficientes para recomendar la combinación de un IECA con ARA II para prevenir la progresión de la ERC</p>	<p>D NICE <i>KDIGO 2013</i></p>
	<p>Aunque la terapia combinada de bloqueadores SRA en la ERC se asocia a reducción de albuminuria y proteinuria; también, se asocia con disminución de la TFG y mayor incidencia de hiperpotasemia e hipotensión relativa a la monoterapia. Los beneficios potenciales de riñón a largo plazo requieren más estudios. Por lo que no se recomienda terapia dual</p>	<p>A NICE <i>Susantitaphong P, 2013</i></p>
	<p>En un análisis de 197 receptores de trasplante renal indica que la sobrevida del injerto a 5 años fue mayor en los casos de EF (74%) comparado con aquellos que presentaban otra causa de enfermedad renal crónica (69%). La sobrevida de los pacientes con EF fue de 81% comparada con el resto que fue de 90%</p>	<p>3 NICE <i>Shah T, 2009</i></p>

	<p>La insuficiencia renal terminal debe ser tratada de la misma forma que en los pacientes sin EF. En todos ellos está indicada la aplicación de hemodiálisis o diálisis peritoneal. No existen contraindicaciones para un trasplante de riñón. Tras el trasplante no se ha descrito recidiva debido al funcionamiento normal de la AGLA en el órgano trasplantado. Al persistir la situación patológica del metabolismo se debería continuar la TRE sin modificación para evitar daños extrarrenales.</p>	<p>III CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>Se recomienda ofrecer trasplante renal a pacientes con EF y daño renal severo; sin embargo, no hay evidencia que el trasplante renal mejore las manifestaciones clínicas en otros órganos aparte del riñón</p>	<p>C NICE <i>Shah T, 2009</i></p>

4.3.2. Tratamiento neuropático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Sólo la carbamazepina, fenitoína y gabapentina han mostrado eficacia en el manejo del dolor neuropático secundario a EF. Hay pocos informes sobre el uso de los inhibidores selectivos duales de la recaptura de serotonina y noradrenalina tales como venlafaxina y duloxetina en el tratamiento del dolor neuropático. Los opioides muestran eficacia en las crisis de dolor, pero el uso crónico puede causar estreñimiento, dependencia, y somnolencia. Los datos sobre tratamiento de dolor neuropático en niños están limitados a pocos estudios. No está claro si las intervenciones utilizadas en adultos puede ser apropiado. Se necesitan ensayos de seguridad y eficacia de fármacos para el tratamiento del dolor neuropático en niños. Aún está en discusión el uso de carbamazepina, antidepresivos y anticonvulsivos, incluyendo esquemas de dosificación y titulación</p>	<p>1+ NICE <i>Schuller Y, 2016</i></p>

	<p>Para el manejo del dolor es conveniente evitar mecanismos activadores (esfuerzo corporal, calor, fuertes oscilaciones de temperatura, estrés, agotamiento); y el uso de anticonvulsivos (p. ej. fenitoina, carbamazepina, gabapentina, topiramato), antidepresivos tricíclicos</p>	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>El manejo sintomático y de soporte, se incluye en caso de dolor neuropático: carbamazepina, fenitoína, gabapentina, opiáceos. Existen ensayos con oxcarbazepina y topiramato.</p>	<p>4 NICE <i>Varas C, 2012</i></p>
	<p>La terapia sintomática para el alivio del dolor neuropático de la EF, se basa en: fenitoina, carbamazepina y gabapentina. En casos puntuales existen descripciones de uso de morfina en dosis bajas</p>	<p>4 NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i></p>
	<p>Los anticonvulsivantes como fenitoína, carbamazepina, gabapentina y la lamotrigina se utilizan a menudo en el tratamiento del dolor neuropático. Una alternativa terapéutica son los antidepresivos tricíclicos, como, amitriptilina. Este medicamento debe tomarse a diario. Los opioides también pueden ser eficaces. Sin embargo, sólo se utilizan cuando los anticonvulsivos no son eficaces. Además, las medidas preventivas, como evitar las temperaturas extremas o la deshidratación son muy importantes para controlar el dolor</p>	<p>4 NICE <i>Dütsch M, 2010</i></p>
	<p>Para el manejo del dolor neuropático se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera línea: carbamazepina • Segunda línea: fenitoina, gabapentina, pregabalina. • Tercera línea: duloxetina y venlafaxina • Crisis de dolor: opioides 	<p>A NICE <i>Shuller Y, 2016</i></p>


4.3.3. Tratamiento cerebrovascular

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El manejo sintomático y de soporte, que incluye en el caso de ataque cerebrovascular: antiagregantes plaquetarios, atorvastatina	4 NICE <i>Varas C, 2012</i>
	La enfermedad cerebrovascular por EF se encuentra asociada a otros factores patogénicos como embolias cardíacas y tendencia al aumento de la agregación plaquetaria. Tratamiento de los AIT o infarto en la EF requiere de terapia estándar de la isquemia cerebral. Por lo tanto, otras medidas preventivas incluyendo el administración de agentes antitrombóticos y control de los factores de riesgo están indicados	4 NICE <i>Dütsch M, 2010 El-Abassi R, 2014</i>
	El dolor crónico puede ser tratado con anticonvulsivantes como carbamacepina o gabapentina, para las crisis de dolor puede ser necesario incluir opiáceos y evitar cambios de temperatura, ejercicio y estrés	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i>
	Se han utilizado los antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes como la aspirina y el acenocumarol respectivamente, para el tratamiento de las oclusiones vasculares cardíacas, cerebrales y de miembros	4 NICE <i>AADELFA y GADYTEF, 2013</i>
	Para la afección cerebrovascular, la profilaxis de infarto cerebral es con aspirina u otros inhibidores de la agregación plaquetaria	4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
	Para la afección cerebro vascular se recomienda aspirina, clopidogrel, anticoagulantes (warfarina y acenocumarina)	D NICE <i>Hughes D, 2013 García de Lorenzo A, 2011 Varas C, 2012</i>

4.3.4. Tratamiento cardiovascular

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los IECA o ARA II se debe iniciar o proseguir de acuerdo con los criterios de tratamiento para la enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares. El tratamiento antiplaquetario y las estatinas están indicadas cuando un paciente ha sufrido una EVC o AIT de acuerdo con las conductas de la AHA / ASA sobre la prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes	4 NICE <i>Biegstraaten M, 2015</i>
	La hiperlipidemia es común en pacientes con EF debe ser tratado de acuerdo con las directrices nacionales	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i>
	Las medidas sintomáticas más utilizadas en la actualidad incluyen a los IECA y ARA II en los pacientes con proteinuria, los antiagregantes y las estatinas en el control de factores de riesgo trombótico y vascular y la utilización de carbamazepina y gabapentina para el dolor, además de la amplia variedad de medicación cardiológica. Todas estas indicaciones son complementarias y suplementarias a la TRE	4 NICE <i>AADELFA Y GADYTEF 2013</i>
	Según las manifestaciones clínicas de cada paciente, podrá ser necesario el uso coadyuvante de diversas medidas terapéuticas. En caso de dislipidemias el tratamiento sintomático será con estatinas	D NICE <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i>

4.3.5. Tratamiento gastrointestinal

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Para el manejo de los síntomas gastrointestinales se recomienda: Dieta pobre en grasa, ingestas frecuentes y de poca cantidad, enzimas pancreaticas, procineticos	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i> <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i>



E	A pesar de que la mayoría de los pacientes con EF padece molestias gastrointestinales, en parte con un cuadro de trastornos considerables, los pacientes con EF no presentan en general indicios de carencias nutritivas	IIb CEBM <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
R	Para tratar los síntomas gastrointestinales son comunes los anti-espasmódicos, los reguladores del tránsito y los antidiarreicos	D NICE <i>AADELFA Y GADYTEF 2013</i>
R	Se sugiere realizar comidas menos copiosas y más frecuentes, así como metoclopramida y bloqueadores H2	D NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
R	Se sugiere dieta baja en grasa, comidas pequeñas y frecuentes y agentes de la motilidad	D NICE <i>Hughes D, 2013</i>

4.3.6. Tratamiento audiológico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Pérdida grave de la audición puede llegar a considerar el auxiliar auditivo o implante coclear	4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>
E	En el caso de la hipoacusia súbita estarían indicados los corticoides. En pacientes con vértigo grave o incapacitante está indicada la betahistina	D NICE <i>AADELFA Y GADYTEF 2013</i>




4.4. Tratamiento


4.4.1. Tratamiento de remplazo enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Un metanálisis evaluó la efectividad de la TRE en el curso natural de la enfermedad sobre cada uno de los órganos afectados. Los resultados muestran que la función renal fue similar en pacientes tratados y no tratados y solo tuvo un discreto efecto en hombres con TFG <60ml/min/1.73m² que tuvieron deterioro de la función renal. Por lo que el efecto de la TRE tiene un efecto muy limitado en la función renal; mientras que en las mujeres no se observaron diferencias</p>
	<p>Una revisión sistemática evaluó la efectividad y seguridad de la TRE en pacientes con EF. Sus resultados primarios incluyeron: cambios de Gb3 en plasma, muerte y dolor. Las medidas de resultados secundarios incluyeron síntomas y complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, de función renal, cambios histológicos, eventos adversos y calidad de vida. Los resultados muestran que la evidencia es escasa y de mala calidad metodológica. Para evaluar cambios en Gb3 la evidencia de muy mala calidad concluyo que no existen diferencias estadísticamente significativas, en el caso de dolor se encontró a favor del tratamiento con agalsidasa alfa a partir de evidencia de baja calidad, en el caso de la función renal no fue posible establecer beneficios y la evidencia disponible fue de muy baja calidad metodológica. El resto de los resultados no fue posible evaluarlos debido a la ausencia de evidencia para emitir conclusiones</p>


1+
NICE
Rombach S, 2014





1++
NICE
El Dib R, 2016







	<p>Un metanálisis evaluó la evidencia respecto a la efectividad de la TRE, logrando obtener cifras solo de resultados adversos como; fiebre (OR, 5.2; IC 95%, 2.1 a 12.8), rigor OR, 6.68; IC 95%, 3.04 a 14.64), hipertensión OR, 3.01; IC 95%, 0.9 a 10.1y desarrollo de IgG para agalsidasa (OR, 9.96; IC 95%, 1.81 a 54.80).Otras medidas de resultados como función renal y duración del complejo QRS, fueron planteadas; sin embargo, no fue posible concluir en ellas dado que los resultados no fueron emitidos en forma homogénea para realizar análisis</p>	<p>1++ NICE <i>Alegria T, 2012</i></p>
	<p>El seguimiento a largo plazo de pacientes con EF en tratamiento con TRE ininterrumpida, muestra progresión de la enfermedad a 6 años refleja como principal hallazgo muerte súbita cardiaca explicada por fibrosis y arritmia. También ha documentado el deterioro de la función renal. Además los datos sugieren que es necesario el tratamiento preventivo de los eventos cerebrovasculares con anticoagulantes dado que el tromboembolismo cardiaco no se detiene y genera este desenlace</p> <p>Datos adicionales como dolor neuropático e hipohidrosis también fueron evaluados y se concluyó que estos mejoran con el tiempo sin necesidad de TRE</p>	<p>2+ NICE <i>Weidemann F, 2013</i></p>
	<p>Cuando se ajustó por edad y uso de IECA y ARB, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de proteinuria y el tiempo de TRE (p <0,001) cuando se clasificó tiempo. Cuando los resultados se examinan por género, la significancia se pierde para hombres y mujeres; p = 0,90 y 0,36, respectivamente. No se encontró evidencia de una asociación no lineal entre la proteinuria y el tiempo de TRE cuando el tiempo fue tratado como una variable continua</p>	<p>2+ NICE <i>Anderson L, 2014</i></p>


	<p>La evidencia actual no es concluyente respecto a los beneficios que puede ofrecer la TRE, la etapa de la enfermedad en que proporciona alguna mejoría y a largo plazo no parece mejorar la muerte temprana en estos pacientes. Dado lo anterior es importante especificar en qué pacientes puede obtenerse algún beneficio terapéutico para iniciar su manejo</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
---	--	---------------------------------------





4.4.2. Criterios para inicio de terapia de remplazo enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>La TRE debe iniciarse en todos los hombres desde la aparición de microalbuminuria, en las mujeres debe iniciarse ante la presencia de proteinuria o persistencia de la microalbuminuria, a pesar de las medidas generales (dieta, antiproteinúricos). Considerar hiperfiltración si hay otros síntomas (cardiacos, neurológicos, calidad de vida). Los pacientes que mejor responden a la TRE son aquellos que tienen proteinuria menor a 1 g/24 horas y se encuentran en los estadios iniciales de la IRCT (I-II)</p> <p>En los varones asintomáticos la TRE puede ser considerada a partir de la edad escolar, aunque el momento preciso de inicio debe surgir de un consenso entre el equipo médico, la familia y el paciente</p> <p>4 NICE AADELFA Y GADYTEF, 2013</p>

	<p>Solo en el caso de varones presintomaticos se debe considerar el inicio del TRE a partir de los 7 años.</p> <p>Criterios de indicación de TRE:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropatía dolorosa: dolor neuropático que altere la calidad de vida del paciente. 2. Nefropatía: <ol style="list-style-type: none"> a. Reducción del filtrado glomerular (TFR <90 ml/min/1,73 m²); b. Proteinuria > 300 mg/24 h (niños mayor de 5 mg/kg/24 horas). c. Microalbuminuria (si una biopsia renal demuestra depósitos de Gb3). d. Los pacientes en diálisis y trasplantados se benefician igualmente de iniciar o continuar el TRE, debido a la afectación multiorgánica. 3. Cardiopatía: <ol style="list-style-type: none"> a. Alteraciones en el ECG: <ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de HVI. 2. Alteraciones de la conducción (intervalos PR acortados, bloqueo aurículo-ventricular, bloqueo de rama). b. Alteraciones en la ecocardiografía: <ol style="list-style-type: none"> 1. MVI aumentada. 2. Disfunción sistólica o diastólica. 3. Doppler tisular alterado de forma persistente. c. Arritmias. d. Cardiopatía isquémica. 	<p>4 NICE <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i></p>
	<p>En varones con mutaciones clásicas (actividad de la enzima leucocitaria <1%) la TRE debería comenzar al momento del diagnóstico</p>	<p>4 NICE <i>Hughes D, 2013</i></p>
	<p>Las nuevas recomendaciones señalan que el TRE debe iniciarse cuando el diagnóstico de la enfermedad está establecido y la actividad enzimática residual es de cero</p>	<p>4 NICE <i>Herrero C, 2011</i></p>
	<p>En pacientes masculinos hemicigotos el almacenamiento de globotriaosilceramida comienza antes del nacimiento y la insuficiencia de órganos progresiva conduce a la muerte temprana, por lo general a la edad de 40-50 años</p>	<p>2+ NICE <i>Weidemann F, 2013</i></p>

	En la práctica mundial, existe una gran variabilidad en el uso de la TRE incluso para hemiciotos, con un poco de iniciar el tratamiento a una edad temprana, incluso sin síntomas y otros esperando hasta que el daño de órgano final es evidente. La decisión de iniciar TRE debe hacerse de acuerdo con el juicio clínico del médico metabólica administrar en conjunto con la familia del paciente	4 NICE <i>Wang R, 2011</i>
	En el Reino Unido, el tratamiento de TRE está indicado en pacientes con EF que tienen evidencia de enfermedad renal (definida como un FGe <80 ml / min, proteinuria> 300 mg / día) y / o microalbuminuria si la biopsia renal muestra depósitos endoteliales	4 NICE <i>Waldek S, 2014</i>
	La aparición de manifestaciones tiene relación directa con los niveles de actividad de AGLA: <ul style="list-style-type: none"> • actividad nula o casi nula (< 1% en plasma) determinará la aparición del síndrome completo con aparición desde la infancia y de pronóstico más grave. • actividad plasmática de 1-30% de AGLA, la enfermedad se manifiesta en forma parcial 	4 NICE <i>Pomi A, 2014</i>
	Se debe onsiderar el inicio de TRE en pacientes de 16 años o mayores aunque no existan signos o síntomas de afección orgánica	4 NICE <i>Biegstraaten M, 2015</i>
	Se recomienda iniciar TRE en pacientes asintomáticos con EF documentada que cumplan todas las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Determinación de actividad enzimática nula o baja (<1%) • Mayor de 16 años 	I y IIB EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i>
	Criterios de nefropatía por EF: <ul style="list-style-type: none"> a.Reducción del filtrado glomerular < 90 ml/min/1,73 m² b.Proteinuria >300mg/24h (niños >5 mg/kg/24horas). c. Microalbuminuria d.Los pacientes en diálisis y trasplantados se benefician igualmente de iniciar o continuar el TRE, debido a la afectación multiorganica 	4 NICE <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i>

	<p>Son considerados criterios de enfermedad renal en EF, independientemente del sexo y edad del paciente</p> <p>Mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nefropatía con reducción del FGR <ol style="list-style-type: none"> a. FGR <60 ml/min/1.73m², ERC estadio 3-5: al menos dos estimaciones con resultados consistentes de FGR en un período mínimo de 2 meses. b. FGR de 60-90 ml/min/1.73m², ERC estadio 2: al menos tres estimaciones con resultados consistentes de FGR en un período mínimo de 4 meses, con una pendiente mayor que la relacionada con la edad <p>Medición de FGR: Adultos: fórmula CKD/EPI Niños: fórmula de Schwarts o Counahan-Barret. Se debe medir la FGR por técnicas de medicina nuclear si hay hiperfiltración o inconsistencia en la función renal.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Proteiunuria persistente de 500 mg/día/1.73m² o mayor, sin ninguna otra causa. <p>Menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperfiltración FGR ≥ 135 ml/min/1.73m². Con al menos dos mediciones consistentes de FGR, con técnica de medicina nuclear con al menos un mes de diferencia que excedan esta cifra. 2. Proteinuria aislada de 300 mg/día/1.73m² o mayor sin otra causa. 3. Disfunción tubular renal 4. Hipertensión 5. Patología renal por biopsia: la esclerosis glomerular, atrofia tubulointersticial, fibrosis o esclerosis vascular 6. Deben excluirse todas las otras causas de estos datos renales 	<p>I GTC West M, 2012</p>
--	---	-----------------------------------

	<p>Los siguientes datos son considerados criterios de enfermedad renal relacionada con EF:</p> <p>Hombres:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Albuminuria anormal ($>20\mu\text{g}/\text{min}$) y rango de excreción de proteínas, en dos determinaciones con al menos 24 horas de diferencia 2. Relación albúmina/creatinina mayor al límite superior normal, en dos determinaciones con al menos 24 horas de diferencia <p>Mujeres:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria mayor de 300 mg/24 horas con evidencia clínica de progresión 	<p>D NICE <i>Gobierno de Australia, 2013</i></p>
	<p>Se debe considerar TRE en todos los pacientes con EF de cualquier edad y sexo que cumplan con alguno de los siguientes criterios renales (siempre y cuando se hayan excluido otras posibles causas)</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Microalbuminuria = Albuminuria A2 en adultos; niños (valores pediátricos [ver cuadro 6]). B. Proteinuria en adultos; niños (valores pediátricos [ver cuadro 6]). C. Enfermedad renal crónica según la tasa de filtrado glomerular (TFG) <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica Grado 2 (ver cuadro 4) más presencia de marcadores de daño renal (ver cuadro 7) • Enfermedad renal crónica Grado 3 (ver cuadro 4) 	<p>IIB EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i> B GTC <i>West M, 2012</i></p>
	<p>El trasplante renal representa una opción terapéutica valiosa para pacientes que son elegibles para esta intervención</p>	<p>4 NICE <i>Terryn W, 2013</i></p>
	<p>No se recomienda iniciar TRE en pacientes con proteinuria [relación proteína/creatinina $>1\text{g}/\text{g}$ ($>0,1=\text{gramos}/\text{mol}$) de creatinina] o TFG $<60\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, con excepción de las indicaciones no renales</p>	<p>1 NICE <i>Kes V, 2013</i> <i>Terryn W, 2013</i></p>



	<p>Pacientes con ERC en etapa terminal, grado 4- 5 (ver cuadro 4) serán considerados para recibir TRE, siempre y cuando sean candidatos a trasplante renal y se encuentren incluidos en lista de espera para el obtener el órgano y que además presenten otras indicaciones no renales para recibir TRE</p>	<p>D NICE <i>Terryn W, 2013</i> <i>Alegra T, 2012</i> <i>Shah T, 2009</i></p>
	<p>La cuantificación de albúmina y proteínas puede determinarse mediante diferentes métodos, los más utilizados y aceptados son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestra de orina de 24 horas • Muestra única de orina para determinar el cociente albúmina/creatinina o cociente proteína/creatinina <p>La expresión de resultados del cociente albúmina /creatinina o cociente proteína/ creatinina será en función del tipo de unidades utilizadas por cada laboratorio</p>	<p>D NICE <i>Inserra F, 2013</i></p>
	<p>Enfermedad cardíaca relacionada con Fabry. Se recomienda la confirmación por biopsia del miocardio a descartar otras causas de hipertrofia cardíaca</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HVI, como lo demuestran los datos de o un ecocardiograma cardíacos, en ausencia de hipertensión. Si la hipertensión está presente, se debe tratar de manera óptima durante al menos 6 meses anteriores a la presentación de una solicitud a través de este criterio. 2. arritmia o defecto de conducción que amenaza la vida 	<p>4 NICE <i>Gobierno de Australia 2013</i></p>




1. Espesor de la pared del VI >12mm en hombres y >11mm en mujeres
2. HVI por >5 criterios de Estes Rohmilt para ECG
3. IMVI por eco 2D, 20% por encima del rango normal para la edad
4. Llenado diastólico anormal por ecocardiograma 2D o por otra medida de llenado diastólico aceptada. Relación E/A >2.0 y tiempo de desaceleración <140 mseg
5. Aumento de MVI de al menos 5g/m²/año, con tres mediciones en un mínimo de 12 meses
6. Velocidad de deformación miocárdica radial y/o longitudinal anormal en la imagen doppler del tejido de la pared del VI
7. Incremento de tamaño de la aurícula izquierda en el ecocardiograma 2D. En la vista del eje largo paraesternal >33 mm; en vista de las cuatro cámaras >10% del límite superior de lo normal para el laboratorio
8. Anormalidades de ritmo y conducción. Bloqueo AV, intervalo PR corto, bloqueo de rama izquierda, taquiarritmia auricular o ventricular, bradicardia sinusal (en ausencia de drogas con actividad cronotrópica negativa u otras causas)
9. Insuficiencia aortica o mitral moderada o grave
10. Realce tardío de la pared del VI en la RM. Dado que se acepta que las mujeres desarrollan fibrosis ventricular izquierda en ausencia de HVI, la RM cardíaca es preferible sobre el ecocardiograma en algunas mujeres




**II-2
GTC**

West M, 2012


	<p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espesor de la pared del VI >13 mm por ecocardiograma 2D o RM • HVI por ECG utilizando los criterios de Estes Romhilt. ECG con 5 o más puntos o incremento del IMVI por ecocardiograma 2D o RM por lo menos el 20% por encima del límite normal para su sexo • Anomalías de llenado diastólico por ecocardiograma 2D. La relación E/A >2 y el tiempo de desaceleración deberá ser de 140 ms o menos <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento en el tamaño de la aurícula izquierda por ecocardiografía 2D. En la vista del eje largo paraesternal la aurícula izquierda puede ser mayor a >33 mm y en la vista de las cuatro cámaras puede ser >42 mm • Alteraciones de la conducción: el bloqueo AV, intervalo PR corto [a falta de síndrome de Wolf-Parkinson-White], bloqueo de rama izquierda • Insuficiencia aortica o mitral moderada en ausencia de otras anormalidades valvulares 	<p>2++ NICE</p> <p><i>Sirrs S, 2010</i></p>
	<p>A. Electrocardiograma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. presencia de la hipertrofia ventricular izquierda (criterios Romhilt-Estes o Cornell) 2. alteraciones aisladas de la repolarización (en ausencia de otras causas, como la hipertensión, o estenosis aórtica) 3. alteraciones de la conducción: (intervalo PR corto, bloqueo de rama grado 1,2,o 3) <p>B. Ecocardiograma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. incremento de la MVI (en pacientes con remodelación concéntrica o hipertrofia) <p>Criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMVI normal definido como <134 g/m² para hombres y <110 g/m² para mujeres. • Grosor relativo de la pared calculado como ((septum interventricular + pared posterior / diámetro diastólico del VI) a nivel de la válvula mitral • Remodelación de VI o HVI definido como el grosor relativo de la pared (GRP) >0,4514. 	<p>4 NICE</p> <p><i>Hughes D, 2013</i></p>






	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón geométrico de VI definido como (MVI y GRP normal), remodelación concéntrica (MVI normal y aumento de GRP), HVI excéntrica (aumento de MVI y GRP normal), y HVI (aumento de la MVI concéntrica y una mayor GRP) <p>2. El aumento del grosor de la pared del VI (13 mm en cualquier segmento)</p> <p>3. dilatación de la aurícula izquierda</p> <p>4. engrosamiento valvular / insuficiencia</p> <p>5. insuficiencia sistólica (anormalidades en la movilidad de segmentos de la pared o reducción de la fracción de eyección del VI (<50%))</p> <p>6. La disfunción diastólica (evaluación Doppler corregida por edad)</p> <p>C. Arritmia</p> <p>1. ECG de 24 horas (u otra evidencia documentada ECG) que muestra bradiarritmias, arritmia auricular, taquicardia ventricular.</p> <p>D. Enfermedad cardíaca isquémica: prueba de esfuerzo positiva, tomografía por emisión de positrones, cuando no se demuestra enfermedad de la arteria coronaria epicárdica por angiografía</p>	
	<p>Se debe considerar TRE en todos los pacientes con EF de cualquier edad y sexo que cumplan con alguno de los siguientes criterios cardiológicos (siempre y cuando se hayan excluido otras posibles causas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma • Anormalidades de la conducción cardíaca y del ritmo • Cardiopatía isquémica <p>*Muchas de las manifestaciones cardíacas pueden ser influenciadas por hipertensión arterial sistémica por lo que en caso de ser portador se requiere de un período de control de la hipertensión de al menos 12 meses</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Gobierno de Australia, 2013 Hughes D, 2013</i></p>


	Dolor crónico no controlado a pesar del uso de dosis máximas de analgesia adecuada y medicamentos antiepilépticos para la neuropatía periférica. Los pacientes que cumplen este criterio recibirán financiación de 2 años de tratamiento en el primer caso y deben proporcionar pruebas en curso, por lo menos cada 6 meses, de hecho, a través de la ingesta de analgésicos, diario del dolor, la carta de resumen de la gestión clínico	4 NICE <i>Gobierno de Australia, 2013</i>
	Dolor refractario intratable con otras terapias (con antecedente de un curso de tratamiento de al menos 6 meses con dosis adecuadas de medicamentos para dolor neuropático como fenitoina, cabamacepina, gabapentina, pregabalina, amitrimptilina o duloxetina)	I GTC <i>West M, 2012</i>
	El dolor crónico de las crisis de EF son tratadas con anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, gabapentina o cuando sea necesario: analgesia intensa incluidos los opiáceos, es importante la minimización de actividades que desencadenan las crisis dolorosas, por ejemplo, el esfuerzo físico, los cambios de temperatura, el estrés emocional	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • AIT documentada por neurólogo • Hipoacusia súbita unilateral • Neuropatía óptica isquémica aguda cuando todas las posibles causas son eliminadas 	III GTC <i>West M, 2012</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus o AIT en menores de 65 años de edad [documentado por un neurólogo] • O cambios progresivos inexplicables en la materia blanca consistentes con cambios microvasculares en RM 	2++ NICE <i>Sirrs S, 2010</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus previo o AIT en ausencia de otros factores de riesgo • Imágenes anormales de RM cerebral con evidencia de progresión 	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i>
	Los síntomas gastrointestinales como dolor, vómitos o alteración del hábito intestinal que están reduciendo significativamente la calidad de vida y no atribuible a otra patología	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i>

	Síntomas gastrointestinales importantes sin respuesta a otras medidas de tratamiento en por lo menos 6 meses o asociados con retraso en el crecimiento o reducción importante en la calidad de vida	II-3 GTC <i>West M, 2012</i>
	Síntomas gastrointestinales graves: dolor intratable abdominal y / o diarrea refractaria a la terapia estándar durante al menos 1 año	2++ NICE <i>Sirrs S, 2010</i>
	<p>Se debe considerar TRE en todos los pacientes con EF de cualquier edad y sexo que cumplan con alguno de los siguientes criterios (siempre y cuando se hayan excluido otras posibles causas)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor neuropático severo, refractario a tratamiento (es decir, con tratamiento previo mínimo de 6 meses con dosis adecuadas de medicamento como carbamazepina, fenitoina o gabapentina 2. AIT prematuro (paciente menor de 45 años de edad) o infarto cerebral documentado por neurólogo 3. Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal o diarrea severos, que no responden a tratamiento, después de 6 meses o que se encuentran asociadas con retraso del crecimiento o reducción significativa de calidad de vida 	<p>C GTC <i>West M, 2012</i></p> <p>F GTC <i>West M, 2012</i></p> <p>B GTC <i>West M, 2012</i></p>





4.4.3. Criterios para no iniciar terapia de remplazo enzimático



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>No se recomienda tratamiento si:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Existe presencia de otra enfermedad con compromiso vital en la que su pronóstico no variará con el uso de TRE. 2. Pacientes con afectación secundaria a la EF de tal gravedad que se considera que no se beneficiaran de la TRE. 3. Pacientes con enfermedad concomitante que precisen tratamiento experimental o uso compasivo con fármacos cuyas interacciones con la TRE no sean bien conocidas 	<p>4 NICE <i>García de Lorenzo A, 2011</i></p>


	Contraindicaciones al tratamiento (según ficha técnica): hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes	4 NICE <i>García de Lorenzo A, 2011</i>
	Criterios de exclusión para la terapia de reemplazo enzimático: 1. Presencia de otra enfermedad que amenaza la vida o enfermedad en la que es poco probable que el pronóstico puede mejorar mediante la TRE 2. Pacientes severamente afectados para beneficiarse de la TRE (por ejemplo incapacitados severamente después de un ictus/demencia) 3. Insuficiencia renal en fase terminal que requiere diálisis, en ausencia de otros criterios 4. Fibrosis cardíaca severa/implante de cardio desfibrilador/implante de marcapaso en ausencia de otros criterios	4 NICE <i>Hughes D, 2013</i>
	No se recomienda iniciar TRE en pacientes con proteinuria [relación proteína/creatinina >1g /g (>0,1=gramos / mol) de creatinina] o TFG <60 ml/min/1,73m ² , con excepción de las indicaciones no renales	1 SMC <i>Kes V, 2013</i> <i>Terryn W, 2013</i>
	No se recomienda iniciar TRE en casos de TFG <30 ml/min/1.73m ² (enfermedad renal crónica Grado 4-5) sin opción de trasplante renal, a menos que existan otros síntomas no renales que justifiquen el tratamiento	D SMC <i>Kes V, 2013</i> <i>Terryn W, 2013</i>
	Se recomienda no iniciar TRE en enfermedad renal terminal, sin opción para trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada [(NYHA clase IV) ver cuadro 8]	IIA EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i>
	Se recomienda no iniciar TRE en enfermedad cardíaca avanzada con fibrosis extensa consistente con EF, cuando la enfermedad cardíaca es la única indicación del tratamiento y no se explica completamente por otra patología; se considera fibrosis extensa con ≥ 2 segmentos del VI fibróticas	I EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i>

	<p>Se recomienda no iniciar la administración de TRE ante cualquiera de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deterioro cognitivo severo permanente de cualquier causa 2. EF con comorbilidades que comprometan la vida a corto plazo 3. Condición médica que comprometa la respuesta a la TRE 	<p>E GTC West M, 2012</p> <p>IIB EFWG Biegstraaten M, 2015</p> <p>D NICE Gobierno de Australia 2013 García de Lorenzo A, 2011</p>
---	---	---


4.4.4. Criterios para suspender terapia de remplazo enzimático



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Son considerados criterios para suspender el uso de TRE</p> <ul style="list-style-type: none">• EF fase terminal u otras comorbilidades, con una esperanza de vida de <1 año• Grave deterioro cognitivo de cualquier tipo	<p>IIB EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i></p>
	<p>Enfermedad renal terminal, sin opción para el trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada (NYHA clase IV)</p>	<p>IIA EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i></p>
	<p>El no asistir regularmente (según las directrices locales) en las visitas de seguimiento</p>	<p>I EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i></p>
	<p>Enfermedad cardíaca avanzada con fibrosis extensa de la enfermedad cardíaca es la única indicación del tratamiento</p>	<p>I EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i></p>

	<p>Criterios para suspender la TRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • se debe considerar la interrupción de la tierra si hay pruebas de que el paciente no responde al tratamiento después de un período razonable de observación, de al menos un año • a solicitud del paciente • expectativa de vida menor a un año por comorbilidad de enfermedad severa o EF en fase terminal • deterioro neurocognitivo permanente grave de cualquier causa • reducción grave de la calidad de vida y estado funcional a pesar de la TRE • amenazando la vida persistente o reacciones graves asociadas con la infusión que no responden a la profilaxis ejemplo anafilaxis • anticuerpos IgE persistentes contra agalsidasa • ausencia de respuesta a la TRE dosis estándar en un periodo mínimo de 1 año en el que la única indicación es el dolor neuropático • falta de respuesta a la TRE dosis estándar en un periodo mínimo de 1 año en el que la única indicación son síntomas gastrointestinales • pobre adherencia del paciente a la TRE, (más del 50% de las aplicaciones de infusión de un año se han perdido a causa del paciente) 	<p>II-2 GTC West M, 2012</p>
	<p>Se recomienda suspender TRE cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lo solicite el paciente • exista incumplimiento de >50% de las infusiones • no asista regularmente a sus evaluaciones multidisciplinarias (según las normas locales) • se amenace persistentemente la vida o existan reacciones graves a la infusión que no responden a la profilaxis, por ejemplo, anafilaxia • exista evidencia objetiva de deterioro progresivo de los órganos blanco a pesar del uso de TRE. La decisión deberá tomarse en forma conjunta por el grupo multidisciplinario. (ver cuadro 9) 	<p>I EFWG E GTC Biegstraaten M, 2015 West M, 2012</p>

	<p>Se recomienda detener o no iniciar TRE en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EF en fase terminal u otras comorbilidades, con una esperanza de vida de <1 año • Grave deterioro cognitivo de cualquier causa 	<p>IIB EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i> E GTC <i>West M, 2012</i></p>
---	---	---

4.5. Seguimiento multidisciplinario

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <ul style="list-style-type: none"> • Cuando existan diagnósticos o síntomas cardiológicos se debería llevar a cabo un seguimiento cada 12 meses. En caso contrario, si no existen síntomas ni diagnósticos cardiológicos, son suficientes pruebas de evolución cada 24 meses • Independientemente de la existencia de síntomas nefrológicos se debería efectuar análisis de seguimiento cada 12 meses • Si existen síntomas neurológicos (sobre todo vasculares) se debería efectuar seguimiento cada 12 meses. En caso contrario, sin síntomas neurológicos, es conveniente realizar el seguimiento cada 24 meses • Si ya existen pérdida de audición, tinnitus o trastornos del equilibrio se deberían efectuar seguimiento cada 12 meses, en caso contrario es conveniente un seguimiento cada 24 meses • La calidad de vida relacionada con la salud debería ser analizada periódicamente en niños y adultos como instrumento de seguimiento complementario. 	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>

	<p>En cuanto a exámenes se recomienda un examen neurológico una vez confirmado el diagnóstico, acompañado de RM cerebral, estudio neurocognitivo, y luego controles cada 6 meses. A nivel cardiológico junto con la evaluación inicial se sugiere realizar un ECG (electrocardiograma) y ecocardiograma, que deben repetirse a los seis meses, y al primer y segundo año desde la confirmación diagnóstica; Radiografía de tórax y Holter de ritmo cardiaco que se sugiere realizar nuevamente al primer año</p> <p>A nivel auditivo junto con el examen físico se recomienda hacer pruebas audiológicas. Para evaluar compromiso renal inicialmente se sugiere incluir: exámenes de orina completa, microalbuminuria, y proteinuria 24 horas, BUN, y depuración de creatinina en 24 horas. En cuanto a periodicidad, en personas con TRE y ERC se sugiere esta evaluación dependiendo de la etapa en la cual se encuentre el (la) paciente: etapas 1 y 2 cada 6 meses; etapa 3 cada 3 meses; etapa 4 y 5 mensual y en portadores asintomáticos se propone cada 2-3 años un control nefrológico</p> <p>Se recomienda que estas personas sean vistas por su médico tratante, al menos cada 6 meses desde el diagnóstico definitivo</p>	<p>4 NICE <i>Ministerio de salud de Chile, 2013</i></p>
	<p>Seguimiento cada 6 meses: Evaluación clínica Hemograma, coagulación y bioquímica general. Depuración de creatinina en orina de 24 horas, micro albuminuria, proteinuria en 24 horas, relación albumina/ creatinina en la primera micción del día (3 muestras consecutivas) osmolaridad urinaria. ECG, valoración de dolor (BPI) escala de calidad de vida (EQ5D, SF/36). Cuestionarios pediátricos de dolor y calidad de vida.</p> <p>Anualmente: Ecocardiograma-DTI. Audiometría Examen oftalmológico RM de SNC (si fue anormal en la evaluación basal) Índice de isogravedad de Mainz. Evaluación detallada en pacientes sin TRE</p> <p>*En RM de SNC basal normal, se realiza cada 2 años</p>	<p>4 NICE <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i></p>

E

Seguimiento de la EF en neurología

	basal	6 meses*	Anual	Según clínica
Examen físico	X	X	x	
RM	X			x
QST	X			x
Escala de dolor y calidad de vida	x	x		
Doppler transcraneano PET, SPECT y Biopsia de piel	x			x

Los estudios a realizar según clínica serán los que se indican o repetirán según el criterio médico, o en el caso que el estudio previo resultada alterado

**4
NICE**

AADELFA y GADYTEF, 2013

E

Seguimiento de la EF en cardiología

	basal	6 meses*	Anual	bianual	Según clínica
Anamnesis	x	x			
Examen físico	X	X			
ECG	X	x			x
Rx torax	X			x	x
Eco Doppler	x	X*	x		
Funcional respiratorio	x				x

X*, se deberá realizar una ecocardiografía Doppler a los 6 meses del ultimo control, solo si los hallazgos anatómicos o funcionales así lo requieran, si no el control será 1 vez por año
Rx, radiografía

**4
NICE**

AADELFA y GADYTEF, 2013

E

Seguimiento de la EF en nefrología

	basal	6 meses*	Anual	Según clínica
Examen físico	X	X		
Análisis	x	x		
Ecografía	X			x
Biopsia				x

Los estudios a realizar según clínica serán los que se indican o repetirán según el criterio médico

**4
NICE**

AADELFA y GADYTEF, 2013

1. Evaluación y seguimiento

Al momento del diagnóstico debe establecerse la severidad del compromiso oftalmológico y audiológico y continuar, luego, con controles anuales

2. Seguimiento renal

Se sugiere realizar la evaluación clínica y la determinación de parámetros de laboratorio, según la etapa de enfermedad renal crónica en que se halle el paciente; a modo de sugerencia: etapas 1 y 2 cada 6 meses; etapa 3 cada 3 meses; etapas 4 y 5 cada mes

**4
NICE**

Varas C, 2012

Regularidad y tipo de estudio para el seguimiento de pacientes con EF

Estudio	basal	6 meses*	Anual	Según clínica
Examen neurológico	X	X		X
RM	X			X
QST	X			x
Doppler transcraneano				X
Estudio neurocognitivo	X			X
Estudio autonómico				X
Estudio de VIII NC				x

*En pacientes pediátricos hasta completar su desarrollo corporal o ser mayor de 18 años. Luego el seguimiento es anual hasta encontrar signos de deterioro

**4
NICE**

Varas C, 2012





Evaluación inicial y seguimiento cardiológico

Estudio	basal	6 meses*	1er año	2do año
Examen físico	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X
Ecocardiograma	X	X	X	x
Rx de torax	X			
Holter	X		X	
Coronariografía	s/n			

*En pacientes pediátricos hasta completar su desarrollo corporal o ser mayor de 18 años. Luego el seguimiento es anual hasta encontrar signos de deterioro

**4
NICE**

Varas C, 2012

	<p>Independientemente de la existencia de síntomas nefrológicos se debería efectuar análisis de seguimiento cada 12 meses. Deberán efectuarse en niños(as) y adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • creatinina, depuración de creatinina, TFG (fórmula MDRD) o fórmula de Schwartz (estimación de TFG en niños/as) • precipitación de proteínas en la orina • tiras reactivas (microalbuminuria o proteinuria) • cociente total de proteínas/creatinina y albúmina/creatinina en orina espontánea • dado el caso, proteínas en orina de 24 hora • medición de la presión sanguínea 	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>Cuando existan diagnósticos o síntomas cardiológicos se debería llevar a cabo un seguimiento cada 12 meses. En caso contrario, si no existen síntomas ni diagnósticos cardiológicos, son suficientes pruebas de evolución cada 24 meses. Básicamente deben realizarse los mismos análisis y pruebas que en el abordaje inicial</p>	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>Si existen síntomas neurológicos (sobre todo vasculares) se debería efectuar seguimiento cada 12 meses. En caso contrario, sin síntomas neurológicos, es conveniente realizar el seguimiento cada 24 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • sonografía doppler y dúplex • SF-36, BPI o cuestionario alternativo • RM cerebral <p>En caso de progresión clínica o de nuevo evento a pesar de la TRE, realizar los mismos estudios</p>	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>
	<p>El diagnóstico gastrointestinal sigue básicamente el mismo procedimiento que en los casos de trastornos abdominales y normalmente comprende un examen de ultrasonido transabdominal y gastroscopia, y colonoscopia con biopsia). Dado el caso se puede recurrir también a una prueba de aliento de H₂ y una cápsula endoscópica. Comentario: debe tenerse en cuenta que, a pesar de un cuadro de trastornos gastrointestinales, las pruebas mediante aparatos y los análisis químicos de laboratorio pueden no arrojar ningún resultado</p>	<p>4 NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i></p>

	El seguimiento de las personas con EF es responsabilidad de un equipo multidisciplinario (neurología, cardiología, nefrología, dermatología, oftalmología, otorrinolaringología, psiquiatría o psicología). Es necesario realizar controles cada seis meses, o anuales dependiendo de la presencia de signos de deterioro.	D NICE <i>Ministerio de salud de Chile, 2013</i>
	Seguimiento renal: Independientemente de la existencia de síntomas nefrológico, todos los pacientes deberán someterse a análisis de seguimiento cada 12 meses. El análisis incluye: creatinina, depuración de creatinina, TFG (fórmula MDRD) o fórmula de Schwartz (estimación de TFG en pacientes infantiles) precipitación de proteínas en orina, tiras reactivas (microalbuminuria o proteinuria), cociente total de proteínas/creatinina y albúmina/creatinina en orina espontánea dado el caso, proteínas en orina de 24 horas y medición de la presión sanguínea	D NICE <i>Mehta A, 2010 Grupo de expertos, Alemania 2013 Gobierno de Australia 2013</i>
	Se recomienda el seguimiento de la función renal, según el grado de afectación <ul style="list-style-type: none"> • Cada 3 meses, si existe ERC estadio 1 o 2 y > 1 g / día de proteinuria o ERC en estadio 4 • Cada 6 meses, si existe ERC en estadio 3 • Cada 12 meses, si existe ERC estadio 1 o 2 y < 1 g de proteinuria /día 	D NICE <i>Kes V, 2013</i>
	Los panelistas coincidieron en que el tratamiento no debe suspenderse en pacientes con insuficiencia renal grave [TFG <45ml/min/1,73m ² corregido para la edad (>40 años: -1ml/min/1,73m ² /año)]. Del mismo modo, se acordó que el tratamiento no debe suspenderse en pacientes en diálisis, incluso si no son elegibles para un trasplante renal y en pacientes con deterioro cognitivo de cualquier causa.	I EFWG <i>Biegstraaten M, 2015</i>
	Seguimiento neurológico: se considera que el uso de resonancia magnética del cerebro es útil para el seguimiento de daño en el SNC, pero no es esencial. Una RM de craneo en el seguimiento es útil para determinar si existen lesiones isquémicas o aparición de nuevas con el fin de asociarlos con signos clínicos que pueden aparecer más adelante	D NICE <i>Concolino D, 2014</i>

R	Se realizara RM de cráneo cada año, si es anormal en la evaluación basal (si fuera normal se realiza cada 2años).	D NICE <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i>
R	Se recomienda realizar cuestionario BPI en la evaluación basal y cada 6 meses como parte del control del dolor neuropático	D NICE <i>AADELFA Y GADYTEF, 2013</i> <i>Gobierno de Australia 2013</i>
R	Seguimiento cardiológico Cuando existan diagnósticos o síntomas cardiológicos se debería llevar a cabo un seguimiento cada 12 meses. En caso contrario, si no existen síntomas ni diagnósticos cardiológicos, son suficientes pruebas de evolución cada 24 meses. Básicamente deben realizarse ECG y ecocardiograma. El Holter deberá considerarse cuando se requiera monitoreo	D NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i> <i>Varas C, 2012</i> <i>Gobierno de Australia 2013</i> <i>Garcia de Lorenzo A, 2011</i>
R	Se recomienda realizar examen ocular anual	D NICE <i>Sirrs S, 2010</i>
R	Cuando existe pérdida de audición, tinnitus o trastornos del equilibrio se deberían efectuar seguimiento cada 12 meses, en caso contrario es conveniente un seguimiento cada 24 meses. Las pruebas recomendables para niños(as) y adultos: pruebas audiométricas tonales	D NICE <i>Grupo de expertos, Alemania 2013</i>

5. Anexos

5.1. Protocolo de búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en inglés y español.
- Documentos publicados los últimos **9 años**
- Documentos enfocados **diagnóstico, tratamiento y seguimiento**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1. Estrategia de búsqueda

5.1.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario de enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención** en PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) **Fabry Disease**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 730 resultados, de los cuales se utilizaron 55 documentos para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
PubMed	obtenidos/utilizados
(((("Fabry Disease"[Mesh] OR "Trihexosylceramides"[Mesh]) OR "Fabry Disease, Cardiac Variant"[Supplementary Concept]) OR "Ceramides"[Mesh]) AND (((((((("alpha-Galactosidase"[Mesh] OR "alpha-Galactosidase"[Mesh]) OR "alpha-galactosidase A, human"[Supplementary Concept]) OR "alpha-galactosidase II"[Supplementary Concept]) OR "Fabry Disease"[Mesh]) OR "beta-Galactosidase"[Mesh]) OR "agalsidase beta"[Supplementary Concept]) OR "agalsidase alfa"[Supplementary Concept]) OR "Enzyme Replacement Therapy"[Mesh]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])) <ol style="list-style-type: none"> 1. Fabry Disease"[Mesh] 2. Trihexosylceramides"[Mesh] 3. Fabry Disease, Cardiac Variant"[Supplementary Concept] 4. "Ceramides"[Mesh] 5. alpha-Galactosidase"[Mesh] 6. alpha-galactosidase A, human"[Supplementary Concept] 7. alpha-galactosidase II"[Supplementary Concept] 8. beta-Galactosidase"[Mesh] 9. agalsidase beta"[Supplementary Concept] 10. agalsidase alfa"[Supplementary Concept] 11. Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] 12. Clinical Trial[ptyp] 13. Guideline[ptyp] 14. Meta-Analysis[ptyp] 15. systematic[sb]) 16. "2010/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])) 17. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 AND (12 OR #13 OR #14 OR #15) AND #16 	60/14
"Fabry Disease"[Mesh] AND (systematic[sb] OR Meta-	45/10

Analysis[ptyp]) 1. Fabry Disease"[Mesh] 2. systematic[sb] 3. Meta-Analysis[ptyp]) 4. #1 AND #2 OR #3	
("fabry disease"[MeSH Terms] OR ("fabry"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "fabry disease"[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) 1. fabry disease"[MeSH Terms] 2. (Review[ptyp] 3. humans"[MeSH Terms] 4. English[lang] 5. Spanish[lang])) 6. ("2008/01/01"[PDAT] 2016/12/31"[PDAT]) 7. #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5) AND #8	190/9
LILACS	
ti:(fabry disease) AND (instance:"regional") AND (mj:("Enfermedad de Fabry" OR "Terapia de Reemplazo Enzimático" OR "Hipertrofia Ventricular Izquierda" OR "Accidente Cerebrovascular" OR "Fallo Renal Crónico" OR "Miocardio") AND clinical_aspect:("diagnosis" OR "therapy" OR "prognosis") AND la:("en" OR "es") AND year_cluster:("2013" OR "2010" OR "2009" OR "2011" OR "2015" OR "2012" OR "2014"))	435/20

5.1.1.2. Segunda etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término **Fabry Disease**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

SITIOS WEB	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
Cochrane	1	1
Medigraphic	10	2
AADELFA Y GADYTEF	1	1
GETEC	1	1
Gobierno de Australia	1	1
Gobierno de Canadá	1	1
Gobierno de Chile	1	1
Gobierno de Inglaterra	1	1
National Guidelines Cleringhouse	3	0
Sociedad Internacional de Nefrología	2	2
Tripdatabase	16	1
Total	38	12

En los siguientes sitios Web no se obtuvieron resultados: NICE,

En resumen, de 768 resultados encontrados, 55 fueron útiles para el desarrollo de esta guía.

5.2. Escalas de gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación, Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

Grados de Recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Grupo de Trabajo Europeo de Fabry. EFWG

Grado	Interpretación	Conclusión
Clase I	La evidencia y / o acuerdo general de que un tratamiento o procedimiento dado es beneficioso, útil, eficaz	Esta recomendado / indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y / o divergencia de opiniones acerca de la utilidad / eficacia del tratamiento o procedimiento dado	
Clase IIA	peso de la evidencia / opinión está a favor de la utilidad / eficacia	Debe ser considerado
Clase IIB	La utilidad / eficacia está menos establecida por la evidencia / opinión	Puede ser considerado
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento dado no es útil / efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No está recomendado

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriksz C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, Mehta A, van de Mheen E, Oliveira JP, Parini R, Ramaswami U, Rudnicki M, Serra A, Sommer C, Sunder-Plassmann G, Svarstad E, Sweeb A, Terry W, Tytki-Szymanska A, Tøndel C, Vujkovic B, Weidemann F, Wijburg FA, Woolfson P, Hollak CE. 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. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6

Grupo de trabajo Canadiense de enfermedad de Fabry. GTC

Grado	Interpretación de evidencia
I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorizado adecuadamente
II-1	Evidencia obtenida de estudios de cohortes o de casos y controles estudios analíticos bien diseñados, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.
II-2	Evidencia obtenida de comparaciones entre los momentos o lugares con o sin la intervención. Los resultados dramáticos en experimentos no controlados (como los resultados de la introducción de la penicilina en los 1940s) también podrían incluirse dentro de este tipo de pruebas
II-3	Evidencia obtenida de comparaciones entre tiempos y lugares, con o sin intervención. Resultados dramáticos en experimentos no controlados o informes de comités de expertos
III	Opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos
Grado	Interpretación de recomendación
R	Hay buena evidencia para apoyar la recomendación de que la condición se considerará específicamente en un examen periódico de salud.
B	Hay evidencia justa para apoyar la recomendación de que la condición se considerará específicamente en un examen periódico de salud.
C	Hay poca evidencia con respecto a la inclusión de la condición en un examen periódico de salud, y puede hacer recomendaciones sobre otras bases.
D	Hay evidencia justa para apoyar la recomendación de que la condición de ser excluido de la consideración en un examen periódico de salud.
E	Hay buena evidencia para apoyar la recomendación de que la condición de ser excluido de la consideración en un examen periódico de salud
F	No hay suficientes pruebas (en cantidad o calidad) para hacer una recomendación; Sin embargo, otros factores pueden influir en la toma de decisiones

Grupo de expertos Alemania. CEBM.

Grado	Interpretación
Clase Ia	Evidencia basada en al menos una revisión sistemática (con homogeneidad de los ensayos controlados aleatorios).
Clase Ib	Evidencia obtenida de ensayos controlados aleatorios individuales (con intervalo de confianza estrecho).
Clase IIa	Evidencia obtenida a partir de una revisión sistemática de estudios de cohorte.
Clase IIb	Evidencia obtenida de estudios de cohorte de efecto simple. Al menos un estudio controlado sin aleatorización bien diseñado
Clase III	Evidencia obtenida de revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles - bien planificada, estudios descriptivos no experimentales (series de casos, estudios de correlación).
Clase IV	Pruebas basadas en informes de comités de expertos u opiniones de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia; estudios descriptivos, series de casos
Clase V	Uno o más series de casos u opinión de expertos

Clasificación de los niveles de evidencia por: Centro de Oxford para los Niveles de la medicina basada en la evidencia (mayo de 2001). Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Aviemore, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-134l_S2k_Morbus_Fabry_Diagnose_Therapie_2013-verlaengert.pdf

CKD Work Group. KDIGO 2013 y SMC 2013

Grado	Pacientes	Médicos	Políticas
Nivel 1 Recomendamos	La mayoría de las personas en su situación querrían el curso de acción recomendado y sólo una pequeña proporción no lo aceptaría	La mayoría de los pacientes deben recibir la acción recomendada	La recomendación se puede evaluar como un candidato para el desarrollo de una política o una medida de desempeño
Nivel 2 Sugerimos	La mayoría de las personas en su situación querría el curso de acción recomendado, pero muchos no lo aceptarían	Diferentes opciones serán apropiadas para los distintos pacientes. Cada paciente necesita ayuda para llegar a una decisión de tratamiento coherente con sus valores y preferencias	La recomendación es probable que requiera el debate y participación de las partes interesadas antes de que la política pueda ser determinada

Grado	Calidad de la evidencia	Significado
A	Alto	Estamos seguros de que el efecto real se encuentre próximo a la de la estimación del efecto.
B	Moderado	El verdadero efecto es probable que sea cerca de la estimación del efecto, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente
C	Bajo	El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto
D	Muy bajo	La estimación del efecto es muy incierto, ya menudo estará lejos de la verdad.

* Se utilizó la categoría adicional "No graduado", por lo general, para proporcionar orientación sobre la base de sentido común o donde el tema no permite una adecuada aplicación de las pruebas. Los ejemplos más comunes incluyen recomendaciones respecto a los intervalos de seguimiento, asesoramiento y derivación a otros especialistas clínicos. Las recomendaciones no graduados generalmente están escritos como afirmaciones simples, pero no están destinados a ser interpretados como recomendaciones más fuerte que el nivel 1 o 2 recomendaciones

5.3. Cuadros o figuras

Cuadro 1. Características clínicas de acuerdo a la edad.

Edad típica	Características y síntomas
Infancia y adolescencia (< 16 años)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolores neuropáticos (p. ej. acroparestesias) • Dolores crónicos en las articulaciones • Anomalías oftalmológicas (córnea verticillata, tortuositas vasorum) • Pérdida de audición, tinnitus • Mareos • Dishidrosis (hipohidrosis, menos frecuente hiperhidrosis) • Hipersensibilidad al calor y el frío • Trastornos gastrointestinales, dolores abdominales • Letargo y fatiga • Angioqueratomas • Primeras anomalías renales y cardíacas (p. ej. microalbuminuria, proteinuria, variabilidad anómala de la frecuencia cardíaca)
Edad adulta temprana (17- 30 años) Además de los síntomas anteriores:	<ul style="list-style-type: none"> • Otros angioqueratomas • Linfedemas en las extremidades inferiores • Riñones: proteinuria e insuficiencia renal • avanzada • Corazón: miocardiopatía hipertrófica e HVI, angina de pecho, arritmias • SNC: TIA, infarto cerebral • Depresión
Edad adulta avanzada (> 30 años)	<p>Empeoramiento de los síntomas anteriores y además:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco • Recidiva de TIA e infarto cerebral • Insuficiencia renal, necesidad de diálisis

HVI = hipertrofia ventricular izquierda; SNC = sistema nervioso central; TIA = ataque isquémico transitorio

Cuadro 2. Ecuación de Schwartz

Ecuaciones de estimación basadas en la creatinina sérica estandarizada

Schwartz actualizada 2009 $[K \times \text{talla}] / Crp$

(ml/min/1.73m²)

Schwartz con BUN 2009 $40,7 \times (\text{talla}/Crp)^{0,640} \times (30/BUN)^{0,202}$

(ml/min/1.73m²)

Schwartz actualizada 2009. K: 0,413, talla en cm, creatinina plasmática (Crp) en mg/dl.

Ecuación de Schwartz con BUN 2009. Talla en metros, Crp y BUN en mg/dl.

Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en pediatría. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014;1:21-35.

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/02_evaluacion_basica_fr.pdf

Cuadro 3. Formula MDRD y CKD-EPI

Formulas

Formula MDRD para TFG

TFG (ml/min/1.73m²)= $186 (CrS)^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si afroamericano})$

TFG: Tasa de filtración glomerular; DCr: depuración de creatinina; MDRD Estudio de modificación de la dieta en enfermedad renal; CrS: Creatinina sérica

IMSS-335-09. Guía de práctica clínica Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana

Formula CKD-EPI para TFG

Formula con creatinina: $141 \times \min (CrS/k, 1)^\alpha \times \max (CrS/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} [\times 1.018 \text{ si es mujer}] [\times 1.159 \text{ si es afroamericano}]$

CrS: creatinina sérica (en mg/dl), k es 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres, α es -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres, min es el mínimo de CrS/k o 1, y max es el máximo de CrS/k o 1

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1–150 <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>

Cuadro 4. Clasificación de enfermedad renal

Pronóstico de ERC por FG y categorías de Albuminuria: KDIGO 2012				Albuminuria* estadios, descripción e intervalos (mg / g)		
				A1	A2	A3
				Normal o Aumento leve	Aumento moderado	Aumento severo
				<30 mg/g	30–300 mg/g	>300 mg/g
FG estadios, (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal o alto	≥ 90		Vigilancia	Derivar*
	G2	Levemente disminuido	60-89		Vigilancia	Derivar*
	G3 A	Descenso leve-moderado	45-59	Vigilancia	Vigilancia	Derivar
	G3B	Descenso moderado-grave	30-44	Vigilancia	Vigilancia	Derivar
	G4	Descenso grave	15-29	Derivar*	Derivar*	Derivar
	G5	Falla renal	< 15	Derivar	Derivar	Derivar

Los números en las cajas son una guía para la frecuencia de monitoreo (número de veces por año). Verde refleja enfermedad estable, con mediciones de seguimiento anualmente si ERC está presente; amarilla requiere precaución y mediciones al menos una vez al año; naranja requiere mediciones efectuadas dos veces al año; rojo requiere mediciones a 3 veces por año, mientras que de color rojo oscuro puede necesitar un monitoreo más cercano aproximadamente 4 veces o más por año (al menos cada 1--3 meses). Estos son los parámetros generales solamente en base a la opinión de expertos y deben tomar en cuenta las condiciones de comorbilidad y estado de la enfermedad, así como la probabilidad de impactar un cambio en la gestión para cualquier paciente individual que subyace

*La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1–150
<http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>

Cuadro 5. Cuestionario breve para la evaluación del dolor



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Atención Médica
Clínica de Referencia Nacional de
Enfermedades Lisosomales



CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR (Edición corta)			
Nombre:			
NSS:			
Unidad médica:		Servicio:	
Fecha:		Médico:	
<p>1. Usted ha sentido alguna vez, dolor de cabeza, dolor al golpearse o dolor de dientes. ¿Recientemente ha sentido algún tipo de dolor diferente a este tipo de dolores comunes?</p> <p>a. Si b. No</p>			
<p>2. Marque con una "X", la parte del cuerpo, donde siente el dolor mas intenso.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> </div> </div>			
<p>3. Especifique su dolor con un circulo alrededor del número que mejor describe la intensidad máxima de su dolor en el último día.</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ningún dolor El peor dolor que ha sentido</p>			
<p>4. Califique su dolor con un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad mínima de su dolor en el último día.</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ningún dolor El peor dolor que ha sentido</p>			
<p>5. Califique su dolor con un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de su dolor en el último día.</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ningún dolor El peor dolor que ha sentido</p>			
<p>6. Califique su dolor con un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor el día de hoy.</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ningún dolor El peor dolor que ha sentido</p>			

7. ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor?										
8. ¿En las últimas 24 hrs, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o medicamento? Circule el porcentaje de mejoría que siente.										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
No interfiere					Interfiere por completo					
9. Circule el número que mejor describe la manera en que su dolor ha interferido en las últimas 24 hrs, con su:										
A. Actividad general										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					
B. Estado de ánimo										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					
C. Caminar										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					
D. Trabajar (en casa o fuera)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					
E. Relación con otras personas										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					
F. Sueño										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					
A. Diversión										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere					Interfiere por completo					

Intepretación:

Leve: 0-3

Moderado: 4-7

Severo: 8-10

Cuadro 6. Consideraciones en pediatría

En general, la definición de ERC de adultos, se aplica a los niños (desde el nacimiento hasta 18 años) con las siguientes excepciones o derechos de emisión:

El criterio de >3 meses de duración, no aplica a los recién nacidos o lactantes ≤3 meses de edad

El criterio de TFG <60 ml/min/1,73m², no aplica a los niños < 2 años de edad, en ellos se debe aplicar un valor apropiado para la edad

La proteína total urinaria o tasa de excreción de albúmina por encima del valor normal para la edad puede ser sustituida por la albuminuria ≥30mg/24 horas.

Todas las alteraciones de electrolitos, deben acordarse en valores normativos de edad

TFG normal en recién nacidos es inferior a 60 ml / min / 1,73m², y no es hasta aproximadamente 2 años de edad que uno espera ver área de superficie corporal (BSA) ajustado valores de FG comparable a los observados en el adulto

En los niños <2 años de edad con enfermedad renal crónica, no se aplican las categorías de GFR del cuadro 4; estos niños deben ser categorizados con TFG ajustada por edad y clasificarlos como normal, moderadamente reducidas, o reducida de forma importante.

Actualmente no se han acordado los valores normativos internacionales o categorías existen para la TFG en los niños menores de 1-2 años. Sin embargo, la comunidad internacional de nefrología pediátrica ha adoptado el sistema de ERC de adultos y aplica KDOQI 2002 en niños mayores de 2 años

KDIGO 2012

Cuadro 7. Marcadores de daño renal

MARCADORES DE DAÑO RENAL
Albuminuria elevada
Alteraciones en el sedimento urinario
Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
Alteraciones estructurales histológicas
Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
Trasplante renal
FG disminuido FG < 60 ml/min/1,73m ²

Gorostidi M, Santamaria R, Alcázar R, Fernández G, Galcerán J y colaboradores. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014; 34(3):302-16.

Cuadro 8. Clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association)

Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos

Clase	Síntomas
Clase I	Sin limitación de la actividad física, La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el malestar aumenta.
Para aumentar la objetividad de la clasificación, se añadieron a éstas 4 nuevas clases (A, B, C y D) en 1994. La valoración se determinaba a través de electrocardiogramas, test de estrés, rayos X, ecocardiogramas e imágenes radiológicas.	
Clase A	No evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular.
Clase B	Evidencia objetiva de mínima enfermedad cardiovascular.
Clase C	Evidencia objetiva de moderadamente severa enfermedad cardiovascular
Clase D	Evidencia objetiva de severa enfermedad cardiovascular

Cuadro 9. Escala de MAINZ (MSSI)

General

Signo/síntoma	Rango	Puntos
Facies típica	No	0
	Si	1
Angioqueratoma	No	0
	Algunos	1
	Generalizados	2
Edema	No	0
	Si	1
Músculo esquelético	No	0
	Si	1
Córnea	No	0
Verticillata	Si	1
Diaforesis	Normal	0
	Hipo/hiper	1
	Anhidrosis	2
Dolor abdominal	No	0
	Si	2
Diarrea/constipación	No	0
	Si	1
Hemorroides	No	0
	Si	1
Pulmonar	No	0
	Si	2
Clasificación NYHA	No	0
	Clase I	1
	Clase II	2
	Clase III	3
	Clase IV	4
	Puntaje máximo	18

Neurológico

Signo/ síntoma	Rango	Puntos
Tinnitus	No	0
	Leve	1
	Severo	2
Vértigo	No	0
	Leve	1
	Severo	2
Acroparestesia	No	0
	Ocasional	3
	Crónico	6
Fiebre por crisis de dolor	No	0
	Si	2
Cerebrovascular	No	0
	Lesiones isquémicas en RM/TC	1
	AIT, migraña	3
	Infarto cerebral	5
Depresión	No	0
	Si	1
Fatiga	No	0
	Si	1
Reducción de actividad	No	0
	Si	1
	Puntaje máximo	20

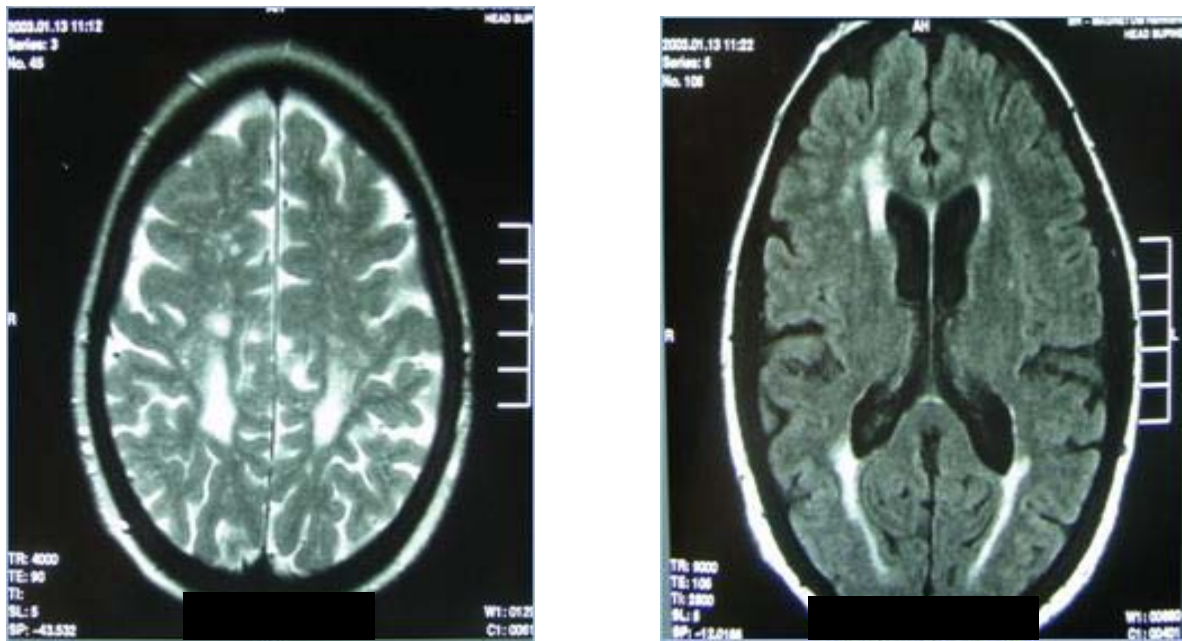
Cardiovascular			Renal		
Signo/síntoma	Rango	Puntos	Signo/ síntoma	Rango	Puntos
Cambios en el grosor del músculo cardíaco	NO	0	Evidencia de disfunción renal	NO	<0
	Engrosamiento septum	1		Proteinuria	4
	HVI en ECG	6		Disfunción tubular baja filtración glomerular y depuración de creatinina	8
	Cardiomiopatía (<de 15 mm)	8		Falla renal terminal (creatinina mayor a 3.5mg/dl)	12
	Cardiomiopatía (más> de 15 mm)	12		Diálisis	18
Insuficiencia valvular	No	0		Puntaje máximo	18
	Si	1			
Anormalidades en ECG	No	0	Interpretacion Leve: 0-20 Moderada: 21-40 Severa: 41-76		
	Si	2			
Marcapasos	No	0			
	Si	4			
Hipertensión	No	0			
	Si	1			
	Puntaje máximo	20			

Este Índice se emplea para evaluar la severidad de la EF, contempla manifestaciones generales, neurológicas, cardíacas y renales, clasificadas en 4 categorías, dando un puntaje máximo total de 76 ECG, electrocardiograma; RM, resonancia magnética, TC Tomografía computada; HVI hipertrofia de ventrículo izquierdo; AIT, ataque isquémico transitorio; NYHA, New York Heart Association. Limitación sobre la actividad física. Clase I, ninguna, actividad física ordinaria que no causa disnea, fatiga, palpitaciones o angina de pecho, pero muestra involucre cardíaco en el electrocardiograma, Clase II, leve, bienestar al reposo, pero la actividad física ordinaria provoca fatiga. Clase III, marcado, confortable al reposo, pero con menor actividad ordinaria por presencia de fatiga. Clase IV, incapacidad para cargar objetos, actividad física sin discomfort, síntomas y signos de insuficiencia cardíaca o de angina. La actividad física incrementa las molestias, ataque isquémico transitorio.

Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. Clin Genet 2004; 65: 299–307.

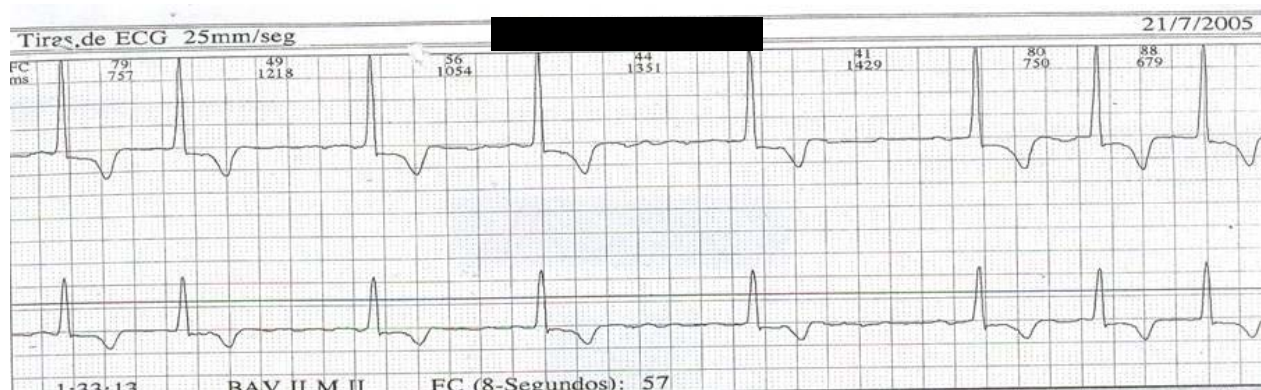
Figuras

Figura 1. Imágenes topográficas

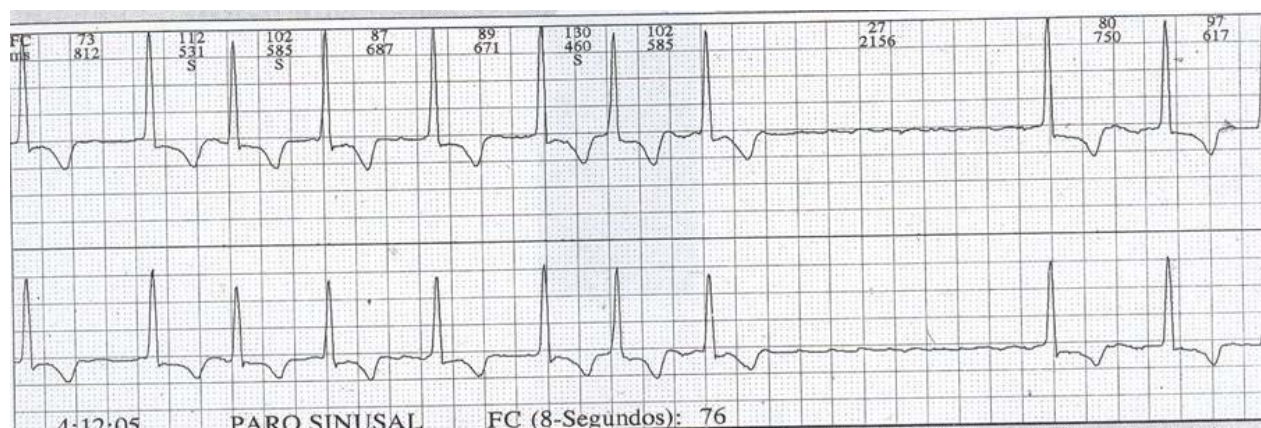


Imágenes otorgadas por Dra. Alejandra Florenzano García

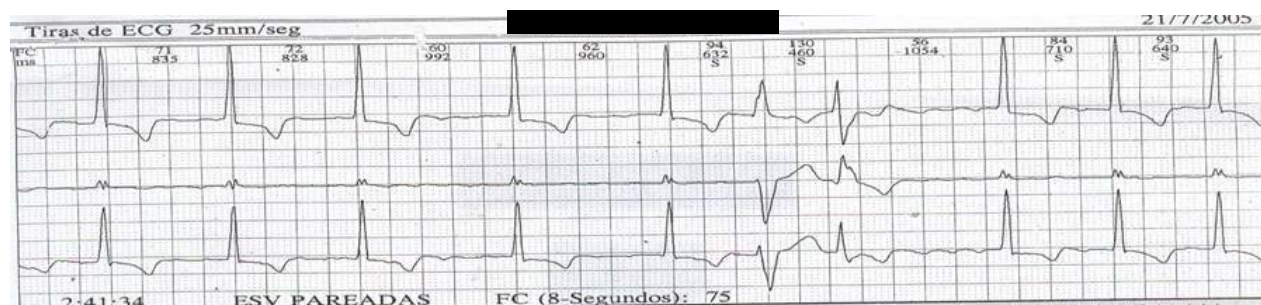
Figura 2. Hallazgos electrocardiográficos



- Ritmo de base sinusal
- Bloqueo AV 2° grado Mobitz II



- Paros sinusales
- ⬆ automatismo supraventricular



- Extrasístoles supraventriculares aisladas
- Episodios de taquicardia supraventricular

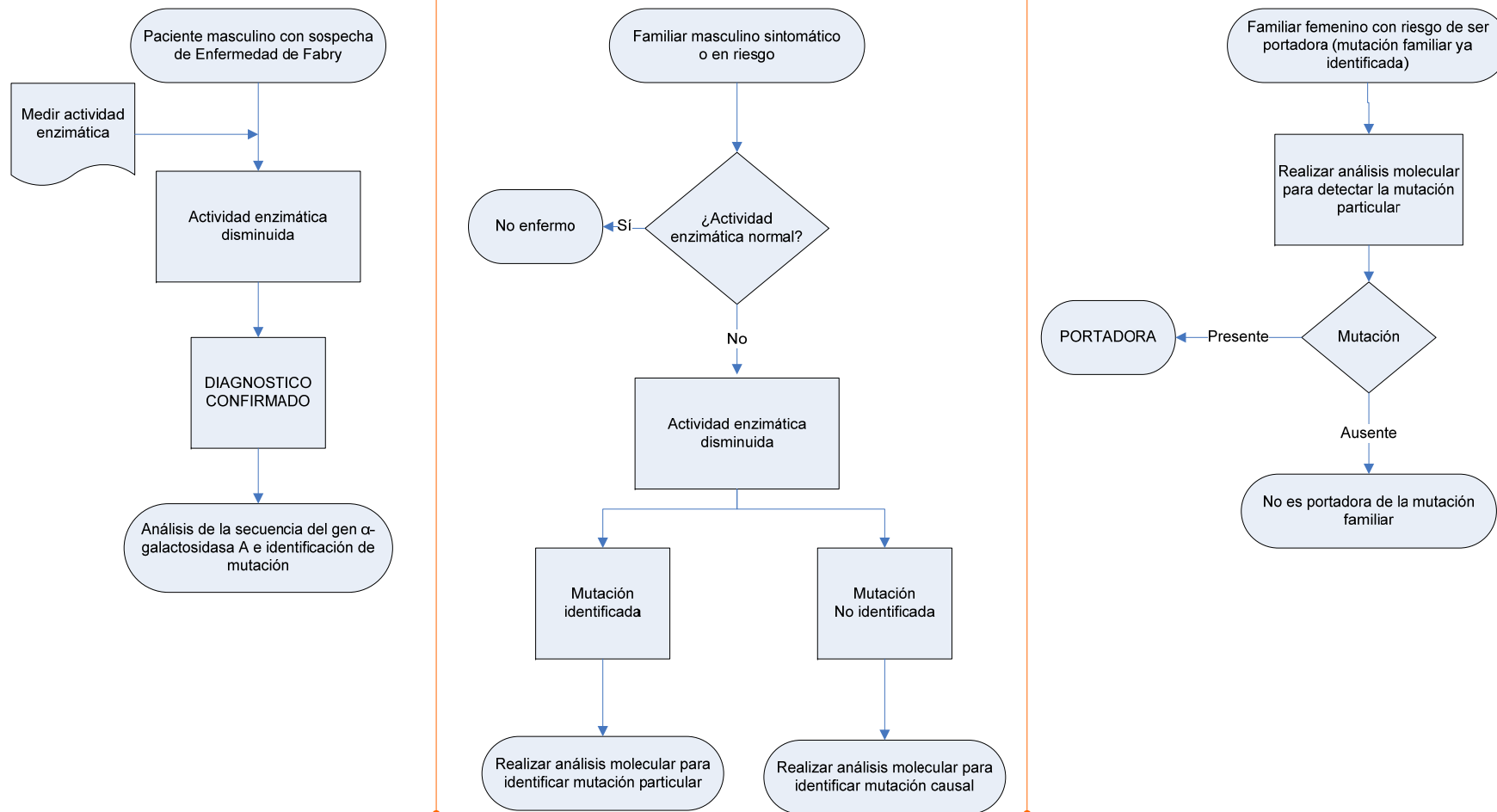
Figura 3. Angioqueratoma corporis difuso en paciente masculino con Enfermedad de Fabry.



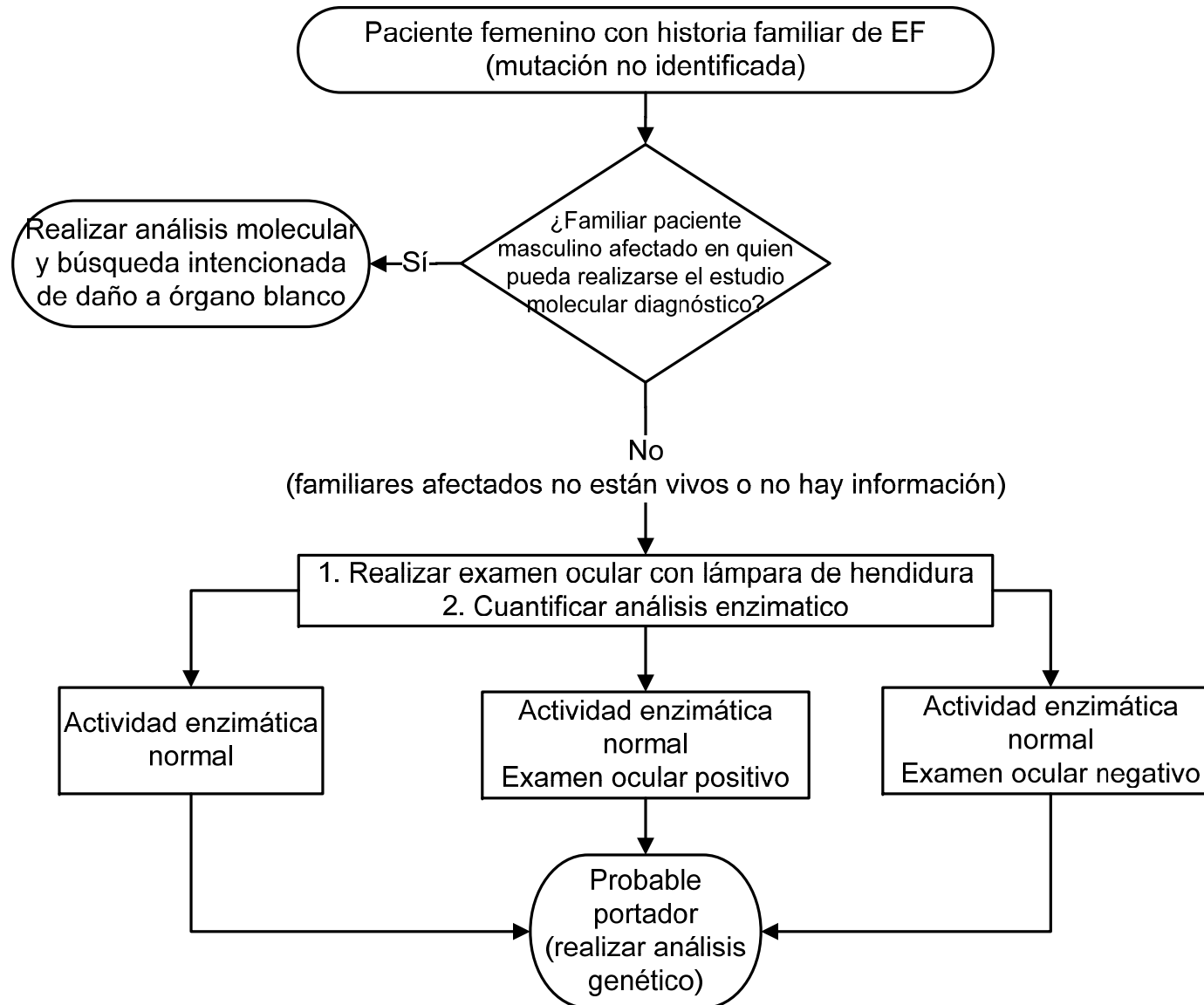
Hallazgos: lesiones cutáneas telangiectásicas.
Fotografía otorgada por Dra. Alejandra Florenzano García

5.4. Diagramas de flujo

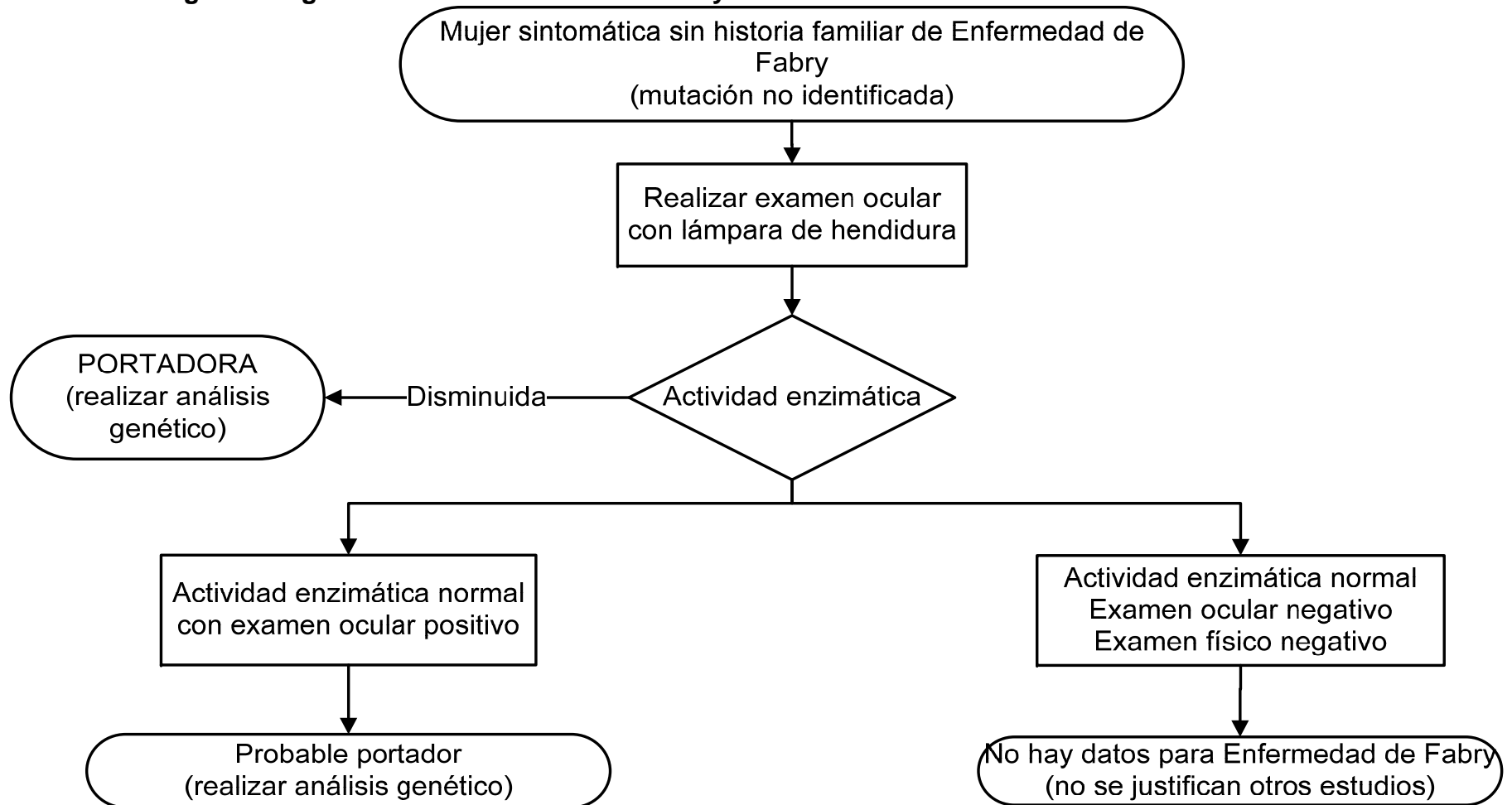
1. Escenarios de diagnóstico genético en Enfermedad de Fabry

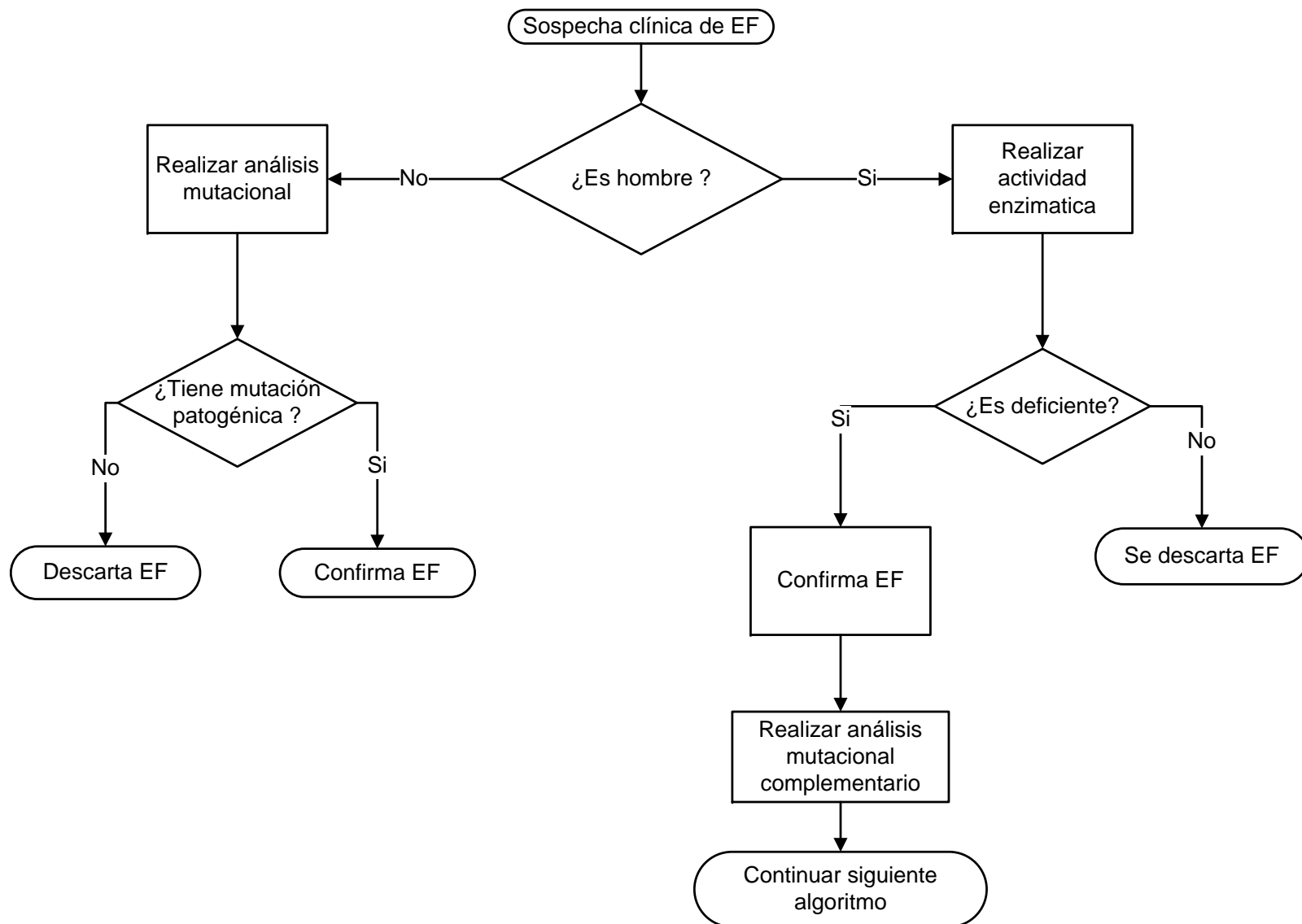


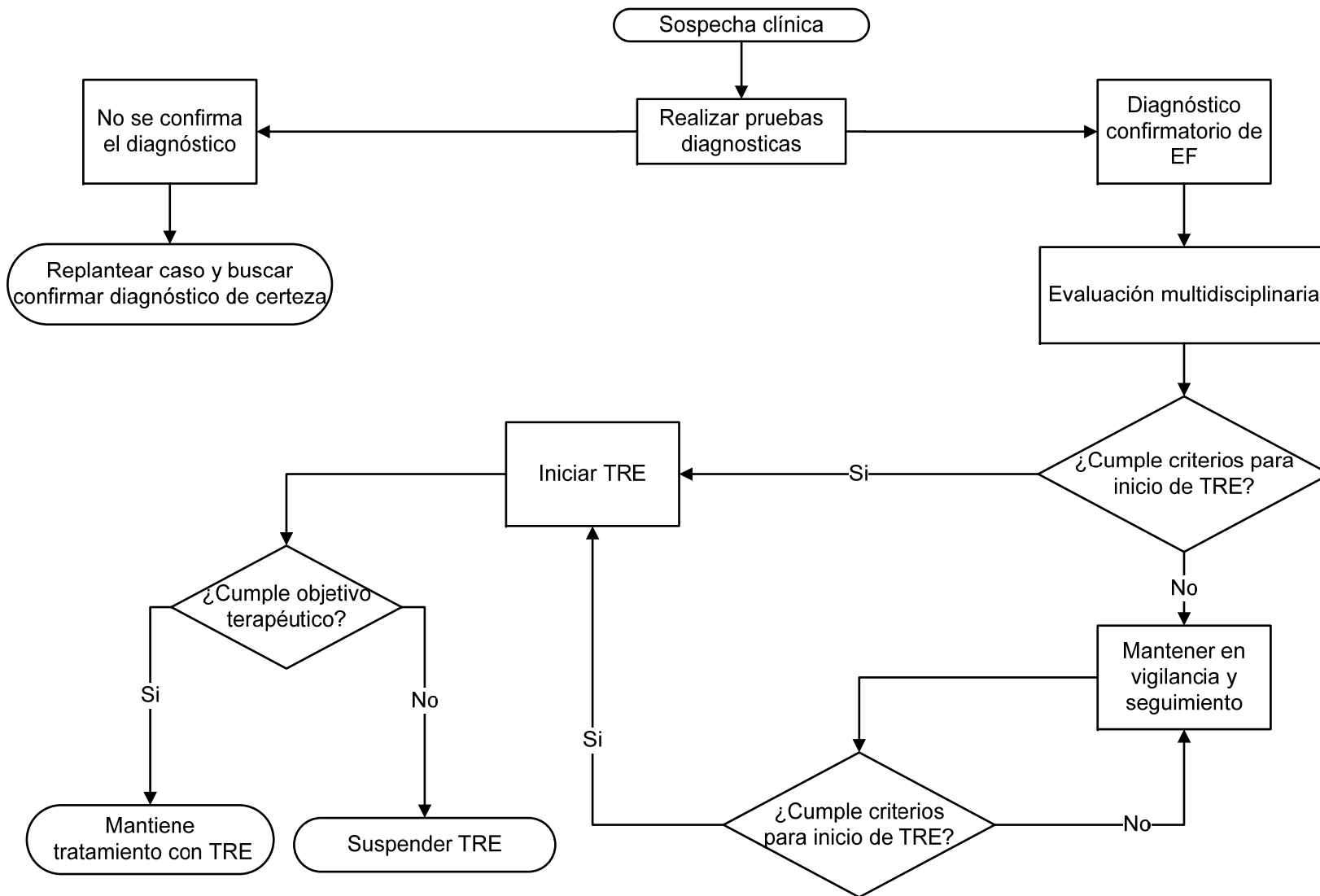
2. Escenarios de diagnóstico genético en Enfermedad de Fabry



3. Escenarios de diagnóstico genético en Enfermedad de Fabry







5.5. Listado de recursos

5.5.1. Tabla de medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **enfermedad de Fabry** del **Cuadro Básico del Instituto Mexicano del Seguro Social**:

Cuadro Básico de Medicamentos							
Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.5549.00	Agalsidasa Alfa	Infusión intravenosa. Niños y adolescentes entre 7 y 18 años de edad, adultos: 0.2 mg/kg de peso corporal, cada dos semanas.	Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Agalsidasa alfa 3.5mg Envase con frasco ampula con 3.5 ml (1 mg/ml).	1 año	Cefalea, eritema en el sitio de la infusión, náuseas, escalofríos, fiebre, dolor, fatiga. Reacciones idiosincrásicas a la infusión, si son reacciones agudas de carácter leve o moderado aplicar medidas oportunas y puede interrumpirse (de 5-10 min) hasta que remitan los síntomas. Reacciones de hipersensibilidad tipo alérgico y desarrollo de anticuerpos IgG a la proteína. En pacientes con insuficiencia renal no es preciso ajustar la dosis. Se dispone de pocos datos en relación con los pacientes sometidos a diálisis o a trasplante renal; no se recomienda un ajuste de la dosis.	Actividad intracelular inhibida por: cloroquina, amiodarona, benoquina, gentamicina, no administrar concomitantemente	Hipersensibilidad
010.000.5546.00	Agalsidasa Beta	Infusión intravenosa. Niños, adolescentes y adultos: 1 mg/kg de peso	Solución Inyectable. Cada frasco ampula	1 año	Náuseas, vómitos, edema, hipertensión, reacciones de hipersensibilidad,	Actividad intracelular inhibida por: cloroquina, amiodarona,	Hipersensibilidad

		corporal, una vez cada 2 semanas. Administrar diluido en soluciones intravenosas de cloruro de sodio al 0.9%, envasadas en frascos de vidrio (dosis reconstituida del paciente en 500 ml). El ritmo de infusión inicial no debe ser mayor de 0.25 mg/min (15 mg/hora). El periodo total de la infusión no debe ser menor a 2 horas	contiene: Agalsidasa beta 35 mg. Envase con frasco ampula con polvo liofilizado		fiebre, cefalea, temblor, mialgias, dolor en el lugar de inyección; habitualmente, dolor abdominal, bradicardia, taquicardia, palpitación, fatiga, obnubilación, parestesias, dolor neuropático, mareos, anemia, proteinuria, alteraciones visuales y anomalías en la secreción lagrimal, acúdenos, acné, prurito y erupción	benoquina, gentamicina, no administrar concomitantemente	
--	--	---	--	--	--	--	--

5.6. Cédula de verificación de apego

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Enfermedad de Fabry		
CIE-9-MC / CIE-10	E75 Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos		
Código del CMGPC:	IMSS-165-09		
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Hombres y mujeres adultos	4.12. Médicos especialistas 4.13. Médicos generales 4.14. Médicos familiares	Primero, segundo y tercer niveles	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO			
Hombre, prueba que confirma deficiencia enzimática en leucocitos o en sangre seca + mutación patogénica			
Mujeres, prueba que confirma mutación patogénica en el Gen GLA			
TRATAMIENTO			
Cumple con las indicaciones terapéuticas emitidas por el grupo de expertos			
Especifica el criterio clínico que lo hace acreedor a TRE			
Especifica el criterio clínico que indica no iniciar TRE			
Especifica el criterio clínico que indica suspensión de TRE			
Especifica estadio de ERC y cumple con esquema de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> C/3 meses, en ERC estadio 1 o 2 con >1g/día de proteinuria o ERC estadio 4 C/ 6 meses, en ERC estadio 3 C/12 meses, en ERC estadio 1 o 2 con <1g de proteinuria /día 			
Realizara RM de SNC cada 12 meses, cuando la evaluación basal es anormal			
Realiza RM de SNC cada dos años en caso de resultado normal en la evaluación basal			
Documenta evaluación de ojo y oído basal y cada año como seguimiento			
Evalúa y documenta cada 6 meses las características del dolor neuropático con cuestionario BPI			
Indica y documenta RM cerebral cada año con basal anormal ó cada 2 años con basal normal			
Solicita y evalúa ECG y ecocardiograma cada año en sintomáticos y cada 2 años en asintomáticos			
EVALUACIÓN			
Total de recomendaciones cumplidas (1)			
Total de recomendaciones no cumplidas (0)			
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)			
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado			
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)			
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)			

6. Glosario

Leucoaraiosis, se utiliza para describir un hallazgo radiológico que consiste en la pérdida difusa de densidad en varias regiones de la sustancia blanca del cerebro, próximas a los ventrículos cerebrales y a la corteza cerebral profunda

PLAX: eje largo paraesternal

AVAC: años de vida ajustados por calidad

IMVI. Índice de masa ventricular izquierda

MVI. masa ventricular izquierda

Relación E/A, relación de velocidades, entre las dos ondas de llenado ventricular izquierdo detectadas mediante el Doppler a nivel de la válvula mitral durante la diástole (onda E o de llenado precoz y onda A o de llenado tardío).

7. Bibliografía

1. Alegra T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2012 Dec;35(4 (suppl)):947-54. Epub 2012 Dec 18.
2. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol*. 2010 Dec;94(12):1602-5. doi: 10.1136/bjo.2009.176651. Epub 2010 Jun 24
3. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, Pastores GM, Logan S. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inher Metab Dis*. 2014 Nov;37(6):969-78. doi: 10.1007/s10545-014-9717-4. Epub 2014 May 15.
4. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the α -galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Invest Med* 2000;48:227-235
5. Auray-Blais C, Blais CM, Ramaswami U, Boutin M, Germain DP, Dyack S, Bodamer O, Pintos-Morell G, Clarke JT, Bichet DG, Warnock DG, Echevarria L, West ML, Lavoie P. Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:195-204. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.002. Epub 2014 Aug 19
6. Biegstraaten M, Arnggrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriksz C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, Mehta A, van de Mheen E, Oliveira JP, Parini R, Ramaswami U, Rudnicki M, Serra A, Sommer C, Sunder-Plassmann G, Svarstad E, Sweeb A, Terryn W, Tytki-Szymanska A, Tøndel C, Vujkovic B, Weidemann F, Wijburg FA, Woolfson P, Hollak CE. 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. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6.
7. ADELFA y GADYTEF Consenso, Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, Carmona S, Ceci R, Cicerán A, Choua M, Doxastakis G, De Maio S, Ebner R, Escobar AM, Ferrari G, Forrester M, Guelbert N, Luna P, Marchesoni C, Masllorens F, Politei J, Reisin R, Ripeau D, Rozenfeld P, Serebrinsky G, Tarabuso AL, Trípoli J. Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(5):482-94.
8. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J, MacDermot KD, Pastores GM, Steiner RD, Thadhani R. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2002 Apr;11(2):121-46.
9. Bishop D, Kornreich R, Desnick R. Structural organization of the human α -galactosidase gene. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:3903-3907
10. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, Redondo P, Hemelsoet D, Fumal A, Jeanette S, Verslegers W, Baker R, Hughes D, De Deyn PP, BeFaS Investigators. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2010 May;41(5):863-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.579409.
11. Concolino D, Degennaro E, Parini R; Fabry Delphi working group; Fabry Delphi working group. Delphi consensus on the current clinical and therapeutic knowledge on Anderson-Fabry disease. *Eur J Intern Med*. 2014 Oct;25(8):751-6. doi: 10.1016/j.ejim.2014.07.009.
12. Del Pino MD, Ortiz A, Torra R, Hernandez D PrEFiNe Plan: Strategic plan for Fabry diseases in Nephrology. *Nefrologia*. 2016 Jul-Aug;36(4):376-80. doi: 10.1016/j.nefro.2016.03.009. Epub 2016 Apr 23.
13. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003 Feb 18;138(4):338-46.
14. Desnick RJ, Joannou YA, Eng CM. A-galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Editors: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. ed. Mc Graw-Hill, New York 2001
15. Dütsch M, Hilz MJ. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne*. 2010 Dec;31 Suppl 2:S243-50. doi: 10.1016/S0248-8663(10)70021-7.
16. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci*. 2014 Sep 15;344(1-2):5-19. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.029. Epub 2014 Jun 21.
17. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7:CD006663. doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub4. Review.
18. GADYTEF. Grupo argentino de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de FABRY Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry. <http://san.org.ar/new/docs/fabry.pdf> www.intramed.net
19. García de Lorenzo A; en nombre del grupo de enfermedad de FABRY-GETER. Consensus for the study and treatment of Fabry disease. GETER Foundation. *Med Clin (Barc)*. 2011 Jul 9;137(4):178-83. doi: 10.1016/j.medcli.2011.02.024. Epub 2011 May 6.

20. Garman SC, Garboczi DN. Minireview: Structural basis of Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002;77:3–11
21. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30. Review.
22. GETEF. Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. 2ª Edición, Revisada y Adaptada. Mayo, 2005. http://www.sochipe.cl/subidos/catalogo1/docs/er_973a.pdf
23. Gobierno de Australia. The Department Health. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. July 2013
24. Grupo de expertos Alemania. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30. Germain Societyfor Neurology (DGN) in cooperation with others Medical Germain Society. Interdisciplinary Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Fabry Disease. AWMF Guidelines Register No. 030/134. Septiembre 2013. Consultada el 22 de agosto 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-134.html>
25. Gutiérrez Amavizca, B. E., & Figuera, L. E. (2012). Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry. *Med Int Mex [Internet]*, 28(2), 177-81.Consultado 22 agosto 2016 \ <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2012/mim122j.pdf>
26. Herrero Calvo JA. Nefropatía por enfermedad de Fabry. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(1):88-96. doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10911
27. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tytki-Szymanska A, Wilcox WR. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008 Nov;64(5):550-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e318183f132.
28. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, Wilcox WR; Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 2016 Feb;117(2):104-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007. Epub 2015 Oct 23.
29. Hughes D. The UK management guidelines 2012. Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures. January 2013. Consultado 24 agosto 2016 http://www.edrep.org/media/download_gallery/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf
30. Hughes DA, Barba Romero MÁ, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS—the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2011 Jul;103(3):207-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.03.022. Epub 2011 Mar 31.
31. Inserra F, Angerosa M, Alegre J, Alles A, Angerosa M. Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la ERC. Sociedad Argentina de Nefrología 2013. En línea
32. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2008 Apr;97(4):463-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00700.x.
33. Kes VB, Cesarik M, Zavoreo I, Soldo-Butković S, Kes P, Basić-Jukić N, Racki S, Jakić M, Delić-Brkljčić D, Jukić Z, Trkanjec Z, Serić V, Solter VV, Bielen I, Basić S, Demarin V; Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association; Croatian Society of Neuroimmunology and Neurogenetics; Croatian Society of Neurology of Croatian Medical Association; Croatian Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation of Croatian Medical Association. Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. *Acta Clin Croat*. 2013 Sep;52(3):395-405.
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl*. 2013; 3: 1–150 <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>
35. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ1, Sims K, Caruso P, Phan TG, Politei J, Manara R, Burlina A. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):302-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006283. Epub 2014 Dec 9.
36. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, O'Rourke E, Sims K, Walter G. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555-64. doi: 10.1007/s10897-013-9613-3.
37. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750–760
38. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38:769–807
39. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*. 2010 Sep;103(9):641-59. doi: 10.1093/qjmed/hcq117. Epub 2010 Jul 21. Review.
40. Mendióroz M, Fernández-Cadenas I, Montaner J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry. *Rev Neurol* 2006;43:739-45
41. Ministerio de Salud de Chile. Protocolo 2015. Consultado: 25 de agosto 2016. Enfermedad de Fabry. <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Protocolo-Fabry.pdf>

42. Pomi, A. Enfermedad de Fabry. Manifestaciones Cardiológicas. Enfermedad de Fabry – Junio de 2014. Montevideo, Uruguay. Consultada 24 de Agosto 2016. <http://www.ecocardiograma.com.uy/archivos/fabry.pdf>
43. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis*. 2014 May;37(3):341-52. doi: 10.1007/s10545-014-9677-8. Epub 2014 Feb 4. Review.
44. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031. Epub 2009 Feb 13.
45. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation*. 2009 Jan 27;87(2):280-5. doi: 10.1097/TP.0b013e318191a842
46. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CE, Van Schaik IN, Biegstraaten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease—a systematic review. *BMC Neurol*. 2016 Feb 24;16:25. doi: 10.1186/s12883-016-0549-8. Review. Erratum in: *BMC Neurol*. 2016;16:67.
47. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):788-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.
48. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasac DS, West ML. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab*. 2010 Apr;99(4):367-73. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.11.001.
49. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, Dreschler WA, Hollak CE, Linthorst GE. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2015 Mar;38(2):351-8. doi: 10.1007/s10545-014-9783-7.
50. Susantitaphong P, Sewaralthab K, Balk EM, Eiam-ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013 Mar;26(3):424-41. doi: 10.1093/ajh/hps038. Epub 2013 Jan 7
51. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, Serra A, Van Biesen W, Vanholder R, Wanner C. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Mar;28(3):505-17. doi: 10.1093/ndt/gfs526. Epub 2012 Dec 12.
52. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des*. 2013;19(33):5974-96. Review.
53. Van der Tol L, Sminia ML, Hollak CE, Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):3-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306433. Epub 2015 Feb 12.
54. Varas MC, Gomez G, Mrales M, Molt CF, Cabello AJF, Alcantara PA, Downey CP, Barria MC, Alvarez CM, Villaroel Sch C, Ponce MJC, Cortes MF, Moraga US, Peredo OP. Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012; 50 (3): 191-201
55. Vega-Vega, O., Pérez-Gutiérrez, A., & Correa-Rotter, R. (2011). La enfermedad de Fabry-Anderson: estado actual del conocimiento. *Rev Invest Clin*, 63(3), 314-321. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2011/nn1131.pdf>
56. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014 May 6;15:72. doi: 10.1186/1471-2369-15-72. Review.
57. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR; ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med*. 2011 May;13(5):457-84. doi: 10.1097/GIM.0b013e318211a7e1.
58. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Maródi L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Beitner-Johnson D, Waldek S, Warnock DG. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;5(12):2220-8. doi: 10.2215/CJN.04340510. Epub 2010 Sep 2.
59. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, Maródi L, Mignani R, Vujkovic B, Beitner-Johnson D, Lemay R, Cole JA, Svarstad E, Waldek S, Germain DP, Wanner C; Fabry Registry. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Mar;27(3):1042-9. doi: 10.1093/ndt/TFG420. Epub 2011 Jul 29.
60. West ML, Robin C, Clarke JTR, Iwanochko M, Moore DF, Sirrs S. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2012. Consultada, 26 agosto 2016. <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2012.pdf>
61. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):331-41. doi: 10.1111/joim.12077. Epub 2013 May 6.

62. Wijburg FA, Bénichou B, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, Fellgiebel A, Forcelini C, An Haack K, Hopkin RJ, Mauer M, Najafian B, Scott CR, Shankar SP, Thurberg BL, Tøndel C, Tytki-Szymańska A, Ramaswami U. Characterization of early disease status in treatment-naïve male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015 May 8;10(5):e0124987. doi: 10.1371/journal.pone.0124987. eCollection 2015.
63. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, Packman S, Sims K, Solomon SD. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J*. 2010 May;31(9):1088-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehp588. Epub 2010 Jan 7.

8. Agradecimientos

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
----------------------------------	---

Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
-------------------------------	--

9. Comité Académico

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfina Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador