

Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Enfermedad de Anderson-Fabry

Tool for the assessment of drugs for the treatment of inborn errors of metabolism. Anderson-Fabry disease. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA 2007/05-1

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Enfermedad de Anderson-Fabry

Tool for the assessment of drugs
for the treatment of inborn
errors of metabolism. Anderson-
Fabry disease. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA 2007/05-1

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

Abdel-Kader Martín, Laila

Herramientas para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Enfermedad de Anderson Fabry. Laila Abdelkader Martín, M^a Auxiliadora Castillo Muñoz. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

87 p., 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

1. Enfermedad de Anderson-Fabry 2. Tratamiento Farmacológico. I. Castillo Muñoz, María Auxiliadora. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Autoras: Laila Abdel-Kader Martín, M^a Auxiliadora Castillo Muñoz.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2^a planta

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-96990-45-6

NIPO: 477-10-059-6

Depósito Legal: SE-6040-2010

Imprime: Utrera gráfica - 955 86 49 17 - utreragrafica@gmail.com.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Enfermedad de Anderson-Fabry

Tool for the assessment of drugs
for the treatment of inborn
errors of metabolism. Anderson-
Fabry disease. *Executive
summary.*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
AEC Agencia de Evaluación
de Tecnologías de Sanidad
Instituto de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad
del Sistema
Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Intereses

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	9
Abreviaturas	11
Resumen ejecutivo	13
Executive summary	15
Introducción	17
Epidemiología y etiología	17
Diagnóstico	17
Formas clínicas	21
Manifestaciones clínicas	22
Cuestionarios para la evaluación del dolor y de la calidad de vida	27
Tratamiento	29
Seguimiento	36
Registro de pacientes	39
Justificación y objetivos del informe	41
Material y métodos	43
Búsqueda bibliográfica	43
Criterios de selección de los artículos	44
Evaluación crítica de los estudios seleccionados	44
Resultados y discusión	45
Resultados de la búsqueda y selección de los artículos	45
Evaluación crítica de los estudios seleccionados	46
Herramienta	49
Conclusiones	67
Referencias	69
Anexos	77

Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica	77
Anexo 2. Escalas de evaluación de la calidad	79
Anexo 3. Estudios (posteriores a la revisión sistemática del NCCHTA), en adultos con EAF	83

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Criterios diagnósticos	18
Tabla 2. Diagnóstico diferencial	20
Tabla 3. Manifestaciones clínicas	23
Tabla 4. Manifestaciones clínicas en distintas etapas de la vida	25
Tabla 5. Características de las diferentes formas clínicas	25
Tabla 6. Tratamiento sintomático	30
Tabla 7. Seguimiento en niños y adolescentes con EAF(5)	36
Tabla 8. Seguimiento en EAF adultos con TRE(10)	37
Tabla 9. Resultados de la búsqueda bibliográfica	45
Tabla 10. Artículos excluidos	45
Tabla 11. Artículos incluidos en la herramienta	46
Tabla 12. Evaluación de la calidad de los EECC	47
Tabla 13. Evaluación de la calidad de los estudios de cohortes	48
Tabla 14. Guía CASPe para evaluar revisiones sistemáticas	79
Tabla 15. Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos	80
Tabla 16. Evaluación de estudios de intervención no controlados	81
Tabla 17. Guía CASPe para evaluar estudios de cohortes	82
Tabla 18. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa alfa a nivel renal	83
Tabla 19. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa beta a nivel renal	84
Tabla 20. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa alfa a nivel cardíaco	86
Tabla 21. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa beta a nivel cardíaco	87

Abreviaturas

AIT: Accidente Isquémico Transitorio
AI: Aurícula Izquierda
ARA-II: Antagonistas del Receptor de Aldosterona
DE: Desviación estándar
EAF: Enfermedad de Anderson-Fabry
E/A: Relación transmitral, relación de la velocidad diastólica temprana con la velocidad auricular
EC: Ensayo Clínico
EECC: Ensayos Clínicos
ECG: Electrocardiograma
EMA: European Medicines Agency
EPAR: European Public Assessment Report
FG: Filtración Glomerular
FOS: Fabry Outcome Survey
Gb3: Globotriosilcerámica
HTA: Hipertensión arterial
HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda
HR: Hazard Ratio
IC: Insuficiencia Cardíaca
IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IM: Infarto de Miocardio
IMVI: Índice de Masa Ventricular Izquierda
IR: Insuficiencia Renal
IRC: Insuficiencia Renal Crónica
IRT: Insuficiencia Renal Terminal
ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
ITT: Intention To Treat
lpm: latidos por minuto
LSN: Límite Superior de la Normalidad
MDRD: Modified of Diet in Renal Disease
MSSI: Mainz Severity Score Index
M6P: Manosa-6-fosfato
NCCHTA: National institute for health research Coordinating Centre for Health Technology Assessment
n.d.: datos no disponibles en el estudio
n.e.: variable no evaluada en el estudio
p.m.= puntuación máxima
TFG: Tasa de Filtración Glomerular

TFGe: Tasa de Filtración Glomerular estimada
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
SNC: Sistema Nervioso Central
TG: Triglicéridos
TRE: Tratamiento de Reemplazo Enzimático
VI: Ventrículo Izquierdo
VSF: Volumen Sistólico Final

Resumen ejecutivo

Antecedentes y justificación:

Cada vez son más frecuentes las situaciones donde se demanda una rápida evaluación de las terapias específicas, utilizadas en los errores congénitos del metabolismo (ECM), como la enfermedad de Anderson-Fabry (EAF). Sin embargo, tanto por la epidemiología de los ECM, como por cuestiones éticas, los estudios de eficacia de los tratamientos específicos de estas enfermedades suelen tener escasa validez interna. Esto justifica, el desarrollo de una herramienta metodológica que facilite el desarrollo y evaluación crítica de estudios cuyo objetivo sea evaluar la eficacia de tratamientos específicos, en los pacientes con EAF. En base a la evidencia disponible, para la elaboración de la herramienta se analiza la relevancia clínica de las variables de interés, en la evaluación de la eficacia del tratamiento específico en los pacientes con la EAF.

Metodología:

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos referenciales, enfocada a identificar las variables clínicamente relevantes.

Los criterios de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática fueron: población (pacientes con EAF), intervención (tratamiento específico para la EAF), resultados (variables de eficacia) y diseño [metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos (EECC) y estudios de cohortes].

La evaluación crítica de revisiones sistemáticas, EECC y estudios de cohortes se ha realizado con los cuestionarios CASPe de lectura crítica de la literatura. Se ha utilizado un cuestionario específico para la evaluación crítica de los estudios de intervención no controlados, elaborado para la evaluación de estudios con este diseño, en la revisión sistemática de la EAF del National Institute for Health Research Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).

Resultados:

A partir de la evidencia revisada se considera que la variable de eficacia de mayor relevancia clínica en la EAF fue una variable compuesta por mortalidad, insuficiencia renal terminal, infarto de miocardio, arritmia sintomática, angina inestable, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, ictus y accidente isquémico transitorio.

A nivel renal, la variable subrogada que mejor refleja la eficacia del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) es la tasa de filtración glomerular (TFG). La TFG es clínicamente más relevante que el análisis de los niveles de globotriosilcerámica (Gb3). No se ha demostrado una asociación entre el mantenimiento de la proteinuria o la reducción de los niveles de Gb3 y una mejora de las manifestaciones clínicas de la EAF. Por lo tanto, no se recomienda su utilización en la valoración de la eficacia del tratamiento específico.

A nivel cardíaco y neurológico, no existe evidencia de la eficacia del TRE en variables clínicamente relevantes.

Los pacientes incluidos en los estudios analizados presentaron puntuaciones de dolor bajas en los cuestionarios. Los cambios en la intensidad dolorosa tras el TRE no son clínicamente relevantes.

No existe evidencia suficiente de que el TRE mejore la calidad de vida de los pacientes con la EAF.

Conclusiones:

- Se proporciona el listado de variables clínicamente relevantes, que servirá para monitorizar el tratamiento específico y evaluar la eficacia de forma individualizada.
- La mayoría de los estudios miden la eficacia del tratamiento específico a través de variables subrogadas y no a través de variables clínicas relevantes.
- Los resultados de este estudio proporcionan a los diferentes profesionales sanitarios una herramienta para iniciar y evaluar estudios clínicos que evalúen la eficacia del tratamiento específico en pacientes con EAF.

Executive summary

Title: Tool for the assessment of drugs for the treatment of Inborn Errors of Metabolism. Anderson-Fabry disease.

Authors: Laila Abdel-Kader Martín and M^a Auxiliadora Castillo Muñoz.

Background:

There have been increasing the situations in which a brief assessment of specific therapies for Inborn Errors of Metabolism (IEM) is requested, as it happens with Anderson-Fabry disease (AFD). Nevertheless, the efficacy of specific treatments for these diseases usually has a poor internal validity, both for the IEM epidemiology as well as for ethical reasons. This justifies the development of a methodological tool, which facilitates the development, analysis and critical assessment of studies which objectives are to appraise the efficacy of the specific treatments in patients with AFD. In order to create the tool, there has to be carried out according to the available evidence, an analysis of the endpoints of clinical relevance in the assessment of the efficacy of the specific treatment in patients with AFD.

Methodology:

A systematic review of the literature was conducted in the main referential databases in order to identify the clinically relevant endpoints.

The selection criteria of the papers included in the systematic review were: population (patients with AFD), intervention (specific treatment for the AFD), outcomes (efficacy endpoints) and design [meta-analysis, systematic reviews, clinical trials (CCTT) and cohort studies].

The methodological quality of systematic reviews, CCTT and cohort studies was assessed by CASPe critical appraisal skills programme. A specific checklist has been used for the critical analysis of the non-randomized intervention studies. That checklist was done for the assessment of the studies with that design in the AFD systematic review of the National Institute for Health Research Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).

Results:

The reviewed evidence indicates that the efficacy endpoints with a higher clinical relevance in the AFD is a composite variable comprised by mortality, end stage kidney disease, heart attack, symptomatic arrhythmia, unstable angina, worsening of heart failure, transient ischaemic attacks and stroke.

Regarding the kidney function, the glomerular filtration rate (GFR) is the surrogate endpoint showing the best results of efficacy in the treatment with enzyme replacement therapy (ERT). GFR is clinically more relevant than the analysis of globotriaosylceramide levels (Gb3). No evidence is shown for the association between the proteinuria or the decrease of Gb3 levels and an improvement in AFD clinical symptoms. Based on this its use in the assessment of the efficacy of the specific treatment is not recommended.

With regard to the heart and brain, no evidence is shown for the efficacy of ERT in clinically relevant endpoints.

The patients included in the studies analysed had low pain results in the surveys. Changes in pain intensity after ERT are not of clinical relevance.

There is not enough evidence showing that ERT improves quality of life of patients with AFD.

Conclusions:

- The results provide the list of clinically relevant endpoints which will be used for monitoring the treatment and assess efficacy individually.
- Most of the studies measure the efficacy of the specific treatment through surrogate endpoints and not through clinically relevant endpoints.
- The results of this study supply the health professionals a help to start and assess clinical studies that assesses the efficacy of the specific treatment in patients with AFD.

Introducción

Epidemiología y etiología

La enfermedad de Anderson-Fabry (EAF) es una enfermedad multisistémica, crónica, progresiva, de carácter hereditario y ligada al cromosoma X. El déficit enzimático es consecuencia de una mutación en el gen de la α -galactosidasa A, localizado en la región Xq22.1 del cromosoma X(1).

Desde el punto de vista epidemiológico, es una enfermedad rara. La incidencia de la EAF es de 1/476.000 personas. En hombres, la incidencia es de 1/238.000 hombres(2). La EAF es la segunda metabolopatía de depósito lisosomal más prevalente, después de la enfermedad de Gaucher. Según datos de Orphanet, en Europa, la prevalencia estimada de la EAF es de 1,75/100.000 personas(3).

En la EAF existe un déficit funcional de una enzima lisosomal transportadora (α -galactosidasa A) del aparato de Golgi o de una proteína extralisosomal, implicada en la formación del lisosoma. La α -galactosidasa A permite el paso de ceramidatrihexósido o globotriosilcerámida (Gb3) a lactosilcerámida. El déficit enzimático condiciona el acúmulo de Gb3, digalactosilcerámida, glicolípidos P1 y moléculas del grupo sanguíneo B1(4).

Diagnóstico

A.1. Diagnóstico clínico

Los criterios de diagnóstico de la EAF se muestran en la Tabla 1(5). Se clasifican en criterios mayores y menores.

El diagnóstico clínico de la enfermedad en adultos se realiza cuando el paciente presenta un criterio mayor y un criterio menor o 3 criterios menores. En estos pacientes se deben realizar pruebas de laboratorio que confirmen el diagnóstico.

El diagnóstico clínico en menores de 6 años se realiza a partir de un criterio mayor o 3 criterios menores(5).

Tabla 1. Criterios diagnósticos

Criterios diagnósticos	Manifestaciones
CRITERIOS MAYORES	
Antecedentes familiares	
Angioqueratomas	
Afectación renal	IR o proteinuria.
Afectación corneal	
Acroparestesias	En manos y pies.
Miocardiopatía hipertrófica	Espesor de la pared del VI > de 13mm (medido por RMN o ecocardiografía).
	HVI (medida por electrocardiograma usando los criterios de Romhilt-Estes. La puntuación debe ser > de 5).
	El IMVI debe ser > de 0,2xLSN, según sexo (medido por ecocardiograma o RMN).
Otros criterios cardíacos	Anormalidades en el llenado diástolico (medido usando ecocardiografía). La relación E/A debe ser > de 2 y el tiempo de desaceleración debe ser ≤140ms.
AIT prematuro e infartos cerebrales aislados o múltiples (diagnosticados por un neurólogo)	En pacientes no diabéticos, ni hipertensos.
CRITERIOS MENORES	
Molestias gastrointestinales crónicas	Diarrea y dolor abdominal (no son criterios los vómitos, ni las náuseas).
Hipohidrosis	
Intolerancia al calor	
Linfedema	
Deterioro auditivo y tinnitus	
Hipotensión postural	
Otros criterios cardíacos	Aumento del tamaño de la AI (medido por ecocardiografía). La vista paraesternal del eje longitudinal de la AI debe ser > de 33mm. En la cuarta cámara, la vista deber ser > de 42mm.

Tabla 1. Criterios diagnósticos (Continuación)

Criterios diagnósticos	Manifestaciones
CRITERIOS MENORES	
Otros criterios cardíacos	Anormalidades en la conducción: bloqueo AV, acortamiento del intervalo PR (en ausencia del síndrome de Wolf-Parkinson-White), arritmias auriculares o ventriculares o bloqueo de la rama izquierda. Insuficiencia mitral o aórtica moderada, en ausencia de otros trastornos valvulares
Cambios en la sustancia blanca no explicados por RMN	
Vértigo	
Opacidad corneal y lenticular	
Artralgias	Con frecuencia, indistinguibles de la artritis.
IR = insuficiencia renal VI = ventrículo izquierdo RMN = resonancia magnética nuclear HVI = hipertrofia ventricular izquierda IMVI = índice de masa ventricular izquierda LSN = límite superior de normalidad E/A = relación transmitral (relación de la velocidad diastólica temprana en la velocidad auricular) AIT = accidente isquémico transitorio AI = aurícula izquierda AV= auriculoventricular	

El diagnóstico diferencial debe realizarse para las siguientes enfermedades que se muestran en la Tabla 2(5):

Tabla 2. Diagnóstico diferencial

Esclerosis múltiple.
Artritis reumatoide.
Fiebre reumática.
Enfermedad celíaca.
Síndrome de colon irritable.
Intolerancia a la lactosa.
Neurosis.
Porfiria.
Espondilitis anquilosante.
Síndrome de Raynaud.
Fibromialgia.
Nefrosclerosis hipertensiva.
Miocardopatía hipertrófica idiopática.
Complicaciones diabéticas (nefropatía, retinopatía y neuropatías).
Vasculitis cerebral.
Enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños.

A.2. Pruebas de laboratorio

A.2.1. Estudio de la actividad de la β -galactosidasa A

La actividad enzimática se determina en leucocitos y/o plasma, así como en fibroblastos procedentes de biopsias cutáneas.

A.2.1.1. Estudio de la actividad enzimática en los hombres

La determinación de la actividad de la α -galactosidasa A es el método más eficiente y fiable, para el diagnóstico de la EAF en los hombres. Esto es debido, según datos del *Fabry Outcome Survey (FOS)*, a que en los hombres, la actividad enzimática está disminuida o es indetectable.

A.2.1.2. Estudio de la actividad enzimática en las mujeres

En las mujeres, el estudio de la actividad de la α -galactosidasa A no es suficiente para establecer el diagnóstico, debido a que en las mujeres los valores enzimáticos pueden encontrarse en el rango de la normalidad. Por

tanto, la confirmación de la EAF debe realizarse mediante otro método diagnóstico.

A.2.2. Estudio genético-molecular

Como consecuencia de la variabilidad en la actividad enzimática es necesaria la realización de técnicas diagnósticas de biología molecular. Existen más de 350 mutaciones diferentes. Mayoritariamente, son mutaciones por cambio de sentido (sustitución en la secuencia de aminoácidos) y con menor frecuencia, mutaciones sin sentido (finalización prematura de la secuencia de aminoácidos).

A.2.3. Niveles de Gb3 en plasma y orina

Los niveles de Gb3 deben solicitarse en los casos de sospecha de la EAF, en pacientes con actividad enzimática normal o cuando no se detecta una mutación genética.

Formas clínicas

B.1. Formas clínicas en hombres

Existen distintos fenotipos, en función de la actividad residual de la α -galactosidasa A.

B.1.1. Fenotipo clásico

En pacientes con fenotipo clásico, la actividad enzimática es inferior al 1%.

En esta patología, las complicaciones tardías (IR grave, afectación cardíaca e ictus) constituyen las principales causas de morbi-mortalidad. En los hombres, la esperanza de vida se reduce, aproximadamente, en 20 años(6).

B.1.2. Variantes atípicas

Las variantes atípicas son formas clínicas más leves, de inicio tardío, como consecuencia de una actividad enzimática disminuida, pero preservada (>1%).

Existen dos variantes atípicas, la variante cardíaca y la variante renal(7).

La variante cardíaca se presenta entre la sexta y octava década de la vida y afecta a ambos sexos. Esta variante está infradiagnosticada, debido a la manifestación tardía de los síntomas. Se manifiesta con HVI, insuficiencia mitral o miocardiopatía. Aunque, los pacientes presentan proteinuria no existe deterioro de la función renal(7).

La variante renal está asociada a IRT. Estos pacientes no presentan lesiones cutáneas, ni dolor.

B.2. Formas clínicas en mujeres

La EAF ha sido considerada una enfermedad recesiva. Sin embargo, las mujeres no deben ser consideradas únicamente portadoras, ya que al igual que en los hombres, existen casos con expresión clínica grave. La velocidad de progresión de la EAF es más lenta que en los hombres(2;8). La esperanza de vida media se reduce, aproximadamente, en 15 años(9).

Manifestaciones clínicas

Como consecuencia del déficit enzimático se forma un depósito de glicoesfingolípidos, que conduce a la muerte celular en múltiples órganos. Esto explica las manifestaciones clínicas de la EAF.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas

Afectación	Hallazgos patológicos
Renal	Esclerosis glomerular.
	Atrofia tubular.
	Fibrosis intersticial.
Cardíaca	HVI.
	Insuficiencia cardíaca.
	Estenosis de los vasos epicárdicos.
	Placas ateroscleróticas.
	Vasoespasma coronario.
Complicaciones tromboembólicas.	
Neurológica	Daño isquémico (anormalidades protrombóticas y oclusivas).
	Trastorno funcional neuronal.
	Leucoencefalopatía multifocal isquémica de pequeños vasos.
	Ectasia de grandes vasos.
Dermatológica	Debilidad de la pared capilar.
	Ectasia vascular de la dermis.
	Estenosis de los pequeños vasos sanguíneos alrededor de las glándulas sudoríparas.
Oftálmica	Líneas en el epitelio corneal.
	Vasculopatía conjuntival y retiniana.
	Oclusión de la arteria retiniana central.
	Reducción de la secreción lacrimal.
Pulmonar	Estenosis aérea.
	Oclusión capilar.
Gastrointestinal	Estenosis de los vasos mesentéricos.
Otorrinolaringológica	Estenosis u oclusión total de los vasos cocleares.
	Neuropatía isquémica auditiva.

Aunque las primeras manifestaciones clínicas suelen aparecer durante la primera década de la vida, habitualmente, el diagnóstico se demora hasta la segunda década. El tiempo medio de demora en el diagnóstico, desde la

aparición de los signos y síntomas es de 13,7 años en los hombres y de 16,3 años en las mujeres(4). Mientras que en la población pediátrica, el tiempo medio de demora en el diagnóstico es de 3 años.

Las principales manifestaciones clínicas de la EAF se exponen en la Tabla 3(10).

Manifestaciones clínicas en las distintas etapas de la vida (11):

- *Antes de los 20:* las principales manifestaciones clínicas son opacidad corneal y lenticular, acroparestesias, angioqueratomas e hipohidrosis.
- *Entre los 20 y 30 años:* las manifestaciones clínicas anteriores progresan, a excepción de las acroparestesias, que pueden disminuir de intensidad espontáneamente. La proteinuria suele aparecer en esta etapa.
- *Después de los 30 años:* el curso clínico de la EAF se complica debido a la IR, enfermedad cardíaca y cerebrovascular.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños con EAF aparecen en el segundo año de vida y son a nivel neurológico, acroparestesias y alteraciones de la termorregulación (en el 80% de los pacientes) y a nivel gastrointestinal, dolor abdominal y alteración de la motilidad intestinal (en el 60% de los pacientes). Las características oftalmológicas como *cornea verticillata* y las alteraciones visuales aparecen en aproximadamente el 60% de los niños. Más del 40% de los pacientes presentan *tinnitus*, vértigo, fatiga y angioqueratomas. Las manifestaciones clínicas son similares en niños y niñas. Sin embargo, en las niñas aparecen de 2 a 5 años más tarde(12).

En mujeres, las manifestaciones más frecuentes ocurren a nivel neurológico (77%) y cardíaco (59%). Las manifestaciones neurológicas aparecen una edad media de 16 años. Mientras que las manifestaciones cardíacas son más tardías (33,5 años). En el 40% de las pacientes, las alteraciones renales comienzan a una edad media 37,3 años(13).

En la Tabla 4 se indican las principales manifestaciones clínicas en distintas etapas de la vida(14).

En la Tabla 5 se muestran las principales manifestaciones clínicas del fenotipo clásico y de las variantes atípicas(15).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en distintas etapas de la vida

Infancia	Acroparestesias.
	Crisis dolorosas (crisis de Fabry).
	Hipohidrosis/anhidrosis/hiperhidrosis.
	Alteraciones de la termorregulación.
	Manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea).
	Opacidad corneal y lenticular (no se afecta la agudeza visual).
	Cuadros febriles recurrentes.
Adolescencia	Angioqueratoma.
	Proteinuria.
	Hematuria.
	Astenia.
	Pérdida de la audición y tinnitus.
	Manifestaciones psicosociales.
Adultos	Uremia y evolución progresiva a IRT.
	Hipertensión arterial.
	Afectación cardíaca (hipertrofia ventricular, arritmias, trastornos valvulares e IM).
	Manifestaciones del SNC (accidentes cerebrovasculares, AITs, crisis de hemiplejía y vértigo).
	Disnea y patrón obstructivo pulmonar.

Tabla 5. Características de las diferentes formas clínicas

	Fenotipo clásico	Variante cardíaca	Variante renal
Actividad enzimática residual	<1%	>1%	>1%
Edad de inicio (años)	4-8	>40	>25
Edad de la muerte (años)	41	>60	>60
Angioqueratoma	++	-	-
Acroparestesias	++	-	-/+
Hipo/anhidrosis	++	-	-/+
Opacidad corneal	+	-	-
Afectación cardíaca	HVI/isquemia	HVI/miocardopatía	HVI
Afectación cerebral	AIT/infarto	-	-
Afectación renal	IRT	Proteinuria	IRT

C.1. Manifestaciones clínicas y pronóstico a nivel renal

En hombres que no han recibido TRE, la aparición de proteinuria no nefrótica, que se presenta a una edad media de 34 años proporciona la primera evidencia de enfermedad renal. La proteinuria puede evolucionar dando lugar a proteinuria nefrótica, IRC y finalmente IRT(16). En general, la proteinuria es mayor en los estadios más avanzados de IRC. Sin embargo, un 11% de los hombres y un 28% de las mujeres con EAF y con aclaramiento de creatinina $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, no presentan proteinuria(17).

La tasa media de disminución de filtración glomerular en pacientes con IRC o IRT es de aproximadamente $12,2 \pm 8,1 \text{ mL}/\text{min}/\text{año}$.

En pacientes con EAF sometidos a diálisis, la supervivencia media a los 3 años es del 63%(18). No existe diferencia en la supervivencia a los 10 años entre pacientes trasplantados como consecuencia de la EAF y pacientes trasplantados por otras causas(19).

C.2. Manifestaciones clínicas a nivel cardiovascular

El 60% de los hombres con el fenotipo clásico tienen afectación cardiovascular(7). No existen diferencias en la prevalencia de los síntomas cardíacos entre ambos sexos(7).

En la EAF, la cardiomiopatía se caracteriza por el depósito de glicoesfingolípidos en los cardiomiocitos, células del sistema de conducción, células del endotelio vascular y fibroblastos valvulares. La acumulación intracelular de glicoesfingolípidos en el miocardio produce fibrosis e HVI(20).

La fibrosis miocárdica tiene un papel importante en la progresión de la enfermedad y contribuye a las manifestaciones clínicas.

La HVI y la cardiomiopatía pueden dar lugar a insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, que puede ser mortal(20). El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) aumenta progresivamente con la edad, tanto en los hombres como en las mujeres con EAF. La coexistencia de la HVI y la reducción severa de la función regional del VI caracterizan el estadio terminal de la cardiomiopatía en la EAF(21).

El 30% de los pacientes con EAF, sobre todo los pacientes de mayor edad, presenta trastornos del ritmo (taquicardia supraventricular, fibrilación auricular y taquicardia ventricular no mantenida)(22).

Cuestionarios para la evaluación del dolor y de la calidad de vida

Cuestionarios para evaluar el dolor y la calidad de vida, en los pacientes con la EAF(23):

En adultos:

- *Brief Pain Inventory (BPI)*: es un cuestionario de fácil comprensión, para evaluar el dolor. Este cuestionario consta de dos dimensiones: intensidad e impacto del dolor en las actividades de la vida del paciente.
- *Short Form McGill Pain Questionnaire*: mide la experiencia subjetiva del dolor en un paciente. Este cuestionario consta de 11 descriptores sensoriales y 4 descriptores afectivos. Incluye la determinación de la intensidad del dolor en el momento actual y en la escala visual analógica. La puntuación es directamente proporcional a la intensidad del dolor y puede oscilar entre 0 y 45.
- *Cuestionario de salud SF-36*: consta de 36 ítems que exploran ocho dimensiones del estado de salud (función física, función social, limitaciones por problemas físicos, limitaciones por problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general). El cuestionario SF-36 aporta dos puntuaciones sumarias, una física y otra mental. Las puntuaciones son directamente proporcionales al estado de salud(24;25).
- *European Quality of Life questionnaire (EQ-5D)*: es un cuestionario genérico que proporciona un único índice sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Este cuestionario consta de cuatro partes: descripción del estado de salud de cinco dimensiones (movilidad, dolor, autosuficiencia o cuidado personal, ansiedad-depresión y actividades cotidianas), escala visual analógica, obtención de valores individuales de puntuación para una serie de estados de salud e información personal sobre el paciente.
- *General FOS questionnaire*: en este cuestionario se pregunta a los pacientes acerca de diferentes problemas relacionados con la EAF.
- *Female FOS questionnaire*: con este cuestionario se intentan identificar, de manera temprana, los factores predictivos y la gravedad de la EAF en mujeres.

En niños y adolescentes:

- *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*: integra las ventajas de los cuestionarios generales de calidad de vida y de cuestionarios específicos de diversas patologías. Consta de 23 ítems generales

sobre salud, que evalúan aspectos de las dimensiones corporal, social, emocional y escolar. Existen distintos modelos del cuestionario por grupos de edad.

- *KINDL questionnaire*: este cuestionario evalúa la calidad de vida en 6 dimensiones (bienestar físico, emocional, autoestima, familia, amigos y funcionamiento escolar). Pueden completarlo los niños y adolescentes o sus padres. Existen diversos modelos del cuestionario para distintos grupos de edad.
- *FOS Paediatric Health and Pain questionnaire*: este cuestionario es una adaptación del *BPI* y *General FOS questionnaire*. Evalúa distintos aspectos relacionados con la salud y con problemas sociales relevantes en los niños con la EAF.

Los hombres con la EAF presentan una puntuación de calidad de vida menor que la población general y que los pacientes con enfermedades crónicas. La calidad de vida de los pacientes con EAF es similar a la calidad de vida de los pacientes con SIDA. La puntuación de calidad de vida en la EAF está disminuida por el dolor, ictus, problemas cardíacos y enfermedad renal(26).

Índice de gravedad

El *Mainz Severity Score Index (MSSI)* valora la gravedad de los signos y síntomas en la EAF y permite monitorizar la respuesta al TRE(27).

El *MSSI* clasifica los signos y síntomas en cuatro categorías:

- General (puntuación máxima=18)
- Renal (p. m.=18)
- Cardiovascular (p. m.=20)
- Neurológica (p. m.=20)

En base a la puntuación total se clasifica a los pacientes en tres grupos: enfermedad leve (<20), moderada (20-40) y grave (>40).

En ausencia de marcadores bioquímicos fiables para monitorizar el TRE, el *MSSI* podría utilizarse para monitorizar la respuesta y la progresión de la EAF.

Tratamiento

D.1. Tratamiento sintomático

Antes de la introducción del TRE, el tratamiento de la EAF era únicamente sintomático. Incluía tratamiento analgésico, diálisis, trasplante renal y tratamiento de las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares.

La profilaxis de la enfermedad renal, cardiovascular y cerebrovascular, en los pacientes con la EAF es igual que la profilaxis en la población general.

En la Tabla 6 se indica el tratamiento sintomático, según la afectación patológica, en los pacientes con la EAF(10).

D.1.1. Acroparestesias

Las acroparestesias son el síntoma que más incapacita a los pacientes con EAF. La fenitoína, carbamazepina y gabapentina reducen la frecuencia y gravedad de las crisis periódicas de dolor grave. Las crisis de Fabry son difíciles de tratar y puede ser necesario añadir un opiáceo, al tratamiento analgésico.

D.1.2. Molestias gastrointestinales

La instauración de una dieta pobre en grasas, así como el fraccionamiento de la ingesta o la administración de metoclopramida pueden mejorar la sintomatología gastrointestinal.

D.1.3. Accidente cerebrovascular

Los fármacos antiagregantes (ácido acetilsalicílico y clopidogrel, si el paciente no tolera el ácido acetilsalicílico) se recomiendan en los pacientes con riesgo de ictus o eventos trombóticos.

D.1.4. Enfermedad renal

La enfermedad renal es la complicación tardía más frecuente y grave en la EAF. En estos pacientes está indicada una dieta baja en proteínas y sodio. Además, la hipertensión arterial (HTA) debe ser tratada de forma eficaz, para minimizar la afectación renal, cardiovascular y cerebrovascular. Pueden utilizarse IECAs y ARA-II para el tratamiento de la HTA, proteinuria y albuminuria.

D.1.5. Enfermedad cardíaca

En los pacientes con dislipemia deben usarse las estatinas. Los β -bloqueantes deben ser utilizados con precaución, monitorizando de forma estrecha a los pacientes con alteraciones de la conducción y bradicardia(28).

Tabla 6. Tratamiento sintomático		
	Patología	Tratamiento
Renal	Proteinuria	IECAs, ARA-II.
	IRT	Diálisis o trasplante renal.
Cardíaca	Tensión arterial	IECAs, Antagonistas del calcio (para el tratamiento de la disfunción endotelial con vasoespasmo).
	Dislipemia	Estatinas.
	Obstrucción del flujo ventricular izquierdo	Verapamilo. Ablación miocárdica septal transluminal percutánea.
	Elevado grado de bloqueo AV, bradiarritmia o taquiarritmia	Marcapasos permanente. o implante de un desfibrilador.
	Estenosis significativa de la arteria coronaria	Angioplastia coronaria transluminal, percutánea o bypass aorto-coronario.
	Insuficiencia cardíaca	Trasplante cardíaco.
Neurológica	Acroparestesias y crisis dolorosas	Evitar esfuerzos físicos y cambios bruscos de temperatura. Fenitoína, carbamazepina o gabapentina.
	Profilaxis del ictus	Ácido acetilsalicílico. Clopidogrel (si el paciente no tolera el ácido acetilsalicílico). Si ictus o AIT, ambos fármacos. Promover la ingesta adecuada de vitaminas B12, B6, C y ácido fólico.
Neurológica	Depresión, ansiedad y abuso de fármacos	Referir al psiquiatra, centro del dolor o trabajador social y tratamiento con ISRS.
Otorrinolaringológica	Náuseas relacionadas con el vértigo	Metoclopramida.
	Pérdida moderada de la audición	Audífonos.
	Sordera profunda	Implante coclear.

Tabla 6. Tratamiento sintomático (Continuación)

	Patología	Tratamiento
Dermatológica	Angioqueratoma	Tratamiento con nitrógeno líquido, si las lesiones son pedunculadas. Considerar métodos láser para lesiones problemáticas, especialmente en pacientes en TRE.
Oftálmica		El tratamiento rara vez es necesario.
Pulmonar	Obstrucción aérea	Abandonar el hábito tabáquico.
		Broncodilatadores.
Gastrointestinal	Retraso del vaciamiento gástrico	Metoclopramida. Ingesta frecuente y en pequeñas cantidades.
	Dispepsia	Restricciones dietéticas. Anti-H2.

D.2. Tratamiento de reemplazo enzimático

En la actualidad existen dos fármacos para el tratamiento específico de la EAF a largo plazo, la agalsidasa alfa (Replagal[®], Shire Human Genetic Therapies) y la agalsidasa beta (Fabrazyme[®], Genzyme). Ambos fármacos fueron autorizados por procedimiento centralizado por la EMA, en 2.001. En EEUU, sólo está comercializada la agalsidasa beta(29;30).

Los dos fármacos presentan una estructura peptídica similar. Se diferencian en los restos glucídicos y en la forma de obtención. La glucosilación tiene un papel importante en la farmacocinética, biodistribución y actividad biológica de ambas glicoproteínas(31).

La α -galactosidasa A presenta una semivida plasmática relativamente corta y una vida media tisular mucho más larga. Entre el 8 y el 32% de la dosis total administrada está presente en el hígado dos días después de la infusión intravenosa(32).

En los pacientes con IR no es preciso ajustar la dosis del TRE(29;30). Esto es debido a que el riñón contribuye mínimamente al aclaramiento plasmático(33).

La agalsidasa alfa se produce en líneas celulares humanas. La dosis recomendada en ficha técnica es de 0,2mg/kg cada 2 semanas(29).

La agalsidasa beta se obtiene a partir de cultivos de células procedentes de ovario de hámster chino. En ficha técnica, la dosis recomendada es de 1mg/kg cada 2 semanas(30).

A continuación, se describen los estudios de agalsidasa beta, en los que se usa una posología alternativa a la existente en ficha técnica:

- El NCT00196716 es un estudio abierto y de un solo brazo, que incluye 21 hombres con EAF. Los pacientes recibieron una dosis inicial de agalsidasa beta de 1,0mg/kg cada 2 semanas, durante 6 meses y posteriormente, una dosis de mantenimiento de 0,3mg/kg cada 2 semanas. El seguimiento fue de 24 meses. Los resultados sugieren que la dosis de mantenimiento podría ser suficiente, en algunos pacientes, para mantener el aclaramiento de los niveles renales, cutáneos, plasmáticos y urinarios de Gb3. No obstante, el estudio presenta limitaciones como el reducido número de pacientes y el uso de variables subrogadas (aclaramiento de los niveles de Gb3) como variables principales y ausencia de comparador. Esto impide que se puedan obtener conclusiones sólidas de la eficacia del TRE a dosis inferiores a las de ficha técnica(30;34). Los datos de este estudio no han sido publicados, a pesar de que su finalización estaba prevista para 2.007.
- El NCT00701415 es un estudio abierto y aleatorizado en curso que pretende incluir 24 niños. Compara agalsidasa beta 1,0mg/kg cada 4 semanas vs. 0,5mg/kg cada 2 semanas, en pacientes pediátricos *naïve*, sin síntomas graves de la EAF. Se evalúan variables subrogadas como los niveles de Gb3 en el endotelio vascular, plasma y orina. Está previsto que finalice en el año 2.015(35).

Criterios para el inicio del TRE

A continuación se describen los criterios mayores y menores según género, para inicio del TRE.

E.1. Criterios clínicos mayores para el inicio del TRE en pacientes adultos

E.1.1. En hombres

- **Enfermedad renal evidenciada por^a:**
 - proteinuria >300mg/24h (se recomienda realizar una biopsia renal para excluir otras causas de nefropatía) o

- tasa de excreción de albúmina en orina $>20\mu\text{g}/\text{min}$ o cociente albúmina/creatinina $>\text{LSN}$, en dos muestras separadas 24 horas (en presencia de biopsia renal que muestre glomerulopatía) o
- historia de trasplante renal, con biopsia renal compatible.
- **HVI, con un espesor de la pared mayor de 12 mm**, en ausencia de HTA. Si existe HTA, debería tratarse al menos seis meses y posteriormente, realizarse una biopsia miocárdica para diferenciar la causa de la hipertrofia.
- **Isquemia cerebrovascular**, a una edad <50 años, sin otra etiología.
- **Accidente cerebrovascular**, sin otra etiología.
- **Dolor crónico**, no controlado, a pesar de dosis máximas del tratamiento analgésico adecuado(37).

E.1.2. En mujeres

- **Enfermedad renal evidenciada por:**
 - **TFG $<70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ en dos muestras sucesivas** o descenso de la TFG $>20\%$ en dos muestras separadas seis meses, con un segundo valor de la TFG $<80\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ y con proteinuria $>300\text{mg}/24\text{h}$. Se recomienda realizar una biopsia renal para excluir otras causas de nefropatía.
- **HVI con un espesor de la pared mayor de 13mm**, en ausencia de HTA. Si existe HTA, debería tratarse durante al menos seis meses y posteriormente, debería realizarse una biopsia para diferenciar la causa de la hipertrofia.
- **Isquemia cerebrovascular**, a una edad <50 años, sin otra etiología.
- **Accidente cerebrovascular**, sin otra etiología y con correlación con los hallazgos de la RMN.
- **Dolor crónico**, no controlado, a pesar de dosis máximas del tratamiento analgésico adecuado(37).

E.2. Criterios clínicos menores para el inicio del TRE en ambos sexos

- **Tres accidentes isquémicos transitorios**, sin otra etiología identificada.
- **RMN cerebral con anormalidades, sin síntomas clínicos** de enfermedad del SNC y sin otra etiología.
- **Episodios graves de vértigo o hipoacusia**, que interfieren en la calidad de vida(37).

Los EAF adultos deben cumplir un criterio mayor o dos o más criterios menores para el inicio del TRE(37).

E.3. Criterios clínicos para el inicio del TRE en niños

En los niños, el TRE debe valorarse cuando las alteraciones de la calidad de vida se deben a:

- Proteinuria $>5\text{mg/kg/día}$.
- Astenia intensa, que interfiere con las actividades habituales.
- Síntomas gastrointestinales (dolor, vómitos o alteración del ritmo gastrointestinal).
- Síntomas relacionados con el deterioro del SNC (mareos o *tinnitus*).
- Signos de afectación de otros órganos, al igual que en los adultos con EAF.

Suspensión del TRE

Se recomienda la suspensión del TRE si(38):

- El paciente no cumple adecuadamente con el tratamiento o no acude a consulta para una monitorización adecuada.
- No se produce mejoría de la sintomatología, ni se detiene la progresión de la enfermedad.
- Aparecen efectos secundarios, que no son tolerados por el paciente.
- El paciente presenta enfermedad incurable, que comprometa el pronóstico vital a corto plazo.

Los criterios de suspensión en niños coinciden con los criterios de suspensión en adultos.

Contraindicaciones del TRE

El TRE está contraindicado en(38):

- Embarazo y lactancia.
- Presencia de otra enfermedad con compromiso vital, cuyo pronóstico no varía con el TRE.
- Pacientes EAF grave, que no se beneficien del TRE.

Interacciones con otros fármacos

Debido a la farmacocinética de la agalsidasa alfa y beta, no es probable que se presenten interacciones mediadas por el citocromo P450. No obstante, algunos fármacos como los β -bloqueantes, amiodarona, gentamicina y cloroquina deben evitarse durante el TRE, debido al riesgo teórico de que inhiban la actividad intracelular de la enzima α -galactosidasa A(29;30;38).

Reacciones adversas y tolerancia al TRE

En general, el tratamiento a largo plazo, con agalsidasa alfa y beta, es bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos son consecuencia de la historia natural de la EAF y no atribuibles al TRE(39-41).

Los efectos secundarios más frecuentes se producen durante la infusión (59% de agalsidasa alfa y 57% agalsidasa beta)(42). Estas reacciones adversas son especialmente comunes en las primeras administraciones. Se producen con mayor frecuencia con agalsidasa beta, debido a que la dosis administrada es mayor. La reducción del ritmo de perfusión y/o la administración de antihistamínicos o antiinflamatorios reducen estas reacciones adversas. Raramente se producen reacciones anafilácticas.

Entre un 53-90% de los pacientes tratados con agalsidasa beta desarrolla anticuerpos de tipo IgG(39;42;43) frente a 21-56% de los tratados con agalsidasa alfa(40;42).

Algunos pacientes tratados con agalsidasa beta, desarrollan anticuerpos anti-agalsidasa de tipo IgE. Sin embargo, no se han detectado anticuerpos de tipo IgE en ningún paciente tratado con agalsidasa alfa.

El desarrollo de anticuerpos anti-agalsidasa de tipo IgG no se asocia con efectos adversos clínicamente relevantes, ni con una disminución de la eficacia clínica. Sin embargo, algunos pacientes con anticuerpos anti-agalsidasa de tipo IgG presentan, durante el TRE, niveles urinarios de Gb3 similares a los niveles basales. Estos hallazgos sugieren que la actividad de la enzima está disminuida. Algunos pacientes tratados con agalsidasa beta, que han desarrollado anticuerpos anti-agalsidasa de tipo IgE presentan mayor riesgo de reacciones adversas durante el tratamiento(38).

Seguimiento

F.1. Durante la infancia y adolescencia

En la Tabla 7 se describen las pruebas a realizar durante la infancia y adolescencia, en pacientes con EAF, en el momento basal y anualmente.

Tabla 7. Seguimiento en niños y adolescentes con EAF(5)		
Pruebas	Basal	Anual
Análisis de orina	√	√
ECG (Sólo >10 años de edad)	√	
Ecocardiograma	√	Bianual
Examen oftalmológico	√	
Audiograma	√	

F.2. Seguimiento de pacientes adultos sin TRE

Cada 6-12 meses(36):

- Anamnesis y exploración física.
- Hemograma y análisis de orina.
- ECG.
- Valoración del tratamiento concomitante.
- Calidad de vida.

Cada 12-24 meses(36):

- Aclaramiento de creatinina.
- Proteinuria de 24 horas.
- Ecocardiograma.
- Doppler tisular.
- RMN cerebral.
- Audiometría.
- Examen oftalmológico.
- Escala de evaluación funcional neurológica.

F.3. Seguimiento de pacientes adultos con TRE

Tabla 8. Seguimiento en EAF adultos con TRE(10)		
Afectación	Valoración	Evaluación
General	Estado general Rendimiento escolar, laboral o deportivo Estado psicológico	Basal y cada 6 meses.
	Examen físico completo Cuestionario SF-36	Basal y cada 6 meses.
	Consejo genético	Basal y cada 6 meses (nuevos casos).
	Genotipado	Si previamente no se ha determinado.
Renal	Electrolitos séricos, creatinina sérica y urinaria, BUN, cocientes proteína/creatinina y albúmina/creatinina. De forma opcional, niveles de Gb3	Basal. Cada 3 meses, si IRC estadio 1 o 2 y proteinuria >1g/día o si IRC estadio 4. Cada 6 meses, si IRC estadio 3. Cada 12 meses, si IRC estadio 1 o 2 y proteinuria <1g/día.
Cardíaca	Palpitaciones y angina	Basal y cada 6 meses.
	Presión arterial y ritmo cardíaco	En cada visita.
	ECG, ecocardiografía 2D con doppler	Basal. Cada 2 años: pacientes <35 años. Anualmente: pacientes >35 años.
	Monitorización con Holter (cada 30 días)	Si sospecha de arritmias o si palpitaciones.
	RMN Angiografía coronaria	Opcional. Si existen signos clínicos de angina.
Neurológica	Acroparestesias, fatiga, fiebre sudoración, intolerancia al calor y al frío, dolor en articulaciones y síntomas relacionados con ictus	Basal y cada 6 meses.
	Examen neurológico, <i>Brief Pain Inventory</i>	Basal y cada 6 meses.
	RMN cerebral sin contraste	Basal. Si ictus o AIT o en mujeres, para documentar la afectación del SNC.
	Angiografía por RMN	Excluir si vasculopatía cerebral.

Tabla 8. Seguimiento en EAF adultos con TRE(10) (Continuación)

Afectación	Valoración	Evaluación
	Factores de riesgo de ictus: Colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y TG.	Anualmente.
	Lipoproteína A, homocisteína plasmática total, factor V Leiden, proteína C, proteína S, antitrombina III, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico	Determinación basal única.
Otorrinolaringológica	Tinnitus, pérdida de la audición, vértigo y mareo	Basal y cada 6 meses.
	Audiometría, timpanometría y emisiones otoacústicas	Basal y anualmente.
Oftálmica	Alteraciones visuales, fotosensibilidad	Basal y cada 6 meses.
	Examen oftalmológico general	Basal y anualmente.
	Pruebas de alteraciones retinianas y de secreción lacrimal	Si está clínicamente indicado.
Pulmonar	Disnea de esfuerzo, tos, intolerancia al ejercicio y sibilancias	Basal y cada 6 meses.
	Espirometría, oximetría y prueba de esfuerzo	Basal y cada 2 años.
Gastrointestinal	Dolor abdominal postprandial, diarrea, náuseas, saciedad precoz, dificultad para la ganancia de peso y distensión abdominal	Basal y cada 6 meses.
Esquelética	Evaluaciones endoscópicas o radiográficas	Si la sintomatología persiste o empeora a pesar del tratamiento.
	Densidad mineral ósea	Basal.

Registro de pacientes

G.1. Fabry Outcome Survey Registry

El registro multicéntrico *FOS* se inició en 2.001. Está financiado por la compañía farmacéutica Shire Human Genetic Therapies, que comercializa la agalsidasa alfa (Replagal®). Este registro está abierto a todos los pacientes de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de la EAF, que reciban agalsidasa alfa o sean candidatos a recibir tratamiento. Se utilizan como controles, pacientes con EAF que no reciben tratamiento específico.

Los objetivos del registro son:

- Potenciar el conocimiento de la historia natural de la EAF.
- Determinar la eficacia y seguridad del TRE a largo plazo.

Los datos introducidos en el *FOS* se obtienen de las historias clínicas y de las visitas clínicas de los pacientes.

Los datos para valorar la respuesta de los pacientes en TRE se registran cada seis meses.

En los pacientes no tratados, los datos para valorar la progresión de la EAF se recogen de forma anual(23).

G.2. Fabry Registry

El *Fabry Registry* está financiado por el laboratorio farmacéutico Genzyme, que comercializa la agalsidasa beta (Fabrazyme®). En esta base de datos observacional e internacional se registra la evolución natural y los resultados del TRE en los pacientes con la EAF. Los pacientes son incluidos independientemente del sexo y estado de tratamiento. Las pruebas de laboratorio y los datos clínicos se obtienen según la práctica clínica habitual(17).

Justificación y objetivos del informe

La EAF es una enfermedad rara y crónica, que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente. Como consecuencia de la gran variabilidad clínica, tanto el diagnóstico, como el tratamiento presentan dificultades.

En la actualidad existen dos medicamentos para el TRE (agalsidasa alfa y agalsidasa beta).

Desde el punto de vista de la valoración de la eficacia terapéutica es muy importante definir los objetivos a lograr con el TRE, para así cuantificar y monitorizar los resultados a largo plazo. Una vez alcanzados los objetivos terapéuticos es necesario monitorizar los resultados para detectar las posibles pérdidas en el mantenimiento de los objetivos conseguidos.

Uno de los problemas que se presentan en la EAF es la falta de conocimiento de la enfermedad dentro del ámbito clínico, como consecuencia de su baja prevalencia. Por ello, la difusión de esta enfermedad entre todos los profesionales sanitarios implicados tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes es de gran relevancia.

El objetivo de este informe es elaborar una herramienta que facilite el desarrollo y evaluación crítica de los estudios cuyo objetivo sea evaluar la eficacia del tratamiento específico, en pacientes con la EG. Para ello, en la herramienta se debe describir en base a la evidencia disponible, la relevancia clínica de las variables evaluadas en los estudios realizados, en los pacientes con la EAF.

Material y Métodos

Búsqueda bibliográfica

H.1. Búsqueda en bases de datos

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de analizar las variables clínicas más relevantes, en la evaluación de la eficacia del TRE.

La primera búsqueda bibliográfica, para analizar las variables de interés se enfocó en la identificación de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Posteriormente, se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios originales. Las búsquedas se llevaron a cabo en las bases referenciales Cochrane Library, las bases de datos del CRD, MEDLINE y EMBASE. Las estrategias de búsqueda han incluido términos controlados y de lenguaje libre. No se han aplicado restricciones por idioma (Anexo 1). La búsqueda se realizó hasta agosto de 2.008.

En la primera búsqueda bibliográfica se localizó una revisión sistemática del National Institute for Health Research Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). El objetivo de esta revisión sistemática era determinar la efectividad clínica del TRE, en los pacientes sintomáticos con EAF(42). Los autores de dicha revisión incluyeron la evidencia existente hasta agosto de 2.004. Por este motivo, esta herramienta se elabora en base a la síntesis de la evidencia de la revisión sistemática y se completa con la búsqueda de estudios publicados desde agosto de 2.004 hasta agosto de 2.008.

H.2. Búsqueda manual “cruzada”

Se realizó una búsqueda manual “cruzada,” a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. El objetivo de esta búsqueda era identificar artículos relevantes, no recuperados en las búsquedas en bases de datos.

Criterios de selección de los artículos

Criterios de inclusión

- **Diseño:** metanálisis, revisiones sistemáticas, informes de evaluación, ensayos clínicos, estudios de intervención no controlados y estudios de cohortes.
- **Población:** pacientes con la enfermedad de Anderson-Fabry.
- **Intervención:** tratamiento de reemplazo enzimático, agalsidasa alfa o agalsidasa beta.
- **Comparación:** cualquier alternativa o placebo.
- **Resultados:** eficacia del tratamiento.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados en animales.
- Revisiones narrativas, casos clínicos y cartas al editor.
- Estudios con un tamaño muestral inferior a 10 pacientes.
- Artículos no relacionados con el objetivo de la herramienta.

Evaluación crítica de los estudios seleccionados

La evaluación crítica de la revisión sistemática, EECC y estudios de cohortes se ha efectuado utilizando las escalas específicas de evaluación del Critical Appraisal Skills Programme (CASP), adaptadas por CASP España (CASPe)(44-46).

Se ha valorado la validez interna, a través de las preguntas de la escala que hacen referencia a ella. En los EECC y estudios de cohortes, la puntuación se ha presentado con dos valores. El primer valor es la suma de las respuestas afirmativas en las preguntas clave. El segundo valor es la suma de las respuestas afirmativas en las preguntas de detalle (Anexo 2).

Los autores de la revisión sistemática del NCCHTA(42) elaboraron un cuestionario específico para la evaluación de la calidad de los estudios de intervención no controlados. Este cuestionario se emplea en este informe, para la evaluación crítica de los estudios con este diseño.

Tanto la selección, como la lectura crítica y síntesis de los estudios evaluados se ha realizado por dos revisores de manera independiente. Las discrepancias observadas se solventaron por consenso.

Resultados y Discusión

Resultados de la búsqueda y selección de los artículos

La Tabla 9 muestra el número de artículos obtenidos, tras realizar la búsqueda bibliográfica. La Tabla 10 indica los principales motivos de exclusión de los artículos. La Tabla 11 indica el número total de artículos incluidos en la elaboración de la herramienta.

Tabla 9. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Bases de datos	Meta-análisis, revisiones sistemáticas e informes de evaluación	Estudios
EMBASE	4	58
MEDLINE	2	40
Total duplicados	27	
Total sin duplicados	77	

Tabla 10. Artículos excluidos

Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Artículos publicados antes de la semana 32 del 2.004	40
Artículos no relacionados con el objetivo del informe	7
Revisiones narrativas	14
Estudios con tamaño muestral <10	5
Documentos que no ofrecen información relevante	3
Total	69

Tabla 11. Artículos incluidos en la herramienta	
Búsqueda en las bases de datos	8
Búsqueda manual cruzada	4
Total	12

Evaluación crítica de los estudios seleccionados

I.1. Revisión sistemática

En la revisión sistemática del NCCHTA(42) se respondieron afirmativamente las cinco preguntas de validez de la escala CASPe(44). Este resultado indica una calidad alta, en términos de validez interna. La revisión sistemática del NCCHTA se realizó minimizando los sesgos que pudieran afectar a sus resultados. Se incluyeron EECC, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos. En general, los estudios analizados en la revisión sistemática del NCCHTA incluyeron poblaciones heterogéneas. La calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue moderada o baja.

I.2. Ensayos clínicos

En la Tabla 12 se muestran los resultados de la evaluación de la calidad de los EECC según la escala CASPe(45).

En el estudio de Hughes *et al.*(41) se respondieron afirmativamente las 6 preguntas de validez interna. Sin embargo, la potencia estadística de este EC fue insuficiente, para detectar diferencias entre ambos grupos en la variable principal, debido al insuficiente tamaño muestral.

En el estudio de Banikazemi *et al.*(43), también se respondieron afirmativamente las 6 preguntas de validez interna. La principal limitación del estudio fue la ausencia de estratificación según género, dada la diferencia de pronóstico entre hombres y mujeres.

En el EC realizado por Vedder *et al.*(47) sólo se respondió negativamente a la pregunta relacionada con el enmascaramiento del estudio. Al igual que en el EC de Banikazemi *et al.*(43), no se estratifica por género, aunque los autores estratificaron a los pacientes según la gravedad de la EAF.

Tabla 12. Evaluación de la calidad de los EECC

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Suma P1-P3/P4-P6
1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	3/3
2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	3/3
3	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	3/2

1: Hughes et al., 2.008(41)
2: Banikazemi et al., 2.007(43)
3: Vedder et al., 2.007(47)

P1-P2-P3: hacen referencia a las tres preguntas clave de la escala CASPe
- P1: claridad de la pregunta
- P2: aleatorización adecuada
- P3: seguimiento adecuado

P4-P5-P6: hacen referencia a las tres preguntas de detalle de la escala CASPe
- P4: enmascaramiento
- P5: Ausencia de diferencias en las características basales de ambos grupos
- P6: tratamiento similar de los grupos

I.3. Estudio de intervención no controlados

Para la evaluación de la calidad del estudio de intervención no controlado se utilizó el cuestionario específico elaborado en la revisión sistemática del NCCHTA(42). En el estudio de Schiffmann *et al.*(48) se definieron los criterios de inclusión y se describió adecuadamente la muestra de pacientes y sus características clínicas. También, se especificaron los datos de los pacientes de manera individualizada. Las pérdidas se especificaron durante el periodo de seguimiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este tipo de diseño no es el más adecuado para la evaluación de la eficacia de una intervención, debido a que la ausencia de un grupo control impide determinar si la respuesta observada fue debida, exclusivamente, a la intervención realizada en el estudio, ya que pudieron influir en la respuesta al TRE otras intervenciones.

I.4. Estudios de cohortes

En la Tabla 13 se muestran los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios de cohortes según la escala CASPe(46).

Tabla 13. Evaluación de la calidad de los estudios de cohortes						
	P1	P2	P3	P4	P5	Suma P1-P2/P3-P5
1	Sí	Sí	Sí	Sí	No	2/2
2	Sí	Sí	Sí	No	No	2/1
3	Sí	No sé	Sí	No	Sí	1/2
4	No	Sí	Sí	No	Sí	1/2
5	Sí	No sé	Sí	Sí	No	1/2
6	Sí	Sí	Sí	No	Sí	2/2
7	Sí	Sí	Sí	No	Sí	2/2

1: Schiffmann et al., 2.006(40)
 2: Germain et al., 2.007(39)
 3: Tahir et al., 2.007(49)
 4: Breunig et al., 2.006(50)
 5: Ries et al., 2.006(51)
 6: Ramaswami et al., 2.006(12)
 7: Wraith et al., 2.008(52)

P1-P2: Se refieren a las dos preguntas clave de la escala CASPe
 - P1: claridad de la pregunta
 - P2: selección adecuada de la cohorte

P3-P4-P5: Se refieren a las tres preguntas de detalle de la escala CASPe
 - P3: medición de los resultados de forma precisa
 - P4: ¿se consideran posibles factores de confusión en el diseño y/o análisis?
 - P5: seguimiento adecuado

En relación a la validez interna del estudio de Schiffmann *et al.*(40), la principal limitación fue que sólo el 36% de los pacientes incluidos fueron seguidos durante los 54 meses de duración del estudio.

En el estudio de Germain *et al.*(39), las pérdidas durante el seguimiento fueron del 24%. Los principales motivos de estas pérdidas fueron los efectos adversos y la falta de cumplimiento terapéutico. En este estudio se incluyeron 58 pacientes, de los cuales 2 eran mujeres. Debido a la diferencia de pronóstico de la EAF según sexo, las 2 mujeres deberían haberse excluido del estudio.

En el estudio de Tahir *et al.*(49) se valoró la eficacia de los IECAs/ARA II en pacientes tratados con agalsidasa beta. Al igual que en el estudio de Schiffmann *et al.*(48), la ausencia de un grupo control impidió conocer si los efectos observados son debidos a los antihipertensivos o al TRE. Los pacientes podían recibir uno o dos antihipertensivos a distintas dosis. Por otra parte, no se definieron los criterios de inclusión y se incluyeron pacientes con distintas manifestaciones clínicas de la EAF, en el momento basal. Los autores estratificaron según la TFG. Sin embargo, no estratificaron por género.

El estudio de Breunig *et al.*(50) se consideró de mala calidad, según la escala CASPE(46). En el estudio no se definió una variable principal, lo que los autores justificaron en base su diseño exploratorio. Se incluyeron pacientes de ambos sexos. No se estratificó considerando esta variable, aunque si se estratificó según la TFG.

En los estudios de Ries *et al.* y Ramaswami *et al.*(53) el periodo de seguimiento fue corto (6 meses), lo que limitó la capacidad para obtener conclusiones.

Ramaswami *et al.*(53) y Wraith *et al.*(52) no consideraron los potenciales efectos de los factores de confusión en el diseño de los estudios.

Los estudios de cohortes recuperados en esta revisión no han sido de alta calidad. En general, han presentado limitaciones metodológicas importantes como insuficiente tamaño muestral, no se han especificado los criterios de inclusión, distribución heterogénea de la muestra, ausencia de técnicas de estratificación, análisis de variables no relevantes y periodo de seguimiento insuficiente. Estas limitaciones pudieron comprometer la validez de los resultados de estos estudios.

Herramienta

En la revisión sistemática realizada para la elaboración de la herramienta se han incluido 12 artículos (una revisión sistemática, 3 EECC, un estudio de intervención no controlado y 7 estudios de cohortes). En estos estudios se analizó la eficacia del TRE en pacientes con la EAF.

A continuación, se describen y analizan las principales variables para evaluar la eficacia del TRE en la evolución de los pacientes con la EAF.

J.1. Variables clínicas relevantes

- Mortalidad.
- Insuficiencia renal terminal.
- Infarto de miocardio.
- Arritmia sintomática.
- Angina inestable.
- Insuficiencia cardíaca.
- Ictus.
- Accidente isquémico transitorio.

Estas variables sólo han sido evaluadas en un EC.

Banikazemi *et al.*(43) realizaron un EC multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se incluyeron 82 adultos con EAF e IR leve o moderada. El 12% de los pacientes fueron mujeres con EAF. Los pacientes fueron tratados con agalsidasa beta o placebo, hasta un total de 35 meses, la mediana de seguimiento fue de 18,5 meses. El objetivo del estudio fue analizar si el tratamiento con agalsidasa beta retrasaba la aparición de algún evento renal, cardíaco, cerebrovascular o la mortalidad. La variable principal fue el tiempo hasta la aparición del primer evento clínico. Se consideró que se producía un evento a nivel renal, cuando los niveles séricos de creatinina se incrementaban un 33% con respecto al valor basal, en dos medidas consecutivas o cuando aparecía IRT que requería diálisis o trasplante renal. Se definió un evento cardíaco como IM, arritmia sintomática (que requiere fármacos antiarrítmicos, marcapasos, cardioversión directa o implantación de un desfibrilador), angina inestable con hospitalización o empeoramiento de la IC (que también requiera hospitalización). Se consideró un evento cerebrovascular, la aparición de ictus o de un AIT.

En relación a la proteinuria basal, la distribución de la muestra, fue heterogénea entre ambos grupos. En el grupo que recibió agalsidasa beta, el porcentaje de pacientes con proteinuria fue mayor. La proteinuria se mostró como un parámetro predictor de los resultados clínicos. Estuvo asociada con el tiempo hasta cualquier evento clínico [HR=1,3 (IC 95%:1,1-1,6), p=0,005] y cualquier evento renal [HR=1,4 (IC 95%:1,2-1,8), p<0,001]. Por ello, se ajustó por la proteinuria basal para compensar este desequilibrio en la distribución. En el análisis primario, por intención de tratar (ITT), en el grupo con agalsidasa beta se retrasó el tiempo hasta el primer evento clínico [HR=0,47 (IC 95%:0,21-1,03), p=0,06] en comparación con el grupo

placebo, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. En el análisis secundario, realizado *per protocol* (n=74), los resultados fueron significativos [HR=0,39 (IC 95%:0,16-0,93), p=0,034]. La mayoría de los eventos clínicos ocurrieron a nivel renal, lo que no fue destacado, debido a que uno de los criterios de inclusión fue la existencia de deterioro leve o moderado de la función renal.

J.2. Variables a nivel renal

La mayoría de los estudios que valoraron la eficacia del TRE a nivel renal utilizaron variables subrogadas, en lugar de variables clínicamente relevantes.

Principales variables evaluadas a nivel renal:

- Insuficiencia renal terminal.
- Tasa de filtración glomerular.
- Aclaramiento de creatinina.
- Aclaramiento de inulina.
- Creatinina sérica.
- Proteinuria.
- Albuminuria.
- Fracción glomerular normal.
- Niveles de Gb3 en orina.

Tasa de filtración glomerular y creatinina sérica

Con independencia del sexo y de la edad, una TFG < 80 mL/min se considera criterio de inicio del TRE en diferentes guías de práctica clínica (5;14;36). Una de estas guías (5) considera, también, como criterio de inicio un descenso del 10% de la TFG, respecto a la determinación anterior.

En mujeres, el inicio del TRE se recomienda si, además de proteinuria > 300 mg/día, la TFG es inferior a 70 mL/min/1,73 m² en dos muestras sucesivas o la TFG desciende más del 20% en dos muestras separadas seis meses, con un segundo valor de la TFG < 80 mL/min/1,73 m² (37).

La TFG puede determinarse mediante métodos exactos o de manera indirecta.

- Los métodos exactos se recomiendan para realizar una evaluación más fiable y precisa de la eficacia del TRE en la EAF. Se han utilizado métodos de aclaramiento urinario de isótopos (¹²⁴I-iotalamato y ^{99m}Tc-DTPA) y de aclaramiento plasmático (⁵¹Cr-EDTA e iohexol). Sin embargo, se considera que el aclaramiento de inulina es el *gold standard* para la estimación de la TFG. No obstante, la

determinación del aclaramiento de inulina precisa de infusión intravenosa y de tiempo prolongado de recogida de orina. Por consiguiente, este método clásico tiene escasa utilidad(54).

- El cálculo indirecto de la TFG se puede realizar mediante la fórmula de Levey o Modified of Diet in Renal Disease (MDRD), en adultos y las fórmulas de Counahan-Barratt y Schwartz, en niños.

En sujetos sanos con concentraciones de creatinina sérica normales, la fórmula MDRD infraestima la TFG. Sin embargo, en los pacientes con EAF, con concentraciones séricas de creatinina en el rango de la normalidad, la fórmula MDRD sobreestima la TFG(54).

Se estima, que en pacientes con la EAF que han desarrollado IRC o IRT y que no reciben TRE, la tasa media de disminución de la FG es de $12,2 \pm 8,1$ mL/min/año(16).

La función renal no mejora con el TRE en los pacientes con EAF con una TFG < 30 mL/min(11).

Revisión sistemática del NCCHTA

En la valoración de la eficacia del TRE a nivel renal, los autores de la revisión sistemática del NCCHTA(42) se basaron en el EC pivotal de agalsidasa alfa y tres estudios no controlados. Los pacientes incluidos presentaron función renal normal o deterioro leve o moderado.

En el EC pivotal se observó que, en pacientes con función renal normal, agalsidasa alfa incrementó el aclaramiento de creatinina en $2,1$ mL/min/ $1,73$ m², mientras que en el grupo placebo, el aclaramiento de creatinina descendió $16,1$ mL/min/ $1,73$ m².

En el estudio de extensión del EC pivotal, en pacientes con función renal normal, la creatinina sérica y la TFGe (calculada mediante la fórmula MDRD) permanecieron estables.

En los otros dos estudios no controlados se incluyeron tanto pacientes con TFG normal, como pacientes con TFG < 90 mL/min/ $1,73$ m². Durante el periodo de seguimiento no se observó deterioro de la función renal.

En conclusión el TRE con agalsidasa alfa o beta estabilizó el aclaramiento de creatinina en pacientes con EAF, con función renal normal o deterioro leve y moderado.

Estudios experimentales

Se localizaron 6 estudios posteriores a la revisión sistemática del NCCHTA, que analizaron la función renal, en función de la TFG y de la creatinina sérica.

- En el EC aleatorizado y doble ciego, de Banikazemi *et al.*(43) se incluyeron 82 pacientes con EAF e IR leve o moderada. Ni la

creatinina sérica, ni la TFGe se modificaron durante el seguimiento en ninguno de los dos grupos. Las diferencias observadas en la aparición de eventos renales (incremento de un 33% de los niveles séricos de creatinina en dos medidas consecutivas) entre el grupo de agalsidasa beta y el placebo fueron HR=0,49 (IC 95%:0,17-1,4), p=0,18. Se realizó un análisis *post hoc* de subgrupos, donde se analizó la probabilidad de presentar un evento renal. Los pacientes que en el momento basal tuvieron una TFGe >55mL/min/1,73m² presentaron un HR=0,19 (IC 95%:0,05-0,82) de sufrir un evento renal (p=0,025). Mientras que los pacientes con TFGe <55mL/min/1,73m² presentaron un HR=0,85 (IC 95%:0,32-2,3), p=0,75. Por tanto, se observó un efecto protector del tratamiento a nivel renal, en los pacientes con menor afectación renal al inicio del estudio.

- Hughes *et al.*(41) realizaron un EC aleatorizado, doble ciego, de 6 meses de duración. En el EC se incluyeron 15 hombres con la EAF. Los valores basales de TFG estuvieron dentro del rango de la normalidad en ambos grupos. En los pacientes tratados con agalsidasa alfa, la TFG media aumentó de forma significativa, en relación al inicio del estudio, 106-131mL/min (p=0,007). Sin embargo, no existieron cambios significativos en la TFG, en los pacientes en el grupo placebo.
- En el estudio de extensión del EC pivotal de agalsidasa alfa se incluyeron 25 hombres con la EAF. La TFGe varió de 88,4±26,0mL/min/1,73m² a 75,1±32,7mL/min/1,73m² (p=0,039), tras 48 meses de tratamiento. La función renal permaneció estable en los estadios 1 (n=12) y 2 (n=8). Mientras que, en el estadio 3 (n=4), la TFGe disminuyó de 47,1±9,4mL/min/1,73m² a 24,8±14,5mL/min/1,73m² (p=0,098). La tasa media de descenso anual de la FG fue de 5,2mL/min/1,73m². Lo que sugiere una disminución del deterioro de la función renal, con el tratamiento a largo plazo(40).
- En el estudio de extensión del EC pivotal de la agalsidasa beta, la TFGe y la creatinina sérica permanecieron estables y en el rango de la normalidad, tras 54 meses de tratamiento (n=41)(39).
- Se realizó un análisis de subgrupos, para examinar el impacto de la proteinuria y glomeruloesclerosis en la función renal. En pacientes con proteinuria basal >1g/24h (n=10), la TFGe descendió 7,4mL/min/1,73m²/año. Mientras que en pacientes con proteinuria basal <1g/24h (n=42), la TFGe descendió 1mL/min/1,73m²/año. De forma similar, en pacientes con glomeruloesclerosis basal >50%, la TFGe disminuyó 8,9mL/min/1,73m²/año y en los pacientes con glomeruloesclerosis basal <50% disminuyó 1,4mL/min/1,73m²/año. Por tanto, en pacientes sin proteinuria basal elevada y con

glomeruloesclerosis <50%, el deterioro de la función renal con agalsidasa beta fue más lento(39).

- Breunig *et al.*(50) estudiaron una cohorte de 25 pacientes con la EAF en tratamiento con agalsidasa beta. Excluyeron pacientes en hemodiálisis, con trasplante renal y los pacientes que progresaron a IRT (n=8).
- En los pacientes con una TFG>90mL/min/1,73m² (n=9) no se observó un descenso significativo de la TFG durante el tratamiento (de 115±18 mL/min/1,73m² a 102±14mL/min/1,73m², p=0,15). Mientras que en los pacientes (n=8) con una TFG<90mL/min/1,73m² se observó un descenso de la TFG de 71±17mL/min/1,73m² a 60±23mL/min/1,73m² tras el TRE, p=0,039. En los pacientes con IRC en estadio 2 y 3, el descenso en la TFG fue de 5,8mL/min/año.
- Tahir *et al.*(49) describieron en un estudio no aleatorizado y prospectivo, los efectos del tratamiento con IECAs o ARA-II y del tratamiento con agalsidasa beta en 11 pacientes. La TFG aumentó 1,18±2,78 mL/min/1,73m²/año en pacientes con IR en estadios 1 y 2 y disminuyó en 0,23±1,12 mL/min/1,73m²/año en estadios 3 y 4.

Proteinuria

Las guías canadienses(5) consideran que la proteinuria, de forma aislada, no es un criterio para iniciar el TRE. Sin embargo, la guía australiana(37) recomienda el inicio del TRE cuando existe proteinuria persistente mayor de 300mg/24h.

Ortiz *et al.*(55) recomiendan el inicio del TRE cuando existe albuminuria >30mg/24 h, combinada con la existencia de depósitos endoteliales de Gb3 a nivel renal o esclerosis glomerular (que presenta como inconveniente la necesidad de realizar una biopsia renal).

Estudios experimentales

- En el EC de Banikazemi *et al.*(43), que incluyó pacientes con IR leve o moderada, no se observaron cambios en la proteinuria entre el grupo con TRE y el grupo placebo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos pacientes recibieron antihipertensivos cuya actividad antiproteinúrica pudo sesgar los resultados.
- Cuando analizan los datos del estudio de extensión del EC pivotal de agalsidasa beta se observó que la proteinuria permaneció estable durante el seguimiento(39).
- En el estudio de Breunig *et al.*(50) tampoco se observan cambios en la proteinuria en los pacientes tratados con agalsidasa beta.
- Sin embargo, Tahir *et al.*(49) observaron una reducción tanto en la

proteinuria como en la albuminuria de los pacientes con IRC, en tratamiento con agalsidasa beta e IECAs o ARA-II. Las mayores reducciones de estos parámetros se observaron en los pacientes con IRC en estadios 3 y 4. Los valores de proteinuria antes y después del tratamiento en estadios 1 y 2 descendieron de 486,0 a 336,5 mg/d y en estadios 3 y 4, de 1.702 a 708 mg/d, respectivamente (valores de *p* no mostrados en el estudio).

Generalmente, la proteinuria aumenta al deteriorarse la función renal. Sin embargo, hasta un 11% de los hombres y un 28% de las mujeres con EAF(17), con una TFG<60mL/min, no presentaron proteinuria. Aunque la proteinuria es una de las variables analizadas para evaluar la eficacia del TRE, no se ha demostrado una asociación entre el mantenimiento de la proteinuria y una mejoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Niveles de Gb3

Revisión sistemática del NCCHTA

En los estudios valorados en la revisión sistemática del NCCHTA(42) se observó que el TRE producía una disminución de las concentraciones de Gb3 en plasma y en diversos tejidos.

En el EC pivotal de agalsidasa alfa, la concentración de Gb3, en el sedimento urinario descendió un 30% en pacientes con TRE, mientras que aumentó un 15% en el grupo placebo ($p=0,05$). Sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de Gb3, en el endotelio microvascular renal, (-21% vs. -4%, $p=0,27$). Los niveles plasmáticos de Gb3 descendieron una media de $6,56\pm 0,75\text{nmol/mL}$ en el grupo con agalsidasa alfa, frente a un descenso de $0,77\pm 0,48\text{nmol/mL}$ en el grupo placebo ($p=0,005$).

En el EC pivotal de agalsidasa beta, la variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes con aclaramiento de Gb3 en el endotelio microvascular renal. El 69 % de los pacientes en tratamiento con agalsidasa beta vs. el 0% del grupo placebo consiguió un aclaramiento total de los niveles de Gb3 ($p<0,001$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de Gb3.

Estudios experimentales

Se analizaron los niveles de Gb3 en los siguientes estudios, posteriores a la revisión sistemática del NCCHTA.

- En el EC de Hughes *et al.* (41) tanto la concentración de Gb3 en el sedimento urinario, como los niveles plasmáticos de Gb3 se redujeron significativamente en el grupo con agalsidasa vs. placebo (52% vs. 5,9%, $p=0,047$ y 45% vs. 0%, $p<0,001$, respectivamente).

- En el EC pivotal de agalsidasa alfa(40) también se observó una reducción de los niveles de Gb3 plasmáticos (65%) y del sedimento urinario tras 48 meses del TRE ($p < 0,001$).
- Del mismo modo, en el estudio de extensión del EC pivotal de agalsidasa beta(39) se observó un aclaramiento casi total de los depósitos de Gb3 del endotelio microvascular renal y de los niveles plasmáticos de Gb3.

Se considera que la acumulación de Gb3 es responsable de los signos y síntomas clínicos de la EAF. Aunque el cambio en la concentración de Gb3 en plasma y tejidos se utiliza para evaluar la eficacia del TRE en la EAF, hasta el momento no se ha demostrado una asociación entre la reducción de la concentración de Gb3 y una mejoría en las manifestaciones clínicas de la EAF.

Actualmente, los cambios en los niveles plasmáticos de Gb3, sólo deben utilizarse para evaluar la actividad enzimática tras el TRE. Los niveles de Gb3 no deben utilizarse en la valoración de la eficacia del TRE. Por consiguiente, los niveles de Gb3 deben considerarse como una variable subrogada, no validada, de la gravedad de la EAF(48;56).

Histología glomerular

Revisión sistemática del NCCHTA

En el EC pivotal de agalsidasa alfa, la proporción de glomérulos normales aumentó en el grupo con TRE, mientras que disminuyó en el grupo placebo (+8,1% vs. -16%, $p=0,01$).

En conclusión, la variable que mejor refleja la eficacia del TRE a nivel renal es la TFG. La TFG es clínicamente más relevante que el análisis de los niveles de Gb3. En estadios precoces de la IRC (estadios 1 y 2), la función renal se estabiliza con el TRE, aunque no se consiga normalizar la TFG. Mientras que, en los estadios más avanzados, sólo se consigue, en el mejor de los casos, un ligero retraso del deterioro de la función renal.

Pacientes pediátricos con EAF

Estudios experimentales

No se ha localizado ningún EC aleatorizado realizado en población pediátrica. Si se han realizado estudios prospectivos, con agalsidasa alfa y agalsidasa beta, en los que se valoró la función renal, en pacientes pediátricos.

- En el estudio abierto y multicéntrico, de Ries *et al.*(51), 24 pacientes (19 niños y 5 niñas) con la EAF fueron tratados con agalsidasa alfa. En el momento basal, la TFGe media fue normal ($121,0 \pm 5,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$), el 24,8% presentó proteinuria y microalbuminuria.

Todos los niños tuvieron niveles plasmáticos de Gb3 superiores al LSN ($7,91 \pm 0,71 \text{ nmol/mL}$), mientras que las niñas presentaron valores normales, los niños también presentaron mayores niveles de Gb3 en el sedimento urinario que las niñas.

- Tras el TRE, la TFG permaneció estable, la microalbuminuria descendió $27,6 \text{ mg/24 h}$. Los niveles de Gb3 plasmático y en el sedimento urinario se redujeron significativamente en los niños (datos no mostrados).
- Ramaswami *et al.*(53) realizaron un estudio abierto y multicéntrico, en una cohorte de 13 pacientes (9 niños y 4 niñas). Tras 23 semanas de TRE, las concentraciones plasmáticas de Gb3 disminuyeron (datos no mostrados en el estudio). En las niñas, las concentraciones plasmáticas de Gb3 estuvieron en el rango de la normalidad tanto en el momento basal como al final del estudio.
- En el estudio abierto y multicéntrico de Wraith *et al.*(52) se incluyeron 14 niños y 2 niñas con la EAF tratados con agalsidasa beta. En el momento basal, la TFG determinada mediante la fórmula de Schwartz fue de $126 \pm 29 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (siendo la TFG normal de $140 \pm 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Los niños presentaron proteinuria basal leve y niveles plasmáticos basales de Gb3 elevados.

Tras el TRE, la TFG se mantuvo constante, se redujo ligeramente la tasa de excreción de proteína en orina (de $118 \pm 55 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$ a $95 \pm 35 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$). En los niños se redujeron los niveles plasmáticos de Gb3 hasta niveles normales.

J.3. Variables a nivel cardíaco

En la mayoría de los estudios que valoraron la eficacia del TRE a nivel cardíaco se han utilizado variables subrogadas, en lugar de variables clínicamente relevantes.

Principales variables a nivel cardíaco:

- Evento cardíaco.
- Masa del ventrículo izquierdo.
- Índice de masa ventricular izquierda.
- Masa miocárdica.
- Fracción de eyección.
- Duración del complejo QRS.
- Espesor de la pared del ventrículo izquierdo.
- Frecuencia cardíaca en reposo.
- Volumen sistólico de llenado.
- Niveles de Gb3 en tejido cardíaco.

Revisión sistemática del NCCHTA

La agalsidasa alfa ha demostrado reducir la duración del complejo QRS frente a placebo ($-2,4 \pm 3,90\text{ms}$ vs. $+3,6 \pm 1,17\text{ms}$, $p=0,047$).

Sin embargo, en un estudio no controlado en el que se analizó la duración del complejo QRS en 5 pacientes, no se observaron cambios con respecto al momento basal.

Por otra parte, en varios estudios no controlados se observó un descenso significativo en el espesor de la pared ventricular, la MVI y masa del miocardio después de TRE durante distintos periodos de seguimiento (6, 12 y 24 meses).

También, en un estudio no controlado se produjo un aumento de la función longitudinal del VI ($1,1 \pm 0,1\text{s}^{-1}$ en el momento basal vs. $1,4 \pm 0,1\text{s}^{-1}$ después de 12 meses de TRE, $p<0,05$) y de la función radial del VI (de $2,8 \pm 0,2\text{s}^{-1}$ a $3,7 \pm 0,3\text{s}^{-1}$ después del TRE, $p<0,05$).

En resumen, los resultados de la revisión sistemática del NCCHTA, aunque limitados, sugirieron un efecto beneficioso del TRE sobre la duración del complejo QRS.

Estudios experimentales

Se han recuperado 4 estudios (posteriores a la revisión sistemática del NCCHTA) que analizaron la eficacia del TRE a nivel cardíaco.

- Evento cardíaco (infarto de miocardio, arritmia sintomática, angina inestable o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca)
 - En el EC aleatorizado y doble ciego de Banikazemi *et al.*(43) se incluyeron 82 pacientes con EAF e IR leve o moderada. Se consideró que se producía un evento cardíaco si el paciente sufría un IM, arritmia sintomática, angina inestable con hospitalización o empeoramiento de la IC que requiera hospitalización. No se observaron diferencias en la aparición de eventos cardíacos entre el grupo tratado con agalsidasa beta (3 eventos) y el grupo placebo (4 eventos), $\text{HR}=0,42$ (IC 95%:0,058-2,7), $p=0,42$.
- Masa del ventrículo izquierdo e índice de masa ventricular izquierda
 - Valores del IMVI $<134\text{g}/\text{m}^2$ en hombres y $<110\text{g}/\text{m}^2$ en mujeres se consideran valores normales(14). El inicio del TRE se recomienda si el IMVI supera en un 20% el LSN(5).
 - Hughes *et al.*(41) realizaron un EC doble ciego ($n=15$). Se valoró el efecto del tratamiento con agalsidasa alfa en la cardiopatía hipertrófica. Diez pacientes presentaron evidencia de aumento de MVI por RMN. A los 6 meses de seguimiento, el descenso medio del IMVI fue de $6,4\text{g}/\text{m}^2$ en el grupo con agalsidasa alfa vs. un incremento de $12\text{g}/\text{m}^2$ en el grupo placebo ($p=0,02$). La reducción media de la masa del VI, en el grupo con agalsidasa

alfa fue de 11,5g vs. un incremento de 21,8g en el grupo placebo ($p=0,041$). No obstante, cuando la MVI se determinó por ecocardiografía, en el análisis por ITT, las diferencias obtenidas entre ambos grupos no fueron significativas (TRE= -6,2% vs. placebo= +6,3%, $p>0,05$). Estos hallazgos fueron justificados por los autores en base a una mayor variabilidad de los resultados medidos mediante ecocardiografía. Sin embargo, esta técnica ha demostrado ser altamente fiable y reproducible, en los pacientes con hipertrofia cardíaca grave(57).

- Duración del complejo QRS
 - En un EC doble ciego (41) no se observaron diferencias en la duración del complejo QRS entre el grupo tratado con agalsidasa alfa vs. placebo (12,9 ms vs. 4ms, $p=0,8$).
- Espesor de la pared del ventrículo izquierdo
 - Un aumento del espesor de la pared del VI mayor de 13 mm se considera criterio de inicio del TRE (5;14). También, el inicio del TRE se recomienda si existe HVI, con un espesor de la pared mayor de 12mm en hombres y mayor de 13mm en mujeres, en ausencia de HTA(37).
 - En el estudio de Breunig *et al.*(50) los pacientes fueron tratados con agalsidasa beta.
 - En pacientes con función renal normal se consiguió una reducción de la pared posterior del VI de 1 mm tras el tratamiento con TRE ($p=0,017$). En cambio, en los pacientes con función renal alterada ($TFG<90$ mL/min/1,73m²), no se observó una reducción del espesor de la pared posterior del VI (valor basal:14,0±2,1 y valor tras el TRE:13,4±2,3 mm ($p=0,22$)).
- Niveles de Gb3 en tejido cardíaco
 - En el estudio de Hughes *et al.*(41) la concentración miocárdica de Gb3 aumentó un 10% en el grupo placebo vs. una reducción del 20% en el grupo con agalsidasa alfa ($p=0,42$). No se encontró correlación entre la MVI y los niveles de Gb3 en miocardio.
 - El 80% de los pacientes en tratamiento con agalsidasa beta(39) presentó un aclaramiento casi total de Gb3 en el endotelio capilar cardíaco (n=40).

En resumen, no existen datos que avalen la eficacia del TRE a nivel cardíaco. La mayoría de las variables a nivel cardíaco son variables subrogadas que no han demostrado correlación con variables clínicamente relevantes.

Pacientes pediátricos con EAF

Estudios experimentales

- En el estudio abierto, multicéntrico, de Ries *et al.*(51), 24 pacientes (19 niños y 5 niñas) con la EAF tratados con agalsidasa alfa⁷. Al inicio del estudio, el IMVI estuvo en el rango de la normalidad, en todos los pacientes. Tras el tratamiento con agalsidasa esta variable permaneció normal ($31,4 \pm 1,4 \text{g/m}^{2,7}$ en los niños y $32,8 \pm 2,3 \text{g/m}^{2,7}$ en las niñas). Sólo la frecuencia cardíaca en los niños reflejó un ligero descenso.
- Al igual que en el anterior estudio en el estudio abierto y multicéntrico de Wraith *et al.*(52) se incluyeron 14 niños y 2 niñas en los que se valoró la eficacia de agalsidasa beta. No se observaron cambios a nivel de la función cardíaca.

J.4. Variables a nivel neurológico

Principales variables a nivel neurológico:

- Evento cerebrovascular.
- Pérdida auditiva de alta frecuencia.
- Sensación de frío y calor.
- Estado psicológico.
- Fatiga.

Revisión sistemática del NCCHTA

A continuación, se muestran los resultados de la revisión sistemática del NCCHTA(42) a nivel neurológico.

- Pérdida auditiva. No se observaron diferencias entre pacientes tratados con agalsidasa alfa y placebo en relación a una mejora de la pérdida auditiva de alta frecuencia tras 6 meses de tratamiento con agalsidasa alfa. En cambio, en estudios de intervención no controlados se han observado pequeñas mejoras en la pérdida auditiva, de escasa relevancia para los pacientes (4 dB)(42).
- Sensación de frío o calor. Tanto agalsidasa alfa, como agalsidasa beta, han demostrado en diferentes cohortes, ligeras mejorías en la sensación de calor. Los resultados de los estudios fueron contradictorios en relación a la sensación de frío(42).
- Fatiga y estado psicológico. En una cohorte retrospectiva de 17 pacientes, se observó un descenso significativo en la fatiga tras el tratamiento con agalsidasa beta ($5,53 \pm 2,85$ vs. $3,71 \pm 2,37$, $p=0,046$) y una mejora del estado psicológico ($5,82 \pm 2,70$ vs. $8,12 \pm 1,45$ $p=0,005$).

Ambas variables se midieron usando una escala del 1-10.

En resumen, no se pueden extraer conclusiones sólidas de la eficacia del TRE a nivel neurológico.

Estudios experimentales

En un estudio posterior a la revisión sistemática del NCCHTA, se valoró la eficacia del TRE a nivel cerebrovascular, en relación con los eventos cerebrovasculares.

En el EC aleatorizado y doble ciego, de Banikazemi *et al.*(43) no se observaron diferencias en la aparición de eventos cerebrovasculares (*ictus o accidente isquémico transitorio*) entre el grupo tratado con agalsidasa beta (0 eventos) y el grupo placebo (2 eventos), HR=0 (IC 95%:0-3,2), p=0,14.

J.5. Dolor

En los estudios analizados se utilizaron los siguientes cuestionarios para la evaluación del dolor:

- *Short Form McGill Pain Questionnaire*
- *Brief Pain Inventory* (BPI)

Revisión sistemática del NCCHTA

Los pacientes incluidos en el EC pivotal de agalsidasa beta presentaron poco dolor basalmente según el cuestionario *Short Form McGill Pain Questionnaire*. Tras el tratamiento no se observaron diferencias significativas en relación al dolor entre ambos grupos.

En el estudio de extensión del anterior EC el 15% de los pacientes suspendió el tratamiento analgésico y un 18% redujo la dosis o aumentó el intervalo posológico del tratamiento analgésico.

En el EC pivotal de agalsidasa alfa se incluyeron 26 hombres. La variable principal fue la valoración del dolor neuropático. Las puntuaciones basales de dolor fueron inferiores en el grupo con TRE, que en el grupo placebo. Tras 6 meses de tratamiento se observó una reducción significativa de las puntuaciones, en el grupo tratado con agalsidasa alfa. Cuatro pacientes con TRE vs. 0 en el grupo control suspendieron la medicación analgésica durante el seguimiento (p=0,03).

En un estudio no aleatorizado, tras 2 años con agalsidasa alfa, se observaron diferencias significativas en la intensidad de dolor.

En estudios no controlados se observó una reducción de la frecuencia e intensidad del dolor abdominal, dolor en las extremidades y dolor neuropático usando el *total symptom score* (TSS).

En resumen, los estudios presentan escasos resultados a nivel del dolor. Existe gran variabilidad de cuestionarios que evalúan el dolor. Los pacientes presentaron poco dolor, en el momento basal(42).

Estudios experimentales

Con posterioridad a la revisión sistemática del NCCHTA, sólo se ha recuperado un estudio en el que se evalúa el dolor en pacientes adultos.

En el estudio de Germain *et al.*(39) los pacientes presentaron poco dolor, a nivel basal. Tras el tratamiento con agalsidasa beta, la reducción del dolor no fue clínicamente relevante (de 1,56 a 0,93, $p=0,016$).

Pacientes pediátricos con EAF

Estudios experimentales

- En 24 niños en tratamiento con agalsidasa alfa se observaron pequeñas reducciones en la intensidad del dolor de $6,06\pm 0,80$ a $4,42\pm 0,74$ en niños y de $5,67\pm 1,45$ a $4,75\pm 1,03$ en niñas, aunque no fueron estadísticamente significativas. El 55% de los pacientes que tomaba anticonvulsivantes ($n=11$), para el dolor neuropático redujo la dosis o suprimió la medicación analgésica(51).
- En un estudio de 13 niños que presentaron dolor basal leve, el tratamiento con agalsidasa alfa consiguió escasas mejoras en el dolor(53).

J.6. Calidad de vida

En los estudios evaluados se utilizaron los siguientes cuestionarios para determinar de la calidad de vida:

- Cuestionario de salud SF-36
- *European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D)*
- *Health Utility Index*

Revisión sistemática del NCCHTA

En la revisión sistemática del NCCHTA(42) se analizaron los datos de calidad de vida en pacientes con la EAF.

En el EC pivotal de agalsidasa beta y en el estudio de extensión, la calidad de vida se midió utilizando el cuestionario de salud SF-36. Los resultados se mostraron exclusivamente de manera cualitativa. No se observaron diferencias en la calidad de vida entre ambos grupos de tratamiento, en el EC, ni tras el tratamiento en el estudio de extensión.

En una cohorte de pacientes incluida en el registro *FOS* se evaluó la calidad de vida tras el tratamiento con agalsidasa alfa, mediante el cuestionario *EQ-5D*. La calidad de vida mejoró de $0,64\pm 0,32$ a $0,74\pm 0,26$, $p<0,05$.

Estudios experimentales

En el estudio de extensión del EC pivotal de agalsidasa beta, se evaluó la calidad de vida, a través del cuestionario SF-36. En la mayoría de los ítems del cuestionario (función física, rol físico, rol emocional y dolor corporal), los pacientes mejoraron de forma significativa, tras 54 meses de tratamiento(39).

Pacientes pediátricos con EAF

Estudios experimentales

- En el estudio abierto de Ries *et al.*(51), en 24 pacientes (19 niños y 5 niñas) se valoró la eficacia del tratamiento con agalsidasa alfa sobre la calidad de vida, mediante el uso de los cuestionarios *Health Utility Index (HUI2 y HUI3)*. En el momento basal, los niños incluidos presentaban valores normales o próximos a la normalidad, que se mantuvieron estables tras 26 semanas de TRE.
- La calidad de vida en pacientes pediátricos con la EAF se analizó en el estudio de Wraith *et al.*(64). Durante 48 semanas, 14 niños y 2 niñas fueron tratados con agalsidasa beta. Los pacientes auto-valoraron su calidad de vida utilizando un diario electrónico. Se observó una reducción en el número de días de absentismo escolar a causa de la EAF. También, se observó una mejora en el número de días en los que los pacientes podían realizar actividades que requerían escasa energía y en la determinación del estado de salud actual. Sin embargo, no hubo cambios significativos en el porcentaje de días en los que los pacientes podían efectuar actividades que necesitaban moderada y alta energía. Los resultados están limitados por la heterogeneidad de la población incluida y el uso de un cuestionario no validado.

En conclusión, no existe evidencia suficiente de que el TRE mejore la calidad de vida de los pacientes con la EAF. Aunque existen distintos tipos de cuestionarios para evaluar la calidad de vida, no existe consenso acerca de que cuestionario es el más adecuado, para la valoración de la calidad de vida en los pacientes con la EAF.

J.7. Otras variables evaluadas

Otras variables utilizadas en la evaluación de la eficacia del TRE:

Diaforesis

En dos estudios analizados en la revisión sistemática del NCCHTA se observó un aumento de la sudoración con el TRE(42).

Pacientes pediátricos con EAF

- Ramaswami *et al.*(53) en una cohorte de 13 pacientes con EAF tratados con agalsidasa alfa se midió el volumen de sudor, para cuantificar la hipohidrosis. Se observó una tendencia al aumento de la sudoración durante el TRE.
- En una cohorte de 24 pacientes tratados con agalsidasa alfa. Tres de los niños presentaron anhidrosis basal. Tras 25 semanas de tratamiento, presentaron sudoración medible(51).

No se pueden extraer conclusiones sobre la eficacia del TRE a nivel de la diaforesis, debido al escaso número de pacientes con EAF a los que se les realiza la determinación del volumen de sudor.

Variables gastrointestinales

En dos estudios analizados en la revisión sistemática del NCCHTA se valoró la frecuencia de diarrea y de movimientos intestinales, tras 6 y 18 meses de TRE. En ambos estudios se observó una disminución en estos parámetros(42).

Pacientes pediátricos con EAF

En población pediátrica disminuyeron las náuseas, vómitos y dolor postprandial tras el tratamiento con agalsidasa beta (52).

Índice de masa corporal, peso corporal y altura

En el EC pivotal de agalsidasa alfa se observó en el grupo con TRE un ligero aumento de peso (+1,5 kg) frente a una leve pérdida (-1,4 kg) en el grupo placebo, tras 6 meses de seguimiento ($p=0,02$)(42).

Pacientes pediátricos con EAF

En pacientes pediátricos, el IMC sólo fluctuó levemente con respecto al valor basal tras el tratamiento con agalsidasa beta(52).

J.8. Posología bisemanal vs. semanal

Únicamente existe un estudio que analiza el cambio en la posología del TRE, de una administración cada dos semanas a una administración semanal.

En un estudio prospectivo, que incluyó a 12 hombres con deterioro de la función renal (mantenían un descenso continuo de la TFGe ≥ 5 mL/min/1,73m²/año), que habían recibido agalsidasa alfa, a dosis convencionales, durante $3,4 \pm 1,1$ años, se evaluó un cambio en la posología. La posología se modificó de bisemanal a semanal(48).

La TFGe se modificó de $-8,0 \pm 2,8$ mL/min/1,73m²/año, con la administración cada dos semanas a -3.3 ± 4.7 mL/min/1,73m²/año, tras la administración semanal ($p=0,01$). No se observaron diferencias en la excreción urinaria de proteínas, ni en la concentración de Gb3 en plasma o en el sedimento urinario. Los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo renoprotector, que podría haber influenciado los resultados. Los cambios en la TFGe media podrían no sólo ser consecuencia de una modificación en la frecuencia de administración sino que también podrían deberse a la optimización del TRE con la medicación concomitante. La administración de IECAs y/o ARA-II con el TRE estabiliza la función renal, como se ha podido observar en los pacientes del estudio de Tahir *et al.*(49).

J.9. Comparación entre agalsidasa alfa y beta

Sólo se ha localizado un EC en el que se realiza una comparación directa entre la agalsidasa alfa y agalsidasa beta. Se administró agalsidasa alfa a dosis convencionales de 0,2mg/kg, cada 2 semanas, frente agalsidasa beta a dosis de 0,2mg/kg, cada 2 semanas. Si se producía fracaso con el TRE, los pacientes podían cambiar a la dosis de agalsidasa beta convencional (1mg/kg cada 2 semanas). En el estudio se incluyeron 34 hombres y mujeres con EAF. Los pacientes se estratificaron según la gravedad de la EAF, en base a la presentación de algunas de las siguientes características: TFG < 40mL/min, accidente cerebrovascular, miocardiopatía restrictiva y/o IM. En relación a las características basales, en el grupo de agalsidasa alfa había un 40% de pacientes en tratamiento concomitante con IECAs vs. un 25% en el grupo de agalsidasa beta(57).

Tras 24 meses de tratamiento, no se observó ningún cambio significativo en la masa cardíaca, TFG, dolor, ni en los niveles de Gb3 plasmáticos o urinarios. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes que fracasaron al TRE, definido por progresión de enfermedad renal, cardíaca o por un nuevo evento cerebrovascular (5 vs. 3 pacientes).

En conclusión, la eficacia de ambos medicamentos es similar a dosis de agalsidasa beta inferiores a las indicadas en ficha técnica. Tanto con agalsidasa alfa como agalsidasa beta, la tasa de fracasos detectados es elevada (23,5%).

Conclusiones

- La variable de eficacia de mayor relevancia clínica en la EAF fue una variable compuesta por mortalidad, insuficiencia renal terminal, infarto de miocardio, arritmia sintomática, angina inestable, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, ictus y accidente isquémico transitorio.
- A nivel renal
 - La variable que mejor refleja la eficacia del TRE es la TFG. La TFG es clínicamente más relevante que el análisis de los niveles de Gb3. En estadios precoces de la enfermedad, la función renal se estabiliza con el TRE, aunque no se consigue la normalización de la TFG. Mientras que, en los estadios más avanzados sólo se consigue un ligero retraso del deterioro de la función renal.
 - No se ha demostrado una asociación entre el mantenimiento de la proteinuria, la reducción de los niveles de Gb3 en plasma y tejidos y la mejora de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
 - Los niveles plasmáticos de Gb3 sólo pueden utilizarse para evaluar la actividad enzimática, después de la administración del TRE. No deben utilizarse en la valoración de la eficacia. Por consiguiente, los niveles de Gb3 deben considerarse como una variable subrogada, no validada, de la gravedad de la enfermedad.
- A nivel cardíaco
 - No existe evidencia de la eficacia del TRE en variables clínicamente relevantes.
 - Sólo los cambios en la duración del complejo QRS y en el espesor de la pared posterior del VI han demostrado en algunos estudios reducciones estadísticamente significativas, aunque clínicamente no relevantes.
- A nivel neurológico
 - No existe evidencia de la eficacia del TRE en variables clínicamente relevantes.
 - La pérdida auditiva de alta frecuencia mejora de manera estadísticamente significativa, aunque el cambio no es clínicamente relevante.
- Sobre el dolor
 - Los pacientes incluidos en los estudios obtienen en los cuestionarios puntuaciones de dolor bajas.
 - Los cambios en la intensidad dolorosa, aunque estadísticamente significativos, no tienen ninguna relevancia clínica.

- No existe evidencia suficiente de que el TRE mejore la calidad de vida de los pacientes con EAF.
- Los resultados de este estudio proporcionan a los diferentes profesionales sanitarios una herramienta para iniciar y evaluar estudios clínicos que evalúen la eficacia del tratamiento específico en pacientes con EAF.

Referencias

- (1) Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, *et al.* Pediatric fabry disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):e344-e355.
- (2) Barba Romero MA, Garcia dL. Enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(2):57-60.
- (3) Prevalence of rare diseases. 2008. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. [citado 19 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5cSJ7fPSb>.
- (4) Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De LA, Kampmann C, *et al.* Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-42.
- (5) Clarke L, Clarke J, Sirns S. Fabry Disease: recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy in Canada. 2005. Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/CanadianFabryGuidelinesNov05.pdf>. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buCmtxnF>.
- (6) 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(11):750-60.
- (7) Shah JS, Elliott PM. Fabry disease and the heart: An overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(447):11-4.
- (8) 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(11):769-75.
- (9) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:13-4.

- (10) Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, *et al.* Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8(9):539-48.
- (11) Lidove O, Joly D, Barbey F, Bekri S, Alexandra JF, Peigne V, *et al.* Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract.* 2007;61(2):293-302.
- (12) Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, *et al.* Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95(1):86-92.
- (13) Deegan PB, Baehner AF, Barba RMA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43(4):347-52.
- (14) Hughes DA, Ramaswami U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease. 2005. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4118404. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buFRdGuV>.
- (15) Mehta A, Hughes DA. Fabry disease. *GeneTest. GeneReviews.* National Institutes of Health. 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=gene&&partid=1292&blobtype=pdf>. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buF6JEkM>.
- (16) Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, *et al.* Natural history of fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase a activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine.* 2002;81(2):122-38.
- (17) Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1600-7.
- (18) Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, *et al.* Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002;61(1):249-55.

- (19) Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, *et al.* Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation*. 2000;69(11):2337-9.
- (20) Kishnani PS, BurnsWechsler S, Li JS. Enzyme-deficiency metabolic cardiomyopathies and the role of enzyme replacement therapy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;23(1-2):39-48.
- (21) Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, *et al.* The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J*. 2005;26(12):1221-7.
- (22) Shah JS, Lee P, Hughes D, Thaman R, Sachdev B, Pellerin D, *et al.* The natural history of left ventricular systolic function in Anderson-Fabry disease. *Heart*. 2005;91(4):533-4.
- (23) Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Organization and technical aspects of FOS. The Fabry Outcome Survey. *Fabry disease. Perspective from 5 years of FOS*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?indexed=google&rid=fabry.chapter.873>. [citado 31 Oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5bylJgu7r>.
- (24) Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(19):726-35.
- (25) Rebollo P. Utilización del «grupo SF» de los cuestionarios de calidad de vida (SF-36, SF-12 y SF-6D) en el marco de ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(19):740-1.
- (26) Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, *et al.* Neurology of Fabry disease. *Intern Med J*. 2007;37(7):436-47.
- (27) Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, *et al.* The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet*. 2004;65(4):299-307.
- (28) Breunig F, Wanner C, Breunig F, Wanner C. Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol*. 2008;21(1):32-7.

- (29) Ficha técnica Replagal®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/replagal/H-369-PI-es.pdf>. [citado 3 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5c3gZTsdU>.
- (30) Ficha técnica Fabrazyme®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/fabrazyme/H-370-PI-es.pdf>. [citado 3 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5c3gdObUE>.
- (31) Ries M, Clarke JT, Whybra C, Mehta A, Loveday KS, Brady RO, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alfa in children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(10):1222-30.
- (32) Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):365-70.
- (33) Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1920-5.
- (34) A Study of the Safety and Efficacy of Fabrazyme in Patients With Fabry Disease. Clinical Trials gov. Identifier: NCT00196716. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00196716?term=AGALSIDASE+BETA&rank=4>. [citado 26 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5e7TJOYiI>.
- (35) A Study of Two Fabrazyme Dosing Regimens in Treatment-naïve, Male Pediatric Patients Without Severe Symptoms (FIELD). Clinical Trials gov. Identifier: NCT00701415. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701415?term=fabry&rank=41>. [citado 26 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5e7RzeHxQ>.
- (36) Grupo para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry (GETEF). Guía clínica para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Disponible en: http://ier.isciii.es/er/rec/er_973a.pdf . [citado

28 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buFrIZ5d>.

- (37) Guidelines for eligibility to receive treatment with agalsidase through life saving drugs program. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/53DFE0DEABBF179DCA256F820007FEB2/\\$File/fguidelines.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/53DFE0DEABBF179DCA256F820007FEB2/$File/fguidelines.pdf). [citado 28 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buDjjZoT>.
- (38) Lidove O, Bekri S, Goizet C, Khau Van KA, Aractingi S, Knebelmann B, *et al.* Maladie de Fabry: propositions d'un groupe d'experts français concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients. *Presse Med.* 2007;36(7-8):1084-97.
- (39) Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, *et al.* Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1547-57.
- (40) Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO, Schiffmann R, *et al.* Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):345-54.
- (41) Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, *et al.* Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008;94(2):153-8.
- (42) Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, *et al.* A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Health Technol Assess.* 2006;10(20).
- (43) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, *et al.* Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):77-86.
- (44) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de revisiones sistemáticas. 2005. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf>. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buE1UJMZ>.

- (45) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>.
- (46) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de estudios de cohortes. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11cohortes.pdf>. [citado 3 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5dYgKE9rL>.
- (47) Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, *et al.* Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007;2(7):e598.
- (48) Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO, *et al.* Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1576-83.
- (49) Tahir H, Jackson LL, Warnock DG, Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2609-17.
- (50) Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int*. 2006;69(7):1216-21.
- (51) Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, *et al.* Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006;118(3):924-32.
- (52) Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, *et al.* Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease. *J Pediatr*. 2008;152(4):563-70.
- (53) Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, *et al.* Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2007;96(1):122-7.

- (54) Kleinert J, Lorenz M, Hauser AC, Becherer A, Staudenherz A, Fodinger M, *et al.* Measurement of renal function in patients with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):19-23.
- (55) Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(6):327-36.
- (56) Clarke JT, West ML, Bultas J, Schiffmann R, Clarke JTR, West ML, *et al.* The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Genet Med.* 2007;9(8):504-9.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Estrategia de búsqueda bibliográfica para revisiones sistemáticas

MEDLINE

- | | |
|--|---------|
| #1. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/ | 51.927 |
| #2. (cochrane or embase or (psychlit or psyclit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or science citation index or bids or cancerlit).ab. | 17.885 |
| #3. (reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or anual search\$).ab. | 14.568 |
| #4. (selection criteria or data extraction).ab.and Review/ | 10.071 |
| #5. 3 or 1 or 2 or 4 | 68.706 |
| #6. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or animal/not (animal/ and human/) [No Related Terms] | 1.261 |
| #7. Fabry disease/ or (fabry\$ or "galactosidase deficiency" or "Angiokeratoma Corporis Diffusum").mp. | 3.283 |
| #8. fabrazyme or replagal or((agalsidase or enzyme or galactosidase) adj replacement) or exp Galactosidases/tu [No Related Terms] | 279 |
| #9. 7 and 8 | 136 |
| #10. (letter or comment or editorial).pt. | 986.743 |
| #11. 9 not 10 | 136 |
| #12. 11 and 5 | 2 |
| #13. 12 not 6 | 2 |
| #14. from 13 keep 1-2 | 2 |

EMBASE

- | | |
|--|--------|
| #1. 'fabry disease'/mj OR fabry*:ti OR 'angiokeratoma corporis diffusum':ti AND [embase]/lim | 1.582 |
| #2. 'meta analysis'/exp OR 'meta *2 analysis' OR metaanalys* OR 'systematic *2 review ' OR 'systematic *2 overview' AND [embase]/lim | 56.381 |
| #3. (cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR | |

cinhal:ab OR science:ab AND citation:ab AND index:ab OR bids:ab)	
AND [embase]/lim	844
#4. 'reference lists' OR bibliography OR 'hand search' OR 'hand	
searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals' AND [embase]/	
lim	5.629
#5. (data:ab AND extraction:ab OR selection:ab AND criteria:ab) AND	
review:it AND [embase]/lim	4.925
#6. letter:it OR editorial:it OR (animal/ NOT (human/ AND animal/))	
AND [embase]/lim	2.664.225
#7. (#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)) NOT #	64

Estrategia de búsqueda bibliográfica para ensayos clínicos

MEDLINE

#1. Fabry disease/ or (fabry\$ or "galactosidase deficiency" or	
"Angiokeratoma Corporis Diffusum").mp.	3.283
#2. fabrazyme or replagal or((agalsidase or enzyme or galactosidase)	
adj replacement) or exp Galactosidases/tu [No Related Terms]	279
#3. 1 and 2	136
#4. (letter or comment or editorial).pt.	986.743
#5. 3 not 4	136
#6. ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	
or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh.	
or randomly.ab. or trial.ti.)and humans.sh.	557.463
#7. 6 and 5	36
#8. from 7 keep 1-36	36

EMBASE

#1. 'fabry disease'/mj OR fabry*:ti OR 'angiokeratoma corporis	
diffusum':ti	2.161
#2. fabrazyme:ti OR replagal:ti OR 'agalsidase *1 replacement':ti OR	
'enzyme *1 replacement':ti OR 'galactosidase *1 replacement':ti OR	
'beta galactosidase'/dd_dt/mj OR 'alpha galactosidase'/dd_dt/mj	
OR 'galactosidase'/dd_dt/mj OR 'algalidase alpha' OR 'algalidase	
beta'	835
#3. 'note'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp	1.325.169
#4. (animal*:de OR nonhuman:de OR vitro*:de)NOT human:de	4.378.002
#5. (#1 AND #2) NOT (#3 OR #4)	176
#6. random:ab,ti,it,de OR placebo:ab,ti,it,de OR 'double	
blind':ab,ti,it,de OR 'clinical trial':ab,ti,it,de	886.561
#7. #5 AND #6	69
#8. #5 AND #6 AND [embase]/lim	57

Anexo 2. Escalas de evaluación de la calidad

Tabla 14. Guía CASPe para evaluar revisiones sistemáticas	
A: ¿Son los resultados del estudio válidos?	
Preguntas de eliminación	
<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.</p> <p>Un tema debe ser definido en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados ("outcomes") considerados. 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?.</p> <p>El mejor "tipo de estudio" es el que</p> <ul style="list-style-type: none"> - se dirige a la pregunta objeto de la revisión. - tiene un diseño apropiado para la pregunta. 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
Preguntas de detalle	
<p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado?. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés. 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?.</p> <p>Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios.</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?.</p> <p>Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - los resultados de los estudios eran similares entre sí. - los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados. 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

Tabla 15. Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos**A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?****Preguntas de eliminación**

1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - la población de estudio. - la intervención realizada. - los resultados considerados.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

Preguntas de detalle

4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

Tabla 16. Evaluación de estudios de intervención no controlados

¿Se especifican los criterios de inclusión?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Se describe adecuadamente la muestra?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Se incluyeron los pacientes en el mismo momento?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Se describen las características clínicas?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Se especifican los datos de los pacientes de manera individualizada?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿El estudio fue ciego?, ¿se describió adecuadamente?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Se indica el tiempo de seguimiento?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Fue el tiempo de seguimiento lo suficientemente largo?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Se especifican las pérdidas durante el seguimiento?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
¿Existe pérdida de datos?.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

ªAdaptación del cuestionario específico elaborado por los autores de la revisión sistemática del NCHTA(42) para la evaluación de estudios con este diseño

Tabla 17. Guía CASPe para evaluar estudios de cohortes

A: ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

<p>1.- ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?.</p> <p>Una pregunta se puede definir en términos de</p> <ul style="list-style-type: none"> - la población estudiada. - los factores de riesgo estudiados. - los resultados considerados. - si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial. 	<p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No sé</p>
<p>2.- ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?.</p> <p>Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La cohorte es representativa de una población definida?. - ¿Hay algo "especial" en la cohorte?. - ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?. - ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?. 	<p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No sé</p>

Preguntas de detalle

<p>3.- ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?.</p> <p>Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?. - ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?. - ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?. - ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?. - ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?. - ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?. 	<p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No sé</p>
<p>4.- ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?.</p> <p>Se trata de buscar restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No sé</p>
<p>5.- ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?. 	<p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No sé</p>

Anexo 3. Estudios (posteriores a la revisión sistemática del NCCHTA), en adultos con EAF

Tabla 18. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa alfa a nivel renal

Autor/año	n	Intervención	Periodo de estudio	Edad media inicial (años)	Variables									
					Valores basales				Valores tras el tratamiento					
					Media de TFGe (mL/min/1,73m2)	Creatinina sérica media (mg/dL)	Mediana de proteinuria (mg/24h)	Nivel plasmático medio de Gb3 (nmol/mL)	Concentración media de Gb3 en sedimento urinario	Media de TFGe (mL/min/1,73m2)	Creatinina sérica media (mg/dL)	Mediana de proteinuria (mg/24h)	Nivel plasmático medio de Gb3 (nmol/mL)	Concentración media de Gb3 en sedimento urinario
Hughes 2.008(41)	15 hombres adultos	Agalsidasa alfa n=7 Placebo n=8	6 meses	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	106-131 mL/min (p=0,007)	n.d.	n.d.	-6,22±1,05 δ	-1,052 ±457 ^a
Schiffmann 2.006(40)	25 ^x hombres adultos	Agalsidasa alfa	48 meses	36,8	1,17±0,08	353 (100-7500)	11,4±0,8	2,566±289 nmol/g creatinina	75,1±32,7 (p=0,039)	1,58±0,29 (p=0,065)	543 [*]	5,0±0,6 (p<0,001)	-0,55±0,35 (p<0,001)	n.d. (p<0,001)

δ descenso medio del nivel de Gb3 en plasma (nmol/mL)
^a descenso medio de la concentración de Gb3 urinario (nmol/24h)
^x n=24 para todas las variables a nivel renal, a excepción de la proteinuria
^{*} duración del TRE = 36 meses
n.d. = datos no mostrados en el estudio

Tabla 19. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa beta a nivel renal

Autor/año		Variables													
		Valores basales						Valores tras el tratamiento							
		n	Intervenciones	Periodo de estudio	Edad media inicial (años)	Media de TFGe (mL/min/1,73m ²)	Creatinina sérica media (mg/dL)	Mediana de proteinuria (mg/24h)	Nivel plasmático medio de Gb3 (nmol/mL)	Concentración media de Gb3 en sedimento urinario	Media de TFGe	Creatinina sérica media (mg/dL)	Mediana de proteinuria (mg/24h)	Nivel plasmático medio de Gb3 (nmol/mL)	Concentración media de Gb3 en sedimento urinario (nmol/g creatinina)
Banikazemi 2.007(43)	62 hombres: mujeres leve o moderada	Agalsidasa beta n=51 (88% hombres)	mediana 18,5 meses	49,6 ±9,8	53,00 ±17,7	1,6±0,5	1,5±1,5 ^o	9,0 (3,5) µg/mL	n.e.	n.d.	10 eventos ^s	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		Placebo n=31 (37% hombres)		44,3 ±9,2	52,4 ±17,7	1,6±0,5	1,1±1,4 ^o	9,1 (3,2) µg/mL	n.e.	n.d.	7 eventos ^s (p=0,18)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Germain 2.007(39)	58 hombres: mujeres (56:2)	Agalsidasa beta	54 meses	31,1 (rango: 1 7-62)	Datos sólo en forma gráfica	Datos no mostrados	Datos no mostrados	Datos no mostrados	n.e.	Datos sólo en forma gráfica	Datos no mostrados	Datos no mostrados	Datos no mostrados	n.e.	
Breuing 2.006(50)	25 hombres: mujeres (19:6)	Agalsidasa beta	media 22,7± 8,2 meses	39±7,7	115±18 ^o	0,79±0,13	845±714 n=6	n.e.	n.e.	102±14 (p=0,15)	0,60±0,12 (p=0,72)	834±816 (p=0,96)	n.e.	n.e.	
		TFG >90 mL/min n=9		43±9,5	71±17 n=8	1,2±0,42 n=8	2.091±743 n=4	1,44±0,8 (p=0,039)	1,024± 1,216 (p=0,3)	n.e.	60±23 (p=0,039)	1,44±0,8 (p=0,039)	1,024± 1,216 (p=0,3)	n.e.	

Tabla 19: Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa beta a nivel renal (continuación)

		Variables												
		Valores basales						Valores tras el tratamiento						
Auto/año	n	Intervención	Periodo de estudio	Edad media inicial (años)	Media de TFGe (mL/min/1,73 m ²)	Creatinina sérica media (mg/dL)	Mediana de proteinuria (mg/24h)	Nivel plasmático medio de Gb3 (mmol/mL)	Concentración media de Gb3 en sedimento urinario	Media de TFGe	Creatinina sérica media (mg/dL)	Mediana de proteinuria (mg/24h)	Nivel plasmático medio de Gb3 (mmol/mL)	Concentración media de Gb3 en sedimento urinario (mmol/g creatinina)
Tahir 2,007(49)	11 ^q	Agalsidasa beta TFG > 60mL/min n=4	media 30,3± 9,8 meses	33,8 ±11,8	108 ±10,8 ^e	n.e.	0,36 (0,17- 0,46) ^p	n.e.	n.e.	96,9 ±17,2 ^e	n.e.	0,22 ^p (0,07-0,37)	n.e.	n.e.
				42,2 ±11,4	52,0 ±16,5 ^e	n.e.	1,24 ^p (0,23-6,3)	n.e.	39,4 ±10,9 ^{e,f}	0,46 ^p (0,1-1,6) ^b	n.e.			

p cociente proteínas urinarias/creatinina
^q En el estudio de Banikazemi et al., la variable analizada fue los niveles de creatinina sino que fue la aparición de un evento a nivel renal (aumento del 33% de los niveles séricos de creatinina o desarrollo de IRT que requiriese diálisis o trasplante renal). Aunque, ningún paciente desarrolló IRT durante el periodo de estudio
^e TFG valorada mediante el aclaramiento de ⁹⁹mTc-DTPA
^f pacientes tratados con TRE + IECAs o ARA-II
^a mediana
^b n=6
^c n.d = datos no mostrados en el estudio
^d n.e.: variable no evaluada en el estudio

Tabla 20. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa alfa a nivel cardíaco

Variables												
Autor/año	n	Intervención	Duración TRE	Edad media inicial años	Valores basales			Valores tras tratamiento				
					Niveles de Gb3 cardíacos media ± DE nmol/l/g prot	IMVI media ± DE g/m2 %	IMVI (g)	Duración de QRS (ms)	cambio medio en niveles de Gb3 cardíacos % y media ± DE (nmol/mg prot)	cambio medio en IMVI (g/m2) ϕ	% cambio medio IMVI e IMVI medio ± DE (g)	% cambio medio en la duración de QRS (ms) ψ
Hughes 2.008(41)	15 Hombres adultos	Agalsidasa alfa n=7 Placebo n=8	Fase de EC de 6 meses	n.d.	0.71±0.18	176±10	n.d.	n.d.	-20%, 0.13±0.16 δ	-6.4	-6.2%; -20.4±27.2 κ	-12.9±11.8
					0.58±0.08	186±18			+10%, 0.05±0.08 δ	+12	+6.3%; 21.5±20.4 κ	+4

% en hombres, el valor normal del IMVI debe ser <134g/m2
 δ p=0.42
 ϕ medido por RMN en la población per protocolo, p=0.02
 κ medido por ecocardiografía en la población por ITT, p> 0.05
 ψ en la población por ITT, p=0.8
n.d.= datos no mostrados en el estudio

Tabla 21. Estudios que valoraron el TRE con agalsidasa beta a nivel cardíaco

						Variables	
						Valores basales	Valores tras el tratamiento
Autor/año	n	Intervención/es	Periodo de estudio	Edad media inicial (años)	Espesor de la pared del VI (mm)	Espesor de la pared del VI (mm)	
Breunig 2.006(50)	25 Hombres y mujeres	Agalsidasa beta	Media: 22,7± 8,2 meses	39±7,7	11,7±1,0	10,7±0,7 (p=0,017)	
		TFG >90mL/min n=9					
		TFG <90mL/min n=16		43±9,5	14,0±2,1	13,4±2,3 (p=0,22)	



9 788496199045

Precio: 10,00 €