

# Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable

José A. Herrero Calvo

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Nefrología 2008; 28 (1) 13-19

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario del catabolismo de los glicosfingolípidos producido por el déficit del enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -GAL A), que origina el depósito intracelular, especialmente globotriaosilceramida (Gb-3), en el endotelio vascular y otros tejidos. Se transmite ligada al cromosoma X, y hasta la actualidad han sido descritas más de 400 mutaciones (Human Gene Mutation Database, Institute of Medical Genetics, Cardiff <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmg0.html>). Tradicionalmente se ha considerado de transmisión recesiva, que las mujeres heterocigotas son portadoras, y que sólo un 1% desarrollaría la enfermedad debido a la inactivación al azar de uno de los cromosomas X (conocido como efecto Lyon), sin embargo, hay una evidencia creciente que un gran porcentaje de mujeres heterocigotas tiene déficits enzimáticos parciales y manifestaciones clínicas con expresividad variable<sup>1-5</sup>.

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<sup>4,6,7</sup>. Estudios clínicos<sup>8,9</sup> y experimentales<sup>10</sup> han puesto de manifiesto que la enfermedad de Fabry condiciona un estado inflamatorio vascular y protrombótico.

**Correspondencia:** José A. Herrero  
jaherrero2@telefonica.net  
Servicio de Nefrología  
Hospital Clínico San Carlos  
Profesor Martín Lagos, s/n.  
28040 Madrid

co. De hecho, los eventos cardiovasculares, principalmente cardiopatía isquémica<sup>11</sup> y accidentes cerebrovasculares<sup>12</sup> son una causa importante de morbi-mortalidad en estos pacientes.

En los últimos años se ha constatado la diversidad de presentación clínica, con formas parciales de manifestación tardía diagnosticadas de manera casual o bien mediante estudios dirigidos, que han puesto de manifiesto que aunque es una enfermedad considerada «rara» por su baja frecuencia, la prevalencia es superior a la que se suponía, y por tanto, existe la sospecha que una cantidad indeterminada de familias afectas no son diagnosticadas. Por otro lado, la disponibilidad de tratamiento de sustitución enzimático (TSE) ha abierto nuevas y esperanzadoras expectativas, eso sí, acompañadas de un gran debate y un cierto confusiónismo sobre el tipo y pautas de administración de las dos enzimas comercialmente disponibles.

## VARIANTES EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA

La enfermedad de Fabry se manifiesta con una gran variabilidad en el fenotipo, no sólo dentro de una misma mutación, sino incluso dentro de una misma familia<sup>13,14</sup>. Además de factores ambientales y quizá la participación de otros genes, la intensidad o grado de afectación se ha puesto en relación con la actividad residual de la enzima  $\alpha$ -GAL A. La *forma clásica* de la enfermedad se suele caracterizar por el déficit absoluto de la actividad enzimática (inferior al 1%), con participación multisistémica, de comienzo en la infancia, para llegar a la afectación severa en la tercera o cuarta década de la vida<sup>4,7,13,14</sup> (tabla I). Defectos enzimáticos parciales (1-30%) dan lugar a formas incompletas, de comienzo tardío (a partir de los 20-30 años), con afectación predominantemente cardíaca y/o renal, y escasez o ausencia de las manifestaciones clásicas de la enfermedad. En este sentido, han sido descritas la

**Tabla I. Expresión clínica en la enfermedad de Fabry. Forma clásica y variantes cardíaca y renal**

	Forma clásica	Cardíaca	Renal
Edad de comienzo (años)	4-8	> 40	> 20
Afectación severa (edad, años)	> 30	> 60	> 45
Angioqueratomas	Sí	–	–
Acroparestesias	Sí	–	ocasional
Hipo o anhidrosis	Sí	–	ocasional
Opacidades corneales/lenticono	Sí	–	–
Síntomas gastrointestinales	Sí	–	–
Corazón	HVI/CI	HVI	HVI
Sistema nervioso central	ACVA/TIA	–	–
Riñón	Proteinuria-IRC	Proteinuria leve	Proteinuria-IRC
Actividad $\alpha$ -GAL	< 1%	1- 30%	1- 30%

HVI, Hipertrofia ventricular izquierda; CI, cardiopatía isquémica; ACVA, accidente cerebrovascular agudo; TIA, accidente isquémico transitorio; IRC, insuficiencia renal crónica.

## revisiones cortas

«*variante cardíaca*» en la que predominaría la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)<sup>15</sup> y la «*variante renal*» manifestada por proteinuria e insuficiencia renal progresiva, a menudo acompañada también de HVI (16-18) (tabla I).

En el riñón se produce depósito de Gb3 en los podocitos, mesangio, endotelio del capilar glomerular, epitelio tubular, células endoteliales y de la capa muscular de arterias y arteriolas, y en las células intersticiales<sup>19-21</sup>. Los depósitos son progresivos y conducen a la glomerulosclerosis y fibrosis intersticial<sup>19,20</sup>. Los datos iniciales de afectación renal son la isostenuria, microalbuminuria y ocasionalmente signos de disfunción del túbulo proximal; posteriormente aparece proteinuria que en el 20% de los casos puede ser superior a 3 g en 24 h y la insuficiencia renal, con o sin hipertensión arterial<sup>22</sup>. Por otro lado, ha sido referido que hasta un 10% de los pacientes con enfermedad de Fabry tienen asociadas lesiones glomerulares por otras causas<sup>20</sup>.

No se conoce bien la velocidad de progresión de la nefropatía desde los estadios iniciales. En la forma clásica se suele llegar a la enfermedad renal crónica (ERC) severa (grado 5 de NKF-DOQI) entre la tercera y quinta década de la vida<sup>22,23</sup>, mientras que en las formas incompletas puede ocurrir en edades avanzadas<sup>15,18</sup>. La progresividad de la afectación renal se ha relacionado con el grado de déficit enzimático<sup>22</sup>. Una vez instaurada la insuficiencia renal, la progresión a un estadio severo puede ser rápida, similar a la nefropatía diabética. En la serie de Branton y cols. se describe un

subgrupo de 14 pacientes, en los que se conocía la evolución de la función renal y que llegaron a diálisis, que tenía una tasa media de pérdida de filtrado glomerular de -12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año, una vez alcanzada la creatinina sérica de 1,5 mg/dl<sup>22</sup>. En otra serie de 447 pacientes (62% varones) el tiempo medio en doblar la creatinina cuando se partía de un valor de 1,5 mg/dl fue de 39 meses<sup>24</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Se estima que la incidencia de la forma clásica es de 1 de cada 40.000-60.000 varones nacidos vivos (aproximadamente 0,002%)<sup>25</sup>, si bien, se desconoce la incidencia global en ambos sexos, que incluiría formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres. Recientemente ha sido publicado un estudio Italiano sobre 37.104 varones neonatos consecutivos, en el que 12 (0,03%) fueron diagnosticados de enfermedad de Fabry, que no era previamente conocida en las familias, y que podían corresponder a formas tardías<sup>26</sup>, lo que pone de manifiesto que las variantes incompletas son más frecuentes que la forma clásica de la enfermedad. De hecho, estudios prospectivos han reflejado que la enfermedad de Fabry está presente en el 3-4% de los pacientes con HVI<sup>15,27</sup>, y en el 5% de una serie de pacientes con accidentes cerebrovasculares agudos de etiología desconocida<sup>28</sup>.

La prevalencia de la enfermedad de Fabry en los pacientes con afectación renal, se basa principalmente en el estudio de los pacientes sometidos a tratamiento renal sustitutivo. Mientras que

los registros europeo y americano muestran una prevalencia del 0,018% y 0,016% respectivamente (un 12% en ambos registros eran mujeres), estudios dirigidos en pacientes sometidos a diálisis han demostrado una prevalencia muy superior. Cuando para el despistaje inicial se determinó la actividad de  $\alpha$ -GAL A mediante fluorescencia en sangre seca sobre un filtro de papel, la prevalencia de varones en diálisis diagnosticados *de novo* de enfermedad de Fabry fue del 0,22-0,30%<sup>31-33</sup> (tabla II). El principal problema del método de la gota seca es la existencia de falsos negativos<sup>34</sup> especialmente en mujeres<sup>35</sup>. Con la cuantificación de la actividad enzimática en sangre total, plasma y/o leucocitos, estudios llevados a cabo en USA, Europa y Japón, sitúan la prevalencia de la enfermedad en varones en diálisis entre el 0,20 y el 1,2%<sup>16,36-41</sup> (tabla II). Las tres series publicadas que incluyen a las mujeres muestran una prevalencia del 0%<sup>32</sup>, 0,05% y 0,33%<sup>40</sup>. Los datos anteriores ponen de manifiesto que la prevalencia de la enfermedad de Fabry en varones en diálisis es superior entre 15 y 80 veces a la esperada según los registros. Estos pacientes no diagnosticados antes del inicio de la diálisis, a menudo presentaban formas incompletas, con pocas o ninguna manifestación clínica extrarrenal de la enfermedad salvo afectación cardíaca, principalmente HVI<sup>16,31</sup>.

No se conoce la prevalencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con ERC no sometidos a tratamiento renal sustitutivo. Sin duda el diagnóstico precoz tendría una gran relevancia por varias razones. Por un lado, por la posibi-

**Tabla II. Estudios de prevalencia de la enfermedad de Fabry en varones en diálisis**

	País	Método determinación $\alpha$ -GAL A	Número pacientes Diagnosticados/estudiados	Prevalencia (%)
Spada, 2002 <sup>31</sup>	Italia	Fluorescencia en gota seca sobre papel	4/1.765	0,22
Kotanko, 2004 <sup>32</sup>	Austria	Fluorescencia en gota seca sobre papel	4/1.516	0,26
Merta, 2007 <sup>33</sup>	R. Checa	Fluorescencia en gota seca sobre papel	4/1.338	0,30
Linthorst, 2003 <sup>36</sup>	Holanda	Actividad enzimática en sangre total	1/508	0,20
Walters, 2002 <sup>37</sup>	USA	Actividad enzimática en plasma y leucocitos	9/1.903	0,47
Utsumi, 1999 <sup>38</sup>	Japón	Actividad enzimática en plasma	2/440	0,45
Nakao, 2003 <sup>16</sup>	Japón	Actividad enzimática en plasma y leucocitos	6/514	1,2
Ichinose, 2005 <sup>39</sup>	Japón	Actividad enzimática en plasma	1/450	0,22
Tanaka, 2005 <sup>40</sup>	Japón	Actividad enzimática en plasma y leucocitos	2/401	0,50
Bekri, 2005 <sup>41</sup>	Francia	Actividad enzimática en leucocitos	1/106	0,94

lidad de la aplicación de un TSE, que puede evitar o retrasar la progresión de la enfermedad, y por otro, por permitir la realización del estudio familiar que conduzca al diagnóstico precoz y al consejo genético. En este sentido, se está realizando en España un estudio multicéntrico, dirigido a varones con ERC grado 1-5 (no sometidos a diálisis) de etiología desconocida, en el que como método de despistaje inicial se mide la actividad plasmática de la  $\alpha$ -GAL A<sup>42</sup>. Resultados preliminares sobre 229 pacientes arrojan una prevalencia del 0,9%. Se trata de 2 varones de 25 y 74 años de edad, ambos con formas incompletas, con actividad de la  $\alpha$ -GAL A > de 1% y ausencia de las manifestaciones clínicas clásicas.

Por tanto, es necesario diagnosticar a los pacientes con enfermedad de Fabry lo más precozmente posible. En la forma clásica el complejo sintomático multisistémico puede alertar en la infancia, aunque con frecuencia el diagnóstico se hace en la segunda o tercera década de la vida por biopsia renal y/o la determinación en sangre de la actividad  $\alpha$ -GAL A, con la confirmación mediante estudio genético. Las formas incompletas que llegan a Nefrología son más difíciles de detectar sino existen programas establecidos, dado que, según la experiencia de los trabajos publicados, estos pacientes por sus características pueden no ser biopsiados<sup>16,31-33,36-41</sup>.

## TRATAMIENTO

El alivio de los síntomas, la reducción del daño tisular y la prevención de las complicaciones tardías son los objetivos terapéuticos fundamentales del tratamiento en la enfermedad de Fabry<sup>34,43-47</sup>. Desde el punto de vista renal, las acciones irán encaminadas a prevenir la nefropatía o a evitar o enlentecer su progresión mediante una intervención lo más precoz posible, para lo que contamos con un TSE, además de las medidas generales de prevención de la ERC.

Desde el año 2001 se dispone de dos enzimas humanas recombinantes, la agalsidasa alfa producida a partir de fibroblastos humanos (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies, Inc), y agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corp) producida a partir de células

de ovario de hamster chino. Estudios en fase I/II<sup>48,49</sup> condujeron a que desde su comercialización, según ficha técnica, agalsidasa alfa se prescribe a dosis de 0,2 mg/kg en infusión cada 14 días, y agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg también en infusión cada 14 días, con un coste por paciente/año similar (en torno a 210.000 € para un individuo de 70 kg). Varios estudios clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de ambas formulaciones, y se han generado dos tendencias con partidarios a favor de una u otra estrategia terapéutica. Ambos productos son capaces de reducir los depósitos titulares de Gb-3<sup>50-51</sup>, poseer efectos favorables de la función renal<sup>50,51</sup> y reducir la HVI<sup>52,53</sup>, si bien, los distintos criterios de inclusión y diseño de los estudios no permitían una comparación directa.

A la luz de algunas informaciones se puede inferir que agalsidasa alfa y agalsidasa beta son similares, dado que tienen la misma actividad específica por miligramo de producto administrado, determinada *in vitro* por el aclaramiento de Gb-3 en fibroblastos de piel de pacientes con enfermedad de Fabry<sup>54</sup>, y existe una reactividad cruzada completa de anticuerpos IgG frente a estos productos<sup>55</sup>. Recientemente Vedder y cols. han publicado el único estudio clínico comparativo cuyos resultados apoyan también la similitud entre ambas formulaciones<sup>56</sup>. De manera prospectiva y randomizada se administró agalsidasa alfa (18 pacientes) o agalsidasa beta (16 pacientes) a la misma dosis (0,2 mg/kg cada 14 días) con un seguimiento de 24 meses. No se observaron diferencias entre ambos tratamientos en ninguno de los parámetros estudiados: proteinuria, filtrado glomerular (FG), HVI, dolor neuropático, concentración de Gb-3 plasmática y urinaria, y aparición de anticuerpos IgG<sup>56</sup>.

En 2001 fueron publicados 2 estudios prospectivos, controlados y randomizados en fase 3, con agalsidasa alfa<sup>50</sup> y agalsidasa beta<sup>51</sup>, y en los dos se hicieron estudios de extensión en fase 4, que han permitido evaluar la función renal a largo plazo. Con agalsidasa beta fueron incluidos 58 pacientes, 29 tratados con dosis estándar (1 mg/kg/14 días) durante 20 semanas, con el objetivo primario de evaluar los depósitos de Gb-3 en el endotelio mi-

crovascular renal. Se evidenció una marcada reducción de los depósitos de Gb-3 en riñón, piel y corazón<sup>51</sup>. En una extensión a 11 meses, en el que todos los pacientes recibieron TSE (el grupo placebo a partir de la semana 20), se comprobó que los depósitos renales se mantenían con un valor cercano a cero<sup>57</sup>. Estos pacientes continuaron siendo evaluados en 2 estudios de extensión a 3<sup>58</sup> y 4,5 años<sup>59</sup>. Las medias de proteinuria y FG permanecieron sin cambios significativos, aunque 6 pacientes experimentaron deterioro de la función renal. Los principales factores de progresión fueron la proteinuria > 1 g/24 h y un porcentaje de esclerosis glomerular > 50% en situación basal. Destacar que sólo 10 de los 58 pacientes tenían al inicio del estudio un FG menor de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, de los cuales 4, experimentaron empeoramiento de la función renal y 6 continuaron en situación estable.

En el estudio fase 3 con agalsidasa alfa se incluyeron 26 pacientes, 14 tratados a dosis 0,2 mg/kg/14 días durante 24 semanas<sup>50</sup>, que se continuó en un estudio en fase 4 durante 4,5 años, en el cual, recibieron TSE todos los pacientes a partir del sexto mes<sup>61</sup>. El tratamiento no modificó la proteinuria, y la media del FG descendió significativamente al final del periodo de estudio<sup>60</sup>. No obstante, este descenso se produjo fundamentalmente a expensas de la pérdida de función renal en todos los pacientes que basalmente tenían ERC grado 3, y algunos con estadio 2.

Otros estudios observacionales ponen de manifiesto que TSE puede estabilizar la función renal en pacientes con ERC grado 2, pero no evita la progresión cuando existe ERC de grado 3 o inferior<sup>61,62</sup>. En la serie más numerosa, con 201 varones y mujeres tratados con agalsidasa alfa, se observó que en un subgrupo de 12 pacientes con ERC grado 2, la media del FG había descendido desde 83,7 hasta 71,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el año previo al comienzo del TSE, que se mantuvo sin cambios un año después de su inicio<sup>61</sup>. En el subgrupo de 8 pacientes con ERC grado 3, el TSE no modificó la tasa de progresión de la insuficiencia renal<sup>62</sup>. Un interesante estudio publicado recientemente muestra como en 11 varones con la forma clásica de la enfermedad de

## revisiones cortas

Fabry, que presentaban pérdida de función renal mayor de  $-5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  por año, durante el tratamiento con agalsidasa alfa en pauta convencional ( $0,2 \text{ mg/kg}$  cada 2 semanas), experimentaron un enlentecimiento en la progresión al pasar a pauta semanal de  $0,2 \text{ mg/kg}$  (de  $-8,0$  a  $-3,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  por año,  $p < 0,01$ )<sup>63</sup>. No queda claro si este efecto beneficioso fue debido al aumento en la frecuencia de administración, al aumento de la dosis, o a ambas. En cualquier caso, estos resultados clínicos entrarían en una aparente contradicción con la observación que ni la dosis, ni la frecuencia de administración influyeron en la magnitud de reducción de Gb-3 plasmática, en un estudio randomizado que evaluó en 18 pacientes 5 pautas distintas de administración de agalsidasa alfa ( $0,1$ ,  $0,2$  ó  $0,4 \text{ mg/kg/semana}$ , o  $0,2 \text{ mg/kg}$  cada 2 semanas, o  $0,4 \text{ mg/kg}$  cada 2 semanas)<sup>64</sup>. Es posible que el nivel de Gb-3 no sea un marcador de severidad y respuesta al tratamiento en la enfermedad de Fabry, y los propios autores señalan que son necesarios nuevos estudios para determinar la pauta de tratamiento óptima para alcanzar los mejores resultados clínicos<sup>64</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal crónica establecida han sido evaluados los efectos renales, cardíacos y cerebrovasculares del TSE, en un ensayo prospectivo, randomizado y controlado, en el que 51 pacientes fueron tratados con agalsidasa beta y 31 recibieron placebo, con un FG medio de 53 y  $52,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  respectivamente, y una mediana de seguimiento de 18,5 meses<sup>65</sup>. Las medias del FG y proteinuria no fueron distintas de manera significativa entre ambos grupos al final del periodo de estudio. Sin embargo, el grupo de pacientes tratados presentó una reducción del riesgo de aparición de eventos renales (definidos como aumento de la creatinina mayor del 33%, diálisis o trasplante), cardíacos y/o cerebrovasculares respecto al control. Estos efectos beneficiosos fueron más evidentes en aquellos pacientes con menor grado de proteinuria ( $< 1 \text{ g/24 h}$ ) y menor afectación de la función renal ( $\text{FG} > 55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), de lo que se infiere que en la enfermedad de Fabry la proteinuria y la función renal se pueden considerar marcadores tanto de riesgo de complicaciones cardiovascu-

lares, como de la respuesta al TSE. La importancia de la precocidad del inicio del TSE, no sólo en cuanto a la evolución de la función renal, si no también en la prevención de complicaciones extrarrenales, ha sido puesta de manifiesto por Breunig y cols., en un estudio prospectivo que incluía 23 pacientes tratados con agalsidasa beta<sup>66</sup>. Se observó que en los pacientes con  $\text{FG} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  la función renal permaneció estable, y no presentaron eventos clínicos, mientras que en los que tenían ERC grado 2-4 hubo una progresión de la insuficiencia renal y el TSE no previno la aparición de complicaciones cardíaco ni cerebrovasculares<sup>66</sup>.

En relación a la respuesta inmune frente a las dos enzimas, tomando como referencia los estudios en fase 3 y su extensión<sup>59,60</sup>, un 90% de los pacientes tratados con agalsidasa beta desarrollaron anticuerpos IgG<sup>59</sup>, frente al 56% con agalsidasa alfa<sup>60</sup>. Estas diferencias pueden ser debidas a la distinta dosificación y/o al método empleado, y no tanto a la diferencia entre los dos preparados, dado que existe reacción cruzada completa entre ambas<sup>55</sup>, y en un estudio comparativo con dosis iguales la tasa de seroconversiones fue similar<sup>56</sup>. No obstante, hubo un descenso en la titulación de anticuerpos con las dos formulaciones, que llegaron a ser indetectables en algunos pacientes. No está clara la importancia que tiene en la eficacia la aparición y mantenimiento de anticuerpos IgG. En los dos estudios<sup>59,60</sup> se refiere que la seroconversión no tiene influencia, bien en base a la eliminación de Gb-3 en tejido renal<sup>59</sup>, o en base a la eliminación urinaria de Gb-3 y la evolución del FG<sup>60</sup>. Sin embargo, otros autores, encuentran que los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG, tenían una menor eliminación de Gb-3 en la orina, comparados con los que no seroconvertían, tanto con agalsidasa alfa como con agalsidasa beta<sup>56</sup>, lo que abre interrogantes sobre esta cuestión. En cuanto a los efectos adversos, la mayoría de los pacientes en tratamiento con agalsidasa beta y un 56% con agalsidasa alfa, presentó al menos uno durante todo el periodo de seguimiento. Estos efectos fueran en su mayoría leves, relacionados con la infusión y disminuían con el tiempo<sup>59,60</sup>.

De estos trabajos se desprende que aquellos pacientes con FG normal sin proteinuria o con proteinuria menor de  $1 \text{ g/24 horas}$ , el TSE evita la progresión de la ERC y previene la aparición de complicaciones. En los enfermos con ERC grado 2 la respuesta al TSE es más difícilmente predecible, siendo la proteinuria  $> 1 \text{ g/24 h}$  un factor de peor pronóstico. La glomeruloesclerosis y el daño intersticial ya establecidos, hacen que el TSE no evite la progresión de la ERC cuando el FG es menor de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , si bien, se justifica por la posible prevención en la aparición de complicaciones, y el alivio de algunos síntomas.

De manera generalizada se observa que la proteinuria no se reduce con el TSE<sup>50,51,56,59,60,66</sup>, a pesar de la masiva disminución de los depósitos renales de Gb-3, aun con FG normal<sup>50,51,66</sup>. Esto indica la presencia de lesiones estructurales glomerulares e intersticiales ya irreversibles desde que la proteinuria está presente. Sin embargo, el tratamiento enzimático puede reducir la microalbuminuria<sup>67</sup> lo que es un dato más a favor de la necesidad de un inicio precoz. En cualquier caso, existe la idea que en la enfermedad de Fabry con afectación renal han de ser establecidas las medidas generales de cualquier nefropatía proteinúrica, como son la dieta, el control de la hipertensión y de la hiperlipidemia, y el empleo de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/ bloqueantes del receptor de la angiotensina (ARA II)<sup>68</sup>. Los beneficios de la terapia reductora de la proteinuria con IECA y/o ARA II han sido puestos de manifiesto en un reciente trabajo, en el que se constata descenso de la misma y estabilización de la función renal en pacientes con ERC grado 2 tratados con agalsidasa beta<sup>69</sup>.

Grupos de Expertos han elaborado Guías de evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry<sup>70,71</sup>. Un punto importante es la recomendación de cuando ha de ser iniciado el TSE. En las Guías para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GETEF) se establecen criterios mayores y menores, de tal manera que para el comienzo se precisaría 1 criterio mayor o 2 menores; entre ellos, la proteinuria ( $> 300 \text{ mg/24 h}$  en adultos o  $> 5 \text{ mg/kg/día}$  en niños) y el  $\text{FG} < 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  son criterios

## CONCEPTOS CLAVE

### IDEAS BÁSICAS SOBRE LA ENFERMEDAD DE FABRY

1. Es una enfermedad de depósito hereditaria, producida por el déficit de  $\alpha$ -galactosidasa A que origina acumulación de glicoesfingolípidos en el endotelio vascular y otros tejidos. Se transmite ligada al cromosoma X, la padecen los varones, y un porcentaje desconocido de mujeres generalmente con formas incompletas.

2. En la forma clásica hay participación multisistémica, de comienzo en la infancia, y afectación orgánica severa en la tercera o cuarta década de la vida. La cardiopatía, accidentes cerebrovasculares y sobre todo la nefropatía condicionan el pronóstico vital.

3. Hay formas incompletas con déficits enzimáticos parciales de comienzo tardío, con afectación

cardíaca y renal, y ausencia de otras manifestaciones clínicas clásicas.

4. Es más frecuente de lo que se piensa, con una prevalencia en los pacientes en tratamiento renal sustitutivo muy superior a la de los registros oficiales, debido a formas incompletas no diagnosticadas.

5. La evolución hacia la ERC terminal es evitable si se inicia precozmente tratamiento sustitutivo enzimático.

6. De ahí la importancia de seguir programas específicos de detección precoz, que además conducen al estudio familiar con el diagnóstico de nuevos casos.

mayores, mientras que la microalbuminuria está dentro de los criterios menores<sup>70</sup>. Sin embargo, otras guías recomiendan ofrecer terapia enzimática a todo varón adulto (mayor de 16 años) diagnosticado de enfermedad de Fabry con independencia del estadio de ERC, en niños cuando aparezcan síntomas, y en mujeres si hay síntomas o signos de afectación orgánica<sup>71</sup>.

En los pacientes en diálisis, el TSE estaría indicado para prevenir las complicaciones extrarrenales de la enfermedad<sup>72</sup>. La administración de agalsidasa beta durante la sesión de hemodiálisis, tanto de alto como de bajo flujo, es bien tolerada sin pérdida de la actividad enzimática<sup>73</sup>. Aunque las lesiones típicas de la enfermedad de Fabry no aparecen en el riñón trasplantado, el TSE estaría también justificado para tratar y prevenir la afectación multisistémica<sup>74</sup>.

### CONCLUSIONES

En resumen, la prevalencia de la enfermedad de Fabry es superior a la referida en los registros oficiales de pacientes en tratamiento renal sustitutivo, debido a la existencia de variantes incompletas en la expresión clínica de presentación tardía, con afectación predominantemente cardíaca y renal, y ausencia de otras manifestaciones típicas. Estas formas incompletas

son difícilmente diagnosticables si no es a través de programas establecidos. Dada la importancia del diagnóstico precoz, estos programas de detección tienen especial trascendencia en las consultas de Nefrología. La proteinuria superior a 1 g/24 h y/o la disminución del FG son factores pronósticos, tanto en la aparición de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, como de la respuesta al TSE. Este, probablemente debería ser aplicado en fases muy precoces para prevenir la aparición de lesiones estructurales renales, aunque persisten todavía interrogantes sobre cual es la pauta de tratamiento óptima en cuanto a dosificación y frecuencia de administración. En los pacientes con ERC el TSE puede frenar la progresión en estadios 1 y 2, y reduce la aparición de complicaciones cardiovasculares en estadios más avanzados. Aunque los datos disponibles son escasos, estos pacientes se beneficiarían del tratamiento con IECA/ARA II, y otras medidas generales de prevención de la progresión de la ERC.

### BIBLIOGRAFÍA

- Whybra C, Kampmann C, Willers I y cols. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 24: 715-724, 2001.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifesta-

tions and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 38: 769-775, 2001.

- Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA y cols. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 43: 347-352, 2006.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR y cols. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1,765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 30: 184-192, 2007.
- Vera-Sempere FJ, García A, Sánchez MA y cols. Nefropatía de células espumosas en mujer heterocigoto portadora de la enfermedad de Fabry. *Nefrología* 22: 287-292, 2002.
- Vedder AC, Linthorst GE, Van Breemen MJ, y cols. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb-3 levels. *J Inherit Metab Dis* 30: 68-78, 2007.
- Ramaswami U, Whybra C, Parini R y cols. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 95: 86-92, 2006.
- Utsumi K, Yamamoto N, Kase R y cols. High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Inter Med* 36: 327-329, 1997.
- DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F y cols. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 47: 229-233, 2000.
- Eitzman DT, Bodary PF, Shen Y y cols. Fabry disease in mice is associated with age-dependent susceptibility to vascular thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 14: 298-302, 2003.
- Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S147-S149, 2002.

12. Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S150-S153, 2002.
13. Desnick RJ, Brady R, Barraguer J y cols. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 138: 338-346, 2003.
14. Torra R, Ballarín J. La enfermedad de Fabry. *Nefrología* 23 (Supl. 1): 84-89, 2003.
15. Nakao S, Takenata T, Maeda M y cols. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 333: 288-193, 1995.
16. Nakao S, Kodama C, Takenaka T y cols. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int* 64: 801-807, 2003.
17. Torra R, Del Pozo C, Yague J y cols. Treatment of three Fabry patients with moderate renal failure and description of the renal variant (Abstract). *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl 4): 634, 2003.
18. Blanco J, Herrero JA, Arias LF y cols. Renal variant of Anderson-Fabry disease and bilateral renal cell carcinoma. *Pathology – Research and Practice* 200: 857-860, 2005.
19. Meroni M, Sessa A, Battini G y cols. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 178-184, 1997.
20. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): 134-138, 2002.
21. Galicia MA, Vallés M, Carrera M y cols. Afectación renal en la enfermedad de Fabry. Un nuevo Caso. *Nefrología* 2: 393-395, 1987.
22. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG y cols. Natural history of Fabry renal disease. Influence of  $\alpha$ -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* (Baltimore) 81: 122-138, 2002.
23. Obrador GT, Ojo A, Thadhani R. End-Stage renal disease in patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): S144-S146, 2002.
24. Banikazemi M, Schiffmann R, Bultas J y cols. Natural History of Fabry disease (Abstract) 4<sup>th</sup> European Round Table on Fabry Disease. Munich, Octubre 2003.
25. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Cary WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281: 249-254, 1999.
26. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M y cols. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 79: 31-40, 2006 .
27. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H y cols. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 105: 1407-1411, 2002.
28. Rofls A, Böttcher T, Zschiesche M y cols. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 366: 1794-1796, 2005.
29. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH y cols. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 7): S4-S20, 1996.
30. Thadhani R, Wolf M, West ML y cols. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 61: 249-255, 2002.
31. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies (Abstract). *J Inher Metab Dis* 25: S113, 2002.
32. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D y cols. Results of a Nationwide Screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 1323-1329, 2004.
33. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J y cols. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 22: 179-186, 2007.
34. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 87-95, 2005.
35. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 353: 201-203, 2005.
36. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC y cols. A critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1581-1584, 2003.
37. Walters BAJ, Prichrad M, McCardle H y cols. Prevalence of reduced plasma  $\alpha$ -galactosidase activity in a cohort of male patients on hemodialysis (HO) in the United States (Abstract). Annual Clinical Genetics Meeting, of the American College of Medical Genetics, Marzo 2002.
38. Utsumi K, Kase R, Takata T y cols. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 4: 49-51, 1999.
39. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T y cols. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 9: 228-232, 2005.
40. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M y cols. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 64: 281-287, 2005.
41. Bekri S, Enica A, Ghafari T y cols. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin Pract* 101:33-38, 2005.
42. Herrero JA, García Vinuesa MS, García Martín F y Grupo de Estudio de la Enfermedad de Fabry en los Pacientes con Enfermedad Renal Crónica: Prevalencia de la Enfermedad de Fabry en varones con enfermedad renal crónica no incluidos en tratamiento renal sustitutivo. Estudio preliminar multicéntrico (Abstract). *Nefrología* 27 (Supl. 4): 7, 2007.
43. Selgas R, García Lorenzo A, Valdés F, Beck M. La enfermedad de Fabry: una enfermedad huérfana que ha encontrado solución: el reemplazamiento enzimático de la  $\alpha$ -galactosidasa A. *Nefrología* 21: 443-447, 2001.
44. Peces R, Olea T. Enfermedad de Fabry: diagnóstico clínico y enzimático en homocigotos y heterocigotos. Nuevas perspectivas terapéuticas. *Nefrología* 22: 540-546, 2002.
45. Ortiz A, Marrón B. Tratamiento de la enfermedad de Fabry: ¿a quién, cuándo y cómo? *Nefrología* 23: 7-9, 2003.
46. Álvarez L, Del Pozo C, Trigueros M y cols. Terapia de sustitución enzimática en la enfermedad de Fabry: evaluación clínico-histológica tras 18 meses de terapia. *Nefrología* 25: 322-327, 2005.
47. Barba Romero MA, Rivera Gallego A. Enfermedad de Fabry: experiencia clínica y tratamiento sustitutivo enzimático. *Rev Clin Esp* 206 (Supl. 2): 10-15, 2006.
48. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE y cols. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 68: 711-722, 2001 .
49. Schiffmann R, Muray GJ, Treco D y cols. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 365-370, 2000.
50. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3<sup>rd</sup> y cols. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2743-2749, 2001 .
51. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR y cols. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345: 9-15, 2001.
52. Beck M, Ricci R, Widmer U y cols. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 34: 838-844, 2004.
53. Weidemann F, Breunig F, Beer M y cols. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 108: 1299-1302, 2003.
54. Blom D, Speijer D, Linthorst GE y cols. Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet* 72: 23-31, 2003 .
55. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE y cols. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward a galsidase alpha and beta. *Kidney Int* 66: 1589-1595, 2004.
56. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G y cols. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *Plos ONE* 2: e 598. doi:10.1371/journal.pone.0000598, 2007.
57. Thurberg BL, Renneke H, Colvin RB y cols. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 62: 1933-1946, 2002.
58. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N y cols. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 75: 65-74, 2004.
59. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M y cols. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 18: 1547-1557, 2007.
60. Schiffmann R, Ries M, Timmons M y cols. Long-term therapy with agalsidase alfa for

- Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 21: 345-354, 2006.
61. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S y cols. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 66: 77-84, 2006.
  62. Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ y cols. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc)* 127: 481-484, 2006.
  63. Schiffmann R J, Askari H, Timmons M y cols. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 18: 1576-1583, 2007.
  64. Clarke JT, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Genet Med* 9: 504-509, 2007.
  65. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S y cols. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 77-86, 2007.
  66. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J y cols. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 69: 1216-1221, 2006.
  67. Ries M, Clarke JT, Whybra C y cols. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 118: 924-932, 2006.
  68. Brenner M, Grünfeld JP. Renoprotection by enzyme replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 231-241, 2004.
  69. Tahir HJ, Jackson LL, Warnock DG. Anti-proteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 18: 2609-2617, 2007.
  70. García de Lorenzo A, Barbado Hernández FJ y Grupo de Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GETEF): Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry basadas en una Conferencia de Consenso. *Rev Clin Esp* 206 (Supl. 2): 23-27, 2006.
  71. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M y cols. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 8: 539-548, 2006.
  72. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M y cols. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 46: 120-127, 2005.
  73. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP y cols. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 66: 1279-1282, 2004.
  74. Mignani R, Panichi V, Giudicissi A y cols. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: a pilot study. *Kidney Int* 65: 1381-1385, 2004.



**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Fosrenol 500, 750 y 1.000 mg comprimidos masticables. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido masticable contiene carbonato de lantano hidratado equivalente a 500, 750 y 1.000 mg de lantano. Para la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido masticable. Comprimidos blancos, redondos, con borde biselado, planos, marcados en relieve con "5405/7750" por un lado. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** Fosrenol está indicado como quelante de fósforo para el uso en el control de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica que se someten a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). **Posología y forma de administración:** Fosrenol es para administración oral. Los comprimidos deben masticarse y no deben tragarse enteros. La experiencia del tratamiento durante más de dos años es limitada (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los riesgos y beneficios de la administración a plazo más largo, durante más de dos años, deben considerarse detenidamente. Adultos, ancianos incluidos (> 65 años). Para los pacientes que toman Fosrenol por primera vez, la dosis inicial puede determinarse individualmente basándose en la concentración de fósforo sérico, según se indica a continuación: Nivel de fósforo sérico antes del tratamiento. Dosis inicial diaria recomendada de Fosrenol: > 1,8 y ≤ 2,4 mmol/l, 750 mg > 2,4 y ≤ 2,9 mmol/l, 1.500 mg > 2,9 mmol/l, 2.250 mg. Fosrenol debe tomarse con o inmediatamente después de ingerir alimentos, dividiendo la dosis diaria entre las comidas. Los pacientes deben seguir las dietas recomendadas para controlar el consumo de líquidos y el fósforo. Fosrenol se presenta como comprimido masticable, evitando así la necesidad de beber más líquidos. Se deben vigilar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de Fosrenol cada 2-3 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. Se ha demostrado que las concentraciones séricas de fósforo se controlan con dosis a partir de 750 mg y la mayoría de los pacientes consigue tener concentraciones séricas de fósforo aceptables con 1.500 – 3.000 mg de lantano al día. Niños y adolescentes. No se han determinado la eficacia y seguridad de Fosrenol en pacientes de menos de 18 años de edad. Insuficiencia hepática. Debe prestarse atención al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no hay datos disponibles (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Incompatibilidades). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al carbonato de lantano hidratado o a alguno de los excipientes. Hipofosfatemia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se ha demostrado la deposición tisular del lantano en estudios realizados en animales. En 105 biopsias óseas de pacientes tratados con Fosrenol durante un máximo de 4,5 años, se observó un aumento en los niveles de lantano con el tiempo (véase la sección Lista de excipientes). No hay datos clínicos disponibles sobre la deposición del lantano en otros tejidos. Los datos de seguridad de más de 24 meses son escasos en la actualidad. Los riesgos y beneficios de la administración a plazo más largo deben considerarse detenidamente. En los estudios clínicos con Fosrenol no se incluyó a pacientes con úlcera péptica aguda, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn u obstrucción intestinal. Los pacientes con insuficiencia renal podrían desarrollar hipocalcemia. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares en este grupo de pacientes y administrar los suplementos adecuados. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave. En consecuencia, se debe tener cuidado con estos pacientes, ya que la eliminación del lantano absorbido podría ser limitada. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El carbonato de lantano hidratado podría aumentar el pH gástrico. Se recomienda que los compuestos, que se sabe que interactúan con los antiácidos, se tomen al menos 2 horas antes o después de administrar Fosrenol (por. ej.: cloroquina, hidroxcloroquina y ketoconazol). En sujetos sanos, la coadministración de citrato no afectó a la absorción ni a la farmacocinética del lantano. La administración de Fosrenol en los estudios clínicos no afectó a las concentraciones séricas de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Los estudios realizados en voluntarios humanos han demostrado que la coadministración de Fosrenol y digoxina, warfarina o metoprolol no produce cambios clínicamente relevantes en los perfiles farmacocinéticos de estos fármacos. En el jugo gástrico simulado, el carbonato de lantano hidratado no formó complejos insolubles con la warfarina, la digoxina, la furosemida, la fenitoína, el metoprolol ni el enalaprilol, lo que indica que las posibilidades de que afecte a la absorción de estos fármacos son bajas. Sin embargo, es teóricamente posible que se produzcan interacciones con fármacos como la tetraciclina, la doxiciclina y las fluoxacilinas y, si es preciso administrar conjuntamente estos compuestos, se recomienda que se tomen al menos 2 horas antes o después de administrar Fosrenol. El carbonato de lantano hidratado no es sustrato del citocromo P450 y no inhibe de forma significativa las actividades de las principales isoenzimas del citocromo P450 humano CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 *in vitro*. **Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de Fosrenol en mujeres embarazadas. Un estudio realizado en ratas demostró que se producía fetotoxicidad reproductiva (retraso en la apertura de los ojos y la maduración sexual) con dosis elevadas (véase la sección Período de validez). Se desconoce el riesgo posible en humanos. Fosrenol no debe usarse durante el embarazo. Se desconoce si el lantano se excreta en la leche materna humana. La excreción del lantano en la leche no se ha estudiado con animales. No se recomienda la lactancia cuando la madre esté siendo tratada con Fosrenol. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas:** La seguridad del uso de Fosrenol en pacientes con insuficiencia renal terminal que se someten a hemodiálisis de mantenimiento y diálisis peritoneal se ha examinado en tres estudios a corto plazo, controlados con placebo, doble ciego; en tres estudios a largo plazo, controlados con comparadores; y en tres estudios a largo plazo, abiertos. Estos estudios han proporcionado una base de datos de seguridad de 1.754 pacientes tratados con carbonato de lantano hidratado, con 495 tratados durante más de 1 año y 130 pacientes tratados durante más de 2 años, y representa una exposición media de 272,1 días (mediana: 184,0 días; intervalo: 1 a 1.123 días). Aproximadamente el 24% de todos los pacientes con insuficiencia renal terminal que participaron en esos estudios clínicos notificó alguna reacción adversa relacionada con el medicamento, según lo que determinó el investigador. Ninguna reacción adversa al fármaco individual tuvo una frecuencia superior al 10%. Las reacciones adversas al medicamento que se notificaron con más frecuencia (> 1/100, < 1/10) son las reacciones gastrointestinales, como dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos. Estas se reducen tomando Fosrenol con alimentos y generalmente remiten con el tiempo con la administración continuada (véase la sección Posología y forma de administración). La hipocalcemia fue la única reacción adversa adicional que se notificó con frecuencia. Además, se describieron casos de las siguientes reacciones poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100): Infecciones e infestaciones; gastroenteritis y laringitis; Trastornos de la sangre y del sistema linfático; eosinofilia; Trastornos endocrinos; hiperparatiroidismo; Trastornos del metabolismo y de la nutrición; hipercalcemia, hiperglucemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, anorexia y aumento del apetito; Trastornos del sistema nervioso; mareos, dolor de cabeza, alteración del gusto, trastornos del oído y del laberinto, vértigo; Trastornos gastrointestinales; eructación, indigestión, síndrome de intestino irritable, sequedad bucal, esofagitis, estomatitis, diarrea, trastornos dentales, trastorno gastrointestinal (NOS)\*, Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo; Alopecia, picor, prurito, exantema eritematoso, aumento de la sudoración; Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo; artralgia, mialgia, osteoporosis, Trastornos generales; Astenia; dolor torácico, fatiga, malestar, edema periférico, dolor, sed. Exploraciones complementarias: Aumento del aluminio en sangre, aumento de GGT, aumentos en las transaminasas hepáticas, aumento en la fosfatasa alcalina, pérdida de peso. Aunque se ha descrito una serie de reacciones aisladas adicionales, ninguna de esas reacciones se considera inesperada en esta población de pacientes. Se han observado cambios transitorios en el intervalo QT, pero éstos no se han asociado a incrementos en los acontecimientos adversos cardíacos. **Sobredosis:** No se han descrito casos de sobredosis. La dosis diaria máxima de lantano administrada a voluntarios sanos durante los estudios de fase I fue de 4.718 mg, administrados durante 3 días. Las reacciones adversas observadas fueron leves a moderadas e incluyeron náuseas y dolor de cabeza. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Dextratos (hidratados), Silice coloidal anhidrido, Estearato de magnesio. **Incompatibilidades:** No aplicable. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Frascos cilíndricos blancos de HDPE que contienen una bobina de rayón y llevan un capuchón roscado de seguridad de polipropileno a prueba de niños. Tamaños de envase 15, 30, 45, 75, 90, 150 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Shire Pharmaceutical Contracts Ltd Hampshire International Business Park Chimeham Basingstoke Hampshire, RG24 8EP Reino Unido. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Aportación reducida. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Fosrenol 500 mg comprimidos masticables: 68.438. Fosrenol 750 mg comprimidos masticables: 68.439. Fosrenol 1000 mg comprimidos masticables: 68.434. **PRESENTACIONES Y PVP/IVA:** Fosrenol 500 mg 90 comprimidos masticables: 191,88 €. Fosrenol 750 mg 90 comprimidos masticables: 235,44 €. Fosrenol 1000 mg 90 comprimidos masticables: 265,65 €. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 12/02/2007. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Diciembre 2006.

Shire Pharmaceuticals Ibérica. S.L. Paseo del Pintor Rosales, 44. Bajo Izquierda, 28008 Madrid. Tel.: 91 550 06 91 Fax.: 91 549 36 95 [www.shire.com](http://www.shire.com)

