

ARTÍCULO DE REVISIÓN**TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY: LA DOSIS ES IMPORTANTE***ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN FABRY DISEASE: THE IMPORTANCE OF DOSE*

Juan Manuel Politei ¹, Andrea B. Schenone ¹, Consuelo Durand ¹, Alberto Ortiz ²

1) Laboratorio de Neuroquímica "Dr. Néstor A. Chamoles", Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neuro-metabólicas, Buenos Aires

2) Unidad de Diálisis, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág 220-228

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara ligada al X consecuencia de la deficiencia de α -galactosidasa A lisosomal, lo que genera un depósito excesivo de glicosfingolípidos, predominantemente globotriaosilceramida (Gl₃) y mortalidad de causa renal cardíaca y neurológica. El tratamiento actual consiste en la terapia de reemplazo enzimático, lo que intenta reemplazar por vía intravenosa la enzima deficiente. Existen en el mercado europeo y latinoamericano dos formulaciones de agalsidasa: agalsidasa alfa y agalsidasa beta, lo que permite al médico elegir el tratamiento. Sin embargo, la Food and Drug Administration en Estados Unidos rechazó aprobar la agalsidasa alfa. La diferencia fundamental entre agalsidasa alfa y agalsidasa beta es la dosis autorizada: 0,2 mg/kg y 1 mg/kg cada dos semanas respectivamente. Durante años esta diferencia tan grande de dosis sorprendió a los clínicos. Sin embargo varios estudios recientes sugieren que hay un efecto dosis-respuesta y que para algunos pacientes la dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas puede ser insuficiente. Sin embargo, no existen herramientas que permitan predecir que pacientes van a necesitar una dosis más alta para detener o enlentecer la progresión de la enfermedad. En esta revisión resumimos el estado actual del conocimiento sobre el impacto

de las diferentes dosis y su eficacia en tratamiento de la enfermedad de Fabry.

PALABRAS CLAVE: agalsidasa; enfermedad de Fabry; terapia de reemplazo enzimático

ABSTRACT

Fabry disease is a rare X-linked inherited disorder due to deficient or absent lysosomal α -galactosidase A activity, resulting in an excessive glycosphingolipid deposit, mainly globotriaosylceramide (gl3) and mortality due renal, cardiac and neurological cause. Current treatment available is enzyme replacement therapy, where the deficient enzyme is substituted. In Latinamerica and Europe two different formulations of agalsidase (alfa and beta) are available. Food and Drug Administration in United States did not approve agalsidasa Alfa. The main difference among these formulations is the licensed dose: 0.2 mg/kg every other week for Alfa and 1 mg/kg every other week for Beta. Recent studies suggest a dose-dependent response, making 0.2 mg/kg every other week not sufficient in some patients. However there are no tools to predict which patients need a higher dose for preventing or decreasing the disease progression. This review, summarize the current knowledge about

the impact of different dose and its efficacy in Fabry disease.

KEYWORDS: agalsidase; Fabry disease; enzyme replacement therapy

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) es el resultado de la deficiencia de α -galactosidasa A lisosomal, lo que genera un depósito excesivo de glicoesfingolípidos, predominantemente globotriaosilceramida (Gl_3). Esta entidad, de herencia ligada al cromosoma X tiene una incidencia de 1/40.000 nacidos vivos (1). El depósito de Gl_3 se puede observar en células endoteliales, epiteliales, musculares lisas de los vasos sanguíneos, neuronas, podocitos, cardiomiocitos, etc. Los primeros síntomas en la variante clásica de la enfermedad se expresan en los hemisigotas (hombres) durante la niñez, con dolor distal de tipo neuropático en los cuatro miembros e hipohidrosis, asociado a lesiones cutáneas conocidas como angioqueratomas y síntomas gastrointestinales. Durante la adolescencia se agrega depósito de Gl_3 en cornea (conformando un patrón conocido como cornea verticilada), manifestaciones disautónomas, fatiga y disminución de la capacidad auditiva; llegada la tercera década de vida se manifiestan las complicaciones más severas como insuficiencia renal y cardíaca, así también accidentes cerebrovasculares (2).

Desde los inicios de los ensayos terapéuticos en 1998 con terapia de reemplazo enzimático (TRE), esta enfermedad recobró el interés por parte de los diferentes especialistas, como pediatras, neurólogos, nefrólogos, cardiólogos, dermatólogos, oftalmólogos y otorrinolaringólogos. Ya en el año 2001 con la aprobación de la TRE (Fabrazyme®, Genzyme Corp.-Sanofi y Replagal®, Shire Inc) en Europa empezamos nuestra experiencia en Latinoamérica (3-4). La aprobación en el 2003 solamente de la Agalsidasa beta por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos terminó de confirmar su rol fundamental como parte del tratamiento en la EF.

OBJETIVO

Realizar una revisión de los reportes más importantes relacionados a la eficacia de ambas

TRE aprobadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline sobre reportes asociados al uso de ambas agalsidasas desde el año 2001 al presente. Un total de 48 reportes fueron discutidos y se consideraron los manuscritos más relevantes en base a los puntos de eficacia terminal clínicos (cambios a nivel tisular y biomarcadores serológicos) y de laboratorio (cambios en el filtrado glomerular, masa cardíaca, etc.).

RESULTADOS

Cuando Roscoe Brady (5) reportó el hallazgo de la enzima deficitaria en la EF en el año 1967, generó las bases del concepto de TRE que conocemos al día de hoy. Uno de los precursores de esta terapia fue Robert Desnick (6) cuando en 1972 reportó una parcial corrección del déficit enzimático por medio de trasplante renal.

Resultados en dolor neuropático

Distintos puntos de eficacia terminal (outcomes) fueron evaluados en los ensayos terapéuticos disponibles. Si bien el dolor neuropático es un síntoma frecuente y precoz en la EF clásica, no suele ser un punto de eficacia terminal muy útil, debido a lo subjetivo de su evaluación, el efecto placebo que se ejerce sobre este síntoma al iniciar un tratamiento y la escasez de escalas validadas. Aun así, este síntoma fue utilizado en los primeros dos ensayos clínicos en fase III. El estudio randomizado y controlado de fase III con agalsidasa Alfa, utilizó al dolor neuropático, medido con el inventario de dolor abreviado (BPI, por su sigla en inglés), como punto de eficacia terminal primario (4). El estudio con agalsidasa beta midió el dolor con la escala de McGill, siendo este síntoma un punto de eficacia secundario (3).

Schiffmann y col. reportan que 4 de 11 pacientes tratados con dosis de 0.2 mg/kg bisemana (BS) de agalsidasa alfa, pudieron suspender el uso de analgésicos luego de 1 a 8 semanas de tratamiento (media de 30.5 días), comparado con ninguno de los 11 pacientes que recibieron placebo (4). Sin embargo cuando el centro de evaluación e investigación biológica (CBER, por su sigla en inglés) de la FDA revisó los documen-

tos fuente, incluyendo registros de dosis de analgésicos, no encontró evidencia que la respuesta al dolor fuera un efecto asociado al tratamiento. Adicionalmente se destacó que la definición de analgésicos para manejo del dolor era confusa ya que no incluía a los anti-inflamatorios no esteroideos ni a los opiáceos. Finalmente el CBER concluyó que esos datos no eran interpretables y el análisis de los resultados del dolor utilizando escalas sin diferenciar entre pacientes que recibieron o no tratamiento analgésico, no era suficiente evidencia de un efecto directo del tratamiento (7).

Un estudio posterior randomizado controlado con placebo utilizando agalsidasa alfa en dosis de 0.2 mg/kg BS por 6 meses, con una extensión abierta a 12 meses estudió la posibilidad de re-inervación epidérmica y cambios en los umbrales térmicos como marcadores de mejoría de la neuropatía asociada a la EF. Los investigadores reportaron no encontrar una diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes tanto para la re-inervación como para los umbrales térmicos (8). Recientemente Furujo y col. reportan 2 pacientes hermanos de 13 y 11 años de edad al momento de iniciar TRE con agalsidasa alfa. Ambos pacientes no presentaban dolor neuropático al inicio del tratamiento utilizando la escala BPI. Luego de 12 meses en el paciente mayor y luego de 36 meses en el paciente menor, ambos presentaron dolor característico de la EF, llegando a valores de 5 en la subescala de "peor dolor", lo que representa una intensidad de dolor que interfiere con la vida diaria (9).

Un estudio doble ciego controlado con placebo evaluó tres dosis diferentes de agalsidasa alfa en 18 pacientes que recibieron: A: 0.2 mg/kg BS, B: 0.1 mg/kg semanal y C: 0.2 mg/kg semanal, en un tiempo de 4 semanas por cada régimen de dosis. El análisis secundario mostró una tendencia hacia una reducción del dolor, mejoría de la sudoración y reducción del GI_3 urinario durante el intervalo de dosis frecuente o dosis mayor (10).

Hilz y col. reportan la evaluación de los umbrales térmicos y de vibración en un grupo de 22 pacientes previo al inicio de la agalsidasa beta y luego de 18 a 23 meses. Todos los pacientes refirieron una disminución de la intensidad y frecuencia del dolor; siendo que el

umbral a calor intermedio medido en test de cuantificación sensitiva pudo normalizarse en 16 de los 20 pacientes con valores anormales iniciales (11). Hasta la fecha la mejoría en test neurofisiológicos solo fue evidente con el uso de agalsidasa beta. Otro estudio que evaluó la población del registro internacional de Fabry mostró que el 8.6% de los casos pudo suspender los analgésicos y el 10.3% logró reducir la dosis luego del inicio de la agalsidasa beta (12).

Recientemente tres reportes evaluaron la respuesta del dolor neuropático durante el uso inicial de agalsidasa beta y luego de cambiar a agalsidasa alfa entre los años 2010 y 2012, como resultado de la falta de disponibilidad de la agalsidasa beta (13-15). Weidemann y col. reportaron que luego de una mejoría significativa inicial de los síntomas como dolor crónico, crisis de dolor y compromiso gastrointestinal utilizando agalsidasa beta en dosis de 1 mg/kg BS, los pacientes que disminuyeron las dosis o fueron cambiados a agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS por un año, experimentaron un aumento significativo de estos síntomas (13). El seguimiento a dos años de esta cohorte mostró que la reducción de dosis continuó su impacto negativo principalmente en el compromiso gastrointestinal (14). El estudio de Politei y col. mostró cambios similares respecto al dolor en un grupo de pacientes con la misma mutación genética (15).

Resultados en compromiso renal

La progresión del compromiso renal en la EF es más prevalente en los pacientes hemicigotas, más aun si el inicio del tratamiento se realiza cuando el índice de filtrado glomerular estimado (IFGe) es menor a 60 ml/min/1.73 m² o ante la presencia de proteinuria >0.5 g/g de creatinina o de más del 50% de esclerosis glomerular en la biopsia renal (16).

Los estudios, que evaluaron los cambios en la histología renal previa y posterior al inicio de ambas TRE, son escasos. El estudio de fase III, que llevó a la aprobación de la agalsidasa beta en Europa y en USA, tenía como punto de eficacia terminal los cambios en la vasculatura renal (3). Un total de 58 pacientes con escaso compromiso renal fue evaluado, siendo separada esta población en dos ramas de 29 pacientes,

una rama recibió placebo y la otra rama agalsidasa beta a 1 mg/kg BS por un total de 20 semanas (11 infusiones). El estudio de segunda biopsia renal, mostró que 20 de los 29 pacientes que habían recibido agalsidasa beta alcanzaron un score de "0" (normal) en depósitos endoteliales de glicolípidos, siendo que ningún caso de la rama placebo había mostrado este resultado. Resultados similares fueron alcanzados en el endotelio vascular cardiaco y dérmico, los que fueron tomados como puntos de eficacia secundarios. Este mismo reporte no mostró cambios en la función renal para ambos grupos luego de 24 semanas de tratamiento y en la fase de extensión abierta a 6 meses.

Schiffmann y col. (4) evaluaron 26 pacientes durante 24 semanas realizando biopsia renal previo y posterior al tratamiento con agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS, no pudiendo objetivar cambios positivos significativos en la histología renal en el score de patología tubulointersticial y en inclusiones de Gl_3 (p: 0.27 con respecto al placebo). Si bien se reportó una estabilidad del IFGe en la rama de tratamiento activo y una caída del 18% en el grupo control, el CBER de la FDA cuestionó que la caída del clearance de creatinina en la rama placebo fuese objetivada en la semana 23 del estudio (1 semana antes del cierre del mismo) y que estos hallazgos no fueran en paralelo a los cambios de la creatinina sérica (17).

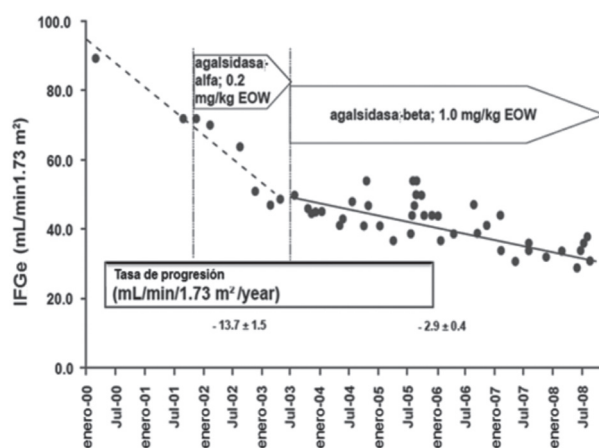
Recientemente Tondel y col. (18), evaluaron el efecto luego de cinco años con ambas TRE en 12 pacientes jóvenes (edad media 16.5 años). Se realizaron biopsias renales basales y a 5 años, siendo que en siete casos se obtuvieron biopsias adicionales luego de uno y tres años de TRE.

Al final del estudio todas las biopsias mostraron una remoción total de las inclusiones de Gl_3 a nivel endotelial y mesangial, siendo que solo los pacientes que recibieron dosis de 1 mg/kg BS de agalsidasa beta lograron una significativa remoción de inclusiones y disminución de la vacuolización en los podocitos. El análisis de regresión lineal mostró una significativa correlación entre la remoción de Gl_3 podocitario y la dosis acumulativa de TRE. Este resultado se asoció a una disminución de la microalbuminuria en los pacientes tratados con dosis de 1 mg/kg BS de agalsidasa beta, lo que llevó a

concluir que las células más diferenciadas a nivel renal (podocitos) responden en forma dosis-dependiente y esta respuesta tiene un impacto clínico directo sobre la proteinuria (18).

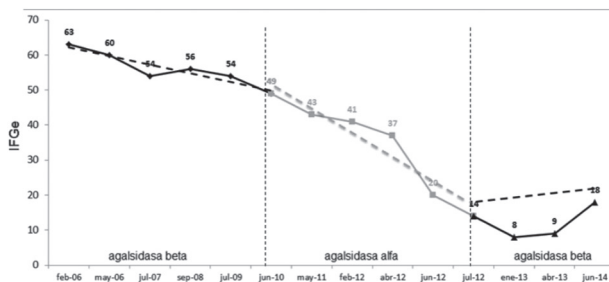
Estos resultados en cuanto al beneficio histológico con el uso de mayores dosis de TRE puede explicar la evolución del IFGe previamente reportados en pacientes con daño renal severo. Fervenza y col. reportaron la tasa de progresión anual del IFGe en un paciente hemicigota con fenotipo clásico durante el tratamiento con agalsidasa alfa a 0.2 mg/kg BS y luego del cambio a agalsidasa beta 1mg/kg BS (19). La progresión del IFGe fue reducida en un 77% luego del inicio de la agalsidasa beta (**Figura 1**).

Figura 1: Tasa de progresión del IFGe en un paciente hemicigota. Se evidencia una reducción de la progresión del IFGe luego del cambio a agalsidasa beta (con permiso de Warnock D)



Un caso similar fue descrito por Politei y col. (15); donde un paciente hemicigota que inició TRE con agalsidasa beta 1 mg/kg BS, presentó una disminución del IFGe progresiva, pasando de un estadio 2 de enfermedad renal crónica a un estadio 3 en 4 cuatro años (velocidad de pérdida de IFGe: 3,2 ml/min/año). Luego del cambio a agalsidasa alfa a 0.2 mg/kg BS por falta de disponibilidad de agalsidasa beta, progresó a estadio 5 en solo 14 meses (velocidad de pérdida de IFGe: 16,8 ml/min/año), por lo que reinició el tratamiento con agalsidasa beta, estabilizando la función renal (**Figura 2**).

Figura 2: Tasa de progresión del IFGe en un paciente hemicigota. Paciente inició agalsidasa beta a los 46 años, presentando pasaje desde estadio 2 a 3 de insuficiencia renal crónica en 4 años, iniciada agalsidasa alfa progresó desde estadio 3 a 5 en 14 meses (con permiso de J. Politei)



En la serie más grande reportada hasta ahora sobre las consecuencias de la disminución de la dosis de agalsidasa beta o del cambio a agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS; en los pacientes cambiados a agalsidasa alfa se observó un aumento significativo de la proteinuria después de un año y un empeoramiento significativo de la función renal a los dos años (13,14).

El concepto de respuesta dosis dependiente se ha reportado con el uso de agalsidasa alfa, tal lo presenta Torra y col. en un hombre joven donde durante el uso de 0.2 mg/kg BS se redujo la caída del IFGe de 6.3 ml/min/año a 4.5 ml/min/año (20). Para intentar reducir aún más la caída del IFGe se dobló la dosis de agalsidasa alfa a 0.4 mg/kg BS, logrando una tasa de caída de 2 ml/min/año. Por último Schiffmann y col. reportaron el seguimiento a 10 años en 12 pacientes que luego de 2 a 4 años de iniciar agalsidasa alfa a 0.2 mg/kg BS, presentaron rápida y sostenida caída del IFGe, por lo que se decidió doblar la dosis total mensual, utilizando dosis de 0.2 mg/kg semanal. El análisis final mostró una pérdida de la función renal de 7.92 ± 2.88 ml/min/año durante el período de infusiones inicial (BS) y una caída de 3.84 ± 4.08 ml/min/año durante el tratamiento semanal (21,22). No obstante, el retraso en el uso de una dosis eficaz (más alta) permitió la progresión rápida de la pérdida de la función renal, requiriendo terapia de reemplazo renal (diálisis) en la mitad de los pacientes (22).

Resultados en compromiso cardíaco

En el año 2003, el grupo de Weidemann y col. reportaron un estudio prospectivo luego de un año de tratamiento con agalsidasa beta a 1 mg/kg BS sobre la tasa de deformación (strain rate) miocárdica en 16 pacientes y 16 controles (23). Previo al inicio del tratamiento los valores sistólicos máximos de deformación y la tasa de deformación estaban significativamente reducidos en dirección longitudinal y radial en comparación al grupo control. Luego de un año de tratamiento estas variables mejoraron significativamente a predominio de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI). En el mismo estudio se demostró una reducción del espesor de la PPVI y una disminución de la masa ventricular izquierda (MVI) de $201(\pm 18)$ gr a $180(\pm 21)$ gr.

La evolución cardiológica en la EF, responde a los mismos factores pronósticos reportados en nefrología, siendo que a mayor tasa de fibrosis menos respuesta al tratamiento a corto y largo plazo (24). En 2009 un estudio reportó los cambios en la resonancia magnética cardíaca (RMC) en 32 pacientes luego de tres años de tratamiento con agalsidasa beta (25). Del total de los casos, 9 pacientes presentaba al menos dos segmentos fibróticos en el ventrículo izquierdo (severa fibrosis ventricular), 11 pacientes tenían un segmento fibrótico (leve fibrosis ventricular) y 12 no presentaban fibrosis. Los pacientes sin fibrosis mostraron una reducción significativa de la MVI, mejoría de la función miocárdica y una mayor capacidad al ejercicio. Por el contrario, los casos con leve y severa fibrosis mostraron una menor reducción de la hipertrofia ventricular y ninguna mejoría en la función miocárdica y en la capacidad del ejercicio.

Estos resultados en cuanto a la MVI, fueron reproducidos recientemente en un análisis del registro Fabry internacional, donde 115 pacientes hemicigotas tratados con agalsidasa beta se compararon con 48 casos sin tratamiento (26). El grupo de pacientes que iniciaron el tratamiento entre los 18 y 30 años mostró una reducción de la MVI de 3.6 gr/año, siendo que los pacientes sin tratamiento mostraron un incremento de 9.5 gr/año.

Un estudio randomizado controlado con placebo en 15 pacientes estudio el efecto de agalsidasa alfa a 0.2 mg/kg BS por 6 meses (27). El estudio no mostró resultados positivos significa-

tivos en cuanto a la remoción de Gl_3 en células miocárdicas (p : 0.42), mejoría en el electrocardiograma y en la RMC. La mejoría expresada en la MVI en la semana 13 del estudio en la rama de tratamiento activo, fue resultante del decremento en un solo paciente, siendo que 4 de los 7 pacientes en placebo presentaron una MVI normal al inicio del estudio. Finalmente el paciente en la rama placebo que mostró el mayor decremento en la MVI fue eliminado del análisis prospectivo. Posteriormente, Kampmann y col. estudiaron 45 pacientes (34 hombres) con ecocardiografía y parámetros basales, a 12 meses y a 36 meses del inicio del tratamiento con agalsidasa alfa (28). El análisis basal mostró que 14 pacientes tenían signos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI); luego de 12 meses de tratamiento la MVI disminuyó significativamente en 9 pacientes, siendo que luego de 36 meses la mejoría estaba presente en 10 casos. En los 31 pacientes sin HVI, un incremento significativo de la MVI fue evidente luego de 12 meses de tratamiento, siendo este cambio no significativo en 10 pacientes.

Se han reportado casos aislados, donde el cambio de agalsidasa beta a agalsidasa alfa se asoció a signos de progresión del compromiso cardiológico, seguido de una posterior mejoría luego del reinicio de la agalsidasa beta. Romero Trejo y col. (29) reportaron una paciente de 59 años que luego 7 años de TRE con agalsidasa beta a 1 mg/kg BS presentó una persistente mejoría de la sintomatología característica de la EF (disminución del dolor neuropático, mejoría del compromiso gastrointestinal y desaparición de síncope previos, etc.).

Luego de 8 meses del cambio a agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS reaparecieron los síncope, se evidenció en un holter de 24 hs. un incremento en la bradicardia y eventos de taquicardia ventricular, se intensificó el dolor neuropático y el disconfort gastrointestinal. Se indicó un cardiofibrilador implantable y el reinicio de la agalsidasa beta. A dos años no volvió a presentar síncope ni eventos de taquicardia ventricular en holter de 24 hs.

Resultados en sistema nervioso central

A la fecha no existía evidencia que el inicio de las TRE pudiera prevenir el desarrollo de

lesiones isquémicas cerebrales. Inicialmente el estudio randomizado y controlado con placebo de fase IV con agalsidasa beta en pacientes con daño renal leve a moderado había mostrado una disminución del riesgo relativo de tener un evento cerebral, renal o cardiaco en un 66% a 35 meses (16). El análisis particular de la evolución cerebrovascular mostró la presencia de dos eventos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio) nuevos en el grupo placebo y ningún cambio en la rama de tratamiento activo.

Recientemente se ha reportado el efecto de la agalsidasa beta sobre la capacidad de prevenir lesiones de sustancia blanca (30). Este análisis terciario del estudio de fase IV en 41 pacientes (25 en rama activa), mostró que el inicio de agalsidasa beta a 1 mg/kg BS en pacientes menores a 50 años, se asoció a una estabilidad de las lesiones de sustancia blanca, mientras que los pacientes en placebo mostraron una progresión significativa en el diámetro y cantidad de las lesiones isquémicas. Estos resultados no han sido reportados a la fecha con el uso de agalsidasa alfa. Otro estudio publicó el análisis de resonancias magnéticas cerebrales (entre otros parámetros) en una población de 12 pacientes, mostrando aumento en el número de lesiones isquémicas en 3 casos tratados con agalsidasa alfa y solo 1 con agalsidasa beta, siendo que este último paciente había iniciado el tratamiento a los 46 años de edad, lo que preveía un pronóstico desfavorable (15).

Resultados en la evolución de los biomarcadores

Aunque el Gl_3 es el mayor glicoesfingolípido acumulado en la EF, su utilidad como biomarcador en plasma y orina no siempre es consistente con el grado de compromiso tisular. Se han reportado niveles plasmáticos muy elevados en niños asintomáticos y valores normales en mujeres con daño orgánico severo (31).

Aun así, fue el primer biomarcador utilizado en los primeros tres estudios controlados y randomizados como punto de eficacia terminal secundario. El estudio de fase III con agalsidasa beta mostró una rápida y completa remoción del Gl_3 plasmático para la semana 14 (3). El efecto de la agalsidasa alfa en dos estudios fue parcial

con una reducción del 54% y 45% a 24 semanas de tratamiento (4,27). Estos resultados de la agalsidasa alfa son consistentes con el ensayo primario en búsqueda de dosis, donde no se observaron cambios significativos de Gl_3 plasmático (32). Por el contrario, la dosis de agalsidasa beta 1 mg/kg BS se eligió en base a un estudio dosis-respuesta que mostró una rápida reducción hasta su normalización de Gl_3 plasmático (33).

El lyso- Gl_3 , forma deacilada del Gl_3 , ha sido propuesto como un mediador de la patogenia en la EF, por sus efectos deletéreos en cultivos podocitarios y su capacidad de generar proliferación de las células del músculo liso vascular (31,34). La medición de este sustrato en plasma y orina parece tener una correlación más directa con el tipo de mutación, el género del paciente y el grado de compromiso tisular. Los reportes sobre la evolución de los niveles de lyso- Gl_3 en plasma en paciente tratados con las dos TRE en distintos momentos también sugieren un efecto dosis-dependiente. El análisis de lyso- Gl_3 plasmático en 35 pacientes holandeses que recibían agalsidasa beta (media de 5.4 años) a dosis de 1 mg/kg BS y fueron cambiados a agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS o recibieron dosis reducidas de agalsidasa beta (0.5 mg/kg BS) durante el periodo de desabastecimiento de agalsidasa beta, mostró luego de un año un aumento significativo (35). Otro estudio en 71 pacientes que fueron cambiados de agalsidasa beta a agalsidasa alfa mostró un aumento progresivo de los niveles de lyso- Gl_3 plasmático y Gl_3 urinarios luego de 24 meses de tratamiento (36).

Recientemente se ha publicado un análisis de lyso- Gl_3 en un grupo de 15 pacientes que fueron cambiados de agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS (por más de un año de tratamiento) a agalsidasa beta 1 mg/kg BS, siendo que ya en el segundo mes del cambio de TRE los niveles de lyso- Gl_3 habían disminuido en forma significativa (37). El porcentaje de reducción fue del 39.5% al mes 6 del cambio a agalsidasa beta.

Un ensayo clínico en Canadá comparó el efecto de la agalsidasa alfa 0,2 mg/kg BS con agalsidasa beta 1 mg/kg BS (38). No obstante, como consecuencia de la escasez global de agalsidasa beta hace unos años, el estudio no tuvo tamaño suficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo,

los resultados reportados hasta ahora apoyan el efecto de la dosis sobre los resultados clínicos: el uso de agalsidasa beta 1 mg/kg BS se asoció a una reducción del 30% en la incidencia de eventos graves.

CONCLUSIONES

Quedan aspectos no definidos a la fecha en cuanto a la TRE, como el momento exacto de inicio, los beneficios clínicos a largo plazo de la remoción de Gl_3 tisular y el posible efecto neutralizante de los anticuerpos. Ambas TRE han mostrado resultados positivos si son utilizadas desde estadios iniciales de la EF, pero los distintos puntos de eficacia terminal y la forma en que fueron estudiados no hacen posible una comparación directa entre ambos tratamientos.

El análisis de los estudios aquí evaluados muestran que la remoción de Gl_3 en los distintos tipos celulares es completa con el uso de agalsidasa beta 1 mg/kg BS, y parcial con agalsidasa alfa 0.2 mg/kg BS. Así mismo, el beneficio clínico parece tener relación directa con la dosis de TRE utilizada.

Conflicto de intereses: J Politei y A Ortiz declaran haber recibido honorarios por disertaciones en eventos patrocinados por Genzyme y Shire. AB Schenone y C Durand declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- 2) Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of inherited disease.* 8th ed. New York: MacGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- 3) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16.
- 4) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743-9.

- 5) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*. 1967;276(21):1163-7.
- 6) Desnick RJ, Simmons RL, Allen KY, Woods JE, Anderson CF, Najarian JS, et al. Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation: Fabry's disease. *Surgery*. 1972;72(2):203-11.
- 7) Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4(7):1167-76.
- 8) Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2006;34(1):53-6.
- 9) Furujo M, Kubo T, Kobayashi M, Ohashi T. Enzyme replacement therapy in two Japanese siblings with Fabry disease, and its effectiveness on angiokeratoma and neuropathic pain. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):405-10.
- 10) Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH, Jacobs A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2013;109(3):269-75.
- 11) Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology*. 2004;62(7):1066-72.
- 12) Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65-74.
- 13) Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):837-49.
- 14) Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 16.
- 15) Politei J, Schenone AB, Cabrera G, Heguilen R, Szlago M. Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations - different outcome? *Clin Genet*. 2015 Mar 26.
- 16) 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.
- 17) Estados Unidos. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Advisory Committee Meeting (2003, January 14). Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3917T2.htm> [Acceso: 10-11-2015].
- 18) Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):137-48.
- 19) Fervenza FC, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics*. 2008;2(4):823-43.
- 20) Torra R, Algaba F, Ars E, Santin S, Fernández-Llama P, Ballarin J. Preservation of renal function in a patient with Fabry nephropathy on enzyme replacement therapy. *Clin Nephrol*. 2008;69(6):445-9.
- 21) 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.
- 22) Schiffmann R, Swift C, Wang X, Blankenship D, Ries M. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(6):1129-36.
- 23) Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-301.
- 24) Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:116.
- 25) Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-9.
- 26) Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β: data from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2013;15(12):958-65.
- 27) Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replace-

ment 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.

28) Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther*. 2009; 31(9):1966-76.

29) Romero Trejo J. Ventricular tachyarrhythmias in Fabry disease: relevance of enzyme replacement therapy dose apropos of a case [resumen]. *Latam Fabry Round Table (3° : Cancún, México : 2015 april 16-18)*. Disponible en: http://issuu.com/lapaproducoes/docs/abstract_em_10.04 [consulta: 21-11-2015].

30) Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):448-56.

31) Ferreira S, Auray-Blais C, Boutin M, Lavoie P, Nunes JP, Martins E, et al. Variations in the GLA gene correlate with globotriaosylceramide and globotriaosylsphingosine analog levels in urine and plasma. *Clin Chim Acta*. 2015;447:96-104.

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) Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):711-22.

34) Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1797-802.

35) Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:69.

36) Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien YH, Weinreb N, Wijatyk A, et al. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. *JIMD Rep*. 2015;23:7-15.

37) Warnock DG, ed. *Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities*. Abstracts. Update on Fabry Nephropathy (4th : Manchester, UK : June 1-2, 2015). *Nephron*. 2015;130(2):77-91.

38) Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, LeMoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014;111(4):499-506.

Recibido en su forma original: 11 de noviembre de 2015

En su forma corregida: 9 de diciembre de 2015

Aceptación final: 16 de diciembre de 2015

Dra. Margarita Peradejordi Lastras

Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires

E-mail: jpolitei@hotmail.com