



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doce de Octubre

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES  
METABÓLICAS EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL**

Autores: José Cerezo Cerezo

María José Fernandez Simón

Fátima García Muñoz

Tutora: Olga Serrano Garrote

Convocatoria: Junio-2015

## **RESUMEN**

Las enfermedades de depósito lisosomal se originan por un déficit genético hereditario de determinadas enzimas lisosomales, lo que lleva a una acumulación de sustancias intermediarias del metabolismo en múltiples tejidos, ocasionando diversas patologías. Debido a su baja prevalencia, se consideran enfermedades raras, lo que dificulta en algunos casos un diagnóstico rápido. Este es fundamental debido a la gravedad de estas patologías y a su marcado carácter progresivo, cuyas consecuencias son una elevada letalidad y una corta esperanza de vida. El único tratamiento específico actual consiste en terapias de sustitución enzimática cuyo objetivo es suplir los déficits enzimáticos existentes. Dada la cronicidad y relevancia del tratamiento, es necesario un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el objetivo de optimizar la respuesta terapéutica y monitorizar las posibles reacciones adversas al mismo. La aparición de la Terapia de Reemplazamiento Enzimático revolucionó las expectativas vitales de los pacientes y mejoró considerablemente su calidad de vida. Sin embargo, la aparición de tolerancias a la enzima exógena, las reacciones secundarias asociadas a su administración y su incapacidad de curar la enfermedad, impulsaron la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. En los últimos años, además del uso de chaperonas farmacológicas asociadas a la enzima exógena para mejorar su eficacia, se han realizado numerosos estudios en animales además de ensayos clínicos. Todos ellos han puesto el foco en la terapia génica y podrían concluir en la comercialización de nuevos fármacos capaces de curar la enfermedad.

## **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades metabólicas hereditarias son un conjunto de trastornos originados por el déficit o alteración en la actividad de alguna de las enzimas implicadas en el metabolismo intermediario. Esto da lugar tanto a la acumulación de sustancias de desecho o tóxicas como a la falta de algún compuesto esencial para el correcto funcionamiento del organismo(1).

Dentro de las enfermedades metabólicas hereditarias, se encuentran las denominadas enfermedades de depósito lisosomal o lisosomales, que abarcan un grupo heterogéneo de más de 50 patologías. Los lisosomas son orgánulos situados en el citoplasma de las células eucariotas cuya función es la digestión y reciclaje de macromoléculas endocitadas y de desecho intracelular. En su interior se encuentran diversas enzimas siendo las más habituales las hidrolasas ácidas. El déficit genético o mal funcionamiento de alguna de estas enzimas da lugar al depósito de diferentes moléculas en el interior de los lisosomas, lo que

se traduce en la acumulación de las mismas en diversas células y tejidos, causando distintas patologías(2, 3).

Las enfermedades lisosomales se pueden clasificar en diferentes tipos en función de la molécula acumulada (Tabla 1)(4).

**Tabla 1: Tipos de enfermedades lisosomales**

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Mucopolisacaridosis</b> | Tipo I, II, III, IV, VI y VII  |
| <b>Esfingolipidosis</b>    | Gaucher<br>Krabbe<br>Leuco distrofia metabólica<br>Niemann-Pick tipo A y B<br>Fabry<br>Gangliosidosis GM I<br>Faber<br>Tay-Sachs<br>Sandhoff             |
| <b>Glucogenosis</b>        | Pompe tipo II  |
| <b>Oligosacaridosis</b>    | Alfa-manosidosa<br>Beta-manosidosa<br>Fucosidosa<br>Sialidosa<br>Galactosialidosa<br>Aspartilglucosaminuria<br>Ácido siálico<br>Schindler<br>Mucolipidos |
| <b>Glucoproteinosi</b>     | CDG  |

A pesar de que su incidencia global no se conoce con exactitud, se estima que afectan aproximadamente a 1- 4 por cada 100.000 nacidos vivos, por lo que se incluyen dentro del grupo de las enfermedades raras. Todas ellas tienen una base genética, siendo de transmisión autosómica recesiva (Gaucher, Pompe, Hurler) o recesiva ligada al cromosoma X (Fabry, Hunter), con un carácter crónico-progresivo, degenerativo y diferentes manifestaciones clínicas. Si bien estas manifestaciones pueden variar en función de la enfermedad, todas cursan con una gran afectación del estado de salud del paciente y una elevada tasa de letalidad, por lo que es importante tanto un diagnóstico precoz como un tratamiento efectivo (1, 4).

En el tratamiento de las enfermedades lisosomales se han producido avances de vital importancia en los últimos 30 años. En la década de los ochenta, el trasplante de médula ósea surgió como posible tratamiento de alguna de estas enfermedades, aunque conllevaba una elevada tasa de morbimortalidad. La aparición de la terapia de reemplazamiento enzimático (TRE) en los años noventa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1, supuso un cambio radical en el manejo de estas enfermedades. Esta terapia que consiste en el aporte parenteral de la enzima deficiente ha resultado ser efectiva y segura. Sin embargo, debido a que la enzima es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, su

principal limitación es su incapacidad para revertir las manifestaciones del SNC. En los últimos años han aparecido nuevas terapias capaces de solventar este problema, mediante la utilización de moléculas de menor tamaño como son la terapia de reducción de sustrato (TRS) y la terapia de “mejora” enzimática (TME)(2, 3).

Debido a la existencia de pacientes tratados en el Hospital 12 de Octubre, nos centramos en las enfermedades de Gaucher, Pompe, Fabry y Hunter.

## **OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de las enfermedades lisosomales más frecuentes en el Hospital 12 de Octubre, así como el seguimiento y las perspectivas de futuro en el manejo de estas enfermedades.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una consulta sobre las enfermedades lisosomales ya citadas en fuentes primarias, secundarias y terciarias. Esta consulta fue completada con una revisión bibliográfica en la base de datos Medline/Pubmed entre los años 2010 y 2015. A través de una búsqueda inicial por lenguaje libre, se introdujeron los descriptores correspondientes a cada uno de las enfermedades, utilizando como asociación el operador booleano AND, en la ventana de búsqueda. Se recopilaron así datos sobre: “*enfermedad de Pompe*”, “*enfermedad de Gaucher*”, “*enfermedad de Hunter*”, “*enfermedad de Fabry*”, y tratamiento y seguimiento de cada una de las patologías.

Además, se consultaron las fichas técnicas de los siguientes medicamentos: Myozime®, VPRIV®, Cerezyme®, Zavesca®, Elaprased® y Fabrazyme® disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)

## **RESULTADOS**

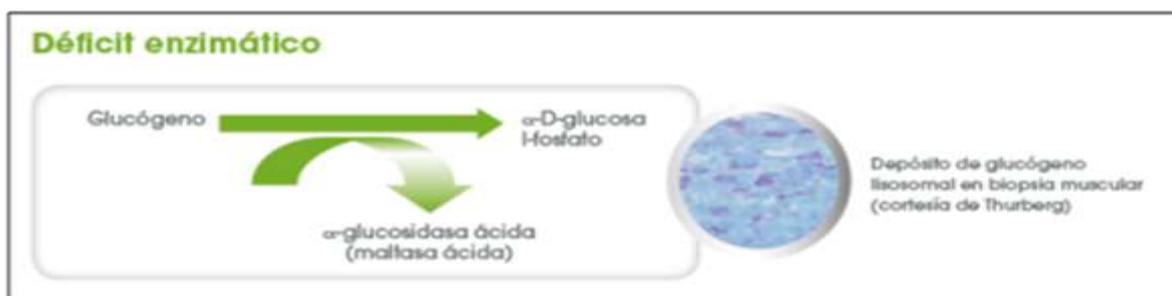
### **ENFERMEDAD DE POMPE**

La enfermedad de Pompe (EP) también denominada como glucogenosis tipo II o déficit de maltasa ácida, fue la primera enfermedad de depósito lisosomal descrita(5). Aunque la incidencia global de la EP varía en función de las poblaciones estudiadas, se estima que afecta a 1 de cada 40.000 nacidos vivos(6).

Es un trastorno metabólico hereditario de carácter autosómico recesivo, que da lugar a la ausencia o déficit de la actividad de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa ácida lisosomal (AGA),

también conocida como maltasa ácida, que degrada glucógeno a glucosa (Figura 1) Hay identificadas más de 350 mutaciones del gen que codifica la AGA(7). Se ha constatado la existencia de una correlación entre la severidad de las manifestaciones clínicas, el tejido afectado y la edad de comienzo de la enfermedad con el tipo de mutación y el grado de actividad enzimática residual(8).

Figura 1.- Déficit enzimático de la enfermedad de Pompe



El déficit de esta enzima produce la acumulación de glucógeno en diversos tejidos, especialmente el músculo cardíaco, respiratorio y esquelético, lo que provoca el desarrollo de una cardiomiopatía hipertrófica y una debilidad muscular progresiva, incluyendo una alteración de la función respiratoria(8, 9).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico precoz de la EP es de vital importancia, debido a que una instauración temprana de la TRE, puede modificar la historia natural de la enfermedad retrasando el proceso patológico (10).

Ante la sospecha clínica, pueden llevarse a cabo diferentes pruebas de laboratorio con el objetivo de demostrar una disminución de la actividad enzimática de la AGA o de detectar una mutación en el gen que pudiera originar la enfermedad.

La cuantificación de la actividad enzimática en gota de sangre seca es, debido a su accesibilidad y disponibilidad, el primer test diagnóstico al que se debe recurrir. No obstante, el análisis de la actividad de la AGA en un cultivo de fibroblastos, constituye el *gold standard* para el diagnóstico de la EP (8). En aquellos casos en que los resultados de estas pruebas diagnósticas no sean determinantes, la biopsia muscular puede ser decisiva para el diagnóstico (11). La detección de posibles mutaciones en el gen de la AGA es fundamental para el diagnóstico prenatal (12). Además, la detección de una elevación conjunta y persistente de la creatinquinasa y las transaminasas hepáticas en el diagnóstico es una prueba muy sensible para la detección del daño muscular en la EP (13).

### **Formas y manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Pompe se pueden describir como un espectro de síntomas que abarca desde una forma de **inicio infantil** que progresa rápidamente (aparición de los síntomas típicos de la enfermedad de Pompe durante el primer año de vida y con una esperanza de vida muy corta) hasta una forma de **inicio tardío** que se manifiesta durante la niñez, la adolescencia o la edad adulta y progresa de una forma más lenta y heterogénea. (Figura 2).



Figura 2.- Características clínicas de la enfermedad de Pompe

- **Forma de inicio infantil:** los síntomas aparecen antes del primer año de vida y la actividad de la AGA es prácticamente inexistente (menos del 1% de su valor normal). Un diagnóstico rápido seguido de la instauración de la terapia de reemplazamiento enzimático (TRE) es de vital importancia para evitar la muerte que se produciría alrededor de los 9 meses de vida como consecuencia de un fallo cardiorrespiratorio. Dentro de la EP de inicio infantil se pueden distinguir dos variantes en función del grado de afectación cardíaca y del inicio de aparición de los primeros síntomas: la *clásica* y la *no clásica* (o atípica). La forma *clásica* descrita inicialmente por Pompe es la de mayor gravedad y se presenta como una miocardiopatía. Los síntomas aparecen en los primeros meses de vida, la progresión es rápida, de afectación multisistémica y desemboca en un compromiso muscular esquelético, cardíaco y liso. En la forma *no clásica*, aunque los primeros síntomas aparecen antes del primer año

de vida, la progresión de la enfermedad es más lenta y la afectación cardíaca es significativamente menos severa(8).

- **Forma de inicio tardío:** la sintomatología aparece tras el primer año de vida con una afección, principalmente, del músculo esquelético y con poca lesión cardíaca (13). Atendiendo a la actividad enzimática de la AGA, podemos diferenciar entre la forma *juvenil*, en la que esta es del 10% de su actividad normal y la forma *adulta*, donde la actividad enzimática está en torno el 40% de sus valores fisiológicos (9).

### **Tratamiento de la enfermedad de Pompe**

El tratamiento de los pacientes que padecen la EP consiste, por un lado, en el aporte de la AGA ausente o deficitaria (TRE) y por otro, en el manejo de los síntomas y complicaciones derivadas de la enfermedad. La gravedad de la patología, la variabilidad y complejidad de sus manifestaciones clínicas y su naturaleza multisistémica, exigen la colaboración de diferentes profesionales sanitarios (cardiólogos, neumólogos, nutricionistas y farmacéuticos entre otros), con el objetivo de prolongar la esperanza de vida del paciente, retrasando la progresión de la enfermedad, y mejorar en la medida de lo posible su calidad de vida (8, 9).

- **Terapia de reemplazamiento enzimático:** es el único tratamiento específico para la EP. Consiste en la administración exógena de AGA humana recombinante (Myozyme®) obtenida a partir de células CHO, mediante infusiones intravenosas repetidas. En pacientes con EP infantil, la administración de una dosis de 20mg/kg cada dos semanas ha demostrado una notable prolongación de la vida del paciente, una disminución considerable de la cardiomegalia y una mejora tanto en la función de los músculos cardíaco y esquelético como en el desarrollo motor. Así mismo, estudios con pacientes de EP de inicio tardío mostraron una exitosa modificación de la historia natural de la enfermedad, ralentizando los procesos que llevan a la insuficiencia respiratoria y al deterioro de la deambulación. En ambos casos, es de vital importancia la instauración del tratamiento cuanto antes, de manera previa a la destrucción de la arquitectura muscular, para tener mayores probabilidades de éxito (8-10, 14, 15).

Aunque la aparición de la TRE revolucionó por completo la expectativa de vida de los enfermos de Pompe, esta presenta dos limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, mientras que el músculo cardíaco responde de una forma notable a la administración parenteral de la enzima, la respuesta del músculo esquelético a la misma es mucho peor. Incluso con la administración de dosis muy elevadas (40mg/kg de peso corporal) algunos de estos pacientes muestran signos de progresión de la

enfermedad (15-17). Esto podría deberse a que el volumen del músculo esquelético es mucho mayor y presenta muchos menos receptores manosa-6-fosato (receptor que media la captación de la enzima administrada exógenamente por el músculo) que el corazón(8, 9, 14). En segundo lugar, el desarrollo de anticuerpos específicos anti-AGAhr es otro inconveniente y su magnitud depende de la cantidad de enzima producida por el enfermo. Si los pacientes no presentan enzima propia residual, los títulos de anticuerpos contra la enzima de reemplazo serán elevados por lo que la eficacia del tratamiento disminuirá considerablemente (18). En general la TRE es bien tolerada y los efectos adversos suelen ser leves o moderados (19). Dentro de estos se encuentran respuestas autoinmunes, reacciones alérgicas, fiebre y reacciones anafilácticas severas(15).

- **Chaperonas farmacológicas:** las chaperonas son proteínas presentes en todas las células cuya función es facilitar el plegamiento de las proteínas recién sintetizadas y promover su transporte al lugar de la célula donde estas desempeñan su función. La utilización conjunta de chaperonas farmacológicas junto con Myozyme® mejora la estabilidad in vitro e in vivo de la enzima y potencia sus efectos, reduciendo con mayor efectividad el glucógeno tanto en el músculo esquelético como cardiaco. Esto ha sido demostrado en un estudio con ratones(20, 21). Además, estas moléculas pueden ser administradas por vía oral, lo que supone una ventaja. Actualmente se encuentra en fase 2 un ensayo clínico en pacientes de EP, coadministrando AGArh y chaperonas(22).
- **Albuterol:** es un fármaco que potencia la expresión del receptor de manosa-6-P, por lo que, asociado a la TRE, podría aumentar la eficacia terapéutica sobretudo en el músculo esquelético. Esto está siendo investigado en un ensayo clínico que se está realizando actualmente(23). La escasa respuesta de la TRE en dicho músculo se debe a una menor captación de la AGArh por parte de sus células, debido a que expresan menor número de receptores manosa-6-p.
- **Terapia génica:** en los últimos años, se han llevado a cabo diferentes estudios en ratones, empleando vectores virales para reemplazar el gen defectuoso de la AGA(24, 25) que han arrojado resultados prometedores que inclinan a pensar que la estrategia terapéutica que podría llevar a la curación de la EP es la terapia génica. En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo clínico que se encuentra en fase 1/2 en el que virus adenoasociados recombinante (rAVV) se administran intramuscularmente en el diafragma a cinco niños con respiración asistida crónica. La TRE no fue

suspendida durante la administración del vector vírico. Los pacientes mejoraron modestamente su función ventilatoria (26).

### **Evaluación previa al tratamiento (TRE) y seguimiento de los pacientes**

Para determinar la conveniencia del inicio de la TRE, los pacientes se clasifican en diferentes grupos (27):

1. *Pacientes que padecen la forma infantil de la EP*: el tratamiento debe instaurarse tan rápido como sea posible una vez confirmado el diagnóstico.
2. *Pacientes asintomáticos sin signos objetivos* cuyo diagnóstico se llevó a cabo mediante estudios de laboratorio (programas de cribado o por tener familiares afectados): es necesario realizar un seguimiento cada 6 meses, donde se les evalúa tanto la fuerza muscular como la función respiratoria. La TRE debería instaurarse si se produce una disminución de la capacidad vital forzada (CFV) o la aparición de síntomas asociados a la debilidad muscular relacionados con la enfermedad.
3. *Pacientes asintomáticos con signos objetivos*: la TRE debe iniciarse ante la aparición de debilidad muscular detectable o una reducción de la CFV.
4. *Pacientes con EP de inicio tardío (sintomáticos)*: igual que en el caso anterior aunque, en esta situación, deben considerarse pacientes con dificultades para la realización de las actividades de la vida diaria atribuibles a la patología.

Es necesario llevar a cabo un **seguimiento** del paciente para comprobar la eficacia del tratamiento, evaluar la progresión de la enfermedad y detectar posibles reacciones adversas relacionadas con la administración de la AGA. Este seguimiento consiste en la evaluación periódica de la función muscular siguiendo la escala MRC (Medical Research Council), la realización de una espirometría, atendiendo a la capacidad vital forzada tanto en sedestación como en decúbito, y pruebas funcionales cronometradas (prueba de la marcha de minutos).

Aunque no existe suficiente evidencia científica, la retirada de la TRE esta podría estar justificada en casos de reacciones adversas graves no controladas que pusieran en peligro la vida del paciente, o si responde a la voluntad del mismo(8, 9).

### **ENFERMEDAD DE GAUCHER**

Es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente (14% de las enfermedades lisosomales diagnosticadas). Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Tiene una baja prevalencia, afectando a 1 de cada 50.000-100.000 nacidos vivos (28-30).

Está causada por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa (beta-glucosidasa ácida), lo que produce la acumulación de glucocerebrósidos en los lisosomas de los

macrófagos (células de Gaucher) (Figura 3). Los síntomas clínicos surgen por la infiltración de distintos órganos, especialmente hígado, bazo y médula ósea por estas células de Gaucher (Figura 4) (29, 30).

Figura 3. - Déficit enzimático de la enfermedad de Gaucher



### **Formas y manifestaciones clínicas**

- **Enfermedad de Gaucher tipo 1** (forma no neuropática adulta): aparece a edades avanzadas y sin afectación del sistema nervioso central, aunque si presenta síntomas comunes como hepatoesplenomegalia, trombocitopenia o enfermedades óseas.
- **Enfermedad de Gaucher tipo 2** (forma infantil neuropática aguda): detectada habitualmente en niños de pocos meses, con una evolución rápidamente progresiva que suele llevar a la muerte antes de los 4 años de vida. Sus manifestaciones clínicas son más graves, además de suponer una afectación neurológica importante.
- **Enfermedad de Gaucher tipo 3** (forma juvenil neuropática aguda): la menos común, con evolución lenta y progresiva, y una alta esperanza de vida (31, 32).

La elevada tasa de mortalidad de esta enfermedad así como su carácter crónico hace que sea importante una detección precoz de la misma con el objetivo de empezar pronto un tratamiento efectivo que lleve a disminuir la morbilidad y el riesgo de complicaciones tardías de la enfermedad (30, 32).

### **Diagnóstico de la enfermedad de Gaucher**

Es importante considerar posibles antecedentes familiares así como los síntomas principales asociados a esta enfermedad derivados de una elevada destrucción de eritrocitos, lo que puede llevar a anemia y/o trombocitopenia, llevando en último término a una hepatomegalia y esplenomegalia. Pero esto no es confirmatorio (29, 30).

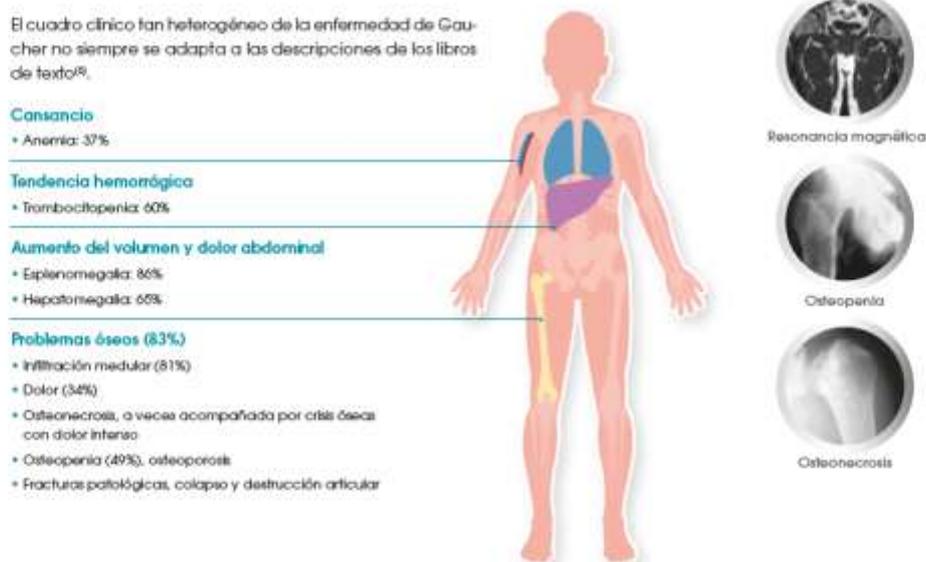
El diagnóstico de confirmación consiste en determinar la actividad disminuida de la enzima beta-glucocerebrosidasa, encontrándose disminuida en el caso de la EG (30).

### **Tratamiento de la enfermedad de Gaucher**

Debido a su heterogeneidad, se precisa de un estudio individualizado para cada paciente a la hora de determinar su tratamiento, pudiendo clasificar la gravedad de la

enfermedad mediante el índice de gravedad de Zimran y la respuesta al tratamiento basado en el índice de puntuación GauSS-I (29, 33, 34).

Figura 4 .- Signos y síntomas de la enfermedad de Gaucher



#### ➤ **Terapia sustitutiva enzimática (TSE)** (Figura 5)

Se basa en la administración intravenosa de análogos enzimáticos de la beta-glucosidasa producidos por tecnología DNA recombinante, para disminuir el acúmulo de glucocerebrósidos en las células mediante la transformación de éstos en glucosa y ceramida.

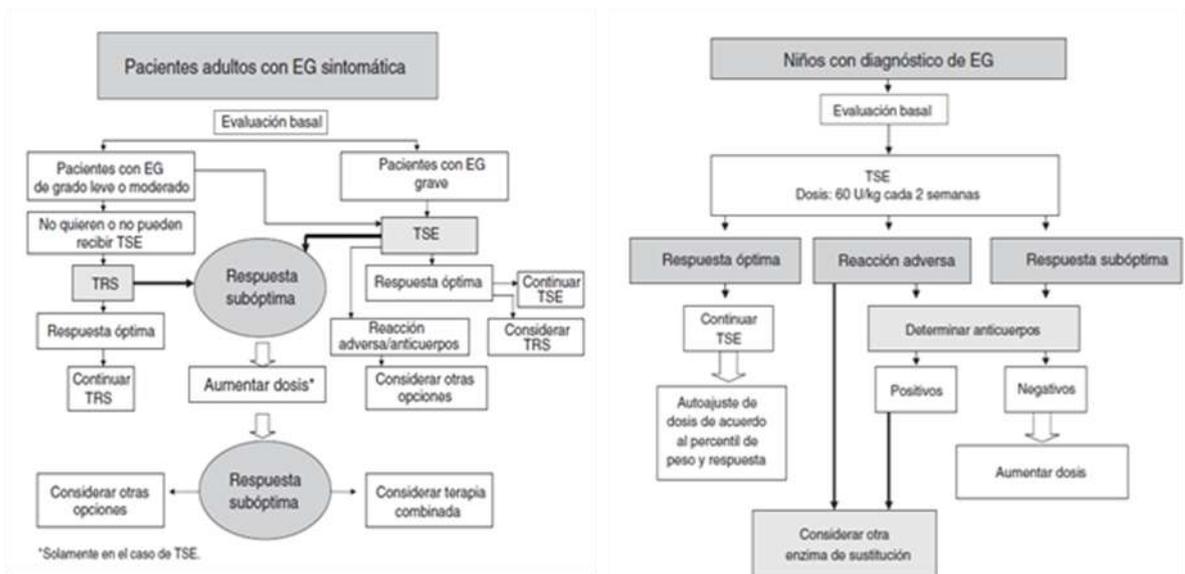
El primer fármaco que fue comercializado con este propósito fue la imiglucerasa (Cerezyme®) que reportaba una notable mejoría en las manifestaciones clínicas y biológicas de la enfermedad. Sin embargo en torno al 17% de los pacientes tratados con este fármaco sufrieron reacciones adversas de tipo inmunológico debido a la presencia de anticuerpos inmunoglobulina G no neutralizantes (35). Posteriormente apareció la enzima velaglucerasa (VPRIV®), que presenta la misma acción terapéutica pero una menor incidencia de reacciones adversas (29, 36).

La dosis recomendada en adultos consiste en una dosis de inicio de 60U/Kg cada dos semanas, ajustándose posteriormente a 15U/kg cada dos semanas, aunque puede variar en función de las necesidades de cada paciente (29).

#### ➤ **Terapia de reducción de sustrato (TRS)**

Se basa en el uso oral del miglustat (Zavesca®), un inhibidor reversible de la glucosilceramida que disminuye la formación de glucocerebrósidos, reduciendo la acumulación de los mismos en los lisosomas. Esta concentración es lo suficientemente baja como para poder ser depurada por la actividad residual enzimática de los pacientes (37).

Figura 5.- Tratamiento de la enfermedad de Gaucher



Se recomienda comenzar con una dosis de inicio de 100mg cada 8 horas. Debe ajustarse de forma gradual de modo que en la primera semana se administre miglustat 100 cada 24 horas, en la segunda miglustat 100 cada 12 horas, y en la tercera miglustat 100 cada 8 horas. Esta dosis puede disminuirse según la tolerancia al fármaco (29, 37).

**Seguimiento de los pacientes**

Igualmente, los pacientes con EG deben recibir evaluaciones periódicas que permitan un seguimiento de la evolución de la enfermedad, para lo que se hacen una serie de pruebas normalmente cada 6 meses(29) (Tabla 2).

De igual modo, existen una serie de objetivos descritos y que definen una evolución positiva para la EG tras 12 o 24 meses de tratamiento(29) (Tabla 3).

Además, para el tratamiento se deben considerar algunas posibles situaciones especiales del paciente como pueden ser la afectación neurológica, embarazo/lactancia, fertilidad, afectación pulmonar, ausencia de respuesta visceral y afectación ósea con necrosis articulares. Tanto la terapia de sustitución enzimática como la de reemplazamiento de sustrato son los tratamientos más utilizados en la actualidad para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher, sin embargo, las formas más graves de la enfermedad pueden precisar de un trasplante de médula ósea.

Actualmente, también se encuentran en investigación otras alternativas como el tratamiento con chaperonas farmacológicas o el eliglustat (38) (inhibidor parcial de la enzima glucosilceramida sintasa).

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Tabla 2: Seguimiento de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher

| PRUEBA                         | INICIO | 6 MESES | 12 MESES |
|--------------------------------|--------|---------|----------|
| <i>Historia clínica</i>        | X      | X       | X        |
| <i>Examen físico</i>           | X      | X       | X        |
| <i>Peso y Talla</i>            | X      | X       | X        |
| <i>Hemograma y VSG</i>         | X      | X       | X        |
| <i>Estudio de hemostasia</i>   | X      |         |          |
| <i>Bioquímica</i>              | X      | X       | X        |
| <i>Inmunoglobulinas</i>        | X      | X       | X        |
| <i>Perfil férrico</i>          | X      | X       | X        |
| <i>Perfil lipídico</i>         | X      |         | X        |
| <i>Actividad GBA</i>           | X      |         |          |
| <i>Quitotriosidasa</i>         | X      | X       | X        |
| <i>CCL-18/PARC</i>             | X      | X       | X        |
| <i>Rx Torax</i>                | X      |         | X        |
| <i>Ecografía abdominal</i>     | X      | X       | X        |
| <i>Ecocardiograma</i>          | X      |         |          |
| <i>Resonancia magnética</i>    | X      | X       | X        |
| <i>Radiología convencional</i> | X      |         |          |
| <i>Densitometría ósea</i>      | X      |         | X        |
| <i>SF36 (&gt;14 años)</i>      | X      | X       | X        |

Tabla 3: Criterios de evolución positiva de la enfermedad de Gaucher

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <i>Hemoglobina</i>       | Concentraciones superiores a: 11 gHb/dl en mujeres y 12 gHb/dl en hombres |
| <i>Plaquetas</i>         | Cifra plaquetaria basal suficiente para mantener valores homeostáticos    |
| <i>Volumen hepático</i>  | Valor normal o 1.5 veces superior al normal.                              |
| <i>Volumen esplénico</i> | Valor 2 a 8 veces superior al normal                                      |
| <i>Enfermedad ósea</i>   | Reducir el dolor óseo y prevenir la osteonecrosis                         |
| <i>Biomarcadores</i>     | Disminuir 40-70% la quitotriosidasa o disminuir un 30-50% la CCL-18/PARC  |

## SÍNDROME DE HUNTER

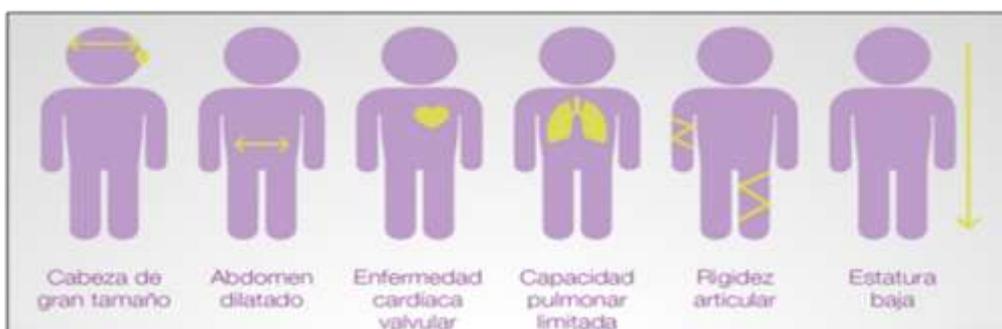
La enfermedad de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II, está caracterizada por el déficit de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S). Dicho déficit impide la degradación de los mucopolisacáridos o glucosaminglucanos (GAG) en los lisosomas, produciéndose la acumulación en los mismos. Además, se ve aumentada la excreción de GAG por orina(39, 40). Tiene una incidencia de 1,3 casos por cada 100.000 varones nacidos vivos(40).

Se trata de patología multisistémica que puede afectar a los sistemas nervioso, cardiovascular, respiratorio y músculo-esquelético (Figura 6).

Existe una clasificación de los pacientes según la esperanza de vida y por la presencia o no de afectación del SNC en dos subtipos: leve/moderado y grave. Por lo general, los pacientes graves mueren antes por complicaciones neurológicas y cardio-respiratorias

mientras que los pacientes con enfermedad leve/moderada fallecen debido a fallo respiratorio o cardiaco.

Figura 6. - Síntomas de la enfermedad de Hunter



### **Diagnóstico de la enfermedad de Hunter**

La prueba que se realiza con mayor frecuencia es la medición de los niveles de GAG en orina. No es confirmatoria por lo que es necesario realizar un análisis enzimático en el cual se mide la actividad de la enzima I2S en suero, glóbulos blancos o fibroblastos. El estudio genético también es importante en el diagnóstico ya que permite el cribado de la enfermedad en otros miembros de la familia. Debe realizarse tras el análisis enzimático. El diagnóstico prenatal se realiza midiendo la actividad enzimática en el líquido amniótico o en el tejido de la vellosidad corial. (40-42).

### **Tratamiento de la enfermedad de Hunter**

El tratamiento en la enfermedad de Hunter se puede diferenciar en un tratamiento sintomático y en uno específico, en el que se incluyen el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y el tratamiento de sustitución enzimática (TSE).

El tratamiento sintomático está enfocado a proporcionar una mejor calidad de vida del paciente. En las afectaciones del SNC cabe destacar como tratamiento los antiepilépticos y antipsicóticos, así como la detección y el tratamiento de complicaciones mediante cirugía. Los problemas óseos pueden mejorarse con sesiones de rehabilitación fisioterápica, intervenciones quirúrgicas o adoptar ciertas medidas para una adecuada mineralización ósea (actividades físicas al aire libre y utilización de vitamina D o bisfosfonatos). En cuanto a las alteraciones cardíacas, es necesario el tratamiento para mejorar las arritmias y la insuficiencia cardíaca. En ocasiones, puede ser necesario el reemplazamiento valvular para lo que se aconseja la profilaxis de la endocarditis bacteriana. En las complicaciones respiratorias de tipo infeccioso, se realiza un tratamiento antibiótico y broncodilatador. En estados avanzados, es necesario el uso de oxigenoterapia y de soportes ventilatorios intentando no utilizar métodos invasivos(39, 40). El TPH no es una terapia muy utilizada,

ya que el balance beneficio/riesgo no es muy favorable y no se ha evaluado su eficacia recientemente.

El tratamiento de sustitución enzimática consiste en la infusión de una forma purificada de la enzima I2S, la idursulfasa (Elaprase<sup>®</sup>), obtenida por tecnología de DNA recombinante en línea celular humana continua. Se administran 0,5 mg/kg/semana iv, (40). Es un tratamiento a largo plazo que consigue la mejoría de diferentes aspectos de la enfermedad como la disminución de los niveles de GAG en orina y la hepato-esplenomegalia. Además, mejora la movilidad articular y reduce la hipertrofia ventricular izquierda, puesto que la enzima administrada se une al receptor específico con ayuda de los residuos de manosa 6 fosfato (M6P). Esta unión hace que la enzima pueda entrar en la célula y a su vez en los lisosomas, originándose el catabolismo de los GAG acumulados. (41, 43-46). La TSE está indicada en todos los pacientes con enfermedad de Hunter que no presenten afectación grave en el SNC. No está recomendado en embarazadas y lactantes, pacientes con la enfermedad avanzada o que sufran alguna otra patología.

Esta terapia tiene varias limitaciones como la dificultad de colocar el *port a cath* permanente para su administración en menores de 5 años, la imposibilidad de atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE), por lo que no se produce mejoría en las manifestaciones centrales en las formas graves de esta enfermedad y por último, la limitada acción en la patología ocular y en la afectación valvular. A pesar de esto, sí que produce mejora en la calidad de vida del paciente por el alivio en la obstrucción respiratoria y otras mejorías citadas anteriormente(41).

Es un tratamiento bien tolerado y la mayoría de problemas son reacciones asociadas a la infusión (RAAI), como reacciones cutáneas, pirexia, cefaleas e hipertensión. Sin embargo, las RAAI suelen disminuir con el paso del tiempo ya que se desarrolla tolerancia a las infusiones. Si se producen reacciones adversas que supongan un peligro para la vida del paciente, se recomienda la suspensión del tratamiento(39).

Con respecto a las terapias futuras, están encaminadas a la mejoría de las manifestaciones neurológicas pues las terapias existentes no atraviesan la BHE. Se han realizado estudios para evaluar la eficacia de la infusión de enzima en el líquido cefalorraquídeo, con resultados prometedores. También se han evaluado otras terapias como la utilización de chaperonas farmacológicas, terapia génica y terapia de reducción de sustrato con resultados prometedores(47).

### **Seguimiento de los pacientes**

Es fundamental el seguimiento de los pacientes para evaluar la eficacia de la TRE y comprobar si se están cumpliendo los objetivos terapéuticos. (Tabla 4).

Tabla 4.- Seguimiento de los pacientes diagnosticados de síndrome de Hunter

| PRUEBA   | INICIO | 6 MESES | 12 MESES |
|--|--------|---------|----------|
| RMN cerebral   | X      |         |          |
| RMN espinal  | X      |         |          |
| Examen oftalmológico                                 | X      |         | X        |
| Audiometría  | X      |         |          |
| Potenciales evocados somatosensoriales               | X      |         |          |
| Estudio de sueño                                     | X      |         |          |
| Estudio cardiológico                                 | X      | X       |          |
| Volumen hepático                                     | X      |         |          |
| Evaluación musculoesquelética (examen rehabilitador) | X      |         | X        |
| Peso y talla   | X      | X       |          |
| Perímetro craneal                                    | X      | X       |          |
| Presión arterial                                     | X      | X       |          |
| Actividad enzimática                                 | X      |         |          |
| Niveles de GAG en orina                              | X      | X       |          |

## ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry se origina por el déficit de la enzima galactosidasa- $\alpha$ , lo que se traduce en un acumulo de glucoesfingolípidos en el interior de los lisosomas (Figura 7), afectando sobre todo, al riñón, corazón, sistema nervioso y piel. Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que afecta tanto a varones como a mujeres La incidencia se estima en 1 caso por cada 117.000 varones nacidos vivos (48-50).

Figura 7.- Déficit enzimático de la enfermedad de Fabry

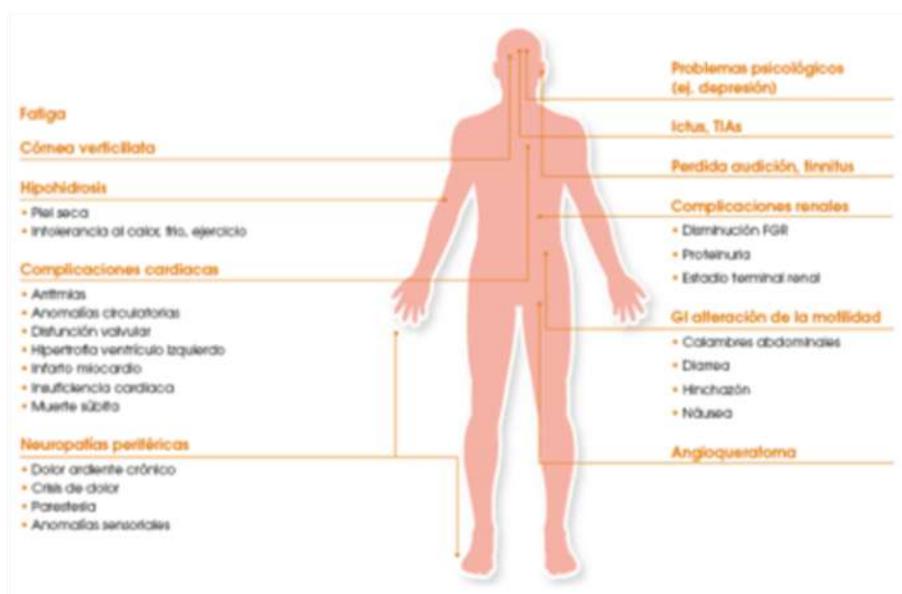


### Formas y manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos que provoca son: crisis progresivas de dolor, acroparestesia, angioqueratomas, opacidad en la córnea y el cristalino (“cornea verticillata”, que generalmente no afecta a la visión) y, finalmente, entre los treinta y cincuenta años de vida, daño orgánico a nivel de riñón, corazón y sistema cerebrovascular (Figura 8). Aunque se

presenta normalmente en la infancia o adolescencia, no suele diagnosticarse hasta la edad adulta. El diagnóstico y el tratamiento precoces son esenciales, ya que el daño de los órganos es progresivo y puede ser irreversible y fatal. (48).

Figura 8.- Signos y síntomas d la enfermedad de Fabry



### **Diagnóstico de la enfermedad de Fabry**

El diagnóstico clínico es distinto en hombres y mujeres: mientras que en los primeros se realiza un análisis de concentración de  $\alpha$ -galactosidasa en plasma y leucocitos para demostrar su deficiencia, en las mujeres se lleva a cabo un análisis genético (la medida de la concentración de la enzima en las mujeres no es fiable). El diagnóstico prenatal puede realizarse determinando la actividad enzimática en el líquido amniótico y en los tejidos fetales. (51).

### **Tratamiento de la enfermedad de Fabry**

El tratamiento sintomático se basa en la utilización de fármacos para aliviar el dolor neuropático, como la fenitoína y la gabapentina, y para las alteraciones cardíacas, como IECAs y ARA-II asociados con diuréticos y  $\beta$ -bloqueantes. También se utilizan antiagregantes y anticoagulantes para el tratamiento de las oclusiones vasculares (49).

La TSE supone actualmente la principal estrategia terapéutica para el tratamiento específico de la patología. Se lleva a cabo mediante la administración intravenosa de preparaciones de  $\alpha$ -galactosidasa. Existen dos enzimas recombinantes, la agalsidasa alfa (Replagal<sup>®</sup>) y la agalsidasa beta (Fabrazyme<sup>®</sup>). Ambas presentan las mismas características bioquímicas y han demostrado efectividad clínica por lo que pueden utilizarse indistintamente.

La dosis de agalsidasa alfa es de 0,2 mg/kg de peso por vía intravenosa, cada 2 semanas y la de agalsidasa beta de 1 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 2 semanas(49, 52). Una vez determinada la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores(52).

Esta terapia ha demostrado ser efectiva en el control del dolor, la mejora de la función renal y cardiaca y la reducción tanto de la hipertrofia ventricular como de las manifestaciones neurológicas a corto plazo. No se recomienda el tratamiento si existe presencia de otra enfermedad en la que su pronóstico no variará con el uso de TSE, pacientes con afectación secundaria a la enfermedad y con enfermedad concomitante que precisen tratamiento experimental o uso compasivo con fármacos cuyas interacciones con la TSE no sean bien conocidas (49).

En caso de no haber mejoría con TSE, se recomienda incrementar la dosis y/o acortar el intervalo entre estas y en último caso valorar el cambio de fármaco.

En cuanto a reacciones adversas, las más frecuentes en la TSE con ambas preparaciones, son reacciones asociadas a perfusión, de gravedad leve o moderada e incluyen escalofríos, pirexia, rubefacción, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Si aparecen estas reacciones, se procede al tratamiento sintomático de las mismas.

### **Seguimiento de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry**

Tabla 5.- Seguimiento de los pacientes diagnosticados de la Enfermedad de Fabry

| <b>PRUEBA</b>                     | <b>INICIO</b> | <b>6 MESES</b> | <b>12 MESES</b> |
|-----------------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| <i>Peso</i>                       | X             |                |                 |
| <i>Presión arterial</i>           | X             |                |                 |
| <i>Frecuencia cardiaca</i>        | X             |                |                 |
| <i>Temperatura corporal</i>       | X             |                |                 |
| <i>Hemograma</i>                  |               | X              |                 |
| <i>Bioquímica</i>                 |               | X              |                 |
| <i>Coagulación</i>                |               | X              |                 |
| <i>Perfil lipídico</i>            |               | X              |                 |
| <i>Aclaramiento de creatinina</i> |               | X              |                 |
| <i>Proteinuria</i>                |               | X              |                 |
| <i>Valoración del dolor</i>       |               | X              |                 |
| <i>Ecocardiograma-DTI</i>         |               |                | X               |
| <i>Audiometría</i>                |               |                | X               |
| <i>Examen oftálmico</i>           |               |                | X               |
| <i>RM de SNC</i>                  |               |                | X               |

## **CONCLUSIONES**

Aunque el tratamiento de estas enfermedades consiste por un lado en el manejo de los síntomas y complicaciones derivadas de las mismas, se han producido grandes avances en su tratamiento. Actualmente la *terapia de reemplazamiento enzimático* constituye el primer tratamiento específico de estas enfermedades lisosomales. Consiste en la administración de las enzimas deficitarias, obtenidas a partir de tecnología de DNA recombinante. Esta terapia resulta eficaz en la mejoría o estabilización/ralentización de la evolución de estas enfermedades, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Y es más eficaz cuanto antes se inicie el tratamiento por lo que es fundamental el diagnóstico precoz.

Sin embargo, este tratamiento presenta serias limitaciones, siendo la más importante la incapacidad para frenar por completo la progresión de la enfermedad y para conseguir la curación de los pacientes. Otros inconvenientes relevantes son el desarrollo de anticuerpos frente a la enzima exógena, lo que limita su eficacia, y la aparición de reacciones adversas.

Últimamente han aparecido nuevas estrategias terapéuticas para aumentar la eficacia de esta TRE, como la administración conjunta de *chaperonas farmacológicas*.

La *terapia de reducción de sustrato*, ha supuesto otra novedad en el tratamiento de las enfermedades lisosomales siendo actualmente utilizada satisfactoriamente en la enfermedad de Gaucher y con resultados prometedores otras.

Es fundamental realizar un seguimiento de los pacientes para evaluar tanto la progresión de la enfermedad y como la efectividad de estos tratamientos, estableciendo criterios de continuación o suspensión de los mismos.

En cuanto a las nuevas estrategias terapéuticas en estudio, además de la terapia de reducción de sustrato, la terapia más prometedora es la terapia génica, con resultados muy satisfactorios en los ensayos realizados hasta el momento lo que supone nuevas perspectivas en el tratamiento de estas enfermedades.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Férez I MPS. Cribado neonatal ampliado de enfermedades lisosomales mediante espectrometría de masas. Revisión sistemática y evaluación económica Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2012.
2. Gutierrez-Solana LG. [Advances in the treatment of lysosomal diseases in infancy]. Revista de neurologia. 2006;43 Suppl 1:S137-44.
3. Lemes A, Roselli M, Quadrelli R. Terapia de reemplazo enzimático para enfermedades de almacenamiento lisosomal: enfermedad de Gaucher tipo I, enfermedad de Fabry y mucopolisacaridosis I. Clinicas pediátricas del sur. 2006;18:27.
4. Rodríguez LC, Herrera RR, Román JZ, Martínez AP, García AC. Trabajo de revisión. Rev Mex Pediatr. 2014;81(1):22-6.

5. Hers H.  $\alpha$ -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochemical Journal*. 1963;86(1):11.
6. Amartino HM, Cavagnari BM. Terapia de reemplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe: experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina. *Archivos argentinos de pediatría*. 2012;110(4):323-7.
7. Pompe Center. Molecular aspects: mutations [updated September 2014; cited 2015]. Available from: <http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html>.
8. Dubrovsky A, Fulgenzi E, Amartino H, Carlés D, Corderi J, de Vito E, et al. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurología Argentina*. 2014;6(2):96-113.
9. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Revista de neurología*. 2012;54(8).
10. Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatrics & Neonatology*. 2013;54(4):219-27.
11. Neuromuscular AAo, Medicine E. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle & nerve*. 2009;40(1):149.
12. Labrousse P, Chien Y-H, Pomponio RJ, Keutzer J, Lee N-C, Akmaev VR, et al. Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;99(4):379-83.
13. Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, Van Spronsen FJ. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *European journal of pediatrics*. 2007;166(8):871-4.
14. Lim J-A, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6.
15. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1396-406.
16. Angelini C, Semplicini C. Enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2012;12(1):70-5.
17. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *Journal of neurology*. 2010;257(1):91-7.
18. Banugaria SG, Prater SN, Ng Y-K, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genetics in Medicine*. 2011;13(8):729-36.
19. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Journal of neurology*. 2013;260(4):951-9.
20. Khanna R, Flanagan JJ, Feng J, Soska R, Frascella M, Pellegrino LJ, et al. The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease. *PloS one*. 2012;7(7):e40776.
21. Porto C, Ferrara MC, Meli M, Acampora E, Avolio V, Rosa M, et al. Pharmacological enhancement of  $\alpha$ -glucosidase by the allosteric chaperone N-acetylcysteine. *Molecular Therapy*. 2012;20(12):2201-11.
22. Estudio en fase 2 de coadministración de chaperona AT2220 junto con TSE. 2011. Available from: <http://ir.amicustherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=555245>.
23. Koeberl DD, Austin S, Case LE, Smith EC, Buckley AF, Young SP, et al. Adjunctive albuterol enhances the response to enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *The FASEB Journal*. 2014;28(5):2171-6.
24. Sun B, Young SP, Li P, Di C, Brown T, Salva MZ, et al. Correction of Multiple Striated Muscles in Murine Pompe Disease Through Adeno-associated Virus-mediated Gene Therapy. *Molecular Therapy*. 2008;16(8):1366-71.
25. van Til NP, Stok M, Kaya FSA, de Waard MC, Farahbakhshian E, Visser TP, et al. Lentiviral gene therapy of murine hematopoietic stem cells ameliorates the Pompe disease phenotype. *Blood*. 2010;115(26):5329-37.
26. Smith BK, Collins SW, Conlon TJ, Mah CS, Lawson LA, Martin AD, et al. Phase I/II trial of adeno-associated virus-mediated alpha-glucosidase gene therapy to the diaphragm for chronic respiratory failure in Pompe disease: Initial safety and ventilatory outcomes. *Human gene therapy*. 2013;24(6):630-40.
27. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle & nerve*. 2012;45(3):319-33.
28. Ixchel LR, Antonio Alejandro EÁ, Arelys PD, Lídice RN, Teresa CM, editors. Caracterización molecular del gen GBA en pacientes cubanos con la enfermedad de Gaucher. *Génética Comunitaria*; 2014.
29. Giraldo P, de las Guías GdT. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. *Medicina Clínica*. 2011;137:55-60.

30. Gort L, Coll MJ. Diagnóstico, biomarcadores y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Gaucher. *Medicina Clínica*. 2011;137:12-6.
31. MedlinePlus [Internet] U.S. National Library of Medicine [updated 12.mayo.2015; cited 2015 Mayo]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000564.htm>.
32. Fraile PQ, Hernández EM, García-Silva MT. Evolución clínica de dos pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher en tratamiento enzimático durante 9 años. *Medicina Clínica*. 2011;137:43-5.
33. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine*. 1992;71(6):337-53.
34. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008;93(8):1211-8.
35. Latre P, Giraldo P. Tratamiento con velaglucerasa en dos pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1. *Medicina Clínica*. 2011;137:39-42.
36. Correa C. Neuropathic Gaucher disease treated with long enzyme replacement therapy. Two clinical cases. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2012;51(3):340-3.
37. Pastores GM, Giraldo P, Chérin P, Mehta A. Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;25(1):23-37.
38. Rosenbloom BE, Cox TM, Drelichman GI, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, et al. Encore-a Randomized, Controlled, Open-Label Non-Inferiority Study Comparing Eliglustat to Imiglucerase in Gaucher Disease Type 1 Patients Stabilized on Enzyme Replacement Therapy: 24-Month Results. *Blood*. 2014;124(21):1406-.
39. Guillén-Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez-Solana LG, Couce ML, Cancho-Candela R, Lázaro P. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. *Medicina Clínica*. 2013;141(10):453. e1-. e13.
40. López AG-M, Ramírez AB, Rodríguez JD. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LAS MUCOPOLISACARIDOSIS.
41. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Lapagesse Pinto L, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and molecular biology*. 2010;33(4):589-604.
42. MPS II o síndrome de Hunter guía práctica para entender la enfermedad. 2012.
43. Muenzer J, Beck M, Giugliani R, Suzuki Y, Tylki-Szymanska A, Valayannopoulos V, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in Medicine*. 2011;13(2):102-9.
44. Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla J, Cancho-Candela R, Gutiérrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Marti-Herrero M, et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *European journal of medical genetics*. 2010;53(6):371-7.
45. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome—an expert panel consensus. *European journal of pediatrics*. 2012;171(1):181-8.
46. Papadia F, Lozupone M, Gaeta A, Capodiferro D, Lacalendola G. Long-term enzyme replacement therapy in a severe case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *European review for medical and pharmacological sciences*. 2011;15(3):253-8.
47. Scarpa M, Almásy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):72.
48. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Fundación GETER. Medicina clínica*. 2011;137(4):178-83.
49. Varas C, Gómez G, Morales M, Molt F, Cabello JF, Alcántara A, et al. Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2012;50(3):191-201.
50. Amartino H, Politei J, Cabrera G, Raskovsky V, Alperovich M, Angaroni C. Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF). *Revista de nefrología, diálisis y transplante*. 2007;27(4).
51. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73(5):482-94.
52. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genetics IN Medicine*. 2010;12(11):713-20.