

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY CON AGALCIDASA ALFA

Normativa de Cobertura

**Realizada:** marzo 2016  
**Actualizada:** setiembre 2022

## **FNR – Normativa de Cobertura**

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY CON AGALCIDASA ALFA

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

***El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.***

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso  
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

**Para citar esta normativa:**

Fondo Nacional de Recursos (2022): *“Tratamiento de la Enfermedad de Fabry con Agalcidasa Alfa. Normativa de Cobertura”*. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas.

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
Enfermedad de Fabry .....	4
Presentación clínica .....	4
Diagnóstico de Enfermedad de Fabry .....	5
Nefropatía por Enfermedad de Fabry .....	6
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>7</b>
Criterios de Inclusión .....	7
Nefropatía .....	7
Cardiovasculares .....	7
Neurológico .....	8
Gastrointestinal .....	8
Dolor .....	8
Criterios de exclusión .....	8
Criterios de discontinuación de tratamiento .....	8
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>9</b>
Requisitos del trámite de autorización .....	9
Ingreso de la solicitud .....	9
Historia Clínica .....	9
Paraclínica necesaria para la autorización: .....	9
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>11</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>12</b>

## INTRODUCCIÓN

### Enfermedad de Fabry

La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno lisosomal de depósito de globotriaosilceramida, con acumulación progresiva de este sustrato principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, como consecuencia de una actividad deficiente de la galactosidasa alfa A. La prevalencia se estima en 1:117.000 varones.

Es una afección causada por mutaciones en el gen de la galactosidasa alfa A, que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. Las mujeres portadoras pueden también verse afectadas en grado moderado o severo, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X.

La acumulación generalizada puede causar manifestaciones multisistémicas progresivas, con muerte prematura debido a insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular o complicaciones cerebro-vasculares. Las manifestaciones más frecuentes son: neurológicas, dermatológicas, oculares, gastrointestinales, cardíacas, renales. La aparición clínica ocurre generalmente en la niñez o la adolescencia, aunque frecuentemente se subdiagnostica en etapas tempranas dado lo plurisintomático de esta enfermedad.

El depósito en las células endoteliales lleva a la disminución de la luz vascular u oclusión, alteración en la reactividad vascular y estados protrombóticos. A nivel renal, la esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial determinan un compromiso renal progresivo.

### **Presentación clínica**

Síntomas precoces: 5-6 años en varones y 9 en niñas.

- Dolor crónico tipo quemazón en manos y pies (neuropático) y crisis dolorosas (también en extremidades).
- Hipohidrosis (intolerancia al calor por disminución de la sudoración, disfunción autonómica).
- Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea post-prandial.
- Retardo en el crecimiento.
- Alteraciones en el comportamiento y en el aprendizaje.
- Angioqueratomas. Telangiectasias y linfedema de pies y tobillos.
- Manifestaciones corneales, disminución de lágrimas.

Afectación renal: 2-3 décadas de la vida

- Microalbuminuria, proteinuria moderada, isostenuria, deterioro del filtrado glomerular.
- Insuficiencia renal.

### Afectación cardíaca:

- Miocardiopatía hipertrófica mayor a izquierda.
- Disfunción sistó-diastólica.
- Bradicardia, acortamiento del intervalo PR. Arritmias supraventriculares y ventriculares.
- Enfermedad valvular: engrosamiento valvular con grados variables de insuficiencia, fundamentalmente a izquierda.
- Cardiopatía isquémica: vasoespasmo o enfermedad coronaria estenótica por mecanismos diferentes a la aterosclerosis.

### Afectación neurológica:

- Ataque cerebro-vascular isquémico, ataque isquémico transitorio.
- Disminución de la audición. Tinnitus.
- Síntomas polineuropáticos.

### Compromiso pulmonar:

- Tos crónica, disnea de esfuerzo y broncoespasmo.
- Patrón espirométrico obstructivo.

### Varios:

- Intolerancia al ejercicio: atribuido a hipohidrosis, cardiomiopatía y compromiso pulmonar.

### **Diagnóstico de Enfermedad de Fabry**

- a) Hombres:** determinación de actividad enzimática (alfa galactosidasa A) en papel de filtro. Ante un resultado anormal realizar determinación en leucocitos de sangre periférica. En hombres esta última técnica tiene una sensibilidad y especificidad cercana a un 100%. Se considera un resultado positivo si es inferior a 4% del valor normal.
- b) Mujeres:** la determinación enzimática normal no excluye el diagnóstico ya que este estudio identifica sólo un 50% de las mujeres portadoras, hay frecuentes falsos negativos y se requiere del estudio molecular buscando mutación en el gen GLA de uno de los cromosomas X. Si la mujer es asintomática se recomienda su estudio sólo si requiere consejo genético.

- c) La **genotipificación** es recomendada en al menos un miembro de cada familia afectada, pensando en futuras terapias de la enfermedad.

### **Nefropatía por Enfermedad de Fabry**

La nefropatía por EF se puede manifestar por proteinuria mínima (albuminuria/creatininuria de 30 a 300 mg/g) a proteinuria de rango nefrótico (proteinuria/creatininuria mayor 3.5g/g), o por caída del filtrado glomerular pudiendo llegar a insuficiencia renal extrema. Puede también encontrarse isostenuria, síndrome de Fanconi, quistes renales o hipertensión arterial.

El diagnóstico definitivo se realiza por punción biópsica renal (PBR), (si no hay contraindicación para su realización) con microscopía electrónica (ME). Esto es debido a que las manifestaciones clínicas no son específicas de la enfermedad y se pueden encontrar en cualquier otra nefropatía. La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico de nefropatía por EF, para establecer el grado de severidad (especialmente por el porcentaje de esclerosis glomerular), para excluir lesiones glomerulares por otras causas y para evaluar el grado de afectación renal por otras enfermedades concomitantes como la diabetes o la Hipertensión arterial.

En familias sin ningún caso confirmado de nefropatía por EF, se deberá contar con biopsia renal con ME. De igual forma en mujeres, en quienes la enfermedad es más benigna y menos penetrante. En individuos con familiares ya diagnosticados, podrá ser necesario PBR en el caso que exista duda razonable de la existencia de otra nefropatía.

En la microscopía óptica es sugestivo de la enfermedad el hallazgo de vacuolas en los podocitos y células epiteliales en los túbulos distales. En la microscopía electrónica es característica de la EF la presencia de inclusiones en capas, en los lisosomas de los podocitos y las células epiteliales del túbulo contorneado distal.

## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

**Se cubrirá el tratamiento de reemplazo enzimático con agalcidasa alfa.**

En el caso de la nefropatía por la EF, el tratamiento asienta en dos pilares básicos: la terapia de sustitución enzimática y las medidas generales contra la progresión de la enfermedad renal crónica, entre las que figuran de manera destacada, la terapia reductora de la proteinuria y el control óptimo de la presión arterial. La mejoría de la proteinuria con IECA o ARA II no excluye la TRE.

### Criterios de Inclusión

#### Nefropatía

Se incluirán en el tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) los pacientes con enfermedad renal por EF demostrada, en los que se hayan descartado otras causas de nefropatía y que presenten las siguientes alteraciones por más de tres meses:

- Cociente albuminuria/creatininuria (A/CR) mayor a 30 mg/g ó
- Cociente Proteinuria/creatininuria (P/CR) mayor a 300 mg/g

#### Cardiovasculares

Se requiere para el inicio de TRE el cumplimiento de al menos 2 criterios mayores, 1 mayor y 1 menor o 2 menores que **no** puedan ser explicadas por ninguna otra etiología. En los casos de HTA significativa asociada, ésta debe ser controlada adecuadamente por al menos 12 meses.

#### Criterios mayores:

- Espesor de pared del VI > 13 mm, evaluado por ecocardiograma bidimensional o RNM cardíaca.
- HVI en el ECG.
- Índice de masa del VI un 20% por encima del límite considerado como normal para su sexo, evaluado por ecocardiograma bidimensional o RNM cardíaca.
- Disfunción diastólica, evaluado por ecocardiograma bidimensional. E/A > 2 y tiempo de desaceleración ≤ 140 mseg.

#### Criterios menores:

- Aumento del tamaño de la AI. En el enfoque paraesternal longitudinal del ecocardiograma bidimensional, AI > 33mm y en el enfoque de cuatro cámaras, AI > 42mm.
- Alteraciones en la conducción: BAV de 1º, 2º o 3º grado, PR corto (en ausencia de Sind. Wolf Parkinson White), Bloqueo de rama izquierda.
- Insuficiencia aórtica o mitral moderada en ausencia de otras anomalías valvulares conocidas.



### Neurológico

- Ataque cerebro vascular isquémico.
- Ataque isquémico transitorio.

Eventos documentados, **sin** otra causa reconocida, sucedidos antes de los 65 años.

### Gastrointestinal

- Dolor abdominal y/o diarrea atribuible a la enfermedad, descartadas otras etiologías posibles debidamente tratadas por el Gastroenterólogo y sin respuesta, en los plazos esperables según el caso.

### Dolor

- Dolor neuropático, refractario al manejo por equipo interdisciplinario, tratado al menos por un año.

### Criterios de exclusión

- Paciente con enfermedad renal avanzada con:
  1. Filtrado Glomerular menor de 60 ml/min **y/o**
  2. P/CR mayor de 1 g/g.
- Paciente trasplantado renal en ausencia de afectación extrarenal, según criterios ya definidos.
- Paciente con pobre expectativa de vida por su EF u otras condiciones comórbidas asociadas.
- Paciente con deterioro cognitivo severo, independientemente de la etiología.

### Criterios de discontinuación de tratamiento

- Paciente en Terapia de Sustitución Renal o Trasplantado Renal en tratamiento, en ausencia de afectación extra-renal según los criterios definidos.
- Paciente en tratamiento con pobre expectativa de vida por su EF u otras condiciones comórbidas asociadas.
- Paciente en tratamiento con deterioro cognitivo severo, independientemente de la etiología.
- Evidencia de que el paciente no está respondiendo al tratamiento (sin mejoría clínica o estabilización), luego de un período de observación de un año.
- Pobre adherencia al tratamiento (recibe menos del 50% de las infusiones requeridas).

## AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

La institución en la cual se asiste el paciente (prestador de asistencia), deberá asegurar al paciente un abordaje multidisciplinario, disponiendo de las medidas de soporte sintomático, psico-sociales y de rehabilitación que requiera cada paciente.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento también deberán ser resueltas por el prestador de asistencia.

### Requisitos del trámite de autorización

#### Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán enviadas al FNR, quien evaluará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

#### Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

[http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n\\_aspectos\\_admin\\_medicamentos.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf)

#### Historia Clínica

Resumen o fotocopia de historia clínica, completos y claramente legibles, de tal manera que de su lectura y análisis resulten los motivos de la indicación de tratamiento.

**El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.**

#### Paraclínica necesaria para la autorización:

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios que deberán ser enviados al FNR. Podrán ser requeridos estudios complementarios de ser necesario.

- Confirmación diagnóstica de EF mediante determinación enzimática o molecular cuando corresponda, reservándose el

FNR la posibilidad de confirmación con paraclínica efectuada en Centros de referencia.

- 2 determinaciones en un plazo no inferior a 3 meses de Clearance de urea, de creatinina, índice proteinuria/creatininuria, índice albuminuria/creatininuria.
- Gasometría venosa, FENa.
- Ecografía renal.
- Biopsia renal con microscopía electrónica, en caso de ser necesario.
- Hemograma.
- Funcional hepático.
- Ionograma.
- Glicemia.
- Rx. de Tórax.
- ECG.
- Ecocardiograma doppler, enviar imágenes e informe.
- Valoración neurológica.
- Valoración oftalmológica.
- Valoración por ORL.
- Valoración psicológica en vista a la adherencia al tratamiento.

## SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, el prestador de salud del paciente deberá ingresar en **formulario on - line** la solicitud de dosis periódica posteriores (DPP) a través del **Sistema María**. Las dosis posteriores se ingresarán cada 3 meses, según la fecha de inicio del tratamiento, donde debe constar la evolución clínica del paciente. Debe adjuntarse planilla donde conste la fecha de realización de las infusiones, el número de viales administrados y la tolerancia al fármaco. Dicha planilla deberá ser firmada por médico tratante (firma, sello y número de caja profesional).

### Esquema de paraclínica de seguimiento.

	Cada 6 meses	Cada 12 meses
Clearence Creatinina	x	
Índice proteinuria/creatininuria	x	
Gasometría venosa	x	
Ecocardiograma doppler		x
Valoración por neurólogo (incluya estado cognitivo)		x
Valoración por oftalmólogo (sólo si la previa es normal)		x
Valoración por ORL (con audiograma)		x
Resumen de evolución clínica anual del paciente		x

**De acuerdo con la evolución del paciente bajo TRE, se valorará anualmente el beneficio sobre la enfermedad, así como la pertinencia de continuar con el tratamiento.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *NDT* (2013) 28: 505-517
2. El Dib Regina P, Nascimento Paulo, Pastore Gregory M. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. N° CD006663. DOI: 10.1002/14651858. CD006663.pub5.
3. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2220–2228
4. David G. Warnock, A. Ortiz, M. Mauer, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *NDT* (2012) 27:1042-1049.
5. Raphael Schiffmann and cols. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21):
6. Banikazemi M and cols. Fabry disease clinical trial study group. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (2): 77-86. Epub 2006 Dec 18.
7. González L, Augustovsky F, Pichón-Riviere A, et al. Terapia de reemplazo enzimático con agalcidasa beta o alfa para la enfermedad de Fabry. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 378, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2014. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).
8. S. Sirrs, JTR Clarke, DG Bichet, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 99: 367-73.
9. West M, Robin C, Clarke J, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2012. June 6, 2012.