

Recomendaciones para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Enfermedad de Fabry en Argentina 2025

Recommendations for the Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Fabry Disease in Argentina 2025

Fernando Perretta¹, Silvia Di Pietrantonio², Shunko Fernández³, Daiana García⁴, Silvia Mattausch⁵, Maximiliano Ramírez⁶, Diego Ripeau⁷, Sebastián Jaurretche⁸.

ABSTRACT

Fabry disease is a rare X-linked genetic disorder caused by pathogenic variants in the GLA gene. This gene encodes the enzyme α -galactosidase A, the deficiency or absence of which leads to the progressive accumulation of globotriaosyl-ceramide and other complex glycosphingolipids in various cell types, including endothelial, renal, cardiac, and neuronal cells. The disease presents in two main clinical forms: a “classic” form, which manifests in childhood, and a “late-onset” form, characterized predominantly by cardiac and/or renal involvement in adulthood. Nephropathy is one of the most significant complications of the disease, which is why nephrologists play a central role in its diagnosis, monitoring, and treatment. Enzyme replacement therapy and pharmacological chaperones are currently available as treatment options. Early initiation of treatment is associated with better clinical outcomes and less progression of organ damage. This executive summary synthesizes the

recommendations developed by the Rare and Hereditary Kidney Diseases Group of the Argentine Society of Nephrology.

Keywords: Fabry disease; α -galactosidase A; Globotriaosyl-ceramide; Globotriaosylsphingosine; Enzyme replacement therapy; Pharmacological chaperones.

RESUMEN

La Enfermedad de Fabry es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen GLA. Este gen codifica la enzima α -galactosidasa A, cuya deficiencia o ausencia conduce a la acumulación progresiva de globotriaosilceramida y otros glicoesfingolípidos complejos en diversos tipos celulares, incluyendo células endoteliales, renales, cardíacas y neuronales. La enfermedad presenta dos formas clínicas principales: una forma “clásica”, que se manifiesta desde la infancia, y una forma de “inicio tardío”, caracterizada predominantemente por compromiso cardíaco y/o renal en la edad adulta. La

Correspondencia:
Fernando Perretta
ORCID:
0000-0001-9383-6488
fernando.perretta@
genzyme.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 27-01-2026
Aceptación: 10-02-2025

- 1) Instituto de Nefrología, NEFRA Medical Care, Escobar, Provincia de Buenos Aires
- 2) Servicio de Nefrología, Hospital El Cruce, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires
- 3) Centro de Investigación, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, San Fernando del Valle de Catamarca, Provincia de Catamarca
- 4) Servicio de Nefrología, Hospital Central, Mendoza, Provincia de Mendoza
- 5) Instituto de Nefrología, NEFRA Medical Care, Córdoba, Provincia de Córdoba
- 6) Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Castro Rendón, Neuquén, Provincia de Neuquén
- 7) Departamento de Pediatría, Nefrología Infantil, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA
- 8) Unidad de Trasplante, Sanatorio Parque, Rosario, Provincia de Santa Fe.

nefropatía constituye una de las complicaciones más relevantes de la enfermedad, motivo por el cual los nefrólogos desempeñan un papel central en su diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Actualmente se dispone de terapia de reemplazo enzimático y de chaperonas farmacológicas como opciones terapéuticas. Se ha demostrado que el inicio precoz del tratamiento se asocia con mejores resultados clínicos y menor progresión del daño orgánico. El presente resumen ejecutivo sintetiza las recomendaciones elaboradas por el Grupo de Enfermedades Renales Raras y Hereditarias de la Sociedad Argentina de Nefrología.

Palabras Claves: Enfermedad de Fabry; α -galactosidasa A; Globotriaosilceramida; Globotriaosilesfingosina; Terapia de reemplazo enzimático; Chaperonas farmacológicas.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, causado por variantes en el gen GLA. Este gen codifica para la síntesis de la enzima α -galactosidasa A (α -GalA), cuya deficiencia o ausencia provoca la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3), su metabolito deacilado globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3) y otros glicosfingolípidos complejos en fluidos y diversas células (incluyendo células endoteliales, renales, cardíacas, nerviosas, etc.)^(1,2). La EF se puede clasificar en formas “clásicas” y “no clásicas” o de “inicio tardío”, también llamada variante del adulto. Los pacientes varones con las formas “clásicas” tienen una actividad enzimática indetectable o muy baja (<3% del valor normal), y los primeros síntomas se expresan durante la niñez, con dolores neuropáticos en manos y pies, compromiso gastrointestinal, angioqueratomas, etc.

Llegada la adultez, se desarrollan complicaciones orgánicas mayores, incluyendo accidentes cerebrovasculares, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia renal. Las formas de expresión fenotípica de “inicio tardío” están asociadas a mayor actividad enzimática residual (entre el 3 y el 30%), con manifestaciones a edades adultas limitadas a un solo órgano como corazón o riñón^(2,3). En las mujeres, la enfermedad puede ser más variable, desde prácticamente

asintomáticas hasta tan severamente afectadas como los hombres, dependiendo en parte del tipo de variante genética, y del patrón de inactivación del cromosoma X. Factores epigenéticos pueden también contribuir a la variabilidad clínica observada en el sexo femenino^(4,5). La nefropatía asociada a la EF constituye una de sus complicaciones más frecuentes y de mayor impacto en términos de morbilidad, lo que posiciona al nefrólogo como un actor central en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados. En este contexto, el presente resumen ejecutivo sintetiza las recomendaciones elaboradas por el Grupo de Enfermedades Renales Raras y Hereditarias de la Sociedad Argentina de Nefrología, con el propósito de ofrecer lineamientos actualizados, prácticos y adaptados a la realidad sanitaria argentina para el abordaje integral de la Enfermedad de Fabry.

EPIDEMIOLOGÍA

La naturaleza inespecífica de los síntomas de la EF, su baja frecuencia y la posibilidad de diagnósticos iniciales erróneos dificultan su detección temprana, la cual puede llevar varios años, incluso décadas. Resultados internacionales de pesquisa neonatal muestran una frecuencia de 1 en 22.570 hombres con formas “clásicas” y de 1 en 1.390 hombres en formas de “inicio tardío”, lo que ubica a esta enfermedad como la patología de depósito lisosomal más frecuente⁽⁶⁾. Una comunicación reciente informó una de las mayores prevalencias a nivel mundial en la provincia de Catamarca, Argentina. La misma fue de 1:3.671 para la población general en el año 2023 (1:8.079 para hombres y 1:2.412 para mujeres)⁽⁷⁾. En otro estudio, se investigó a 9.604 pacientes masculinos en diálisis, pertenecientes a 264 centros distribuidos en 20 de las 23 provincias argentinas. Se confirmó el diagnóstico de EF en 22 casos, determinando una tasa de prevalencia de 0,23% en pacientes masculinos en diálisis. Se observó fenotipo “clásico” en el 73% de los pacientes, mientras que el 27% restante se presentó como variantes de “inicio tardío”. Es de destacar que este fue el estudio más grande realizado en pacientes en diálisis de un mismo país a nivel mundial y el primer estudio realizado en Argentina⁽⁸⁾. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cribado en pacientes con enfermedad renal crónica, que

incluyó 55 estudios (84.062 pacientes), demostró una baja prevalencia en enfermos renales: 0.10% en diálisis, 0.28% en trasplantados y 0.17% en pacientes en pre-diálisis. De los casos detectados, el 37,8 % presentaba variantes no patogénicas, el 31,7 % correspondía al fenotipo “clásico”, el 15,5 % al de “inicio tardío” y el 14,7 % a variantes de significado incierto ⁽⁹⁾. Aunque la prevalencia general de EF es baja en pacientes con afectación renal, el cribado, especialmente en pacientes que aún no han recibido terapia de reemplazo renal, es muy importante para proporcionar intervenciones tempranas y tratamientos oportunos.

ASPECTOS GENÉTICOS

El gen GLA, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1), consta de 7 exones que codifican para la enzima α -GalA, y se han descrito más de 1.000 variantes en este gen ⁽¹⁰⁾. El análisis del gen GLA permite identificar diversos tipos de variantes. Las duplicaciones, inserciones, deleciones, variantes frameshift y nonsense generan una enzima truncada y no funcional, con actividad enzimática muy baja o nula, asociada al fenotipo “clásico”. En cambio, algunas variantes missense producen enzimas con actividad residual, lo que se relaciona con fenotipos de “inicio tardío”, aunque ciertas variantes missense también pueden causar actividad nula y fenotipo “clásico” ^(2,11,12).

La EF se hereda de forma ligada al cromosoma X. Los hombres, al tener un solo cromosoma X, suelen presentar formas más graves. Las mujeres, generalmente heterocigotas, muestran una gran variabilidad clínica debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X (lionización), que puede favorecer la expresión del gen normal o del mutado. Esto explica desde ausencia de síntomas hasta cuadros graves similares a los hombres. Factores epigenéticos también contribuirían a esta heterogeneidad. La forma homocigota en mujeres es extremadamente rara ^(2,4,5,13). Hoy en día, aunque controvertido, es posible analizar el patrón de inactivación del cromosoma X, lo que brindaría información y pronóstico para cada paciente heterocigota. Una limitante de este estudio es que el patrón de inactivación puede diferir en los distintos tejidos de una misma paciente, dificultando su interpretación ^(4,13).

La mayoría de las variantes patogénicas del gen GLA son privadas, afectan a pocas familias y presentan alta variabilidad fenotípica, lo que dificulta la correlación genotipo-fenotipo. Solo algunas variantes, como p.N215S, muestran asociaciones clínicas claras, principalmente cardíacas. Además, existen variantes de significado incierto, cuya clasificación requiere una evaluación integral que considere el impacto funcional, la evidencia clínica y la historia familiar, así como los niveles de actividad enzimática, del biomarcador Lyso-Gb3 y los hallazgos anatomopatológicos ^(2,14,15). Es esencial que los médicos tratantes sean capaces de distinguir estas variantes de aquellas asociadas a la EF, para tomar decisiones clínicas adecuadas.

El asesoramiento genético es una parte esencial del manejo de la EF, dado su patrón de herencia. Al ser una enfermedad ligada al X, es conocido que los varones afectados transmiten la enfermedad al 100% de sus hijas mujeres y no la transmitirán a sus hijos varones. Por otro lado, las mujeres afectadas, tienen 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia, tanto a varones como a mujeres, en cada uno de sus embarazos. Es importante informar a los pacientes y sus familias sobre la posibilidad de transmisión de la enfermedad a sus hijos, y discutir las opciones de diagnóstico prenatal o preimplantacional.

FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN RENAL

El daño renal en la EF se debe principalmente al depósito de Gb3 en las células renales, especialmente en los podocitos, lo que genera alteraciones estructurales y funcionales tempranas. Este proceso involucra desregulación de vías de señalización, daño del citoesqueleto y del diafragma de filtración, con reducción de la adhesión celular. A nivel morfológico, se observan depósitos lisosomales, borramiento y pérdida de podocitos, configurando una podocitopatía metabólica hereditaria que se manifiesta clínicamente como proteinuria y progresión de la insuficiencia renal. Si bien las consecuencias clínicas están bien definidas, los mecanismos moleculares subyacentes aún no se comprenden completamente ⁽¹⁶⁾.

Un estudio argentino analizó 15 biopsias renales de pacientes con EF para investigar los

mecanismos de fibrosis. Los resultados mostraron expresión de TGF- β 1 (citocina profibrótica) principalmente en células tubulares, apoptosis en células tubulares y mesangiales, y presencia de miofibroblastos (células profibróticas) en el intersticio peritubular y glomérulos. Estos hallazgos sugieren que el TGF- β 1 producido por células tubulares induce la transdiferenciación de células renales en miofibroblastos, contribuyendo a la fibrosis renal en la nefropatía Fabry ⁽¹⁷⁾. Una revisión reciente propone que la tubulopatía en la EF y sus efectos funcionales constituyen los primeros signos patológicos y factores contribuyentes al desarrollo de la nefropatía ⁽¹⁸⁾. Un estudio local evaluó biomarcadores urinarios en pacientes con EF sin albuminuria patológica para analizar el daño podocitario y la fibrosis renal mediada por TGF- β . Los hallazgos demostraron una expresión urinaria reducida de mRNA-TGF- β en comparación con sujetos sanos, y se encontró una asociación entre la excreción urinaria reducida de microRNA antifibróticos (miR-29 y miR-200) y las proteínas del citoesqueleto de los podocitos (CD2AP, α -actinina-4 y podocina) ⁽¹⁹⁾. La fibrosis renal en la EF es el resultado de una agresión multifactorial que involucra inflamación, apoptosis, proliferación celular y estrés oxidativo. La comprensión incompleta de estos mecanismos justifica la necesidad de continuar investigando para desarrollar terapias capaces no solo de corregir el defecto enzimático, sino también de prevenir o revertir el daño fibrótico renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma “Clásica” de la EF

En la EF “clásica”, los primeros síntomas, que incluyen dolor neuropático crónico (acroparestesias) y crisis episódicas de dolor intenso (crisis Fabry), suelen aparecer durante la infancia. Otros síntomas y signos frecuentes son la hipohidrosis, la presencia de angioqueratomas, los trastornos gastrointestinales (distensión postprandial, diarreas, dolor abdominal, etc.) y una opacidad corneal asintomática característica (córnea verticilada). El compromiso renal puede manifestarse desde edades tempranas, incluyendo albuminuria y glomeruloesclerosis. Las complicaciones orgánicas suelen presentarse en adultos jóvenes e incluyen la progresión de la

enfermedad renal crónica (ERC) a insuficiencia renal, así como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) asociada con fibrosis miocárdica y arritmias. Además, pueden aparecer pérdida auditiva, accidentes isquémicos transitorios (AIT), accidentes cerebrovasculares (ACV) y, como consecuencia final, muerte prematura. Otras manifestaciones como compromiso respiratorio y osteoporosis han sido reportadas previamente ^(2,20).

Las manifestaciones renales en la forma “clásica” pueden iniciarse en la infancia con alteraciones del sedimento urinario, incluyendo la presencia de cilindros, glóbulos rojos y glóbulos lipídicos birrefringentes (cuerpos cruz de Malta). Con la progresión de la enfermedad aparecen proteinuria, trastornos de la función tubular y, en algunos casos, poliuria con un cuadro similar a diabetes insípida nefrogénica. El deterioro progresivo de la función renal conduce a insuficiencia renal crónica terminal en aproximadamente la mitad de los varones entre la tercera y quinta década de vida, aumentando a casi el 90% en la sexta década ^(2,20,21,22).

Forma de “Inicio Tardío” de la EF

La EF de “inicio tardío” o “no clásica” se caracteriza por el compromiso predominantemente cardíaco (variante cardíaca) o renal (variante renal), con ausencia de las manifestaciones tempranas descritas en la infancia ⁽³⁾. Suelen presentarse más tarde en la vida (entre la tercera y la séptima década). Tienen actividad residual de α -GalA entre el 3 y el 30% de la media normal, y pueden no presentar inclusiones de Gb3 en las células endoteliales capilares ni angioqueratomas. Los pacientes con la variante cardíaca generalmente son asintomáticos durante gran parte de sus vidas, y desarrollan HVI, miocardiopatía hipertrófica (MCPH), anomalías de la conducción y arritmias. Además, los pacientes con la variante cardíaca pueden presentar proteinuria leve a moderada en el contexto de una función renal normal. En la variante renal, el compromiso está limitado al riñón, pero es posible que algunos pacientes puedan desarrollar posteriormente otras complicaciones de la enfermedad, como afectación cardíaca, a una edad más avanzada. Esta variante puede estar infradiagnosticada en pacientes con IRCT, por lo que es fundamental

investigar las causas subyacentes de la insuficiencia renal, incluida la EF, en pacientes sin diagnóstico previo ^(2,20,22).

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Debido a la variabilidad clínica y a su baja frecuencia, el diagnóstico de la EF suele retrasarse durante años. Su confirmación requiere un enfoque integral que combine la evaluación clínica, estudios bioquímicos, análisis genético del gen GLA y, en casos seleccionados, biopsia de tejido.

La actividad enzimática de α -GalA puede medirse en gotas de sangre en papel de filtro, leucocitos y plasma, siendo los dos primeros los tipos de muestras más utilizados ⁽¹⁾.

Aunque la medición de la actividad enzimática en leucocitos se considera el “gold standard” para el diagnóstico en varones, la presencia de variantes benignas que reducen la actividad enzimática “in vitro” puede llevar a una interpretación errónea, lo que resulta en falsos positivos. Otra limitación de esta prueba es que hasta el 40 % de las mujeres pueden presentar valores enzimáticos dentro del rango normal, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X ^(4,5). Por esta razón, la detección de una variante genética patogénica en el gen GLA es fundamental para diagnosticar la enfermedad en mujeres y confirmar el diagnóstico en hombres, evitando confusiones con variantes benignas. Además, identificar la variante específica proporciona información valiosa sobre el fenotipo del paciente, y permite rastrear la variante genética en familiares en riesgo.

Si una variante no ha sido previamente reportada en bases de datos o se clasifica como de significado incierto, el diagnóstico de la EF puede confirmarse mediante la combinación de síntomas característicos (como dolor neuropático, córnea verticilada y angioqueratomas), una reducción en la actividad enzimática y niveles elevados del biomarcador Lyso-Gb3 ⁽¹⁵⁾. En la actualidad, los cribados en grupos de alto riesgo, como pacientes en diálisis, con MCPH o con antecedentes de accidentes cerebrovasculares en jóvenes, están permitiendo identificar variantes genéticas de significado incierto. Estas variantes generan incertidumbre diagnóstica debido a la ausencia de síntomas típicos, lo que dificulta distinguir entre variantes benignas y aquellas

asociadas a las formas de “inicio tardío” ⁽²³⁾. La medición de Lyso-Gb3 en plasma es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de la EF. En varones, los niveles elevados de este biomarcador están presentes tanto en el fenotipo “clásico” como en el fenotipo de “inicio tardío”, mientras que valores normales descartan la enfermedad. En mujeres con fenotipo “clásico”, el biomarcador Lyso-Gb3 también se encuentra elevado, aunque en menor medida que en los hombres. Sin embargo, la principal limitación de esta prueba es que algunas mujeres con fenotipo de “inicio tardío” pueden presentar niveles dentro del rango de la normalidad ^(24,25). En situaciones específicas, como la presencia de una variante de significado incierto o cuando las técnicas de secuenciación disponibles no logren identificar la variante genética responsable de la deficiencia enzimática, una biopsia endomiocárdica o renal pueden ser clave para confirmar el diagnóstico. La detección de depósitos intralisosomales de sustrato en los tejidos analizados constituye una prueba útil para la enfermedad, aunque no es 100 % específica, ya que hay otras patologías o fármacos que pueden presentarlos ⁽¹⁵⁾.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la EF se clasifica en i) tratamiento específico, que incluye la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y las chaperonas farmacológicas, y en ii) tratamiento sintomático de soporte. El objetivo del tratamiento específico es prevenir el desarrollo de daño orgánico irreversible y, cuando se administra en fases tempranas, puede revertir ciertos procesos fisiopatológicos que llevan a la muerte celular. El tratamiento debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario de especialistas en la enfermedad, que incluya, entre otros, a pediatras (si se trata de niños), médicos clínicos, neurólogos, cardiólogos, nefrólogos, oftalmólogos, dermatólogos, otorrinolaringólogos y genetistas.

Terapia de Reemplazo Enzimático

En Argentina se encuentran disponibles dos formulaciones de TRE para la EF: agalsidasa alfa en dosis de 0.2 mg/kg cada 14 días, y agalsidasa beta en dosis de 1 mg/kg cada 14 días. Ambas terapias fueron aprobados en 2001 por la

Agencia Europea de Medicamentos (EMA); sólo agalsidasa beta fue aprobada por la FDA para su uso en los Estados Unidos. Ambas terapias recombinantes humanas son de administración endovenosa, y han demostrado seguridad y eficacia en diferentes estudios clínicos en pacientes con EF⁽²²⁾.

Los pacientes masculinos con EF “clásica” y ausencia de α -GalA endógena tienen riesgo de desarrollar anticuerpos antidroga neutralizantes, lo que puede reducir la eficacia de la TRE. Actualmente, no existe consenso sobre la utilidad de su dosaje ni sobre protocolos de inmunosupresión para estos pacientes^(26,27).

Al momento de la elaboración de este resumen ejecutivo, un biosimilar de agalsidasa beta ha recibido recientemente la aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en la Argentina.

Terapia con Chaperonas

Desde 2019, en nuestro país, disponemos de una chaperona farmacológica como terapia oral para la EF, denominada migalastat. Esta molécula es un iminoazúcar que estabiliza formas “amenables” o respondedoras de la enzima α -GalA, facilitando su llegada al lisosoma para ejercer su acción degradativa. Se administra en dosis de 123 mg por vía oral en días alternos a pacientes mayores de 12 años, con la recomendación de evitar la ingesta de alimentos al menos 2 horas antes y 2 horas después de la toma. Migalastat se excreta principalmente a nivel renal y no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que no se recomienda su uso en aquellos con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1.73 m² o con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que requieran terapia sustitutiva con hemodiálisis o diálisis peritoneal. La amenabilidad es determinada por un ensayo “in vitro” con células embrionarias renales humanas, validado por buenas prácticas de laboratorio, donde se consideran variantes respondedoras a aquellas que tienen un aumento relativo ≥ 1.2 veces y un aumento absoluto ≥ 3.0 % en la actividad de la enzima α -GalA^(28,29).

La eficacia de la chaperona farmacológica migalastat fue evaluada en dos estudios pivotaes multicéntricos de fase III, FACETS⁽³⁰⁾ y

ATTRACT⁽³¹⁾, así como en estudios posteriores de extensión abierta. Estos estudios demostraron una reducción del índice de masa ventricular izquierda (iMVI), además de la estabilización de la función renal y del biomarcador Lyso-Gb3, entre otros efectos. Migalastat es una alternativa válida para el tratamiento de la EF en pacientes “amenables”, mayores de 12 años y con una TFG > 30 ml/min/1.73 m². Dado que la amenabilidad se evalúa en estudios “in vitro” y no siempre corresponden necesariamente con la amenabilidad “in vivo”, se sugiere verificar la respuesta clínica del paciente mediante un seguimiento regular, que incluya estudios de rutina y pruebas bioquímicas, como la medición del biomarcador Lyso-Gb3.

CRITERIOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO

El inicio del tratamiento requiere, ante todo, la confirmación diagnóstica. En pacientes pediátricos, los criterios para iniciar el tratamiento deben basarse en una correcta distinción del fenotipo, ya que, hasta la fecha, no hay evidencia que respalde el tratamiento en niños con EF de “inicio tardío”. En 2016, las guías de manejo y tratamiento para pacientes pediátricos en EE. UU. recomendaron considerar el tratamiento en todos los pacientes con síntomas relacionados con la EF, independientemente de la edad o el sexo. En pacientes pediátricos varones asintomáticos, se sugiere iniciar la TRE alrededor de los 8-10 años en aquellos con formas “clásicas”⁽³²⁾. Recientemente, una recomendación de consenso en Francia reforzó que la TRE debería considerarse para niños y niñas sintomáticos. Además, sugirió que los niños asintomáticos podrían beneficiarse de un inicio más temprano del tratamiento basado en los siguientes criterios: a) presencia de una variante patogénica “clásica”, b) antecedentes familiares de EF grave en varones, c) actividad indetectable de α -GalA y d) niveles plasmáticos de Lyso-Gb3 > 20 nmol/L⁽³³⁾. Ver **tabla 1** (recomendaciones para el inicio de terapia en pacientes pediátricos).

En adultos varones con un fenotipo “clásico” se debe considerar el inicio de tratamiento para cualquier edad de presentación. Las mujeres con EF “clásica” pueden clasificarse en dos grupos: sintomáticas y asintomáticas. Las pacientes sintomáticas deben iniciar el tratamiento en

presencia de dolor neuropático, compromiso gastrointestinal, proteinuria/albuminuria, manifestaciones cardíacas, accidentes cerebrovasculares, etc. En mujeres asintomáticas, se debe considerar el tratamiento si hay evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de daño orgánico. Finalmente, para mujeres y

hombres adultos con un fenotipo de “inicio tardío”, se debe considerar el tratamiento ante la aparición de signos o síntomas y/o hasta que se demuestre evidencia de laboratorio, histológica o por imágenes de compromiso orgánico^(2,34,35). En la **tabla 2** se observan las recomendaciones para el inicio de terapia en pacientes adultos.

Tabla 1: Recomendaciones para Inicio de Tratamiento en Pediatría

FENOTIPO “CLÁSICO” EN NIÑAS Y NIÑOS SINTOMÁTICOS	Iniciar tratamiento sin distinción de edad ni género.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN NIÑOS ASINTOMÁTICOS	Iniciar tratamiento desde los 7 años.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN NIÑAS ASINTOMÁTICAS	El tratamiento puede posponerse hasta la aparición de signos o síntomas y/o hasta que se demuestre evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos.
FENOTIPO DE “INICIO TARDÍO” EN NIÑOS Y NIÑAS	El tratamiento puede posponerse hasta que se demuestre evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos. Generalmente este grupo no requiere tratamiento.

Tabla 2: Recomendaciones para Inicio de Tratamiento en Adultos

FENOTIPO “CLÁSICO” EN HOMBRES SINTOMÁTICOS O NO	Iniciar el tratamiento al diagnóstico, independientemente de la edad del paciente.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN MUJERES SINTOMÁTICAS	Iniciar tratamiento en presencia de síntomas típicos, no atribuibles a otras causas.
FENOTIPO “CLÁSICO” EN MUJERES ASINTOMÁTICAS	Iniciar tratamiento ante evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos.
FENOTIPO DE “INICIO TARDÍO” EN MUJERES Y HOMBRES	Iniciar tratamiento ante la aparición de signos o síntomas y/o hasta que se demuestre evidencia de compromiso por EF en estudios de laboratorio, imágenes o histológicos.

CRITERIOS PARA SUSPENDER O NO INICIAR EL TRATAMIENTO

Estos criterios deben aplicarse a pacientes, tanto masculinos como femeninos, con EF, sin distinción entre fenotipos⁽³⁴⁾.

Criterios Para Suspender el Tratamiento:

- No adherencia a más del 50% de las infusiones.
- Reacciones persistentes a la infusión que ponen en peligro la vida o son graves, y que no responden a la profilaxis, por ejemplo, anafilaxia.
- IRCT, sin opción de trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada

(clase IV de la NYHA).

- Enfermedad terminal con una expectativa de vida de < 1 año.
- Deterioro cognitivo severo.
- Solicitud del paciente.

Criterios Para No Iniciar el Tratamiento:

- Solicitud del paciente.
- Enfermedad cardíaca avanzada con fibrosis extensa, si la enfermedad cardíaca es la única indicación de tratamiento.
- IRCT, sin opción de trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada (clase IV de la NYHA).

-Enfermedad terminal con una expectativa de vida de < 1 año.

-Deterioro cognitivo severo.

Tratamiento de Soporte Coadyuvante

Además del tratamiento específico, se recomienda un tratamiento coadyuvante para mejorar la calidad de vida, optimizar la función y reducir las complicaciones de la EF. Lo ideal es que este enfoque implique una atención multidisciplinaria por parte de especialistas en las áreas pertinentes ⁽²⁾. A continuación, se describen los tratamientos coadyuvantes por órgano o sistema implicado en la EF:

1) Renal:

-Manejo estándar de la ERC.

-Uso de IECAs o ARAs para reducir la albuminuria por debajo de 30 mg/g de creatinina si el nivel basal es de 30-300 mg/g, o por debajo de 300 mg/g si el nivel basal es mayor a 300 mg/g. El uso de inhibidores SGLT2 es una terapia hipotéticamente razonable; sin embargo, la escasa evidencia disponible es preliminar y controversial hasta la fecha.

-Manejo general de la ERC según guías con respecto a la indicación de estatinas y prevención/manejo de ERC con trastornos del metabolismo óseo-mineral.

-Evaluación de los niveles de vitamina D, y suplementar si hay deficiencia.

-Diálisis o trasplante renal en pacientes con IRCT (donante vivo debe estar libre de EF).

2) Cardíaco:

-Considerar IECAs o ARAs; los betabloqueantes deben usarse con precaución y la amiodarona debe evitarse en pacientes bajo terapia TRE.

-Si hay bradicardia sintomática/incompetencia cronotrópica o deterioro en la conducción auriculoventricular significativa, considerar marcapasos permanente.

-Si hay fibrilación auricular, se recomienda anticoagulación de por vida, con preferencia por el mantenimiento del ritmo sinusal.

-Si hay sospecha fuerte o evidencia de arritmias malignas, considerar un desfibrilador implantable.

3) Cerebrovascular:

-Profilaxis de ACV con agentes antiplaquetarios (aspirina o clopidogrel) como prevención secundaria; no hay datos disponibles

sobre prevención primaria.

-Profilaxis de accidentes cerebrovasculares con anticoagulantes (warfarina o los nuevos anticoagulantes en ausencia de insuficiencia renal), según sea necesario, por ejemplo, en pacientes con fibrilación auricular.

4) Sistema nervioso periférico:

-Estrategia individualizada para el manejo del dolor neuropático.

-Los fármacos de primera línea incluyen anticonvulsivantes (ej., carbamazepina, gabapentina, pregabalina).

-Crisis de dolor: considerar agonistas opioides (con precaución para evitar agravar problemas gastrointestinales).

-Evitar factores desencadenantes del dolor con modificaciones en el estilo de vida (ej., evitar temperaturas extremas, mantener hidratación, uso de aire acondicionado, etc.).

5) Gastrointestinal:

-El enlentecimiento del vaciado gástrico y la dispepsia pueden manejarse con metoclopramida y bloqueadores H₂; la dismotilidad y la diarrea pueden tratarse con cambios en la dieta (aumento de fibra, comidas más frecuentes y pequeñas) y farmacoterapia.

6) Respiratorio:

-Broncodilatadores para la obstrucción de la vía aérea.

7) Oftalmológico/Auditivo/Dermatológico:

-Uso de lentes polarizados para mejorar la visibilidad nocturna; lágrimas artificiales.

-Audífonos, implantes cocleares.

-El uso de luz pulsada intensa puede eliminar los angioqueratomas en casos aislados. Las medias de compresión pueden mejorar el linfedema.

MONITOREO RENAL

La nefropatía es una de las complicaciones mayores en la EF, y el médico especialista en nefrología cumple un rol central en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento ^(36,37). En la práctica clínica, los biomarcadores validados utilizados para el monitoreo de la evolución del daño renal son bien conocidos ^(38,39).

1) Albuminuria/proteinuria: no permite detectar daño renal temprano; sin embargo, es fundamental para evaluar la progresión de la nefropatía, ya que niveles elevados se asocian con un deterioro más rápido de la función renal.

2) Tasa de filtración glomerular (TFG/TFGe): constituye el biomarcador central del seguimiento. La pendiente anual de la TFGe permite evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

3) Biopsia renal: biomarcador histológico recomendado en pacientes con enfermedad renal crónica y variantes del gen GLA de significado incierto ⁽⁴⁰⁾. Su principal valor es diagnóstico, y en el seguimiento solo se considera cuando la

proteinuria y la TFGe muestran una evolución no esperada.

Una estrategia de monitoreo razonable consiste en la estratificación del riesgo mediante albuminuria y TFGe, siguiendo las recomendaciones KDIGO-CKD para definir la periodicidad de los controles durante el seguimiento ⁽⁴¹⁾. En la **tabla 3** se detallan las recomendaciones de evaluación y seguimiento del compromiso renal en pacientes con EF.

Tabla 3: Recomendaciones de Evaluación y Seguimiento para el Monitoreo del Compromiso Renal

Tasa de filtrado glomerular medida (preferida) o estimada utilizando fórmulas apropiadas (CKD-EPI o fórmula abreviada de Schwartz en < 18 años)	Anualmente si el riesgo es bajo, cada 6 meses si el riesgo es moderado y cada 3 meses si el riesgo es alto o muy alto*.
Albuminuria (preferida, más sensible) y/o proteinuria. En orina de 24 h o muestra al azar para índices proteína/creatinina y albúmina/creatinina)	Anualmente si el riesgo es bajo, cada 6 meses si el riesgo es moderado y cada 3 meses si el riesgo es alto o muy alto*.
25 OH Vitamina D	Según indicación médica.
Biopsia renal	Según indicación médica.

*Los niveles de riesgo se basan en la clasificación de enfermedad renal crónica KDIGO 2012:

- Riesgo bajo: Estadio E1/2 A1
- Riesgo moderado: Estadio E3a A1, E1/2 A2
- Riesgo alto a muy alto: Estadio E4 o 5, E3b A1, E3a A2, E1/2 A3

BIBLIOGRAFÍA

1) Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30. Published 2010 Nov 22. doi:10.1186/1750-1172-5-30

2) Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018;123(4):416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014

3) Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1631-1641. doi:10.1681/ASN.2016090964

4) Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 2016;89(1):44-54. doi:10.1111/cge.12613

5) Perretta F, Antongiovanni N, Jaurrette S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. ScientificWorldJournal. 2018;2018:6515613. Published 2018 May 21. doi:10.1155/2018/6515613

6) Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. Semin Perinatol. 2015;39(3):206-216. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.005

7) Fernández P, Fernández S, Fernández T, et al. WCN24-917 High prevalence of Fabry disease in Catamarca, Argentina. One of the highest in the world. Kidney International Reports, Volume 9, Issue 4, S147 - S148. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.304

8) Frabasil J, Durand C, Sokn S, et al. Prevalence of Fabry disease in male dialysis patients: Argentinean screening study. JIMD Rep. 2019;48(1):45-52. Published 2019 May 2. doi:10.1002/jmd2.12035

9) Linares D, Luna B, Loayza E, Taboada G, Ramaswami U. Prevalence of Fabry disease in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2023;140(4):107714. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107714

10) Anania M, Pieruzzi F, Giacalone I, et al. Identification of Four New Mutations in the GLA Gene Associated with Anderson-Fabry Disease. Int J Mol Sci. 2025;26(2):473. Published 2025 Jan 8. doi:10.3390/ijms26020473

11) Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, et al. Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease. Curr Gene Ther. 2018;18(2):96-106. doi:10.

- 2174/1566523218666180404161315
- 12) Beirao I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, et al. Será Doença de Fabry? Abordagem Diagnóstica e de Seguimento [Is it Fabry Disease? Diagnostic and Follow-Up Approach]. *Acta Med Port.* 2016;29(2):85-87. doi:10.20344/amp.6468
 - 13) Izhar R, Borriello M, La Russa A, et al. Fabry Disease in Women: Genetic Basis, Available Biomarkers, and Clinical Manifestations. *Genes (Basel).* 2023;15(1):37. Published 2023 Dec 26. doi:10.3390/genes15010037
 - 14) Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):e1666. doi:10.1002/mgg3.1666
 - 15) Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):400-408. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001
 - 16) Monte Neto JTD, Kirsztajn GM. The role of podocyte injury in the pathogenesis of Fabry disease nephropathy. *J Bras Nefrol.* 2024;46(3):e20240035. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0035en
 - 17) Rozenfeld PA, de Los Angeles Bolla M, Quieto P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):132-141. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.10.010
 - 18) Rozenfeld P, Feriozzi S, Braun F. The role of tubular cells in the pathogenesis of Fabry nephropathy. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1386042. Published 2024 Apr 5. doi:10.3389/fcvm.2024.1386042
 - 19) Jaurrette S, Perez G, Isaac JI, et al. Fabry nephropathy. Urinary expression of podocyte proteins mRNA and microRNAs in non-albuminuric patients. *Nefro Latinoam.* 2024;21:60-66. Doi: 10.24875/NEFRO.24000008
 - 20) Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad de Fabry en Argentina. *Revista Nefrología Argentina.* Año 2018. Edición Junio. Vol. 16. Nro. 2
 - 21) Esposito P, Caputo C, Repetto M, et al. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):344. Published 2023 Nov 21. doi:10.1186/s12882-023-03388-8
 - 22) Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 5, 2002 [Updated 2024 Apr 11]
 - 23) Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet.* 2018;55(4):261-268. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105080
 - 24) Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):843-849. doi:10.1007/s10157-017-1525-3
 - 25) Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(4):262-268. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102872
 - 26) Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004;66(4):1589-1595. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x
 - 27) Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, et al. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(12):2879-2889. doi:10.1681/ASN.2018070740
 - 28) Perretta F. Migalastat: A un año como opción terapéutica oral para la Enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Argent.* 2021;19(1)
 - 29) Perretta F, Jaurrette S. Fabry Disease: Switch from Enzyme Replacement Therapy to Oral Chaperone Migalastat: What Do We Know Today? *Healthcare (Basel).* 2023;11(4):449. Published 2023 Feb 4. doi:10.3390/healthcare11040449
 - 30) Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198
 - 31) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study [published correction appears in *J Med Genet.* 2018 Jun;55(6):422-429. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178corr1.]. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-296. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178
 - 32) Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al. The management and treatment of children with Fabry

- disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016;117(2):104-113. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007
- 33) Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019;96(2):107-117. doi:10.1111/cge.13546
- 34) Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:36. Published 2015 Mar 27. doi:10.1186/s13023-015-0253-6
- 35) Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022;137(1-2):49-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010
- 36) Jaurretche S, Antogiovanni N, Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:41-43. Published 2017 May 23. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.007
- 37) Jaurretche S, Antogiovanni N, Perretta F. Fabry nephropathy. Role of nephrologist and clinical variables associated with the diagnosis. *Nefropatia por Enfermedad de Fabry. Rol del nefrólogo y variables clínicas asociadas al diagnóstico. Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(3):294-300. doi:10.1016/j.nefro.2018.10.017
- 38) Schiffmann R, Waldek S, Benigni A, Auray-Blais C. Biomarkers of Fabry disease nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):360-364. doi:10.2215/CJN.06090809
- 39) Levstek T, Vujkovic B, Trebusak Podkrajsek K. Biomarkers of Fabry Nephropathy: Review and Future Perspective. *Genes (Basel).* 2020;11(9):1091. Published 2020 Sep 18. doi:10.3390/genes11091091
- 40) van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):242-247. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.007
- 41) KDIGO, 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, *Kidney Int. Suppl.* 3 (2013) 1–150.F.