

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MULTIDISCIPLINAR ESPAÑOLA
SOBRE ENFERMEDAD DE ANDERSON-FABRY

Autores: Carlos Alonso Ortíz del Río¹; Jordi Cruz Villalba²; Enrique Calderón Sandubete³; Eduardo Briones Pérez de la Blanca⁴; e Ignacio Marín León⁵ en nombre del Grupo Guía Española Multidisciplinar de Enfermedad de Fabry *

* Otros miembros del equipo elaborador son: Rafael Santamaría Olmo, U de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba ; Manuel López Mendoza, U de Nefrología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla ; Montserrat Barcos Martínez, U de Análisis Clínico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Celedonio Márquez Infante, U de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Panel de expertos: Posada de la Paz M. (INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS DEL I.S.C.III) ; Giraldo Castellano P. (CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED, CIBERER- ER); Gimeno Blanes JR. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, SEC); Guillén-Navarro E.(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍAS, SEGCD); Latre Martínez P, (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA, SemFYC); López Rodríguez M.(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, SEMI); Ortiz Arduán A (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA, S.E.N.);

Documentalista: José María Carrión Pérez;

1) Unidad de Medicina Interna Hospital Universitario Valme; Sevilla; 2) Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). 3) Unidad de Medicina Interna Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. CIBERESP; 4) Salud Pública. Distrito Sevilla, CIBERESP; 5) Fundación Enebro, Sevilla, España.

Potenciales Conflictos de Interés:

La Guía Multidisciplinar española sobre la enfermedad de Fabry ha sido financiada por la Fundación Enebro, con fondos de su programa 2-2016 a los que ha contribuido Sanofi-Genzyme. El contenido y recomendaciones del presente documento se han elaborado con las opiniones de sus autores, sin interferencias ni de la institución promotora, Fundación Enebro, ni de los contribuyentes a su financiación. Laboratorios Sanofi-Genzyme no ha participado en ninguna de las fases del diseño, toma de decisiones, elaboración del material, análisis de la bibliografía, selección de los miembros del panel, dinámica del mismo, ni elaboración del informe de consenso final. Todos los autores han realizado una declaración de potenciales conflictos de intereses, que se muestran en la versión completa del documento.

Sociedades Colaboradoras que avalan la Guía Española Multidisciplinar de Enfermedad de Fabry

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

Asociación Pacientes Mucopolisacaridosis- Lisosomales (MPS-Lisosomales)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFC)



LA GUÍA ES DE DISTRIBUCIÓN GRATUITA, SE RUEGA SU MÁXIMA DIFUSIÓN

Imagen de portada: Juan Genovés. Multitud © Juan Genovés, VEGAP, Madrid, 2018.



GPC ENFERMEDAD DE FABRY. RECOMENDACIONES PARA PACIENTES

La Guía de Práctica Clínica (GPC) proporciona una serie de recomendaciones que constituyen una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones sobre la enfermedad de Fabry (EF). Las recomendaciones se establecen tras la búsqueda de la mejor evidencia científica, el análisis de la calidad de la misma y la opinión de un grupo de expertos. Se incluyen en esta versión para pacientes aquellas recomendaciones más relevantes para el interés de los pacientes con el objetivo de que dispongan de información sobre lo que pueden esperar y las opciones disponibles con vistas a fundamentar las exigencias sociales de pacientes y asociaciones, así como ayuda a la toma de decisiones compartida médico/paciente sobre el manejo de cada situación.

Una recomendación puede ser **fuerte** cuando la mayoría de los profesionales aconsejan actuar siguiendo la recomendación, ya que existe una gran confianza en que los efectos beneficiosos de seguir la recomendación superan los indeseados. En otros casos se prefiere una determinada actuación, aunque con menos unanimidad, ya que existe ciertas dudas por menos confianza en el beneficio esperable, y la decisión debe ser más individualizada. En la GUÍA esta recomendación es de carácter **débil** y se expresa como se sugiere hacer/ no hacer determinada actuación.

¿Qué es la Enfermedad de Fabry?

Es una enfermedad genética causada por un gen defectuoso (el gen GLA) que provoca el déficit de una enzima llamada alfa galactosidasa A. Esta enzima es necesaria para el adecuado metabolismo de un tipo de lípidos (globotriaosilceramidas, abreviado Gb3), lo que conduce a la acumulación de estas sustancias lipídicas en una parte de la célula conocidas como lisosomas (de aquí que la EF se englobe dentro de las enfermedades lisosomales). La Gb3 se acumula en células de distintos órganos y tejidos como corazón, riñones, cerebro, piel, ojos..., pudiendo producir un mal funcionamiento de estos órganos y aparición de las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad. La EF se agrupa dentro de las llamadas enfermedades raras (aquellas que afectan a un pequeño porcentaje de la población), siendo su prevalencia en torno a 1,5 casos por cada 100.000 personas, con un importante número de pacientes sin diagnosticar.

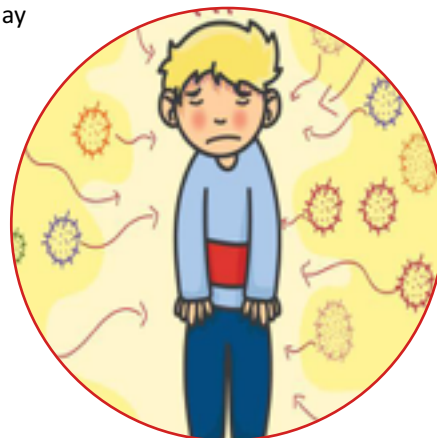


DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

¿Cuáles son los síntomas de la EF?

La EF es muy variable en la forma en que se manifiesta clínicamente. Así, hay personas que pueden tener síntomas leves que aparecen según avanza su vida, o bien comenzar a edad temprana con síntomas graves. Por otra parte la EF puede dar un gran cantidad de síntomas y signos que puede aparecer aisladamente o combinados. Por ello se clasifica su forma de presentación en FORMA CLASICA y FORMA TARDIA o DE ORGANO.

La forma clásica de presentación, suele aparecer en edades más jóvenes y se presenta con síntomas de muchos órganos, y la forma tardía, suele aparecer a la edad de adulto joven y afectar a uno o pocos órganos.



Los síntomas considerados más típicos que pueden aparecer desde la infancia son:

- Dolor: dolor crónico caracterizado por quemazón y hormigueo en palmas de las manos y plantas de los pies (llamado acroparestesias), y crisis episódicas ocasionales caracterizadas por un dolor agudo con sensación de ardor.
- Alteraciones en la sudoración: disminución (hipohidrosis) o ausencia de la sudoración (anhidrosis) con poca tolerancia al calor.
- Puntos rojos en la piel: puntos de color rojo granate o negro-azulado llamados angioqueratomas. Se distribuyen frecuentemente entre el ombligo y las rodillas (distribución de pantalón corto).
- Cambios en la córnea: opacidad de la córnea que consiste en líneas finas con un patrón radiado (similar a los radios de una rueda de bicicleta), que se llama córnea verticilata y no se aprecia a simple vista. Este tipo de opacidad no afecta la visión.

Otros síntomas más inespecíficos incluyen: cansancio fácil o intolerancia al ejercicio, dolor abdominal cólico y diarrea, pérdida de audición y ruidos en los oídos (acúfenos) y mareos o dolores de cabeza. Además, el vivir con dolor y otros síntomas físicos (en ocasiones sin un diagnóstico) puede producir problemas psicológicos y de adaptación: pueden sentir estrés, temores, depresión, desolación, o culpabilidad de transmitir la enfermedad. Los familiares pueden resultar igualmente afectados. A medida que pasan los años pueden afectarse otros órganos y aparecer complicaciones graves que pueden llegar a comprometer la vida:

- Enfermedad renal: proteinuria (pérdidas de proteínas por la orina) y desarrollo de insuficiencia renal.
- Enfermedad Cardíaca: engrosamiento progresivo del músculo cardíaco con evolución a insuficiencia cardíaca y riesgo de arritmias graves.
- Enfermedad Cerebral: Ictus isquémicos (infartos) cerebrales



¿Cuándo debe sospecharse la EF?

Teniendo en cuenta la gran variabilidad en la forma de presentarse la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, es fundamental mantener un elevado nivel de sospecha que evite el habitual retraso diagnóstico, así como el frecuente deambular de los paciente por diversos especialistas.

Para este fin, la GPC propone las siguientes recomendaciones:

- Se **recomienda** realizar pruebas para confirmar el diagnóstico de EF ante la asociación, sobre todo en edades tempranas, de síntomas considerados como típicos: dolor tipo quemazón, intolerancia al frío/calor, alteraciones en la sudoración, puntos rojizos (angioqueratomas) y alteraciones corneales (cornea verticillata).
- Se **recomienda** realizar pruebas para confirmar el diagnóstico de EF en pacientes jóvenes con alteraciones cardiacas (en especial crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo) o insuficiencia renal o albuminuria (pérdida de proteínas por la orina) que no puedan ser explicados por otra causa (como la diabetes o hipertensión), sobre todo si aparecen conjuntamente.



¿Qué pasos se siguen en el diagnóstico de la EF?

En el diagnóstico de EF podemos considerar varias etapas:

- una adecuada sospecha clínica con la identificación precoz de los distintos síntomas y signos que evite el retraso diagnóstico en los pacientes.
- cuantificación del déficit enzimático (actividad enzimática de alfa-galactosidasa A). La demostración de una deficiencia de alfa-galactosidasa A es la prueba diagnóstica más útil en los varones que tienen unos niveles muy bajos de enzima. Las mujeres pueden tener niveles de enzima casi normales por lo que en ellas su utilidad es menor.
- demostración de acúmulo de metabolitos (Gb 3) mediante biopsia de tejido afecto (biopsia de piel, riñón, cardíaca) o mediante la determinación de estos metabolitos en sangre u orina.
- estudio genético: estudio de mutaciones o variantes patológicas en el gen GLA.
- evaluación de los distintos órganos afectados por la enfermedad con importantes implicaciones sobre el pronóstico.



¿Qué pruebas deben hacerse para confirmar el diagnóstico la EF?

Cuando se sospecha una EF por la presencia de datos clínicos sugestivo (o por la presencia de un miembro de la familia con EF), debe confirmarse el diagnóstico mediante la realización de pruebas enzimáticas y genéticas.

- Se **recomienda** medición de la actividad enzimática de alfa galactosidasa A en hombres y mujeres. Se considera que la prueba es positiva si la actividad es menor del 30 % del valor de referencia en las personas sin enfermedad. Una actividad de la enzima inferior al 5 % es virtualmente diagnóstica de EF. Tras la determinación de la actividad enzimática el siguiente paso es identificar la mutación o variante causante en el gen GLA.
- Las mujeres pueden tener la EF con una actividad enzimática poco disminuida. Por ello no se debe descartar EF aunque la actividad enzimática de alfa galactosidasa A sea normal. Se **recomienda** en todos las mujeres en que haya una sospecha fundamentada hacer un estudio genético para identificar si hay una mutación causante de EF en el gen GLA.
- Por la ausencia de actividad de la enzima al producirse la acumulación de los glicolípidos en los tejidos, puede ayudar su medición en el diagnóstico de la enfermedad. Por ello, se **sugiere** la determinación de los niveles en sangre de Liso-Gb3 para el diagnóstico o grado de gravedad de EF tanto en hombres como mujeres.



El estudio histológico (biopsia) permite identificar los depósitos de Gb3 en los órganos afectados. Excepto cuando se realiza en piel es una prueba invasiva (biopsia renal o cardíaca) no exenta de riesgo de complicaciones y por otra parte, en muchas ocasiones no es necesaria para confirmar el diagnóstico. Por ello:

- Solamente se **sugiere** realizar biopsia de órgano afecto, en los casos en que el diagnóstico no está claro tras el estudio enzimático y genético, y se mantiene la sospecha de la enfermedad.

¿Qué pruebas deben hacerse para diagnosticar la afectación de órganos por la EF?

Es imprescindible conocer la carga de enfermedad en cada caso de EF para plantear un adecuado abordaje de cada problema. La enfermedad puede afectar a múltiples órganos y sistemas, por lo que aunque el paciente se presente con un único síntoma hay que evaluar si otros órganos están afectados, en especial aquellos que pueden condicionar su pronóstico vital:



- Cardíaco: la prueba inicial debe ser un ecocardiograma, si bien su normalidad no excluye afectación cardíaca por lo que **se recomienda** realizar una Resonancia Cardíaca para evaluar la afectación cardíaca, aunque la ecocardiografía sea normal.
- Renal: se **recomienda** control y seguimiento de la función renal. Debe controlarse periódicamente la proteinuria (medición de la eliminación de albúmina o proteínas por la orina), y el filtrado glomerular (se realiza fácilmente a partir de la determinación de creatinina en sangre).
- Neurológico: **se recomienda** realizar un estudio de neuroimagen, preferiblemente una Resonancia Craneal para identificar lesiones.

Diagnóstico de la enfermedad de Fabry ¿Cómo se hereda la EF?

La EF se hereda ligada al cromosoma X (el gen defectuoso se localiza en el cromosoma X). Los hombres tienen un cromosoma X que heredan de su madre y un cromosoma Y heredado de su padre. Las mujeres tienen dos cromosomas X, uno de cada progenitor. Por ello un hombre afectado de EF transmitirá el gen de la EF a sus hijas pero no a sus hijos (a los que aporta el Y). Una mujer con EF tiene una probabilidad del 50 % transmitir el gen a cada uno de sus hijos o hijas.

Las variantes o mutaciones del gen GLA defectuosas no siempre son patogénicas, es decir que no siempre ocasionan la EF, ya que pueden no alterar suficientemente la enzima Alfa Galactosidasa, como para que el organismo sufra el defecto.

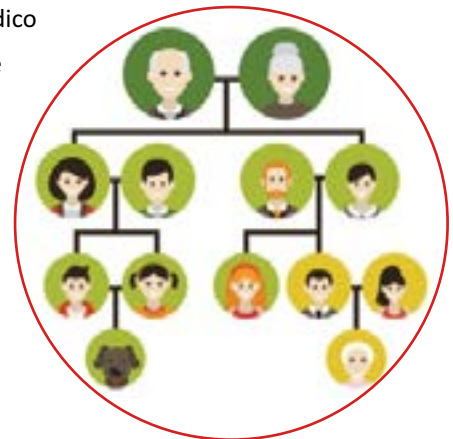
Además hay que diferenciar entre la probabilidad de transmitir el gen defectuoso y la probabilidad de transmitir la enfermedad a los hijos. Así, cuando un padre transmite el gen con la mutación, cada una de sus hijas será heterocigótica (es decir, tienen el gen GLA sólo en uno de los dos cromosomas X). El azar determina que se inactive uno de los dos cromosomas X. En función de esta inactivación muchas mujeres pueden estar durante toda su vida asintomáticas, mientras que en otras puede manifestarse la enfermedad igual que en el varón. Los hijos varones de una mujer afectada de EF que reciben el gen defectuoso son hemicígotos para ese gen, por lo que tienen la predisposición genética de desarrollar la enfermedad, que puede o no manifestarse a lo largo de su vida. Habiendo hijos varones que no reciban el gen defectuoso de su madre.



¿Es aconsejable realizar un estudio genético familiar cuando se detecta un caso de EF?

A partir del diagnóstico en un paciente de EF, es posible identificar a otros enfermos en su familia. A la hora de plantearse el estudio genético hay que tener en cuenta que no hay una correlación entre el genotipo (la mutación genética) y el fenotipo (la expresión física de esa alteración genética). Por ello no podemos predecir si aquella persona a la que se detecta una alteración en el Gen GLA va a tener problemas de salud derivados de dicha alteración a lo largo de su vida, por lo comentado de que no todas las variantes genéticas terminan produciendo la enfermedad.

- Teniendo en cuenta estas limitaciones se **recomienda** que el médico ofrezca a los familiares de un caso nuevo de EF la opción de someterse a pruebas de detección para identificar otros miembros de la familia afectados de EF. El estudio debiera hacerse al menos a los progenitores, hermanos y descendientes de cada paciente identificado. La decisión de hacer estudios genéticos para detectar a familiares asintomáticos es completamente personal. Igualmente debe ser una decisión personal la posibilidad de efectuar un diagnóstico prenatal



TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

¿Cómo se trata la EF?

Desde el año 2001 se dispone de tratamiento de reposición enzimática (TRE) que reponen la enzima deficitaria en el organismo. Actualmente hay dos tipos de TRE de administración intravenosa: agalsidasa beta (Fabrazyme®) y agalsidasa alfa (Replagal®) que varían en dosis y pauta de administración.

Desde 2018 se ha introducido otra medicación de administración oral, las llamadas chaperonas porque no reponen la enzima, sino que ayudan a mejorar el funcionamiento de la enzima defectuosa que tengan algunos pacientes. Es el Migalastat (Galafold®), que sólo es útil en algunos pacientes susceptibles, siendo menor la experiencia de su uso que con la TRE.



Además del tratamiento de fondo, un aspecto fundamental es el tratamiento sintomático con un control del dolor y de otros síntomas que menoscaban la calidad de vida (sudor, parestesias, mareos, diarrea, pérdida de audición), así como el manejo médico de las distintas complicaciones por la afectación de cada órgano.

Un tercer pilar son todas aquellas medidas no farmacológicas para un adecuado abordaje de los aspectos sociales de la enfermedad.

RECOMENDACIONES SOBRE TRE

¿Es útil la TRE para mejorar la afectación orgánica, la calidad de vida y la supervivencia?

Disponemos de información proveniente de numerosos estudios clínicos, si bien la cantidad no va siempre acompañada de una suficiente calidad de los mismos, de modo que hay importantes limitaciones para poder sacar conclusiones fiables. La TRE no ha demostrado disminuir la mortalidad aunque hay que tener en cuenta la corta duración de los estudios ante una enfermedad crónica de muchos años de evolución. La TRE sí parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida relacionada con la salud, e igualmente parece mejorar síntomas como la diarrea o el dolor. En lo referente a afectación de órganos vitales (renal, cardíaca y cerebral), del conjunto de toda la información disponible se desprende que la respuesta a la TRE es variable entre subgrupos de pacientes, sugiriéndose que la agalsidasa puede enlentecer la progresión de la EF, con mejoría en las lesiones y funcionalidad en los órganos afectados. Las principales recomendaciones de la GPC sobre las indicaciones de TRE son:

- Se **recomienda** inicio de la TRE en pacientes con enfermedad de Fabry con afectación renal o afectación cardíaca



- Se **sugiere** en los pacientes con enfermedad de Fabry la TRE para disminuir las complicaciones cerebrovasculares y el dolor.
- Se **sugiere** el uso de TRE en pacientes con sintomatología digestiva de la enfermedad de Fabry que interfiera de modo relevante en su vida diaria.
- Se **sugiere** que la TRE puede mejorar la enfermedad de Fabry con pérdidas auditivas neurosensoriales leves o moderadas.

¿Cuál de las dos presentaciones de TRE es más eficaz?

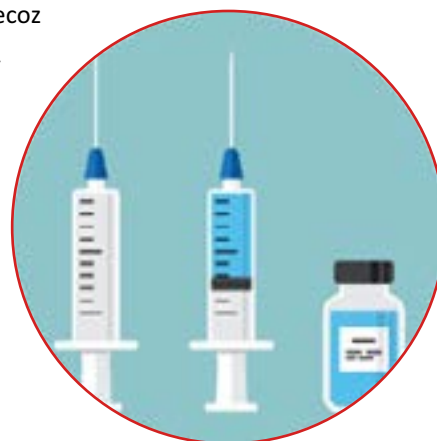
La comparación directa entre Agalsidasa A frente a Agalsidasa B a las dosis recomendadas (Agal A 0,2 mg/kg/2semanas y Agal B 1mg/kg/2semanas) es escasa sin que se aprecien diferencias significativas en su efectividad, aunque parece haber más efecto sobre los problemas cardíacos con la dosis mayor. La información que se dispone es a partir de comparaciones indirectas entre pacientes tratados con uno u otro tipo de Agalsidasa, si bien, estos resultados no permiten sacar conclusiones definitivas de momento al venir de distintos pacientes en distintos estudios.

- En pacientes con enfermedad de Fabry se **sugiere** que no hay información suficiente para determinar si existen diferencias de eficacia entre el tratamiento con Agalsidasa α o con Agalsidasa β .

¿Cuál es el mejor momento para comenzar la TRE?

A partir del análisis de datos de distintos estudios, se confirma que el inicio precoz de la terapia en el fenotipo clásico de la enfermedad (pacientes con síntomas típicos y debut en edad temprana) retrasa la aparición de lesiones en órganos. Por otra parte una vez que ya está establecido el daño orgánico (cerebro, corazón, riñón) avanzado el margen de beneficio de la terapia es menor.

- Se **recomienda** comenzar la TRE ante los primeros síntomas de enfermedad de Fabry o signos de afectación orgánica (como proteinuria en un estudio de orina o hipertrofia cardíaca en un ecocardiograma).



¿Cuáles son los motivos para suspender o no iniciar TRE?

La bibliografía sobre cuando se debe retirar un tratamiento de TRE se basa en documentos de consenso realizados por expertos. Tanto esta decisión como la de no comenzar con TRE debe ser individualizada, y es uno de los aspectos en que más deben considerarse los valores y preferencias de cada paciente. De modo general la GPC establece:

- Se **recomienda** suspender o no iniciar la TRE en los siguientes casos:



- Por dificultades de administración o incumplimiento (fallo en más del 50% de las infusiones)
- Las reacciones persistentes o la reacción grave a la infusión que no responden a medidas de prevención para evitarlas.
- Etapa final de enfermedad de Fabry: cardíaca o renal sin opción de trasplante, o neurológica o con otras enfermedades que supongan una corta expectativa de vida.

¿Se puede administrar TRE en embarazadas?

Apenas hay estudios sobre este tema, existiendo sólo descripciones de casos de embarazadas con TRE que han llevado su gestación a término y sin complicaciones para la madre ni el feto. Por ello parece razonable mantener la TRE si la suspensión de la misma puede suponer riesgo de complicaciones

- Se **sugiere** mantener la TRE en mujeres embarazadas que ya estén en tratamiento.



RECOMENDACIONES SOBRE CHAPERONAS

¿El tratamiento con Migalastat es efectivo en la EF?

El Migalastat, estabiliza la enzima alfa-galactosidasa que el paciente tuviera y aumenta su concentración en la célula del paciente con EF. Por su mecanismo de acción no son efectivas en todos los casos de EF. Ello dependerá del tipo de mutación individual, las mutaciones susceptibles a la actuación de las chaperonas se encuentran en el 35 % de los pacientes. Una ventaja respecto a la TRE es que se administra por vía oral. Hay todavía pocos estudios que evalúen la eficacia de Migalastat, por lo que las recomendaciones de la GPC son:



- Se **sugiere** utilizar Migalastat en pacientes que tengan alguna de las variantes genéticas susceptibles. Puede ser una alternativa en pacientes que no deseen utilizar la TRE o que ésta resulte ineficaz (lo que puede ocurrir cuando se desarrollan anticuerpos contra la enzima administrada que bloquean su acción).
- Se **recomienda** no usar la chaperona Migalastat en terapia combinada con TRE.

RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES

¿Qué tratamientos son útiles para mejorar los síntomas y la calidad de vida o para prevenir las complicaciones orgánicas de la enfermedad de Fabry?

El tratamiento de las complicaciones que aparecen por la afectación de los distintos órganos debido a la EF no difiere del tratamiento estándar que se da cuando el daño es debido a cualquier otra causa. Así, la insuficiencia cardíaca debida a EF se trata igual que si es causada por hipertensión o por un infarto. Algunos síntomas más específicos requieren de tratamientos más individualizados. La GPC establece también recomendaciones sobre el uso de terapias de la llamada medicinas alternativas:

- Se **recomienda** tratar las distintas manifestaciones cardíacas, renales y neurológicas de la enfermedad de Fabry siguiendo los estándares actuales de buena práctica. Al igual que en la población general se **recomienda** un correcto control de los factores de riesgo cardiovascular y las medidas de prevención secundaria establecidas (tras sufrir un ictus cerebral).
- En el tratamiento del dolor crónico de los pacientes con enfermedad de Fabry se **sugiere** utilizar como fármacos de primera línea: carbamazepina, gabapentina, fenitoína, pregabalina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina (duloxetina o venlafaxina), ajustando la dosis según tolerancia y control del dolor.



- En el tratamiento de las crisis de dolor en los pacientes con enfermedad de Fabry se **sugiere** utilizar tramadol, morfina, oxycodona, ibuprofeno, diclofenaco o lidocaína.
- Se **sugiere** que el tratamiento local con láser puede ser útil para los angioqueratomas en la piel de la enfermedad de Fabry.
- Se **recomienda** no utilizar terapias de medicina alternativa como tratamiento de la enfermedad de Fabry.

RECOMENDACIONES SOBRE OTRAS MEDIDAS EN EL MANEJO DE LA EF

¿Qué medidas tienen en cuenta las preferencias asistenciales de los pacientes con enfermedad de Fabry?

La enfermedad de Fabry es una enfermedad crónica que puede suponer una merma importante en calidad de vida y limitación socio-laboral. Por ello, además del tratamiento farmacológico deben abordarse otros aspectos. Las implicaciones de la enfermedad son múltiples por lo que consideramos que las asociaciones de pacientes son una valiosa fuente de información. Pueden aconsejar sobre temas tales como solicitud de discapacidad, adaptaciones para la vida laboral, consejos sobre estilos de vida, sobre como comunicar la enfermedad a amigos o en el trabajo, apoyo escolar, entre otras. La Guía trata sobre alguna de estas situaciones y aporta las siguientes recomendaciones:



- Se **recomienda** valorar con los pacientes las preferencias de modalidad de tratamiento (TRE o la chaperona Migalastat).
- Se **recomienda** ofertar, si está disponible, la opción de TRE domiciliaria. Con tratamiento domiciliario a largo plazo se consigue la misma eficacia que en ámbito sanitario y no presenta problemas de seguridad, siendo preferido por los pacientes.
- Se **recomienda** cuando se realiza TRE, adaptar la pauta de administración para facilitar la actividad del paciente.
- Se **recomienda** aportar información sobre asociaciones de pacientes y facilitar guías para pacientes.

¿Cómo se puede evaluar la carga de enfermedad y tiempo de cuidados en paciente con enfermedad de Fabry?

- En los pacientes con enfermedad de Fabry se **recomienda** valorar con los pacientes y su entorno familiar la carga de enfermedad que soportan.
- Se **recomienda** evaluar el impacto de sus síntomas sobre su rendimiento escolar, situación laboral, sensación de salud física y emocional y su repercusión en vida social y laboral.
- Se **recomienda** realizar a los pacientes, al confirmarse el diagnóstico, una evaluación estructurada de su calidad de vida y gravedad: Se deben usar escalas validadas para disponer de criterios objetivos de la evolución en la repercusión en la vida cotidiana de los pacientes.



¿Qué medidas pueden mejorar en los adolescentes los problemas de rendimiento escolar debidos a la EF?

- En pacientes con enfermedad de Fabry se **sugiere** que el tratamiento de sustitución enzimática puede mejorar el absentismo escolar.
- En adolescentes con enfermedad de Fabry se **recomienda** realizar estudios de audiometría para identificar problemas de audición que pudieran afectar a su desarrollo escolar.

