

## ENFERMEDAD DE FABRY EN ARGENTINA: REVISIÓN NARRATIVA Y RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

JUAN POLITEI<sup>1</sup>, NORBERTO ANTONGIOVANNI<sup>2</sup>, GUSTAVO CABRERA<sup>3</sup>, SILVIA DI PIETRANTONIO<sup>4</sup>,  
ALEJANDRO FAINBOIM<sup>5</sup>, ADRIÁN FERNÁNDEZ<sup>6</sup>, FERNANDO GÓMEZ PIZARRO<sup>2</sup>, NORBERTO GUELBERT<sup>7</sup>,  
SEBASTIÁN JAURRETCHÉ<sup>8</sup>, ENRIQUE MONJES<sup>9</sup>, JUAN MURARO<sup>10</sup>, ÉRIKA NIETO<sup>11</sup>, FERNANDO PERRETTA<sup>12</sup>,  
MARCELA PEREYRA<sup>13</sup>, PAULA ROZENFELD<sup>14</sup>, HERNÁN TRIMARCHI<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Fundación SPINE, Buenos Aires, <sup>2</sup>Centro de Infusiones y Estudio de las Enfermedades Lisosomales, Instituto de Nefrología Pergamino, Buenos Aires, <sup>3</sup>Departamento de Cardiología, Instituto Santa María de la Salud, San Isidro, Buenos Aires, <sup>4</sup>Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital El Cruce, Buenos Aires, <sup>5</sup>Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, <sup>6</sup>Coordinador del Grupo de Trabajo en Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires

<sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, <sup>8</sup>Uro-Onco-Nefrología y Trasplante, Sanatorio Parque de Rosario, Rosario, Santa Fe, <sup>9</sup>Unidad de Electrofisiología, Hospital San Martín de La Plata, La Plata,

<sup>10</sup>Servicio de Cardiología, Centro Modelo Cardiovascular, La Rioja, <sup>11</sup>Coordinación de Nefrología del Ministerio de Salud de La Rioja, Centro Médico Integral Las Flores, La Rioja, <sup>12</sup>Instituto de Nefrología, NEFRA Medical Care Escobar, Buenos Aires, <sup>13</sup>Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Notti, Mendoza, <sup>14</sup>Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), UNLP, CONICET, asociado CIC PBA, Facultad de Ciencias Exactas, La Plata, Buenos Aires,

<sup>15</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Juan Politei, Fundación SPINE, Laprida 2080, 1425 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** politeij@gmail.com

**Recibido:** 26-IV-2026

**Aceptado:** 5-X-2026

### Resumen

La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, como resultado de variantes patogénicas en el gen *GLA* y la consiguiente deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A. Su presentación puede describirse asociada a un fenotipo “clásico” temprano y un fenotipo “tardío” con compromiso cardíaco o renal. En la última década se han producido avances relevantes en el diagnóstico y tratamiento, así como en la definición de estrategias de monitoreo de los pacientes. Este artículo presenta los resultados de una revisión narrativa estructurada de la literatura y recomendaciones prácticas elaboradas mediante consenso de un panel de expertos, adaptadas al contexto argentino, para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con enfermedad de Fabry de todas las edades.

**Palabras clave:** enfermedad de Fabry, diagnóstico de la enfermedad de Fabry, tratamiento de la enfermedad de Fabry, terapia de reemplazo enzimático, chaperonas farmacológicas, monitoreo de la enfermedad de Fabry.

### Abstract

*Fabry disease in Argentina: A narrative review and practical recommendations*

Fabry disease is an X-linked lysosomal disorder caused by pathogenic variants in the *GLA* gene and the resulting deficiency of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. Its presentation may be associated with an early classic phenotype or a late-onset phenotype involving cardiac or renal disease. Over the last decade, significant advances have been made in diagnosis, treatment, and patient monitoring strategies. This article presents the results of a structured narrative review of the literature together with practical recommendations developed through expert-panel consensus and adapted to the Argentine context for the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with Fabry disease across all ages.

**Key words:** Fabry disease, diagnosis of Fabry disease, treatment of Fabry disease, enzyme replacement therapy, pharmacological chaperones, monitoring of Fabry disease

**PUNTOS CLAVE****Conocimiento actual**

- La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal multisistémica, progresiva y de presentación heterogénea. El desarrollo de recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento adaptadas a la realidad de Argentina permite un manejo práctico y realístico, que busca los mejores resultados para los pacientes.

**Contribución del artículo al conocimiento actual**

- Esta revisión y recomendación de expertos informa al lector herramientas útiles para distinguir fenotipos, criterios para el diagnóstico e inicio del tratamiento, una guía para solicitar estudios de seguimiento y cuáles son los parámetros que justifican la continuación o interrupción del tratamiento.

La enfermedad de Fabry (EF; OMIM#301500) es una enfermedad lisosomal poco frecuente, ligada al cromosoma X, causada por variantes patogénicas en el gen *GLA*. La consiguiente deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A) provoca la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado globotriaosilinosilceramida (LisoGb3) en los lisosomas de prácticamente todas las estirpes celulares. Las manifestaciones y complicaciones reportadas no solo afectan la calidad de vida, sino que impactan negativamente en la funcionalidad y sobrevida de los pacientes<sup>1,2</sup>.

Aunque existen distintas guías y recomendaciones consensuadas en Argentina y otros países<sup>3,4</sup>, en la última década se han producido avances relevantes en el diagnóstico y tratamiento, así como en la definición de estrategias de monitoreo de los pacientes. En diciembre de 2025, un grupo de médicos y bioquímicos de Argentina con experiencia en el manejo de pacientes con EF se reunió de forma presencial para analizar y discutir los principales desafíos y controversias en la EF, utilizando como fundamento la literatura internacional reciente como también su propia experiencia clínica. Este artículo tiene como objetivo presentar los resulta-

dos de dicha revisión y ofrecer recomendaciones prácticas adaptadas al contexto de Argentina para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EF para todas las edades. Para facilitar su lectura y aplicación en la práctica clínica, el documento se estructuró en formato de preguntas.

**Métodos**

Se elaboró un documento de recomendaciones prácticas basado en dos componentes complementarios: (1) una revisión narrativa estructurada de la evidencia disponible y (2) un proceso de consenso de expertos argentinos con experiencia en EF. Esta doble naturaleza del trabajo tuvo como objetivo integrar la evidencia publicada con la experiencia clínica del panel y su aplicabilidad al contexto argentino.

**Búsqueda bibliográfica y criterios de elegibilidad**

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) de publicaciones en inglés o español desde enero de 2015 hasta el 30 de noviembre de 2025. La estrategia combinó términos relacionados con el diagnóstico y manejo de la EF, incluyendo: “Fabry disease diagnosis”, “Fabry disease management”, “Fabry disease treatment”, “Fabry disease consensus statement”, “enzyme replacement therapy in Fabry disease” y “pharmacological chaperones in Fabry disease”. Se consideraron ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios observacionales (cohortes prospectivas y retrospectivas) y series de casos que aportaran información relevante sobre diagnóstico, tratamiento o seguimiento de pacientes con EF. Se excluyeron reportes de casos aislados, estudios con poblaciones heterogéneas sin análisis específico para EF y publicaciones sin información aplicable al manejo clínico.

La búsqueda identificó 268 publicaciones. Luego de la evaluación de títulos y resúmenes se excluyeron 209 por duplicación, incumplimiento de los criterios de elegibilidad o irrelevancia clínica. Tras la evaluación a texto completo se incluyeron finalmente 59 publicaciones en la síntesis cualitativa. Adicionalmente, el panel incorporó por consenso 12 publicaciones anteriores al período de búsqueda debido a su rele-

vancia histórica, impacto clínico y vigencia en la práctica actual.

### Selección y revisión de la evidencia

La selección de los estudios fue realizada por dos revisores, quienes evaluaron los registros identificados y su elegibilidad de acuerdo con los criterios definidos. Posteriormente, todos los autores participaron en la revisión e interpretación de la evidencia seleccionada, de acuerdo con su área de experiencia clínica y académica. No se utilizó un formulario estandarizado ni una planilla de extracción de datos predefinida; la información considerada relevante se organizó de acuerdo con las preguntas clínicas incluidas en el documento.

### Síntesis de la evidencia y proceso de consenso

La evidencia fue analizada cualitativamente considerando su relevancia para cada pregunta clínica, la consistencia de los resultados disponibles y su aplicabilidad a la práctica asistencial. Cuando se identificaron resultados discordantes, evidencia limitada o interpretaciones diferentes entre los integrantes del panel, estos aspectos fueron discutidos colectivamente y la interpretación final se estableció por consenso del grupo, sin aplicar una jerarquización formal de la evidencia.

El panel estuvo integrado por especialistas argentinos en bioquímica, pediatría, nefrología, cardiología y neurología con experiencia clínica y académica en EF. Las recomendaciones fueron elaboradas mediante revisión de la evidencia seleccionada, discusión en reuniones virtuales y presenciales e integración de la evidencia científica con la experiencia clínica del panel y la factibilidad de implementación en el sistema sanitario argentino. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión iterativa hasta alcanzar consenso.

Dado el carácter de revisión narrativa estructurada, no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo, metaanálisis ni graduación sistemática de la certeza de la evidencia o de la fuerza de las recomendaciones. Para mejorar la transparencia del reporte se consideraron los dominios propuestos por la escala SANRA para revisiones narrativas, sin utilizarla como instru-

mento de puntuación formal<sup>5</sup>. No se aplicó el sistema GRADE<sup>6</sup>. En consecuencia, las recomendaciones deben interpretarse como recomendaciones prácticas derivadas de una revisión narrativa estructurada complementada por consenso experto, y no como una guía de práctica clínica desarrollada mediante un proceso formal de evaluación y graduación de la evidencia.

### ¿Cómo distinguir los distintos fenotipos de la EF?

La decisión de cuándo iniciar un tratamiento, definir un esquema de seguimiento y establecer un pronóstico está asociada al fenotipo de cada paciente con EF. Actualmente, se han descrito más de mil variantes del gen *GLA*<sup>7</sup>. Si bien hoy se ha reportado una correlación genotipo-fenotipo en la mayoría de las variantes, existen algunas que presentan variabilidad fenotípica y dudas sobre su patogenicidad. Para una correcta distinción del fenotipo, es esencial realizar un análisis multidisciplinario mediante el uso de “seis herramientas” complementarias que incluyen: edad de aparición de los síntomas, edad de aparición de los eventos clínicos severos (ECS) asociados a la EF, actividad enzimática de  $\alpha$ -Gal A residual, valores de LisoGb3 en plasma y/o sangre seca (GSPF), evaluación de variantes genéticas y presencia de afectación endotelial en la biopsia de tejido<sup>8</sup>.

Los pacientes varones con fenotipo clásico presentan síntomas a una edad temprana (edad media de 6 años), en comparación con los 9 años reportados en las niñas<sup>9</sup>. Los síntomas más frecuentes en la infancia son dolor abdominal, diarrea, intolerancia al calor y dolor neuropático en las manos y los pies. Laney y col. informaron que las manifestaciones pueden aparecer durante la primera infancia, con casos tan tempranos como a los 2-3 años<sup>10</sup>. En la forma fenotípica tardía (también conocida como variante cardíaca o renal), no se describen síntomas como dolor neuropático, afectación gastrointestinal (GI), dermatológica y oftalmológica. Ante la presencia de alguno de estos síntomas o signos en pacientes con fenotipo tardío, la presencia de otros diagnósticos diferenciales podría explicar estas manifestaciones (ej. síndrome del intestino irritable, fibromialgia, neuropatía diabética, etc.)<sup>11-13</sup>.

Los ECS se definen como infarto de miocardio, nueva arritmia sintomática que requiere medi-

cación o procedimiento intervencionista, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (AIT), duplicación de la creatinina sérica desde el valor basal, enfermedad renal terminal o muerte<sup>14</sup>. Estos ECS se producen entre 10 y 15 años antes en el fenotipo clásico que en el de aparición tardía<sup>1</sup>.

La cuantificación de la  $\alpha$ -Gal A y la obtención de su porcentual es otra herramienta que permite la distinción fenotípica, esta herramienta se describe en detalle en la próxima sección.

El LisoGb3 aporta información complementaria para la caracterización fenotípica: en términos generales, sus concentraciones son mayores en varones y en fenotipos clásicos que en mujeres y formas tardías<sup>15-18</sup>. La magnitud de esta diferencia y los valores de referencia dependen del método analítico y del laboratorio. Las mediciones en GSPF y plasma muestran una correlación elevada, aunque el plasma puede ofrecer mayor precisión en pacientes con concentraciones bajas<sup>19,20</sup>. Los rangos orientativos por sexo y fenotipo se resumen en la Tabla 1 para evitar duplicar información.

En cuanto al análisis genético molecular, se prevé que algunas variantes tengan una alta probabilidad de causar un fenotipo clásico, dado que se asocian a pérdida de función de la enzima  $\alpha$ -Gal A, como ser: variantes que introducen un codón de terminación prematuro de la síntesis proteica, pequeñas delecciones o inserciones de bases que generan un desplazamiento del marco de lectura, y grandes rearrreglos como delecciones, inserciones o duplicaciones. Por otro lado, las variantes *missense* pueden verse asociadas al fenotipo clásico o tardío; cuando este es el caso se recomienda el uso complementario de las otras «herramientas»<sup>21</sup>.

Finalmente, si bien no se considera en la actualidad un requisito, el depósito intralisosomal de Gb3 a nivel endotelial solo se ha reportado en las biopsias de pacientes con fenotipo clásico, no siendo reportado en las formas tardías de la EF<sup>22</sup>. La Tabla 1 resume el uso de las seis herramientas.

### ¿Cómo llegar al diagnóstico?

Dado que la EF es una enfermedad ligada al cromosoma X, el enfoque diagnóstico difiere según el sexo biológico. En varones, una activi-

dad deficiente de  $\alpha$ -Gal A constituye un hallazgo diagnóstico central y debe interpretarse junto con el análisis molecular del gen GLA y, cuando corresponda, con LisoGb3. En mujeres, la actividad de  $\alpha$ -Gal A puede encontrarse dentro del rango normal y, por lo tanto, la confirmación diagnóstica depende principalmente de la identificación de una variante patogénica o probablemente patogénica en GLA. El LisoGb3 puede aportar información complementaria, pero su sensibilidad es menor en mujeres y en fenotipos tardíos<sup>1,16,21,23,24</sup>.

La medida de  $\alpha$ -Gal A puede realizarse en primer lugar en una muestra en GSPF. Este análisis tiene valor como estudio de tamizaje. Cuando la actividad resulte reducida, se procede a cuantificar la actividad enzimática en leucocitos de sangre periférica, aislados a partir de una muestra de sangre heparinizada. Si la actividad resulta deficiente con respecto al valor de referencia del laboratorio, la EF queda confirmada<sup>1</sup>. Los valores de actividad residual en pacientes con EF, en forma porcentual comparados con el promedio de los individuos controles, son diferentes según su fenotipo: <2-3% en formas clásicas y entre 3 y 20% en variantes tardías, siendo que algunos reportes sugieren que hasta el 30% podría considerarse un rango ligado al fenotipo tardío<sup>25</sup>.

La medida de actividad enzimática en mujeres heterocigotas puede arrojar valores normales o, en alrededor de un tercio de ellas, puede encontrarse reducida. Es por ello que este estudio es inconcluyente y no tiene valor diagnóstico<sup>23,24</sup>. La medición de la concentración de LisoGb3 se puede llevar a cabo en muestras de GSPF o plasma. La cuantificación se realiza mediante espectrometría de masas. En mujeres con fenotipo clásico los valores pueden resultar elevados en un alto porcentaje (>80%) de los casos, mientras que en aquellas con forma tardía suelen ser normales en la mayoría de los casos, como se ha descrito previamente<sup>15,23,24</sup>.

El estudio genético consiste en secuenciar el gen GLA, que puede hacerse mediante secuenciación directa por Sanger de sus 7 exones y regiones intrónicas adyacentes. Otras tecnologías como secuenciación masiva de exoma o genoma pueden también ser utilizadas, y se recomiendan en casos en los que la detección de varian-

**Tabla 1** | Herramientas complementarias para la caracterización fenotípica de la enfermedad de Fabry

|                                                                   | Fenotipo clásico                                                                                                                                                                                                                                                  | Fenotipo tardío (de inicio en adultos)                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad de inicio de síntomas*                                       | Niños: 6 años<br>Niñas: 9 años                                                                                                                                                                                                                                    | No se describen síntomas durante la infancia                                                   |
| Edad de inicio de eventos cardíacos, renales o cerebrovasculares* | Hombres: 30 años<br>Mujeres: 40 años                                                                                                                                                                                                                              | Hombres: 50 años<br>Mujeres: 60-70 años                                                        |
| Porcentaje de actividad de $\alpha$ -Gal A                        | <3%                                                                                                                                                                                                                                                               | 3 a 20%#                                                                                       |
| Concentración plasmática de LisoGb3 (nmol/L) <sup>\$</sup>        | Hombres: 45-150<br>Mujeres: 1.5-41.5                                                                                                                                                                                                                              | Hombres: 1.3-35.7<br>Mujeres: 0.5-2.0                                                          |
| Tipo de variantes genéticas                                       | Variantes que introducen un codón de terminación de la síntesis proteica prematura (nonsense); pequeñas deleciones o inserciones de bases que generan un desplazamiento del marco de lectura; y grandes rearrreglos como deleciones, inserciones o duplicaciones. | Variantes missense pueden verse asociadas al fenotipo clásico o tardío o aún a formas benignas |
| Depósito de Gb3 vascular                                          | Siempre descriptas en endotelio y células del músculo liso vascular.                                                                                                                                                                                              | Solo se describen en células del músculo liso vascular. Nunca en endotelio                     |

*LisoGb3: globotriaosilesfingosina; Gb3: globotriaosilceramida*

\*valores expresados como edad media, #algunos reportes consideran como rango máximo 30%, \$estos valores y unidades de medida pueden variar según laboratorio.

tes por secuenciación de Sanger resulte negativa y persista la sospecha diagnóstica<sup>1</sup>.

Una vez que se cuenta con la secuencia de cada uno de los exones del paciente, se compara con la secuencia del genoma de referencia. Si se detecta una variante, esta debe ser analizada e interpretada mediante las reglas de ACMG<sup>26</sup>. Las variantes clasificadas como patogénicas son aquellas de relevancia clínica que explican el diagnóstico de EF. Existen variantes benignas y de significado incierto que no pueden ni deben adjudicarse como causantes de EF, al menos hasta la fecha de la confección de este manuscrito<sup>16,21</sup>.

#### ¿Cuál es el rol del biomarcador LisoGb3?

El LisoGb3 constituye un biomarcador integral en la EF, con utilidad diagnóstica, pronóstica

y en la monitorización de la respuesta terapéutica. La utilidad diagnóstica de este biomarcador ha sido desarrollada en detalle en secciones anteriores. La evidencia actual indica que los niveles elevados de LisoGb3 se asocian con un peor pronóstico y con mayor probabilidad de desarrollar eventos clínicos graves característicos de la EF. En este sentido, van der Veen y col. demostraron que el LisoGb3 constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones de la sustancia blanca cerebral, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y nefropatía proteinúrica. Asimismo, los autores observaron que la gravedad de la enfermedad se correlaciona con la exposición acumulada al LisoGb3 plasmático<sup>27</sup>. De manera concordante, un estudio reciente con un seguimiento medio de 68 meses en hombres y mujeres con fenotipos clásicos y de inicio tar-

dío concluyó que el LisoGb3 se asocia de forma significativa con la aparición de eventos clínicos mayores. En dicho estudio, tanto los niveles plasmáticos de LisoGb3 como la exposición acumulada al biomarcador antes del inicio del tratamiento se asociaron con resultados clínicos adversos<sup>28</sup>.

En el ámbito pediátrico, un consenso de recomendaciones para el manejo de pacientes con EF sugirió que los niños con fenotipo “clásico”, aun en ausencia de manifestaciones clínicas, podrían beneficiarse de un inicio más temprano del tratamiento, basado, entre otros criterios, en la presencia de niveles plasmáticos de LisoGb3  $>20$  nmol/L<sup>29</sup>. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha demostrado reducir los niveles de LisoGb3, y su inicio en etapas más tempranas de la vida se asocia con una mejor respuesta bioquímica<sup>30</sup>. En este contexto, Kritzer et al. describieron pacientes varones con fenotipo clásico que iniciaron TRE a los tres y cinco años, respectivamente, y que presentaron una normalización sostenida de los biomarcadores dentro del primer año de tratamiento<sup>31</sup>. Estos hallazgos resultan particularmente relevantes, dado que la evidencia disponible indica que el inicio del tratamiento después de la segunda década de la vida no se ha asociado, hasta el momento, con la normalización de los niveles plasmáticos de LisoGb3<sup>32</sup>.

En relación con la monitorización de la respuesta terapéutica, el consenso europeo sobre metas terapéuticas en la EF estableció que el objetivo es reducir los niveles plasmáticos de LisoGb3 tanto como sea posible<sup>33</sup>. En varones con fenotipo clásico tratados con TRE, una reducción bioquímica menor a la esperada puede motivar la evaluación de adherencia, dosis, progresión orgánica y anticuerpos anti-fármaco; estos últimos, en particular cuando poseen capacidad neutralizante, pueden reducir la actividad biológica de la enzima administrada. La interpretación debe realizarse en conjunto con la evolución clínica y orgánica. En pacientes tratados con migalastat, la utilidad de LisoGb3 para monitorizar la respuesta es más controvertida, especialmente en mujeres y fenotipos tardíos con valores basales bajos<sup>34,35</sup>.

Finalmente, una publicación reciente concluyó que la agalsidasa beta, administrada a la dosis autorizada, es significativamente más eficaz que la agalsidasa alfa para reducir los ni-

veles plasmáticos de LisoGb3 en pacientes con EF<sup>36</sup>.

### ¿Cuándo iniciar un tratamiento específico?

Los criterios para iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos requieren inicialmente una correcta caracterización fenotípica, ya que hasta la fecha no hay evidencia que justifique iniciar tratamiento en pacientes pediátricos con un fenotipo de aparición tardía. En 2016, las directrices de manejo y tratamiento para pacientes pediátricos en Estados Unidos recomendaron considerar el inicio del tratamiento en pacientes con síntomas relacionados a la EF, independientemente de la edad o el sexo. En pacientes pediátricos asintomáticos, se debe considerar el inicio de la TRE alrededor de los 8-10 años de edad en niños con EF clásica<sup>37</sup>. La Tabla 2 resume los criterios de inicio de tratamiento en pediatría.

En varones adultos con fenotipo clásico, las recomendaciones internacionales disponibles apoyan considerar el inicio de tratamiento específico, independientemente de la edad de presentación de la enfermedad<sup>4</sup>. La prescripción de migalastat está restringida a pacientes con variantes “respondedoras” (o amenables)<sup>38</sup> y una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $>30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Las mujeres con EF clásica pueden clasificarse en sintomáticas y asintomáticas. Sobre la base de las recomendaciones disponibles y del consenso del panel, en las pacientes sintomáticas se considera apropiado iniciar tratamiento específico ante manifestaciones atribuibles a la EF, como dolor neuropático, compromiso GI, proteinuria/albuminuria, manifestaciones cardíacas o accidente cerebro-vascular/AIT. En mujeres asintomáticas, puede considerarse el tratamiento cuando exista evidencia de daño orgánico en análisis de laboratorio, estudios histológicos o de imagen. En hombres y mujeres adultos con fenotipo tardío, el panel considera razonable iniciar tratamiento cuando exista evidencia de compromiso orgánico activo atribuible a EF, tras excluir causas alternativas. En caso de biopsia renal, hallazgos como borramiento de los pies podocitarios, glomeruloesclerosis o inclusiones moderadas/graves de Gb3 pueden contribuir a documentar daño celular activo, siempre en el contexto clínico correspondiente y luego de excluir diagnósticos diferenciales<sup>4</sup>. La Tabla 3 resume los criterios de inicio de tratamiento en adultos.

**Tabla 2** | Criterios prácticos para considerar el inicio de tratamiento específico en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry

| Indicaciones de tratamiento en pediatría               |                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotipo clásico en niños y niñas con síntomas típicos | Iniciar tratamiento sin distinción de edad ni género                                                                                                                                                            |
| Fenotipo clásico niños asintomáticos                   | Iniciar tratamiento entre 8-10 años                                                                                                                                                                             |
| Fenotipo clásico niñas asintomáticas                   | El tratamiento puede diferirse hasta se presenten signos o síntomas característicos tempranos de la enfermedad o se demuestre daño tisular activo en el laboratorio, la biopsia renal o imágenes cardiológicas. |
| Fenotipo tardío: niños y niñas                         | No hay consenso sobre iniciar tratamiento en formas tardías en ausencia de manifestaciones clínicas o ausencia de daño tisular activo en las imágenes, laboratorio o biopsia renal.                             |

**Tabla 3** | Criterios prácticos para considerar el inicio de tratamiento específico en pacientes adultos con enfermedad de Fabry

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotipo clásico   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hombre adulto      | Iniciar tratamiento al momento del diagnóstico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Mujer sintomática  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor neuropático o crisis dolorosas</li> <li>- Proteinuria/albuminuria no atribuible a otra causa</li> <li>- Evidencia de daño renal (laboratorio, orina o biopsia renal)</li> <li>- Accidente cerebrovascular o AIT</li> <li>- Compromiso cardíaco no atribuible a otra causa</li> <li>- Diarrea recurrente o dolor abdominal postprandial</li> <li>- Intolerancia al ejercicio o hipohidrosis</li> </ul> |
| Mujer asintomática | Iniciar tratamiento ante evidencia de daño orgánico (laboratorio, histología o imágenes) en riñón, corazón o SNC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Fenotipo tardío    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hombre o mujer     | Iniciar tratamiento ante evidencia de daño orgánico (laboratorio, histología o imágenes) en riñón, corazón o SNC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

AIT: accidente isquémico transitorio; SNC: sistema nervioso central

### ¿Cuáles son las terapias disponibles en Argentina y las nuevas terapias de próxima aprobación local?

Al momento de la confección del presente manuscrito se encuentran disponibles para su comercialización en Argentina los siguientes tratamientos: agalsidasa alfa 0.2 mg/kg cada 14 días (Replagal®) por vía intravenosa; agalsidasa beta 1mg/kg cada 14 días (Agalzyme® y Fabrazy-

me®), por vía intravenosa; y migalastat 123 mg en días alternos (Galafold®, Lactorel®, Miglasta®, Relidas®), por vía oral.

La pegunigalsidasa alfa (PRX-102) es una TRE recombinante modificada por pegilación y reticulación, producida en células vegetales de *Nicotiana tabacum* modificadas genéticamente. La dosis aprobada fue de 1 mg/kg cada 14 días inicialmente, siendo que recientemente la po-

sología de 2 mg/kg en una dosis mensual ha sido aprobada<sup>39</sup>. Esta TRE fue autorizada por la European Medicines Agency (EMA) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA)<sup>39</sup>. Se encuentra aprobada en algunos países de Latinoamérica<sup>40</sup> y su disponibilidad local debe interpretarse de acuerdo con la situación regulatoria vigente al momento de la publicación. Las modificaciones recientes de los esquemas autorizados de administración deben verificarse en la información regulatoria actualizada<sup>41</sup>.

La terapia de inhibición de sustrato con venglustat vía oral se encuentra en análisis de resultados, ya que el ensayo de fase III finalizó en diciembre de 2025<sup>42</sup>. Los resultados del estudio de fase II con venglustat en pacientes varones adultos con fenotipo clásico sin tratamiento previo mostraron una regresión de la acumulación de Gb3 en células endoteliales (biopsia de piel) y una reducción de los marcadores Gb3 y LisoGb3 plasmáticos<sup>43</sup>. Otras terapias, como la TRE por vía subcutánea y las terapias génicas, se encuentran bajo protocolos de fase III (NCT06858397).

### ¿Cómo interpretar la capacidad de respuesta a las chaperonas farmacológicas?

La susceptibilidad de una variante al tratamiento con la chaperona farmacológica migalastat (denominada *amenability* en la literatura y en la documentación regulatoria) se determina mediante un ensayo *in vitro* validado que emplea células embrionarias de riñón humano modificadas genéticamente para expresar variantes específicas del gen GLA. Una variante se clasifica como susceptible o “respondedora” cuando, en presencia de migalastat, la actividad de  $\alpha$ -Gal A aumenta al menos 1.2 veces respecto del basal y presenta un incremento absoluto  $\geq 3\%$  en las condiciones definidas por el ensayo<sup>44</sup>. Esta clasificación describe una respuesta bioquímica *in vitro* y no equivale, por sí sola, a eficacia clínica individual.

Hasta el momento, aproximadamente el 30-50% de las variantes han sido clasificadas como respondedoras al tratamiento con migalastat. La mayoría corresponde a variantes *missense*, que conservan una actividad residual enzimática susceptible de estabilización o realce mediante chaperonas farmacológicas<sup>44</sup>. La clasificación actual de las variantes según su amenabilidad

*in vitro* se encuentra disponible en la base de datos pública *Galafold Amenability Table* ([www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com)). Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la respuesta enzimática demostrada *in vitro* no siempre se correlaciona necesariamente con la respuesta *in vivo*<sup>45</sup>. Pacientes con distintas variantes clasificadas como respondedoras pueden presentar una heterogeneidad considerable en la respuesta a la chaperona. Esto puede atribuirse a múltiples factores, entre los que se incluyen el grado de incremento individual de la actividad de  $\alpha$ -Gal A, la gravedad de la enfermedad al inicio de la terapia, la presencia de comorbilidades y el nivel de adherencia al tratamiento<sup>46</sup>.

Con base en los conocimientos actuales, las variantes clasificadas como respondedoras pueden agruparse conceptualmente en cuatro categorías: (a) variantes respondedoras pero no patogénicas, en las cuales no está indicado el tratamiento específico; (b) variantes asociadas a una respuesta clínica favorable, en las que los pacientes se benefician de manera consistente del tratamiento con migalastat; (c) variantes con respuesta clínica limitada o insuficiente (por ejemplo, p.N34S, p.W162G y p.L294S); y (d) un grupo teórico de variantes en las que migalastat podría actuar como un inhibidor con alta afinidad por el sitio activo de la enzima, lo que podría conducir a un aumento del biomarcador plasmático LisoGb3, progresión de enfermedad renal y eventual necesidad de interrupción del tratamiento<sup>47-49</sup>.

### ¿Existe una terapia considerada de primera opción?

Las distintas terapias específicas para la EF cuentan con autorizaciones regulatorias que varían según la región. En el contexto de este documento se consideran las aprobaciones de EMA, FDA y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), junto con la disponibilidad efectiva de cada alternativa en Argentina. La existencia de aprobación regulatoria demuestra una relación beneficio-riesgo favorable para la indicación autorizada, pero no establece por sí sola superioridad comparativa entre tratamientos.

La evidencia procedente de revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de práctica clínica real sugiere diferencias entre las estrategias

de terapia de reemplazo enzimático, aunque la heterogeneidad de los diseños y la escasez de comparaciones directas limitan la certeza de estas estimaciones<sup>50,51</sup>. La revisión sistemática de Jovanovic y col., publicada en 2025 e incluyendo 225 estudios, mostró que agalsidasa alfa y agalsidasa beta se asociaron con estabilización de la función renal y de la estructura cardíaca; también se observaron resultados de estabilidad renal y cardíaca con migalastat y pegunigalsidasa alfa. Los autores señalaron, sin embargo, que la marcada heterogeneidad de los diseños y poblaciones impide establecer conclusiones comparativas firmes entre tratamientos<sup>51</sup>. Estudios experimentales y observacionales han descrito diferencias en la remoción de Gb3 tisular entre formulaciones y dosis de agalsidasa<sup>52-56</sup>. Estos hallazgos deben interpretarse teniendo en cuenta que parte de la evidencia proviene de modelos preclínicos y estudios no aleatorizados.

En estudios que evaluaron la respuesta bioquímica, la dosis de 1 mg/kg de agalsidasa beta se asoció con una mayor reducción de LisoGb3 plasmático en determinadas poblaciones. Sin embargo, las comparaciones entre formulaciones deben interpretarse con cautela debido a diferencias en dosis, características basales de los pacientes, diseños de estudio y presencia de anticuerpos anti-fármaco<sup>36,57-60</sup>.

En relación con síntomas como dolor abdominal, diarrea, dolor neuropático y crisis de dolor, algunas publicaciones han informado diferencias luego de cambios de dosis o de formulación durante el período de desabastecimiento de agalsidasa beta<sup>61,62</sup>. Estudios observacionales de seguimiento también han descrito cambios en la trayectoria del filtrado glomerular y, más recientemente, mejoría de parámetros renales, cardíacos y bioquímicos después del cambio a agalsidasa beta en pacientes seleccionados con respuesta renal insuficiente a tratamientos previos<sup>63,64</sup>. Aunque, debido a su naturaleza observacional y al posible sesgo de selección, estos resultados no permiten establecer por sí solos una superioridad terapéutica definitiva.

Sobre la base de la evidencia disponible y la experiencia de los autores, este panel de expertos considera razonable priorizar la agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg cada 14 días como primera opción en varones con fenotipo clásico.

Para otras poblaciones con EF, la evidencia actual no permite establecer una estrategia de primera elección de manera concluyente<sup>59,65-67</sup>. Cabe destacar que al momento de la confección de este manuscrito, la pegunigalsidasa alfa no se comercializa en Argentina. Dada la dosis aprobada de 1mg/kg, y sus resultados de fase III como terapia “no inferior” a agalsidasa beta, podría ser considerada como también como una opción prioritaria en un futuro cercano.

### **¿Cómo debe realizarse el monitoreo de la respuesta al tratamiento?**

Las guías y consensos internacionales suelen recomendar una serie de estudios e intervalos de tiempo para cada uno de ellos<sup>4</sup>. Es fundamental recordar que estos planes de seguimiento han sido desarrollados principalmente para pacientes con fenotipo clásico, por lo que muchos de estos estudios pueden no ser requeridos en las formas tardías de la EF. Los estudios e intervalos recomendados por fenotipo y edad para el seguimiento pueden verse detallados en la Tabla 4.

### **¿Cuánto tiempo debe tomar una infusión de TRE?**

Los protocolos de infusión de las TRE deben individualizarse según la enzima utilizada, la dosis, el peso, el fenotipo, el sexo y la tolerancia del paciente. Para agalsidasa alfa, la evidencia disponible y la práctica clínica permiten considerar tiempos de infusión cercanos a 40 minutos en pacientes adecuadamente seleccionados<sup>68</sup>. Para agalsidasa beta y pegunigalsidasa alfa, ambas administradas en mayor dosis (1 mg/kg), debe respetarse inicialmente la velocidad indicada en el prospecto (~3 horas inicialmente); siendo que en pacientes con buena tolerancia pueden considerarse esquemas de reducción progresiva del tiempo de infusión hasta 60-90 minutos<sup>69,70</sup>. En mujeres y pacientes con fenotipo tardío, la menor frecuencia esperada de reacciones asociadas a la infusión puede permitir una individualización más temprana del esquema, siempre de acuerdo con la tolerancia clínica.

En pacientes estables y sin reacciones asociadas a la infusión (RAI), la terapia domiciliar ha mostrado mejoras en adherencia y calidad de vida<sup>71,72</sup>. Las infusiones de TRE en poblaciones especiales, el manejo de las RAI y la aparición

**Tabla 4** | Estudios e intervalos sugeridos para el seguimiento de pacientes con enfermedad de Fabry según edad y fenotipo

|                             | Estudios a solicitar                                                                                | Frecuencia                                                                                                                                   | Fenotipo                                             |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| General                     | Signos vitales y examen físico.<br>Recopilación de antecedentes                                     | Al menos anual                                                                                                                               | Clásico y tardío                                     |
| Cardiovascular              | ECG y ecocardiograma con Doppler                                                                    | Adultos: Al menos anual<br>Pediatria: desde los 12 años, control bianual en caso de normalidad                                               | Clásico y tardío                                     |
|                             | Holter de 24/48 h                                                                                   | Adultos: bianual. En pacientes con compromiso moderado/severo anual<br>Pediatria: no recomendado, solo casos puntuales a criterio del médico | Clásico y tardío                                     |
|                             | Relojes inteligentes ( <i>smartwatches</i> ), <i>loop recorder</i> implantable.                     | Adultos: en casos puntuales, cuando hay disponibilidad<br>Pediatria: no recomendado                                                          | Clásico y tardío                                     |
|                             | Resonancia magnética cardiaca (con contraste; T1 <i>mapping</i> y T2)                               | Adultos: al diagnóstico y cada 2 años<br>Pediatria: No se recomienda <16 años.                                                               | Clásico y tardío                                     |
|                             | Estudio provocador de isquemia (SPECT, Eco-Stress).                                                 | Solo en los casos de sospecha de isquemia, según criterio médico                                                                             | Clásico y tardío                                     |
|                             | Péptido Natriurético tipo B, Troponina ultrasensible                                                | Adultos: al momento del diagnóstico y anual<br>Pediatria: no se recomienda                                                                   | Clásico y tardío                                     |
| Renal                       | Índice de filtrado glomerular estimado (fórmula CKD-EPI en adultos y Schwartz en pediatria)         | Adultos: Anual riesgo es bajo, cada 6 meses riesgo es moderado y cada 3 meses riesgo es alto o muy alto<br>Pediatria: cada 2 años            | Clásico y tardío                                     |
|                             | Albuminuria/proteinuria de 24 h o alb/Cr y prot/Cr orina espontánea                                 | Adultos: Anual riesgo es bajo, cada 6 meses riesgo es moderado y cada 3 meses riesgo es alto o muy alto*<br>Pediatria: cada 2 años           | Clásico y tardío                                     |
|                             |                                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                      |
| Cerebrovascular             | RM cerebral (sin contraste)                                                                         | Adultos: al diagnóstico y cada 3 años si no hay sospecha de isquemia<br>Pediatria: no se recomienda <16 años                                 | Clásico y tardío                                     |
|                             | Angio-resonancia de vasos intracraneanos.                                                           | Adultos y niños: solo ante sospecha de isquemia aguda                                                                                        | Clásico y tardío                                     |
|                             | Tomografía de cerebro (sin contraste)                                                               | Solo cuando esta contraindicada la resonancia cerebral                                                                                       | Clásico y tardío                                     |
| Sistema nervioso periférico | Examen por especialista para discernir alteración de la sensibilidad térmica y escalas específicas. | Adultos: al diagnóstico y cada 2 años<br>Pediatria: al diagnóstico y cada 2 años                                                             | Clásico                                              |
| Oído                        | Test de cuantificación sensitivo                                                                    | En casos excepcionales, según criterio médico                                                                                                | Clásico                                              |
|                             | Audiometría y logaudiometría                                                                        | Adultos: al diagnóstico. Luego según criterio médico<br>Pediatria: al diagnóstico. Luego según criterio médico                               | Clásico                                              |
| Biomarcador                 | LisoGb3                                                                                             | Adultos: al diagnóstico, 2 meses luego del inicio de tratamiento                                                                             | Clásico                                              |
|                             |                                                                                                     | Pediatria: Adultos: al diagnóstico, 2 meses luego del inicio de tratamiento y anual                                                          | Tardío: al diagnóstico y luego según criterio médico |

\*Basados en Niveles de Riesgo 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

de anticuerpos se describen en el Material Suplementario.

### **Criterios de interrupción o NO inicio de terapias**

De acuerdo con guías internacionales y recomendaciones nacionales previas, el panel considera que puede ser apropiado no iniciar o interrumpir el tratamiento específico en determinadas situaciones clínicas, entre ellas: deterioro cognitivo severo; insuficiencia renal terminal con contraindicación para trasplante renal asociada a insuficiencia cardíaca grado IV; enfermedad terminal u otra comorbilidad con expectativa de vida  $\leq 1$  año; decisión del paciente o de su familia en el caso de pacientes pediátricos; falta persistente de adherencia; o anafilaxia severa recurrente sin respuesta al tratamiento antialérgico<sup>3,4,73</sup>. Estas decisiones deben individualizarse y considerar el contexto clínico, los objetivos terapéuticos y las preferencias del paciente.

### **Limitaciones**

El presente documento debe interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, se trata de una revisión narrativa estructurada y no de una revisión sistemática. Aunque se realizó una búsqueda bibliográfica definida en MEDLINE, EMBASE y LILACS, con criterios de elegibilidad establecidos, no se efectuó una evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios incluidos ni una graduación sistemática de la certeza de la evidencia.

En segundo lugar, no se utilizó un formulario estandarizado de extracción de datos. La información relevante fue organizada de acuerdo con las preguntas clínicas abordadas (Tabla 5) y posteriormente discutida por el panel de expertos.

En tercer lugar, la evidencia disponible para algunos aspectos del diagnóstico, monitoreo y tratamiento de la EF es limitada y, en determi-

nados escenarios, se sustenta principalmente en estudios observacionales, registros, series de casos, análisis retrospectivos o consenso de expertos. La escasez de comparaciones directas entre algunas alternativas terapéuticas limita la posibilidad de establecer recomendaciones jerarquizadas con un alto grado de certeza.

Asimismo, algunas recomendaciones incorporan, además de la evidencia publicada, la experiencia clínica y el consenso del panel, así como consideraciones relacionadas con la factibilidad y aplicabilidad en el contexto sanitario argentino. Por este motivo, las recomendaciones presentadas no deben interpretarse como recomendaciones graduadas formalmente mediante sistemas como GRADE.

Finalmente, la rápida evolución del conocimiento sobre biomarcadores, nuevas terapias, estrategias de monitoreo y evidencia comparativa en EF implica que algunas de las recomendaciones aquí propuestas deberán ser reevaluadas a medida que se disponga de nueva evidencia.

---

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a los laboratorios Biosidus, Chiesi, Elea y Gador su aporte para la publicación de este manuscrito. Se aclara que los laboratorios no participaron en la preparación, diseño ni revisión del manuscrito, como tampoco ha influido en las recomendaciones realizadas por los autores.

---

**Conflicto de intereses:** Juan Politei ha participado como disertante y recibido honorarios y soporte para gastos en eventos de Amicus Therapeutics, Biosidus, Elea, Gador, Pint Pharma, Sanofi y Takeda. Enrique Monjes ha recibido honorarios por disertaciones para Sanofi. Fernando Perretta ha participado como disertante y recibido honorarios y soporte para gastos en eventos de Amicus Therapeutics, Biosidus, Gador, Pint Pharma GmbH, Sanofi, Takeda y Tuteur. Paula Rozenfeld declara no haber recibido honorarios para este artículo y haber recibido honorarios por disertaciones y/o subsidios para investigación de Amicus Therapeutics, BioMarin, Gador y Takeda. El resto de los autores no tiene conflictos de intereses para declarar.

**Tabla 5** | Estudios y documentos clave que sustentan las principales preguntas clínicas del manuscrito

| Pregunta /eje                  | Estudio | Diseño                            | Aporte principal                                                                                                                                                                                                                        | Limitación relevante                                                                                            |
|--------------------------------|---------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caracterización fenotípica     | Ref. 11 | Cohorte multicéntrica             | Describe diferencias entre fenotipos clásico y tardío                                                                                                                                                                                   | Heterogeneidad clínica y genotípica; diseño observacional                                                       |
| Biomarcador LisoGb3            | Ref. 15 | Estudio clínico observacional     | Relaciona genotipo, fenotipo y gravedad con LisoGb3                                                                                                                                                                                     | Puntos de corte dependientes del método y de la población                                                       |
| Pronóstico                     | Ref. 27 | Cohorte longitudinal              | Estratificación de riesgo mediante exposición a LisoGb3                                                                                                                                                                                 | Asociación pronóstica; no demuestra causalidad                                                                  |
| Pronóstico                     | Ref. 28 | Cohorte longitudinal              | Asocia LisoGb3 con desenlaces clínicos adversos                                                                                                                                                                                         | Población heterogénea; aplicabilidad individual limitada                                                        |
| Pediatría                      | Ref. 29 | Consenso de expertos              | Criterios de diagnóstico, seguimiento e inicio terapéutico pediátrico                                                                                                                                                                   | Recomendaciones de consenso; evidencia pediátrica limitada                                                      |
| Metas terapéuticas             | Ref. 33 | Consenso europeo                  | Define objetivos clínicos y bioquímicos de tratamiento                                                                                                                                                                                  | No constituye comparación directa entre terapias                                                                |
| Migalastat y LisoGb3           | Ref. 34 | Análisis clínico                  | Evalúa LisoGb3 como marcador durante migalastat                                                                                                                                                                                         | Predominio de mujeres y fenotipos tardíos                                                                       |
| Fenotipo clásico               | Ref. 35 | Consenso de expertos              | Recomendaciones prácticas para enfermedad clásica                                                                                                                                                                                       | Dependencia de consenso; heterogeneidad de evidencia                                                            |
| Comparación de TRE             | Ref. 60 | Cohorte internacional             | Comparación observacional entre agalsidasa alfa y beta                                                                                                                                                                                  | No aleatorizado; confusión residual y diferencias de dosis                                                      |
| Cambio/dosis de TRE            | Ref. 61 | Estudio observacional             | Efectos de reducción de dosis o cambio de tratamiento                                                                                                                                                                                   | Contexto excepcional de desabastecimiento                                                                       |
| Dosis de TRE                   | Ref. 63 | Cohorte observacional             | Relación entre dosis y desenlaces bajo TRE                                                                                                                                                                                              | No aleatorizado; posible sesgo de indicación                                                                    |
| Cambio a agalsidasa beta       | Ref. 64 | Estudio unicéntrico observacional | Resultados tras cambio por pérdida de eficacia renal                                                                                                                                                                                    | Tamaño muestral y diseño no controlado limitan inferencia                                                       |
| Comparación global de terapias | Ref. 51 | Revisión sistemática              | Sintetiza eficacia clínica y efectividad en práctica real de terapias actuales y emergentes; documenta estabilización renal y cardíaca con agalsidasa alfa y beta y resultados favorables también con migalastat y pegunigalsidasa alfa | Alta heterogeneidad de diseños y poblaciones; no permite establecer superioridad comparativa entre tratamientos |
| Inicio interrupción            | Ref. 73 | Consenso europeo                  | Criterios para inicio y suspensión de TRE                                                                                                                                                                                               | Basado parcialmente en opinión experta                                                                          |

TRE: terapia de reemplazo enzimático; LisoGb3: globotriaosilesfingosina

Nota: la tabla sintetiza evidencia seleccionada por su relevancia para las preguntas clínicas y no representa una evaluación formal de certeza ni de riesgo de sesgo.

## Bibliografía

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
2. Lenders M, Menke ER, Brand E. Progress and challenges in the treatment of Fabry disease. *BioDrugs* 2025; 39: 517-35.
3. Politei J, Aiziczon D, Aguilar M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Argentina* 2018; 16: 1-29.
4. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416-27.
5. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 2019; 4: 5.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
7. Human Gene Mutation Database. Base de datos de variantes del gen GLA. En: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php>; consultado septiembre 2026.
8. Politei J, Perretta F, Trimarchi H, et al. Fabry disease: an update based on evidence and experience. *J Inborn Errors Metab Screen* 2025; 13: e20240013.
9. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry registry. *Pediatr Res* 2008; 64: 550-5.
10. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med* 2015; 17: 323-30.
11. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1631-41.
12. Lavalle L, Thomas AS, Beaton B, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS One* 2018; 13: e0193550.
13. Germain DP, Brand E, Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p. Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6: 492-503.
14. Hughes DA, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, et al. Renal and multisystem effectiveness of 3.9 years of migalastat in a global real-world cohort: results from the followME Fabry pathfinders' registry. *J Inher Metab Dis* 2025; 48: e12771.
15. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 148-53.
16. Politei J, Ceci R, Procopio D, Silvestroff L, Valdez R, Rozenfeld PA. Fabry disease in Argentina: clinical, biochemical and molecular correlation in all reported GLA variants. *Medicina (B Aires)* 2025; 85: 322-30.
17. 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: 262-8.
18. 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: 843-9.
19. Malvagia S, Ferri L, Della Bona M, et al. Multicenter evaluation of use of dried blood spot compared to conventional plasma in measurements of globotriaosylsphingosine (LysoGb3) concentration in 104 Fabry patients. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59: 1516-26.
20. Johnson B, Mascher H, Mascher D, et al. Analysis of lyso globotriaosylsphingosine in dried blood spots. *Ann Lab Med* 2013; 33: 274-8.
21. Germain DP, Levade T, Hachulla E, et al. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: lessons from Fabry disease. *Clin Genet* 2022; 101: 390-402.
22. H Mukdsi J, Gutiérrez S, Barrón B, et al. A renal variant of Fabry disease: a case with a novel Gal A hemizygote mutation. *J Nephropathol* 2012; 1: 194-7.
23. Duro G, Anania M, Zizzo C, et al. Diagnosis of Fabry disease using alpha-galactosidase an activity or LysoGb3 in blood fails to identify up to two thirds of female patients. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 5158.
24. Kuchar L, Berna L, Poupetova H, et al. LysoGb3 quantification facilitates phenotypic categorization of Fabry disease patients: insights gained by a novel MS/MS method. *Clin Chim Acta* 2024; 561: 119824.
25. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci* 2020; 360: 641-9.
26. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24.

27. van der Veen SJ, Sayed ME, Hollak CEM, et al. Early risk stratification for natural disease course in Fabry patients using plasma globotriaosylsphingosine levels. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18: 1272-82.
28. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, Kasper D, Warnock DG. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2022; 59: 287-93.
29. 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: 107-17.
30. Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 1.
31. Kritzer A, Siddharth A, Leestma K, Bodamer O. Early initiation of enzyme replacement therapy in classical Fabry disease normalizes biomarkers in clinically asymptomatic pediatric patients. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 21: 100530.
32. Arends M, Wijburg FA, Wanner C, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2017; 121: 157-61.
33. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 124: 189-203.
34. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, et al. Assessment of plasma lyso-Gb3 for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med* 2021; 23: 192-201.
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: 49-61.
36. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 70-6.
37. 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: 104-13.
38. Bichet DG, Hopkin RJ, Aguiar P, et al. Consensus recommendations for the treatment and management of patients with Fabry disease on migalastat: a modified delphi study. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1220637.
39. U.S. Food and Drug Administration. Elfabrio (pegunigalsidase alfa-iwxj): prescribing information. En: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761161s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761161s000lbl.pdf); consultado septiembre 2026.
40. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú. Elfabrio (pegunigalsidasa alfa): ficha técnica. En: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01390\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01390_V01.pdf); consultado septiembre 2026.
41. Chiesi Global Rare Diseases. Información institucional sobre pegunigalsidasa alfa. En: <https://www.chiesi.uk.com/media/press-releases/chiesi-global-rare-diseases-protalix>; consultado septiembre 2026.
42. ClinicalTrials.gov. Study NCT05206773. En: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05206773>; consultado septiembre 2026.
43. Deegan PB, Goker-Alpan O, Geberhiwot T, et al. Ven-glustat, an orally administered glucosylceramide synthase inhibitor: assessment over 3 years in adult males with classic Fabry disease in an open-label phase 2 study and its extension study. *Mol Genet Metab* 2023; 138: 106963.
44. Schiffmann R, Bichet DG, Benjamin E, Wu X, Giuliani R. The migalastat GLP-HEK assay is the gold standard for determining amenability in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 20: 100494.
45. Nowak A, Huynh-Do U, Krayenbuehl PA, Beuschlein F, Schiffmann R, Barbey F. Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: insights from a national cohort. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43: 326-33.
46. Oommen S, Zhou Y, Meiyappan M, Gurevich A, Qiu Y. Inter-assay variability influences migalastat amenability assessments among Fabry disease variants. *Mol Genet Metab* 2019; 127: 74-85.
47. Lenders M, Stappers F, Niemietz C, et al. Mutation-specific Fabry disease patient-derived cell model to evaluate the amenability to chaperone therapy. *J Med Genet* 2019; 56: 548-56.
48. Lenders M, Stappers F, Brand E. In vitro and in vivo amenability to migalastat in Fabry disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 19: 24-34.
49. Pisani A, Wilson KM, Batista JL, et al. Clinical outcomes in patients switching from agalsidase beta to migalastat: A Fabry registry analysis. *J Inherit Metab Dis* 2024; 47: 1080-95.
50. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: a complementary overview of a

- Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One* 2017; 12: e0173358.
51. Jovanovic A, Miller-Hodges E, Castriota F, et al. Clinical efficacy and real-world effectiveness of Fabry disease treatments: a systematic literature review. *J Clin Med* 2025; 14: 5131.
  52. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Reply. *Med Clin (Barc)* 2017; 149: 271-2.
  53. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51: 180-8.
  54. Tsukimura T, Shiga T, Togawa T, Sakuraba H. Comparative study on incorporation of three recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A drugs (agalsidases) into cultured fibroblasts and organs/tissues of Fabry mice. *Mol Genet Metab Rep* 2024; 40: 101118.
  55. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 137-48.
  56. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1470-9.
  57. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 69.
  58. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, et al. Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for Fabry disease. *JIMD Rep* 2016; 25: 95-106.
  59. Nowak A, Dormond O, Monzambani V, Huynh-Do U, Barbey F. Agalsidase- $\beta$  should be proposed as first line therapy in classic male Fabry patients with undetectable  $\alpha$ -galactosidase A activity. *Mol Genet Metab* 2022; 137: 173-8.
  60. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018; 55: 351-8.
  61. Weidemann F, Krämer J, Duning T, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 837-49.
  62. 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* 2016; 89: 88-92.
  63. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1362-72.
  64. Riccio E, Capuano I, Buonanno P, et al. Clinical outcomes in Fabry patients switching to agalsidase beta for renal ineffectiveness of the primary Fabry therapy: a single-centre analysis. *Clin Kidney J* 2025; 18: sfaf318.
  65. Amsterdam UMC. Fabry disease research information. En: <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/Fabry-disease.htm>; consultado septiembre 2026.
  66. Canadian Fabry Disease Initiative. Canadian Fabry Treatment Guidelines 2020. En: <https://www.cfdiregistry.ca/wp-content/uploads/2025/03/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2020-final.pdf>; consultado septiembre 2026.
  67. García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, et al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam* 2017; 14: 27-38.
  68. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
  69. Sánchez-Purificación A, Castellano A, Gutiérrez B, Gálvez M, Díaz B, Pérez T, Arnalich F. Reduction of agalsidase beta infusion time in patients with Fabry disease: a case series report and suggested protocol. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27: 100755.
  70. Riccio E, Zanfardino M, Franzese M, et al. Stepwise shortening of agalsidase beta infusion duration in Fabry disease: clinical experience with infusion rate escalation protocol. *Mol Genet Genomic Med* 2021; 9: e1659.
  71. Kisinovsky I, Cáceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 31-4.
  72. Drelichman G, Politei JM, Fernandez Escobar N, et al. Argentine program of home infusions with enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: results in safety, quality of life and adherence. *Mol Genet Metab* 2025; 145: 109076.
  73. Biegstraaten M, Arngrímsson 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.

## Material Suplementario

### *Infusiones de terapia de reemplazo enzimático (TRE) en poblaciones especiales*

#### *Pacientes en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis)*

No se ha reportado que las infusiones de TRE durante la hemodiálisis reduzcan la eficacia de ninguna de las enzimas disponibles. Estudios clínicos han demostrado que la actividad enzimática de  $\alpha$ -Gal A no se ve afectada por el uso de dializadores de bajo o alto flujo, y no se ha reportado pérdida de enzima en el dializado<sup>1,2</sup>. La administración de TRE durante la sesión de hemodiálisis puede facilitar la organización asistencial y reducir el tiempo requerido para realizar ambos procedimientos por separado<sup>1,2</sup>.

#### *Pacientes embarazadas*

El uso de TRE durante el embarazo debe individualizarse mediante una valoración del beneficio materno y del riesgo fetal. Los datos publicados con agalsidasa alfa y agalsidasa beta, incluidos registros y series de casos, no han identificado hasta el momento una señal consistente de aumento de defectos congénitos graves, abortos espontáneos u otros desenlaces adversos materno-fetales<sup>3,4</sup>. La información regulatoria disponible para agalsidasa alfa y agalsidasa beta recomienda precaución y valoración individual durante el embarazo<sup>17,18</sup>. La experiencia clínica con pegunigalsidasa alfa en embarazo es limitada y su información regulatoria señala que es preferible evitarla salvo que sea claramente necesaria<sup>19</sup>. Migalstat no se recomienda durante el embarazo<sup>20</sup>. La decisión terapéutica debe ser compartida y considerar fenotipo, compromiso orgánico y riesgo de interrupción del tratamiento<sup>3,4,17-20</sup>.

#### *Período de lactancia*

Durante la lactancia, la continuidad de la TRE debe individualizarse. La información regulatoria indica que agalsidasa beta se excreta en leche humana, aunque el efecto sobre el recién nacido o lactante es desconocido<sup>18</sup>. Para agalsidasa alfa no se conoce si existe excreción en leche humana<sup>17</sup>, mientras que para pegunigalsidasa alfa tampoco se dispone de datos humanos suficientes para excluir un riesgo para el lactante<sup>19</sup>. En consecuencia, la decisión de continuar la lactancia y/o el tratamiento debe considerar el beneficio para la madre y para el niño, junto con la información regulatoria vigente<sup>17-19</sup>. Para migalstat, no se conoce si se excreta en leche humana y no puede excluirse el riesgo de exposición del lactante<sup>20</sup>.

### **Manejo de las reacciones asociadas a las infusiones (RAIs)**

Las reacciones asociadas a la infusión (RAI) pueden aparecer durante el tratamiento y su frecuencia suele disminuir con la continuidad de la TRE<sup>5,6</sup>. La premedicación no debe indicarse de manera automática a todos los pacientes; puede considerarse en quienes hayan presentado RAI previas o tengan un riesgo clínico aumentado, utilizando antihistamínicos, antipiréticos y, en situaciones seleccionadas, corticosteroides de acuerdo con la historia individual y la información del producto<sup>5,6</sup>. Ante una RAI, la conducta debe ajustarse a la gravedad clínica y al protocolo institucional<sup>5,6</sup>. La anafilaxia constituye una emergencia médica y debe tratarse según las recomendaciones vigentes, con adrenalina intramuscular como tratamiento de primera línea<sup>16</sup> (Tabla 1).

### **Manejo del desarrollo de anticuerpos específicos anti-TRE**

Dado que la TRE es una proteína recombinante, es esperable el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con ausencia de actividad enzimática, como ocurre en varones con fenotipo clásico<sup>7</sup>. Los anticuerpos IgE específicos han sido excepcionalmente reportados<sup>6,7</sup>.

Existen dos tipos de anticuerpos IgG específicos reportados en pacientes varones con fenotipo clásico: los “neutralizantes” (o anticuerpos de unión), que se unen específicamente al fármaco, pero no afectan directamente su actividad; y los “inhibidores”, que interfieren con la actividad de la enzima administrada. Estos últimos pueden reducir parcialmente la eficacia de la TRE<sup>8</sup>.

Se ha reportado desarrollo de anticuerpos frente a las diferentes TRE<sup>7,8,11-13</sup>. En estudios comparativos y observacionales se han descrito diferencias en inmunogenicidad y en la respuesta bioquímica o renal entre formulaciones<sup>9-11</sup>. En el estudio BALANCE, la pegunigalsidasa alfa presentó un perfil de anticuerpos diferente al observado con agalsidasa

**Tabla 1** | Reconocimiento de reacciones asociadas a infusiones y conducta recomendada<sup>5,6,16</sup>

| Tipo de RAI                     | Leve                                                                                                                                                                                                          | Moderada                                                                                                                                                                                                                                              | Grave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Manifestaciones clínicas</b> | Sensación de calor, prurito localizado, urticaria limitada, parestesias sin compromiso respiratorio o hemodinámico.                                                                                           | Urticaria generalizada, náuseas/vómitos, flushing, taquicardia, angioedema o síntomas respiratorios leves/moderados sin inestabilidad hemodinámica.                                                                                                   | Anafilaxia o reacción grave: compromiso de vía aérea, broncoespasmo severo, hipotensión, colapso cardiovascular, alteración del estado de conciencia u otra amenaza vital.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Conducta recomendada</b>     | Reducir o interrumpir transitoriamente la infusión según síntomas; evaluar signos vitales; considerar antihistamínico/antipirético; reiniciar en forma gradual solo tras resolución y según criterio clínico. | Interrumpir la infusión y evaluar ABC; monitorizar signos vitales; administrar tratamiento sintomático según manifestaciones. Si aparecen criterios de anafilaxia, tratar como reacción grave. Reinicio únicamente tras evaluación médica individual. | Suspender inmediatamente la infusión y activar el protocolo de anafilaxia. Administrar adrenalina intramuscular en la cara anterolateral del muslo (adultos: 0.5 mg; niños: 0.01 mg/kg, máximo 0.5 mg), repetible cada 5-15 minutos según respuesta; asegurar vía aérea, oxígeno y fluidos intravenosos cuando estén indicados, monitorizar y realizar RCP si fuese necesario <sup>16</sup> . No existe una contraindicación absoluta para la adrenalina intramuscular en la anafilaxia. |

RAI: reacción asociada a la infusión; ABC: vía aérea, respiración y circulación; RCP: reanimación cardiopulmonar

Nota: las conductas propuestas se basan en estudios de manejo de reacciones a la TRE y en recomendaciones internacionales para anafilaxia<sup>5,6,16</sup>

beta<sup>11</sup>. Estas comparaciones deben interpretarse considerando las diferencias de dosis, diseño de los estudios y características de las poblaciones evaluadas<sup>9-11</sup>.

El cambio entre agalsidasa alfa y agalsidasa beta no constituye, por sí solo, una estrategia demostrada para evitar la actividad de anticuerpos, ya que se ha documentado reactividad cruzada frente a ambas moléculas<sup>12,13</sup>. Actualmente no se dispone de un protocolo internacional estandarizado para prevenir el desarrollo de anticuerpos o reducir de manera sostenida su título. En pacientes trasplantados, la inmunosupresión se ha asociado con una reducción transitoria de anticuerpos neutralizantes, con incremento posterior al disminuir la intensidad de la inmunosupresión<sup>14</sup>.

La determinación de anticuerpos específicos presenta limitaciones de estandarización y comparabilidad entre ensayos y laboratorios<sup>15</sup>. En Argentina, según la disponibilidad identificada por el panel de expertos al momento de elaborar estas recomendaciones, estos estudios no se encuentran disponibles de manera rutinaria. Dado que no existe una estrategia terapéutica universalmente aceptada basada exclusivamente en su cuantificación, el panel no recomienda su determinación sistemática como parte del seguimiento habitual hasta contar con disponibilidad local y recomendaciones de consenso que definan una conducta específica<sup>15</sup>.

## Bibliografía

1. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:1279-82
2. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1628-35.
3. Madsen CV, Christensen EI, Nielsen R, Mogensen H, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Enzyme replacement therapy during pregnancy in Fabry patients: review of published cases of live births and a new case of a severely affected female with Fabry disease and pre-eclampsia complicating pregnancy. *JIMD Rep* 2019; 44: 93-101.
4. Senocak Tasci E, Bicik Z. Safe and successful treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 406-8.
5. Mignani R, Americo C, Aucella F, et al. Reducing agalsidase beta infusion time in Fabry patients: low incidence of antibody formation and infusion-associated reactions in an Italian multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19: 38.
6. Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB, Shepherd GM, Cintron RD, Germain DP. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genet Med* 2008;10: 353-8.
7. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti- $\alpha$ -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry registry. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 443-9
8. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 256-64.
9. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 70-6.
10. Riccio E, Capuano I, Buonanno P, et al. Clinical outcomes in Fabry patients switching to agalsidase beta for renal ineffectiveness of the primary Fabry therapy: a single-centre analysis. *Clin Kidney J* 2025; 18: sfaf318.
11. Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR, et al. Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *J Med Genet* 2024; 61: 520-30.
12. Tesmoingt C, Lidove O, Reberga A, et al. Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 765-9.
13. 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: 1589-95.
14. Lenders M, Oder D, Nowak A, et al. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *J Intern Med* 2017; 282: 241-53.
15. van der Veen SJ, Langeveld M. Antibodies against recombinant enzyme in the treatment of Fabry disease: now you see them, now you don't. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 27: 324-6.
16. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100472.
17. European Medicines Agency. Replagal (agalsidase alfa): EPAR - Product Information. Actualizado 2026. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_en.pdf); consultado septiembre 2026.
18. European Medicines Agency. Fabrazyme (agalsidase beta): EPAR - Product Information. Actualizado 2024. En: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>; consultado septiembre 2026.
19. European Medicines Agency. Elfabrio (pegunigalsidase alfa): EPAR - Product Information. Actualizado 2026. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information_en.pdf); consultado septiembre 2026.
20. European Medicines Agency. Galafold (migalastat): EPAR - Product Information. Actualizado 2025. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf); consultado septiembre 2026.