



**DOI:** 10.26820/reciamuc/8.(2).abril.2024.394-400

**URL:** <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1401>

**EDITORIAL:** Saberes del Conocimiento

**REVISTA:** RECIAMUC

**ISSN:** 2588-0748

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Artículo de revisión

**CÓDIGO UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**PAGINAS:** 394-400







## Manejo integral de la enfermedad de Fabry en pacientes con diabetes: desafíos diagnósticos y terapéuticos

Comprehensive management of Fabry disease in diabetic patients: diagnostic and therapeutic challenges

Gestão abrangente da doença de Fabry em doentes diabéticos: desafios diagnósticos e terapêuticos

**Kristhel Leonela Coronel Sánchez<sup>1</sup>; Mayerli Yadira García Gaibor<sup>2</sup>; Sofía Paulina Arteaga Criollo<sup>3</sup>; Karen Michelle Mejía Zhagui<sup>4</sup>**

**RECIBIDO:** 20/05/2024 **ACEPTADO:** 06/07/2024 **PUBLICADO:** 10/08/2024

1. Médico General; Médico General en Consultorio Médico Familiar Privado; Guayaquil, Ecuador; kristhel\_1994@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-7409-703X>
2. Médico; Atención en Consultorio Privado; Guayaquil, Ecuador; masherlygarcia118@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0001-5946-4630>
3. Médica General; Investigadora Independiente; Quito, Ecuador; sofy\_13arteaga@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-1661-1942>
4. Magíster en Gerencia en Instituciones de la Salud; Médico General; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; karen.mejia51d@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0001-9946-5921>

### CORRESPONDENCIA

Kristhel Leonela Coronel Sánchez

kristhel\_1994@hotmail.com

**Guayaquil, Ecuador**

## RESUMEN

Se considera que la enfermedad de Fabry es la segunda enfermedad de depósito lisosomal más frecuente tras la enfermedad de Gaucher. La enfermedad de Fabry es una entidad compleja en la que pueden afectarse múltiples órganos y sistemas (piel, corazón, riñones, aparato digestivo, ojos, oídos, sistema nervioso) variando de unos casos a otros y en el tiempo. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura para identificar estudios que abordaran el manejo integral de la enfermedad de Fabry en pacientes con diabetes. Se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Cochrane Library, utilizando términos clave como "enfermedad de Fabry", "diabetes", "manejo integral", "diagnóstico" y "terapia". El manejo integral de la enfermedad de Fabry en pacientes con diabetes es un desafío significativo que requiere una atención meticulosa y una estrategia multidisciplinaria. La coexistencia de ambas condiciones complica tanto el diagnóstico como el tratamiento, dado que los síntomas de la enfermedad de Fabry pueden ser fácilmente confundidos con las complicaciones diabéticas. Esto puede llevar a retrasos en el diagnóstico y, en consecuencia, a un manejo menos eficaz.

**Palabras clave:** Enfermedad de Fabry, Diabetes, Manejo Integral, Diagnóstico, Terapia.

## ABSTRACT

Fabry disease is considered the second most common lysosomal storage disorder after Gaucher disease. It is a complex condition that can affect multiple organs and systems (skin, heart, kidneys, digestive system, eyes, ears, nervous system), with variability in symptoms among cases and over time. A literature review was conducted to identify studies addressing the comprehensive management of Fabry disease in patients with diabetes. Extensive searches were performed in scientific databases such as PubMed, Scopus, and Cochrane Library, using key terms like "Fabry disease," "diabetes," "comprehensive management," "diagnosis," and "therapy." Comprehensive management of Fabry disease in patients with diabetes presents a significant challenge, requiring meticulous attention and a multidisciplinary strategy. The coexistence of both conditions complicates both diagnosis and treatment, as symptoms of Fabry disease can easily be confused with diabetic complications. This can lead to delays in diagnosis and, consequently, less effective management.

**Keywords:** Fabry Disease, Diabetes, Comprehensive Management, Diagnosis, Therapy.

## RESUMO

A doença de Fabry é considerada a segunda doença de depósito lisossômico mais comum, a seguir à doença de Gaucher. É uma doença complexa que pode afetar vários órgãos e sistemas (pele, coração, rins, sistema digestivo, olhos, ouvidos, sistema nervoso), com variabilidade de sintomas entre casos e ao longo do tempo. Foi efectuada uma revisão da literatura para identificar estudos que abordassem o tratamento abrangente da doença de Fabry em doentes com diabetes. Foram efectuadas pesquisas exaustivas em bases de dados científicas como PubMed, Scopus e Cochrane Library, utilizando termos-chave como "doença de Fabry", "diabetes", "gestão abrangente", "diagnóstico" e "terapêutica". O tratamento abrangente da doença de Fabry em pacientes com diabetes representa um desafio significativo, exigindo atenção meticulosa e uma estratégia multidisciplinar. A coexistência de ambas as doenças complica o diagnóstico e o tratamento, uma vez que os sintomas da doença de Fabry podem ser facilmente confundidos com complicações diabéticas. Este facto pode levar a atrasos no diagnóstico e, conseqüentemente, a uma gestão menos eficaz.

**Palavras-chave:** Doença de Fabry, Diabetes, Gestão abrangente, Diagnóstico, Terapêutica.

## Introducción

Es una enfermedad progresiva que causa manifestaciones derivadas de la disfunción del órgano afectado por los depósitos, principalmente riñón, corazón, sistema nervioso, tracto gastrointestinal, y piel, aunque puede participar cualquier órgano y sistema de la economía. Estudios clínicos y experimentales han puesto de manifiesto que la enfermedad de Fabry condiciona un estado inflamatorio vascular y protrombótico. De hecho, los eventos cardiovasculares, principalmente cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares son una causa importante de morbi-mortalidad en estos pacientes (1).

Se considera que la enfermedad de Fabry es la segunda enfermedad de depósito lisosomal más frecuente tras la enfermedad de Gaucher. La enfermedad de Fabry es una entidad compleja en la que pueden afectarse múltiples órganos y sistemas (piel, corazón, riñones, aparato digestivo, ojos, oídos, sistema nervioso) variando de unos casos a otros y en el tiempo. Se estima que existe un retraso medio en el diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Fabry desde que comienzan sus síntomas de 15-20 años (A3) y que las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares pueden acortar la esperanza de vida de los sujetos que la padecen entre 10 y 20 años (A4). La multiplicidad de órganos afectados y la heterogeneidad con diferencias de expresión entre individuos portadores de la misma variante genética e incluso dentro de la misma familia, suponen elementos que dificultan su diagnóstico (2).

La enfermedad de Fabry presenta una incidencia aproximada de 1 cada 117000 nacidos vivos y 1 cada 40000 hombres y es una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuentes. Se cree que la incidencia es mayor que la que se estima. La identificación de variantes de inicio tardío sugiere que esta enfermedad lisosomal tratable es incluso más frecuente. Independientemente

de la incidencia de la  $\alpha$ -Gal A deficiente y de la enfermedad de Fabry sintomática en diferentes poblaciones, la elevada incidencia observada en estudios realizados en recién nacidos, junto con la evaluación o la identificación continuada del fenotipo de inicio tardío en pacientes con afecciones cardíacas, accidentes cerebrovasculares y en hemodiálisis, indica que la prevalencia del fenotipo de inicio tardío de esta enfermedad pan-étnica es mayor a la estimada anteriormente (3).

## Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura para identificar estudios que abordaran el manejo integral de la enfermedad de Fabry en pacientes con diabetes. Se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Cochrane Library, utilizando términos clave como "enfermedad de Fabry", "diabetes", "manejo integral", "diagnóstico" y "terapia". Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Los estudios se seleccionaron evaluando su calidad metodológica mediante escalas de valoración. Los datos extraídos incluyeron características de los pacientes, tratamientos utilizados, resultados clínicos y complicaciones. A partir de la información obtenida, se realizó un análisis narrativo para identificar los principales desafíos diagnósticos y terapéuticos en este grupo de pacientes, así como las mejores prácticas clínicas.

## Resultados

### Manifestaciones clínicas generales

El fenotipo de la enfermedad de Fabry depende del tipo de mutación, sexo (grado de inactivación aleatoria de cromosoma X afectado) y modificadores genéticos aún desconocidos, a pesar de esto, se han descrito claramente dos fenotipos a saber, uno clásico temprano y severo y uno tardío o no clásico. El fenotipo clásico comienza con manifestaciones clínicas a temprana edad, generalmente después de los tres

años. Los hombres hemocigotos generalmente tienen presentaciones más graves con respecto a las mujeres. Dentro de las manifestaciones clínicas tempranas de este fenotipo, se encuentran la acroparestesia, (“crisis de Fabry” dadas por dolor intenso, episódico, tipo ardor en manos y pies), la intolerancia al ejercicio por hipo o anhidrosis, fiebre, trastornos gastrointestinales, angioqueratoma, catarata subcapsular y cornea verticillata. El tinnitus, la hipoacusia y el vértigo también son signos de enfermedad de Fabry. Para las mujeres, los eventos cardiovasculares ocurren en una mediana de edad de 43 años, mientras que los eventos cerebrovasculares suceden en una me-

diana de 47 años. Para los hombres estos eventos ocurren en medianas de 38 años y 41 años, respectivamente (4).

Por otra parte, el fenotipo tardío se presenta en la edad adulta, después de los 30 años con afectación principalmente cardíaca, la cual puede asociarse con compromiso cerebrovascular y renal en ausencia de manifestaciones clínicas tempranas descritas en fenotipo clásico. Las manifestaciones clínicas están dadas por el grado de cardiopatía hipertrófica, fibrosis y anomalías en el sistema de conducción cardíaco (4).

### Métodos diagnósticos

**Tabla 1.** Criterios mayores y menores de EF

<b>Criterios mayores</b>
Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica y/o arrítmicas y/o isquémicas.
Compromiso renal: microalbuminuria y/o proteinuria y/o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dl), y/o biopsia renal compatible.
Compromiso neurológico: signos clínicos o de neuroimagen de enfermedad cerebrovascular, y/o dolor neuropático moderado a severo, recurrente y/o refractario a terapia sintomática.
<b>Criterios menores</b>
Pacientes sintomáticos en edad adulta > 18 años.
Dolor neuropático leve a moderado.
Dolor neuropático severo con buena respuesta a tratamiento sintomático.
Hipoanidrosis y/o trastornos de la termorregulación.
Hipoacusia y/o vértigo.
Angioqueratomas.
Trastornos gastrointestinales, diarreas y dolores abdominales típicos.
Córnea verticillata.
Retraso en la velocidad de crecimiento pondoestatural.
Doppler transcraneano anormal: disminución en la velocidad de flujo, y/o ausencia de vasoreactividad vascular cerebral.
Resonancia magnética a tomografía computarizada de cráneo alterada.
Ecocardiograma con Doppler tisular alterado.
Electrocardiograma anormal.

**Fuente:** Valentini et al (5).

- El test de la gota seca de sangre en papel de filtro que mide la actividad de la  $\alpha$ -GAL A es un estudio con mayor especificidad en hombres dado que la acti-

vidad enzimática es baja o nula. En las mujeres heterocigotas puede estar disminuida en menor grado o ser incluso normal en plasma y reducida en órga-

nos, por lo que un test enzimático negativo no descarta la enfermedad.

- El examen paraclínico de mayor especificidad para confirmar el diagnóstico de la EF en hombres y en mujeres es el estudio genético. Confirma el diagnóstico, determina la mutación GLA para el gen que codifica la  $\alpha$ -GAL A y permite el estudio familiar.
- **Electrocardiograma:** en etapas tempranas puede detectarse acortamiento del intervalo PR y en ocasiones trazados similares al del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Lo más predominante es la presencia de criterios de hipertrofia ventricular, ondas R prominentes y Q anormales. Además, se presentan alteraciones del segmento ST de tipo sobrecarga ventricular e inversión de onda T anterolateral. En etapas avanzadas: bradicardia, bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares.
- **Holter:** en etapas precoces la EF genera disminución de la variabilidad autonómica de la frecuencia cardíaca. En etapas avanzadas puede presentar bradiarritmias, taquiarritmias supraventriculares y ventriculares malignas.
- **Ecocardiograma:** la afección miocárdica es un hallazgo predominante en más del 50% de los pacientes con EF, en general bajo la forma de HVI concéntrica. Algunas investigaciones estiman que entre 0,5%-3% de los pacientes con HVI aislada inexplicada tienen EF. Esta aumenta con la progresión de la enfermedad, pudiendo llegar a ser moderada a severa, e incluso en algunos casos simulando una miocardiopatía hipertrófica idiopática. En etapas más avanzadas la hipertrofia puede ser asimétrica, con un septum interventricular muy engrosado y menor hipertrofia o incluso afinamiento de la pared posterolateral.
- **Resonancia magnética cardíaca (RMC):** examen de primordial importan-

cia para evaluar la fibrosis miocárdica utilizando las imágenes de realce tardío con gadolinio, que puede guiarnos hacia el diagnóstico, evaluar el grado y estadio de afección miocárdica de la enfermedad y permitir un seguimiento.

- **Biomarcadores:** los niveles elevados de Gb3 en plasma y/u orina pueden indicar EF en hombres, pero no tienen nivel de confiabilidad suficiente para el diagnóstico definitivo. Los niveles de Gb3 están elevados sobre todo en orina de pacientes hombres con la forma clásica y en la variante atípica con afección predominante renal, pero no se detecta en la atípica con variante cardíaca. El biomarcador de mayor importancia es el liso-Gb3 (producto de degradación del Gb3 acumulado), con elevada concentración plasmática en pacientes con EF clásica. Es útil para predecir la posible gravedad de mutaciones desconocidas en mujeres con formas atípicas de inicio tardío y test enzimáticos de alfa-galactosidasa A cercanas a valor normal (5).

### Desafíos diagnósticos

- La enfermedad de Fabry es rara y sus síntomas pueden ser sutiles y variados, lo que puede llevar a un diagnóstico tardío o erróneo. En pacientes con diabetes, los síntomas pueden ser confundidos con las complicaciones diabéticas.
- Tanto la diabetes como la enfermedad de Fabry pueden presentar síntomas similares, como neuropatía o problemas renales, lo que puede complicar el diagnóstico diferencial (6).

### Manejo de la enfermedad de Fabry

El tratamiento de esta patología incluye el manejo de los síntomas y la terapia de reemplazo enzimático. Actualmente, existen dos enzimas en el mercado, la agalsidasa alfa (A- $\alpha$ ) y la agalsidasa beta (A- $\beta$ ). Estudios realizados recomiendan el inicio de la TRE en todos los enfermos de sexo mas-

culino tan temprano como sea posible y en mujeres heterocigotas en las cuales se encuentre evidencia de compromiso serio de órgano susceptible. Dicho tratamiento en las dosis autorizadas ha demostrado mejorar la calidad de vida y reducir la progresión o estabilizar la estructura y función de los órganos diana. Es esencial mantener un control estricto de la glucemia en pacientes con diabetes y enfermedad de Fabry (7).

El seguimiento de estos pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya a nefrólogos, endocrinólogos, cardiólogos y otros especialistas según sea necesario (8).

### **Complicaciones**

Entre las complicaciones más comunes de la EF se han reportado insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, retinopatía y cardiomiopatía, estas afecciones dan como resultado una expectativa de vida reducida (7).

- La presencia de ambas condiciones puede complicar el manejo. Por ejemplo, los problemas renales asociados con la enfermedad de Fabry pueden empeorar la función renal ya comprometida por la diabetes (6).

### **Desafíos Terapéuticos**

- **Interacciones medicamentosas:** Los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Fabry y la diabetes pueden interactuar entre sí, lo que requiere un ajuste cuidadoso de las dosis y una estrecha monitorización.
- **Progresión de la enfermedad:** Tanto la enfermedad de Fabry como la diabetes son enfermedades progresivas, lo que requiere un seguimiento a largo plazo y ajustes en el tratamiento a medida que la enfermedad avanza.
- **Objetivos terapéuticos múltiples:** El manejo de estos pacientes requiere un enfoque multidisciplinario para abordar los múltiples objetivos terapéuticos,

como el control de la glucemia, la reducción de la proteinuria y la prevención de complicaciones cardiovasculares (8).

### **Conclusión**

El manejo integral de la enfermedad de Fabry en pacientes con diabetes es un desafío significativo que requiere una atención metódica y una estrategia multidisciplinaria. La coexistencia de ambas condiciones complica tanto el diagnóstico como el tratamiento, dado que los síntomas de la enfermedad de Fabry pueden ser fácilmente confundidos con las complicaciones diabéticas. Esto puede llevar a retrasos en el diagnóstico y, en consecuencia, a un manejo menos eficaz.

Desde una perspectiva diagnóstica, el principal desafío radica en diferenciar entre las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y las secuelas típicas de la diabetes, como la neuropatía y la disfunción renal. La integración de pruebas genéticas y una evaluación clínica detallada son cruciales para un diagnóstico preciso.

En cuanto a la gestión terapéutica, los pacientes con diabetes y enfermedad de Fabry requieren un enfoque coordinado que considere las interacciones entre los tratamientos para ambas enfermedades. La terapia de reemplazo enzimático, que es fundamental para la enfermedad de Fabry, debe ser cuidadosamente gestionada para no interferir con el control glicémico. Asimismo, las comorbilidades presentes en estos pacientes, como la disfunción renal, demandan un manejo especializado para evitar un deterioro adicional.

### **Bibliografía**

- Herrero Calvo JA. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología*. 2008;28(1):13–9.
- Calderón Sandubete E, Pérez de la Blanca EB, Ortiz del Río CA, Santamaría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M, et al. guía de práctica clínica multidisciplinaria española sobre enfermedad de Anderson-Fabry [Internet]. Madrid: VEGAP; 2018. Available from: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/06/gpc\\_581\\_enfermedad\\_anderson\\_fabry\\_resum.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/06/gpc_581_enfermedad_anderson_fabry_resum.pdf)

Medina AM, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. De la investigación básica al desarrollo de productos : un camino difícil. *Med (Buenos Aires)* [Internet]. 2003 [cited 2024 Aug 10];73(5):261. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000600020&lng=es&nr-m=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000600020&lng=es&nr-m=iso&tlng=es)

Barros Camargo LR, Jiménez SJ, Roncallo del Portillo AD, Jesús, López Espinosa FJ, Conde Manotas JC, Martínez T, et al. Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry con compromiso renal. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 2022 Feb 24;9(1):e591. Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/591>

Valentini M, Maiant D, Florio L. Enfermedad de Fabry Revisión para el cardiólogo clínico. *Rev Uruguaya Cardiol* [Internet]. 2023 Aug 1;37. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v38n1/1688-0420-ruc-38-01-e406.pdf>

Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2016 Feb;117(2):104–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719215300652>

Castellar-Leones SM. Caracterización fisiológica de la neuropatía de pequeñas fibras en portadores de la Enfermedad de Fabry. Departamento de Medicina Física y Rehabilitación [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2017. Available from: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/58757/45564674.2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2020 Jun;Volume 16:551–8. Available from: <https://www.dovepress.com/diagnosis-and-screening-of-patients-with-fabry-disease-peer-reviewed-article-TCRM>

### CITAR ESTE ARTICULO:

Coronel Sánchez, K. L., García Gaibor, M. Y., Arteaga Criollo, S. P., & Mejía Zhagui, K. M. (2024). Manejo integral de la enfermedad de Fabry en pacientes con diabetes: desafíos diagnósticos y terapéuticos. *RECIAMUC*, 8(2), 394-400. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(2\).abril.2024.394-400](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(2).abril.2024.394-400)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.