

## CARTA AL COMITÉ DE REDACCIÓN

# EVENTOS CLÍNICOS GRAVES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Cesar Ballena-Custodio<sup>1</sup>, Evelyn Severino-Fuentes<sup>2</sup>

1) Servicio de Nefrología, Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, Chiclayo, Perú

2) Médico Veterinario, Municipalidad Distrital de Tumbán, Perú

Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (01): 90-1

Señor Editor,

Según el artículo *Enfermedad vascular en pacientes varones con enfermedad de Fabry en hemodiálisis: estudio de cohorte retrospectivo en Argentina* (2019),<sup>(1)</sup> se resaltan los eventos vasculares en los pacientes con terapia de reemplazo enzimático en hemodiálisis. Al respecto, la enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosómico, ligado al cromosoma X que causa la acumulación intracelular de glucosfingolípidos (globotriaosilesfingosina: liso - Gb3) con afectación de riñones, corazón, aparato gastrointestinal, ojos, piel, sistema nervioso central y periférico, y conduce a enfermedad renal, cardiovascular, cerebrovascular progresiva y muerte prematura.<sup>(2-3)</sup>

La afectación vascular una de las características dominantes se reporta en 27% de pacientes con eventos clínicos graves, constatándose un estado protrombótico en relación con la disfunción endotelial y reducción de la actividad del óxido nítrico, estableciéndose un desequilibrio entre la desregulación en la producción de óxido nítrico y el exceso de especies reactivas de oxígeno. Además, el engrosamiento de la capa muscular íntima y media de la pared arterial, producida por aumento de la celularidad, que para algunos autores precedería a la disfunción endotelial es lo que lleva a la vasculopatía.<sup>(2)</sup>

En la aparición de eventos severos Hopkin *et al.*, describe una incidencia de 111 por 1000

pacientes-años (95% CI 84 a 145) en los primeros 6 meses y, 40-58 eventos por 1000 pacientes-años después de 6 meses. En hombres los eventos clínicos graves después del inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con agalsidasa beta, y los factores de riesgo asociados con la aparición de estos eventos, que incluyeron diálisis crónica, trasplante renal, eventos cardíacos, accidente cerebrovascular y muerte, se afirma que, entre los hombres, los eventos cardíacos fueron los más frecuentes, seguidos de la insuficiencia renal, apoplejía y muerte no cardíaca. Entre las mujeres, los eventos cardíacos también fueron más comunes, seguidos de accidentes cerebrovasculares y eventos renales. Los eventos severos se asociaron con la edad avanzada al inicio de la TRE, un historial de eventos pre-TRE (hombres y mujeres) y un mayor compromiso cardíaco y renal.<sup>(2)</sup>

Analizando los datos de Hopkin describe que la tasa de progresión y la carga de la enfermedad son mayores en hombres que en mujeres, 21% y 13% respectivamente. A la vez estos datos sugieren que los pacientes con enfermedad de Fabry corren el riesgo de sufrir eventos graves mientras reciben tratamiento con agalsidasa  $\beta$ , especialmente cuando el tratamiento se inicia a una edad más avanzada. De los pacientes sin evento pre-TRE, la gran mayoría permaneció sin eventos en TRE.<sup>(2)</sup>

Al mismo tiempo Ortiz *et al.*, describe que podría haber un “tiempo de retraso” para el beneficio clínico después de iniciar el tratamiento con agalsidasa  $\beta$ , ya que la aparición de eventos clínicos graves disminuye después de los primeros 6 meses de inicio del tratamiento. Esto contrasta con el aumento esperado de eventos debido al envejecimiento, porque se encontró una disminución en la incidencia de eventos clínicos graves con el mayor tiempo de tratamiento con agalsidasa  $\beta$ , siendo más notoria en poblaciones con mayor riesgo de eventos debido a la edad avanzada o el sexo masculino.<sup>(4)</sup>

Además, la edad avanzada ( $\geq 40$  años) al inicio del tratamiento se asoció con una enfermedad más avanzada. El beneficio clínico de la TRE para eventos clínicos graves se observó incluso en pacientes con enfermedad más avanzada, respaldando y proporcionando una alternativa a las recomendaciones recientes para retener la TRE en pacientes con enfermedad más avanzada.<sup>(4)</sup>

Se concluye que el estudio analizado que afirma que el 50% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal con enfermedad de Fabry tuvieron un evento vascular severo, concuerda con los reportes hechos por Hopkin y Ortiz, entre otros, quienes reportan que en general la disminución de la incidencia de los sucesos clínicos graves ronda el 50%,<sup>(5)</sup> resaltando los efectos especialmente en varones y en edad avanzada que reciben terapia de reemplazo enzimática. También se puede afirmar que, si bien siguieron desarrollando complicaciones, se redujo en forma significativa la incidencia de nuevas complicaciones vasculares.<sup>(2,4)</sup>

Por tanto, existe un programa de búsqueda de pacientes con enfermedad de Fabry en etapa temprana para poder iniciar TRE cuando las complicaciones vasculares sean mínimas.

Se afirma que cuanto mayor es la duración del tratamiento, menor es el riesgo, y para que sea significativo requiere una media superior a 42 años.<sup>(3)</sup> Queda por establecer la influencia a largo plazo de la TRE sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con la enfermedad de Fabry.<sup>(3,5)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jaurretche SP. Enfermedad vascular en pacientes varones con enfermedad de Fabry en hemodiálisis: estudio de cohorte retrospectivo en Argentina. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2019;39(2):101-7.
- 2) Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, *et al.* Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):151-9.
- 3) Álvarez de Mon Soto M, Navas Serrano VM, Plaza Romero S (coord.). *Enfermedades lisosomales*. Madrid: Springer Healthcare Ibérica, 2017. 512 p.
- 4) Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, *et al.* Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016 Jul;53(7):495-502.
- 5) Ortiz A, Sanchez-Niñoa MD. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc.)*. 2017;148(3):132-8.

Recibido: 10 de octubre de 2019

Aceptación final: 2 de noviembre de 2019

Dr. Cesar Ballena-Custodio

Servicio de Nefrología, Hospital Almazor Aguinaga Asenjo, Chiclayo, Perú

e-mail: cesarballena@hotmail.com