

PROTOCOLO 2018

Diagnóstico y Tratamiento basado en Agalsidasa para Enfermedad de Fabry

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

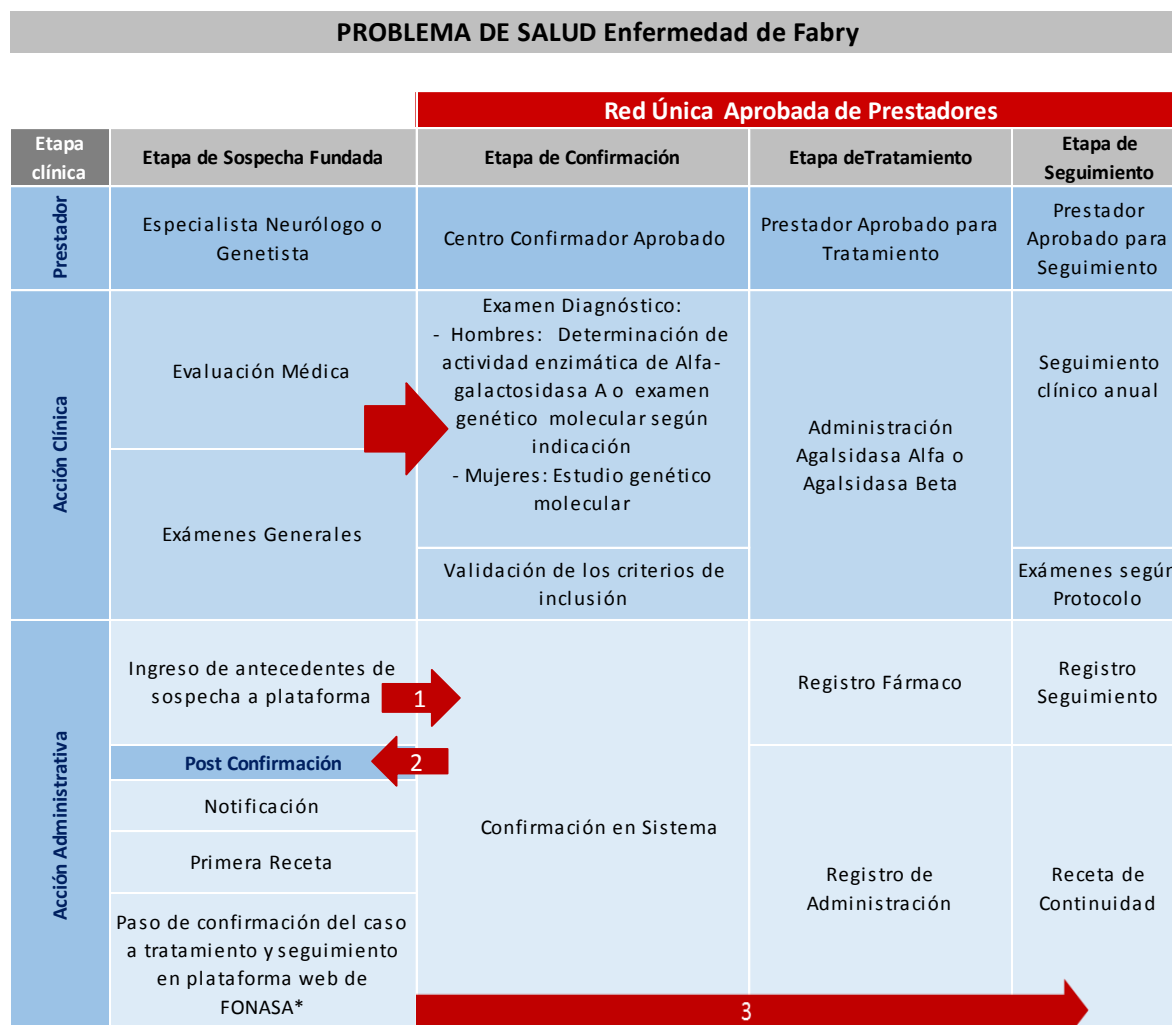
Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN	8
POBLACIÓN OBJETIVO.....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	8
MANEJO CLÍNICO	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	14
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	14
GRUPO ELABORADOR	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



Garantía Financiera:

- Confirmación diagnóstica:
 - En Hombres medición enzimática en leucocitos o examen genético molecular según indicación
 - En Mujeres examen genético molecular.
- Tratamiento: Terapia de reemplazo enzimático con Agalsidasa.

Garantía de Oportunidad:

- Para los exámenes de confirmación diagnóstica: Con sospecha clínica fundada, el examen se realizará dentro del plazo de 30 días. En caso de existir dos exámenes de medición enzimática con resultado indeterminado para los hombres, se debe realizar un examen genético molecular dentro de un plazo de 90 días.
- Para el inicio de tratamiento: El inicio de tratamiento se realizará dentro del plazo de 60 días.
- Continuidad de la atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud basado en Agalsidasa para enfermedad de Fabry.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley, desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el centro confirmador.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera, para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹ que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- i. Sospecha Fundada**
- ii. Confirmación Diagnóstica**
- iii. Tratamiento**
- iv. Seguimiento**

Sospecha Fundada

En las personas con Enfermedad de Fabry, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la Ley N°20.850, será el especialista (neurólogo o genetista) tratante quien deberá generar la “Sospecha Fundada” a través del formulario correspondiente. El médico que genera la solicitud, será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con Agalsidasa Alfa o Agalsidasa Beta como tratamiento de reemplazo enzimático, para la Enfermedad de Fabry, por parte

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

de un Prestador Aprobado² que cuente con el examen de “Determinación de la actividad enzimática de la enzima α -galactosidasa A en leucocitos en sangre para hombres o examen genético molecular para mujeres”, necesario para la confirmación de esta patología. En caso de existir dos exámenes de determinación enzimática con resultado indeterminado para los hombres, se debe realizar un examen genético molecular.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignan en conjunto establecimiento dentro de la red de prestadores aprobado para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración del fármaco Agalsidasa Alfa o Agalsidasa Beta como tratamiento para la Enfermedad de Fabry, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondientes. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quien será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad multisistémica, crónica, progresiva, de carácter hereditario, recesiva y ligada al cromosoma X. Es producida por un déficit de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa, consecuencia de una mutación en el gen que codifica la proteína, en la región Xq22.1 del cromosoma X (1), determinando así el depósito de glucoesfingolípidos neutros, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), el cual se acumula en los lisosomas de diversos tejidos, pero también en el retículo endoplásmico, la membrana y el núcleo de las células endoteliales vasculares, y de forma predominante en órganos como piel, riñón, corazón y sistema nervioso. Es una enfermedad multisistémica grave que afecta a ambos sexos, cuyas manifestaciones clínicas como acroparestesias, trastornos de la sudoración, lesiones cutáneas como angioqueratomas, y manifestaciones gastrointestinales, pueden estar ya presentes en la infancia (2).

El dolor es un síntoma común al inicio de la enfermedad que se caracteriza por ser urente, presentar hormigueo y parestesias, y crisis episódicas ocasionales, que puede remitir en la edad adulta. Junto con lo anterior, puede producirse hipohidrosis o anhidrosis ocasionando intolerancia al calor y al ejercicio. Otros signos incluyen angioqueratoma, cambios en la córnea, tinnitus, fatiga crónica, anomalías cardíacas y cerebrovasculares, disnea y nefropatía (2).

El carácter progresivo de su evolución natural ocasiona una serie de complicaciones graves principalmente renales, cardíacas y cerebrovasculares que reducen la expectativa y calidad de vida. En la literatura se han descrito los síntomas de esta enfermedad, tanto en hombres como en mujeres, aunque la aparición de manifestaciones puede ser más tardía y variable en las mujeres (2).

Desde el punto de vista epidemiológico, es una enfermedad rara o poco frecuente. Su incidencia no es bien conocida, en Europa se ha observado 1 caso cada 476.000 nacidos vivos (1:238.000 nacidos vivos hombres) (2,3). La EF corresponde a la segunda patología de depósito lisosomal más prevalente, después de la enfermedad de Gaucher. Según datos de Orphanet, en Europa la prevalencia estimada es de 2,22/100.000 nacidos vivos (4).

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y farmacológico en el tratamiento de la Enfermedad de Fabry.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Enfermedad de Fabry.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con terapia de reemplazo enzimático con Agalsidasa Alfa o Agalsidasa Beta para la Enfermedad de Fabry.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Enfermedad de Fabry.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha clínica fundada y diagnóstico de Enfermedad de Fabry con edad igual o mayor a 16 años y menores de 16 años de acuerdo a criterios específicos.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El tratamiento de reemplazo enzimático con Agalsidasa Alfa o Beta, ha demostrado disminuir significativamente el depósito de globotriaosilceramida (Gb-3) en el plasma y en el miocardio, riñón y piel. Además logra disminuir el puntaje de dolor en la escala visual analógica (EVA), así como una tendencia a la mantención de la función renal estabilizada por más tiempo (5-6).

Agalsidasa Alfa

La Agalsidasa Alfa es la proteína humana α -galactosidasa A, producida en una línea celular humana mediante tecnología de ingeniería genética. Está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático de la Enfermedad de Fabry y busca corregir la fisiopatología subyacente de la enfermedad (3,5).

Agalsidasa Beta

La Agalsidasa Beta es una forma recombinante de la α -galactosidasa A humana y se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células mamíferas procedentes de ovario de hámster chino (CHO). La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante, así como la secuencia nucleótida que la codificó, son idénticas a las de la forma natural de la α -galactosidasa A. Está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático de la Enfermedad de Fabry y busca corregir la fisiopatología subyacente de la enfermedad en adultos, adolescentes, y niños y niñas de 8 años o mayores (6) .

MANEJO CLÍNICO

Garantía de protección financiera

En personas con Enfermedad de Fabry, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará lo siguiente:

Examen Diagnóstico

- **En hombres:** Determinación de actividad enzimática de Alfa-galactosidasa A en leucocitos en sangre. En caso de existir dos exámenes de determinación enzimática con resultado indeterminado para los hombres, se debe realizar un examen genético molecular.
- **En mujeres:** Examen genético molecular, que incluya la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración familiar.
- **Tratamiento farmacológico:** Reemplazo enzimático con Agalsidasa Alfa o con Agalsidasa Beta.

Garantía de Oportunidad

En personas con Enfermedad de Fabry la garantía de oportunidad corresponde a:

Examen Diagnóstico

Determinación de actividad enzimática en leucocitos en sangre en hombres, en el caso de existir dos exámenes con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular, y un examen genético molecular en mujeres, en un plazo no mayor a 30 días, desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de sangre para procesarla y entregar el resultado de ésta.

Tratamiento Farmacológico

En personas con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Agalsidasa Alfa o con Agalsidasa Beta, en un plazo no mayor a 60 días, desde la confirmación diagnóstica a través del examen Gold Estándar, determinado en este protocolo.

Confirmación diagnóstica

El examen determinado para diagnosticar la Enfermedad de Fabry corresponde a:

- **En hombres:** El examen para el diagnóstico definitivo es la demostración de la deficiencia enzimática severa en leucocitos en sangre. La actividad enzimática en plasma, determinada habitualmente en muestra obtenida en papel filtro, puede tener falsos negativos, por lo que es preferible la determinación Alfa-galactosidasa A en leucocitos o cultivos celulares, o realizar un estudio molecular del gen *GLA* (4).
- **En mujeres:** La actividad enzimática dentro de rangos normales no descarta la condición, así como tampoco confirma el tener una actividad enzimática deficiente, lo que obliga a recomendar estudio molecular, que incluya la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración familiar. Por tanto, se recomienda realizar estudio enzimático y luego molecular en algún hombre sintomático de la familia antes de buscar la mutación en una mujer. En el caso de que no existan familiares hombres afectados conocidos, se debe proceder con el estudio genético en las mujeres (4).

Tratamiento

Para el tratamiento de la Enfermedad de Fabry, el esquema de tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con Agalsidasa Alfa o con Agalsidasa Beta, es el siguiente (5,6):

Agalsidasa Alfa:

- Dosis 0,2 mg/kg de peso, por vía intravenosa una vez cada dos semanas.
- Administración: Por vía endovenosa, se debe diluir en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% y administrarse por medio de bomba de infusión continua, en no menos de 40 minutos de duración.

Agalsidasa Beta:

- Dosis 1 mg/kg de peso, por vía intravenosa una vez cada dos semanas.
- Administración: Por vía endovenosa, se debe diluir entre 50 y 500 ml de cloruro de sodio al 0,9% (para dosis inferiores a 35 mg use un mínimo de 50 ml, para dosis de 35 a 70 mg use un mínimo de 100 ml, para dosis de 70 a 100 mg use un mínimo de 250 ml y para dosis mayores de 100 mg use sólo 500 ml). Debe administrarse por medio de bomba de infusión continua, a una velocidad de 15 mg/h (inicial).

Criterios de inclusión

Para la Enfermedad de Fabry, se establecen los siguientes criterios de inclusión:

- **En hombres:** Presencia en deficiencia en la cuantificación de la actividad enzimática de Alfa-galactosidasa A, evidenciada a través del examen establecido en este protocolo.
- **En mujeres:** Estudio molecular positivo para Enfermedad de Fabry.

Una vez confirmado el diagnóstico, se propone que al inicio de la TRE sea evaluada caso a caso por el equipo multidisciplinario, considerando la presencia de criterios mayores y menores (Tabla 1) (7), siendo necesario cumplir con al menos uno de los siguientes criterios de ingreso:

- 1 criterio mayor.
- 2 o más criterios menores.
- Según progresión clínica.

Tabla 1. Criterios mayores y menores para la Enfermedad de Fabry

Criterios Mayores
Compromiso cardíaco: miocardiopatía hipertrófica o arritmias o cardiopatía isquémica.
Compromiso renal: microalbuminuria o proteinuria o insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dL); biopsia renal compatible.
Compromiso neurológico: signos clínicos o neurorradiológicos de enfermedad cerebrovascular o dolor neuropático moderado a severo, recurrente o refractario a terapia sintomática.
Criterios Menores
Dolor neuropático leve a moderado.
Dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico.
Hipohidrosis o trastornos de la termorregulación.

Hipoacusia o vértigo.

Angioqueratomas.

Trastornos gastrointestinales: diarrea y dolores abdominales típicos.

Córnea verticillata.

Retraso en la velocidad crecimiento pondoestatural.

Doppler transcraneano anormal (disminución de las velocidades de flujo o ausencia de la vasoreactividad cerebral).

Test de cuantificación sensitivo (QST) anormal.

Resonancia magnética o Tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro alterados.

Ecocardiograma con Doppler tisular alterado.

Electrocardiograma anormal.

En menores de 16 años, se recomienda considerar los siguientes criterios de ingreso a la terapia de reemplazo enzimático:

- Dolor neuropático severo que no responde a 3 meses de uso de manejo óptimo de dolor.
- Microalbuminuria persistente definida por la mediana de 3 muestras de orina matutinas consecutivas.
- Proteinuria de 24 hrs > 250mg/día (considerar uso de inhibidores de ECA).
- Índice de masa ventricular de Ventrículo Izquierdo mayor a p 90.
- Crisis Isquémicas Transitorias, Ataque Cerebro Vascular o Resonancia Nuclear Magnética de encéfalo que muestre lesiones en sustancia blanca (con manifestaciones clínicas o sub-clínicas).

En personas menores de 16 años con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry y que no cumplan con los criterios de ingreso a terapia de reemplazo enzimático, se recomienda incorporar a un programa de seguimiento, para detección temprana de la sintomatología.

Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Agalsidasa Alfa o Beta, para las personas con Enfermedad de Fabry, requiere de evaluaciones por parte de un equipo multidisciplinario a lo menos cada 12 meses con la finalidad de evaluar la evolución clínica, en la búsqueda de signos de deterioro y la respuesta al tratamiento farmacológico. Este equipo debe ser integrado por el neurólogo tratante, además de cardiólogo, nefrólogo, dermatólogo, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, psiquiatra o psicólogo (9).

Junto con lo anterior, se recomienda evaluar al paciente antes de volver a estudiar, trabajar o realizar deporte, analizando el rendimiento, estado de ánimo, hábitos y desarrollo somático. (10)

El esquema de seguimiento sugerido corresponde a:

Evaluaciones	Periodicidad		
	Al inicio	Semestral	Anual
Antropometría	x	x	x
Visual (opacidad corneal, fondo de ojo)	x		x
Cardiológica (ECG, ecocardiograma, holter de ritmo cardíaco)	x	x	x
Auditiva (audiometría, impedanciometría)	x		x
Respiratoria (espirometría, oxigenodependiente)	x		x
Neurológica (RM, estudio neurocognitivo)	x	x	x
Gastrointestinal	x		x
Función renal (BUN, microalbuminuria, proteinuria 24 hrs., depuración de creatinina en 24 hrs.)	x		x
Osteoarticular	x		x

En cuanto a periodicidad, en personas con TRE y enfermedad renal crónica (ERC) se sugiere evaluación de la función renal dependiendo de la etapa en la cual se encuentre:

- Etapas 1 y 2: cada 6 meses.
- Etapa 3: cada 3 meses.
- Etapa 4 y 5: mensual.

En portadores asintomáticos de Enfermedad de Fabry, se recomienda control nefrológico cada 2 a 3 años (10).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La autorización del tratamiento se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “Sospecha Fundada” y “Confirmación Diagnóstica”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Sospecha Fundada.
- Resultado examen confirmatorio.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que genera la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias de reemplazo enzimático bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada. Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl>, cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA).
Felipe Vera	Químico farmacéutico. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría Salud Pública. Minsal
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia Subsecretaría Salud Pública. Minsal
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal

Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, Ph.D Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA
Marianela Villa	Matrona Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización FONASA

Primera Edición. Noviembre. 2015

Grupo Elaborador

Juan Francisco Cabello	Médico Neurólogo. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Eliozka Núñez	Matrona. Ingeniera Comercial Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Ignacio Pineda	Médico Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dolores Tohá	Médico. Jefa. Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
--------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pamela Burdiles	Matrona. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Dino Sepúlveda	Médico. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
Elisa Llach	Médico. Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e344-355.
2. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. *Med Clínica*. 2011;137(4):178–183.
3. Romero B, Ángel M, Mateos L y, De AG. Enfermedad de Fabry en España. Análisis de 24 casos. *Med Clínica*. 2004 Jun 12;123(02):57–60.
4. Orphanet. Prevalence of rare diseases : Bibliographic data. 2015 Jul;54.
5. European Medicines Agency - Find medicine - Replagal [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. European Medicines Agency - Find medicine - Fabrazyme [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human_med_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Carmen Varas, Griselda Gómez, Miguel Morales. Guía Clínica: consernso para Chile en enfedrmedad de Fabry. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2012;50(3):191–201.
8. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 Jul;4(7):1167–76.
9. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006 Sep;8(9):539–48.
10. Constantin T, Székely A, Ponyi A, Gulácsy V, Ambrus C, Kádár K, et al. Management of Fabry disease. *Orv Hetil*. 2010 Aug;151(31):1243–51.