



Comportamiento de la presión arterial durante la infusión de Agalsidasa B en el tratamiento de la Enfermedad de Fabry

Jacobo Villalobos¹.

Virginia Leticia Colina².

Celestina Febres³.

¹Cátedra de Fisiología, Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela y Sección de Investigaciones Cardio-Renales, Instituto de Medicina Experimental villazu@yahoo.com

²Sección de Investigaciones Cardio-Renales, Instituto de Medicina Experimental. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. MsC en Ciencias Fisiológicas

³Servicio de Nefrología, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Caracas-Venezuela. Médico Nefrólogo.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 15 de Noviembre del 2012 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad de almacenamiento lisosómico ligada al cromosoma X, derivada de mutaciones en el gen de la enzima α -galactosidasa A, cuya deficiencia provoca la acumulación de globotriacilceramida. Objetivo: Evaluar el efecto que sobre la presión arterial en pacientes con EF tiene la terapia enzimática con Agalsidasa B. Método: Estudio descriptivo, prospectivo, durante 20 meses, en dos pacientes con EF de sexo masculino, uno de ellos en hemodiálisis; durante ese período en cada paciente se evaluó la presión arterial durante la infusión de la enzima, siendo cada paciente su propio control, y se compararon los resultados entre ambos. Resultados: Se observó un descenso significativo de la presión arterial, siendo más evidente en el paciente en hemodiálisis y una correlación negativa entre el número de infusiones y el promedio de presión arterial; durante el período del estudio, en el paciente ASL los valores de las presiones arteriales diastólicas y medias mostraron una mayor variación que en el paciente CSL. Conclusión: la TRE parece generar una vasodilatación sistémica que pudiera controlar la hipertensión arterial inducida por la falla renal crónica secundaria a la EF, y es bien tolerada en vista que no se registraron reacciones adversas, a pesar de los signos de hipotensión.

PALABRAS CLAVE: presión arterial, terapia de reemplazo enzimático, enfermedad de Fabry, agalsidasa B

BEHAVIOUR OF BLOOD PRESSURE DURING AGALSIDASE B INFUSION IN FABRY'S DISEASE

SUMMARY

Fabry's disease (FD) is an inherited lysosomal storage disease linked to chromosome X, resulting from mutations in the gene for the enzyme α -galactosidase A, its deficiency causes the accumulation of globotriacilceramide. Objective: To evaluate the effect on blood pressure in patients with FD with enzymatic replacement therapy with agalsidase B. Method: In this prospective study, for 20 months, two males patients with FD, one of them in hemodialysis, during that period in each patient was assessed blood pressure during infusion of the enzyme, with each patient was his own control, and compared the results between them. Results: There was a significant decrease in blood pressure, being more evident in patient on hemodialysis and a negative correlation between the number of infusions and the average arterial pressure; during the period of study, in ASL patient the values of diastolic and mean arterial pressures showed a greater variation than in patient CSL. Conclusion: ERT seems to generate a systemic vasodilatation that could control hypertension induced by chronic renal failure secondary to FD, and is well tolerated in view that there were no adverse reactions, despite signs of hypotension

KEY WORDS: blood pressure, enzymatic replacement therapy, Fabry's disease, agalsidase B

COMPORTAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL DURANTE LA INFUSIÓN DE AGALSIDASA B EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry (EF) o también conocida como Enfermedad de Anderson-Fabry, fue descrita por Johannes Fabry y William Anderson en 1898. Esta, es una enfermedad de almacenamiento lisosómico hereditaria ligada al cromosoma X, derivada de mutaciones en el gen que codifica la enzima α -galactosidasa A lisosomal (α -Gal-A), y su deficiencia provoca acumulación de glucoesfingolípidos (GL-3) como el globotriacilcerámida (Gb-3) [1].

Se puede decir que la enfermedad de Fabry es en realidad una compleja entidad clínica que afecta múltiples órganos relacionados con la economía del cuerpo humano tales como los riñones, el corazón, el aparato gastrointestinal, los ojos, la piel, el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Por otra parte debido a que la enfermedad de Fabry es poco común y de baja prevalencia (forma parte de las llamadas enfermedades raras: prevalencia menor a 0,65 a 1 por mil, según la OMS) [2], la cual ocasiona una amplia gama de síntomas, la EF puede ser confundida con otras enfermedades (tales como vasculitis tipo Henock-Schonlein, Enfermedad de Sjogren). Como consecuencia de lo anteriormente planteado, las personas que sufren esta patología, pueden pasar largos períodos de tiempo sin un diagnóstico correcto. Esto es algo realmente preocupante, ya que mientras más largo sea dicho período en el cual la persona que padece EF esté sin tratamiento, es más probable que se produzcan daños irreversibles en los órganos y tejidos del cuerpo y por consiguiente, su condición de salud se encuentre más seriamente comprometida. El diagnóstico temprano de EF, permite al médico tratante iniciar más rápidamente el tratamiento para controlar los síntomas y tratar de prevenir problemas adicionales de salud.

Durante muchos años, de acuerdo a los síntomas del paciente, el tratamiento de la EF fue de naturaleza totalmente paliativa, tal como una hidratación adecuada para mejorar la sensación de sofoco, el uso de analgésicos en caso de dolores musculares o viscerales, el empleo de anticonvulsivantes como la carbamazepina para aliviar las acroparestesias, y la diálisis en caso de falla renal terminal. Por todas estas razones, durante todo el siglo XX se estuvo en la búsqueda de una terapia específica para esta enfermedad, orientada en la obtención de la enzima que pudiera revertir el daño causado por la deficiencia de la enzima autóloga, tal como lo demuestran los trabajos pioneros que consistieron en la administración endovenosa, tanto de una dosis única de plasma fresco que contenía α -GAL-A activa [3] como una dosis única de enzima placentaria parcialmente purificada [4]. Investigaciones posteriores permitieron conocer que la administración endovenosa de la enzima purificada obtenida de plasma, placenta o bazo, reducían los niveles de globotriacilcerámida (Gb-3) [5,6]. Con la ayuda de técnicas de ingeniería genética se pudo obtener y purificar la enzima agalsidasa B, mediante cultivo de oocito de hámster chino, siendo autorizada por la FDA y la EMEA en 2003 para ser utilizada en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry [7].

La viabilidad del tratamiento de EF con la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) con α -GAL-A, se basó en que las enzimas lisosomales que escapan al sistema de transporte del receptor del aparato Golgi, al compartimiento prelisosomal, son secretadas por las células y con frecuencia son recaptadas por los receptores de manosa-6-fosfato de la superficie celular, que retornan la enzima al lisosoma por endocitosis. La actividad biológica de la enzima está

determinada principalmente por el tiempo de permanencia de la enzima activa dentro del lisosoma de varios tejidos. La vida media corta en plasma y la vida media larga en los tejidos sugieren que la enzima puede administrarse semanal o quincenalmente [8].

Inmediatamente después de haber sido aprobado por la FDA y la EMEA, en Venezuela, durante el año 2003, se inició la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con Enfermedad de Fabry Clásica. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto que la terapia enzimática con Agalsidasa B produce sobre la presión arterial en pacientes con Enfermedad de Fabry Clásico, considerando a la presión arterial como una manifestación clínica de las condiciones endoteliales en estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: Se llevó a cabo un estudio descriptivo, prospectivo, durante 20 meses, en dos (02) pacientes de sexo masculino, de 32 y 33 años, respectivamente, con diagnóstico clínico, enzimático (determinación de la actividad enzimática de la enzima α -GAL-A) e histopatológico de Enfermedad de Fabry Clásica. Los pacientes fueron sometidos a terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa B (Genzyme Corp; Cambridge, USA) y cada uno de ellos fue su propio control. Los pacientes recibieron la información pertinente relacionada con el tratamiento y sus consecuencias, después de lo cual firmaron su consentimiento informado de participar en el estudio cumpliendo con la Declaración de Helsinki (1983).

Historia Clínica de los Pacientes

Paciente 1 C.S.L: Paciente masculino de 33 años de edad, quien presenta desde la infancia signos y síntomas compatibles con la enfermedad de Fabry tales como acroparestesia y anhidrosis. En 1995, comenzó a mostrar edema de miembros inferiores, presentándose proteinuria e hipertensión arterial. Ese mismo año, se le realizó una biopsia renal, la cual reveló los cambios propios de la enfermedad de Fabry, y evolucionó hacia la falla renal, alcanzando la fase terminal de la enfermedad en el año de 1998, acompañada de hipertensión arterial sistémica, la cual fue tratada con nifedipina (30 mg cada 12 horas), captopril (50 mg/día) y prazosin (5 mg cada 12 horas); por lo que ingresa al plan sustitutivo de la función renal con hemodiálisis, mediante fistula anterior-venosa radial izquierda, tres sesiones por semana, de 4 horas de duración cada una, con flujo de bomba sanguínea de 400 ml/min, y flujo de dializado de 500 ml/min. En Junio del año 2003, presentó un accidente cerebro-vascular tipo isquémico, en la zona de la arteria cerebral media izquierda, consecutivo a suspensión voluntaria de la medicación antihipertensiva ya mencionada, manifestado por hemiparesia derecha, de rápida recuperación ad integrum, y disartria de recuperación más lenta y progresiva. Se realizó la determinación de la actividad enzimática de α -galactosidasa en gota de sangre seca en papel filtro por método fluorométrico [8], obteniéndose el siguiente resultado: 0.9 μ mol/l.hr (Valor de referencia: 2-14.6 μ mol/l.hr)

Paciente 2. A.S.L: Paciente masculino de 32 años de edad, quien desde los 9 años de edad, presentó signos y síntomas compatibles con enfermedad de Fabry, tales como acroparestesia y anhidrosis. Este paciente es hermano del paciente 1, motivo por el cual se le realizó la

determinación de la depuración de creatinina en orina de 24 horas, con un valor de 110 ml/min, y una proteinuria cuantitativa de 200 mg/24 horas; además en el año de 1999 se le practicó una biopsia renal por punción, confirmándose el diagnóstico de dicha enfermedad. El paciente no presentaba evidencias clínicas ni paraclínicas de falla renal, aún cuando la histopatología renal describía cambios glomerulares del tipo microvacuolización total de los podocitos y microvacuolización focal de las células epiteliales tubulares; además de hialinización focal de arterias y arteriolas; se observaron un total de 16 glomérulos, 3 de ellos obsoletos. Por otra parte, al inicio del estudio, la depuración de creatinina fue de 110 ml/min/173m², y la proteinuria de 440 mg/24 horas. También se le realizó una determinación de la actividad enzimática de α -galactosidasa, en gota de sangre seca en papel de filtro, por método fluorométrico [9], obteniéndose el siguiente resultado: 0.2 μ mol/l.hr (Valor de referencia: 2-14.6 μ mol/l.hr). Todos estos hallazgos son compatibles con características propias de la Enfermedad de Fabry

Administración de la terapia enzimática

Se utilizó la enzima r- α -galactosidasa A, liofilizada, obtenida por ingeniería genética en oocitos de hamster chino, denominada *Agalsidasa B*. La administración de esta enzima se cumplió según las normas establecidas por el laboratorio GENZYME Corp. (Cambridge, Estado Unidos de América)

Dosis empleadas: La dosis utilizada en cada paciente fue de 1mg por Kg de peso corporal de Agalsidasa B, cada quince días, en infusión con solución de cloruro de sodio al 0,9%; la velocidad inicial de infusión nunca fue mayor de 0,25 mg/min (15 mg/hora). Una vez establecida la tolerancia del producto enzimático para cada paciente, en las sucesivas sesiones se fue incrementando gradualmente la velocidad de infusión; sin embargo, el tiempo mínimo de infusión nunca debía ser menor de dos horas, con el objeto de minimizar las reacciones adversas de hipersensibilidad. Debido a que la presentación farmacéutica de la enzima no posee preservativos, la misma debía ser administrada antes de tres horas después de haber sido reconstituida.

Como premedicación, una hora antes del tratamiento, cada paciente recibió acetaminofén 1g y clorfeniramina 8 mg por vía oral ambos medicamentos.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente, y se llevó un registro de sus presiones arteriales sistólica, diastólica y media, además de la frecuencia cardíaca, cada hora, por 4 horas, durante el tiempo que duraba la infusión de la enzima.

Se determinó el promedio aritmético y desviación estándar de cada una de las variables y se realizó una t de Student, y la prueba de correlación de Pearson

RESULTADOS

1.- Evaluación individualizada de la variación de la presión sanguínea durante las infusiones de la enzima agalsidasa B

a).- Paciente CSL: Al momento de comenzar la TRE, el paciente CSL inicia el estudio, con hipertensión arterial sistémica estadio III, presentando una presión sistólica de 200 mmHg y una presión diastólica cercana a 100 mmHg. En la Figura No. 1, se observa la disminución progresiva de la presión arterial sistólica, y cuando el paciente se encuentra en la infusión número 6, el promedio de la presión sistólica llega a ser de 112 mmHg, y de 92 mmHg en la infusión 33, siendo el nivel más bajo registrado; durante el resto del estudio la presión arterial sistólica promedio se mantuvo entre 100 y 150 mmHg, acercándose cada vez más a esta última cifra a partir de la infusión número 25. La presión arterial diastólica reveló un comportamiento más regular a lo largo de todo el estudio, se registró entre 90-95 mmHg. Igualmente se observó que la presión arterial media se mantuvo en cifras casi constantes alrededor de 80-90 mmHg. Por otra parte, se observa que tanto la presión arterial sistólica como la presión arterial diastólica, así como la presión arterial media mostraron un descenso significativo desde el inicio del estudio hasta la infusión No. 6, que es cuando se alcanza una tendencia más o menos constante de descenso de la presión arterial. Por otra parte, en este paciente, la frecuencia cardiaca se mantuvo en promedio dentro del rango de la normalidad (60-80 LPM).

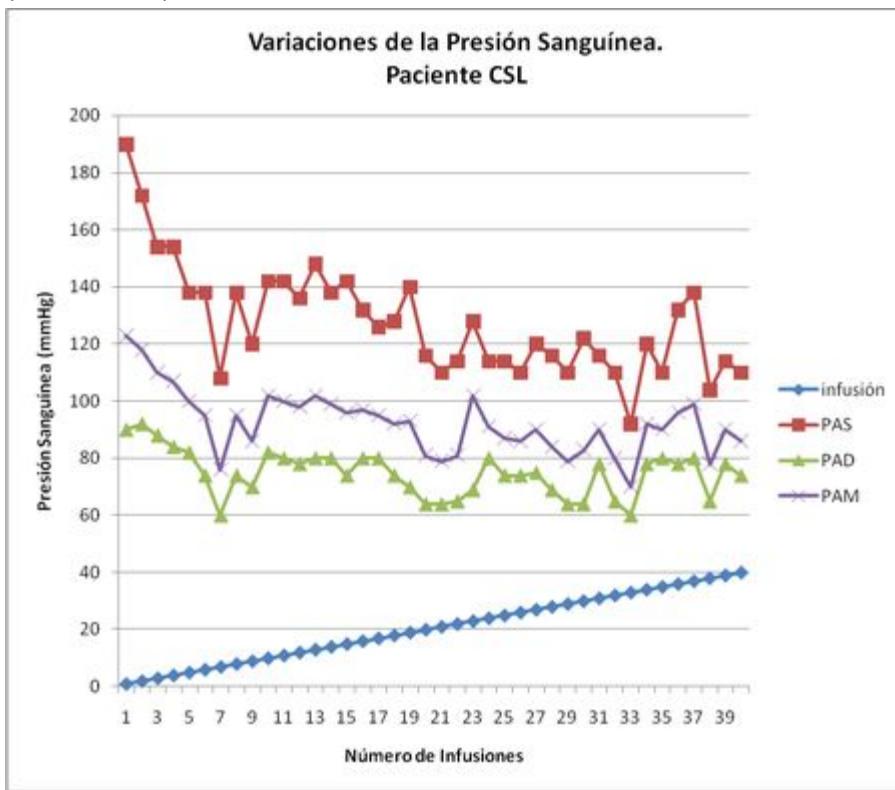


Fig. 1.- Paciente CSL. Variación de la presión sanguínea durante la infusión de la enzima agalsidasa B (41 sesiones) (Nota: ■ = PAS, Δ= PAD x= PAM,) (PAS Presión arterial sistólica, PAM= Presión arterial media, PAD= Presión arterial diastólica)

b).- Paciente ASL: En relación al paciente ASL (que no manifestaba ninguna falla renal), se observó que durante todo el estudio las presiones arteriales eran más regulares que las del paciente CSL, más bien con una tendencia a la hipotensión, como se observó en la infusión No. 5 (promedio de la presión arterial: 80/50 mmHg) (Figura No.2); la presión arterial media se mantuvo entre 60-70 mmHg. Además de todo, en este paciente la frecuencia cardiaca se mantuvo más o menos constante, con tendencia a la bradicardia, ya que hubo sesiones de

infusión, en las que el promedio de la frecuencia cardiaca descendió por debajo de 60 LPM. Cuando se comparan los dos pacientes entre sí, se puede observar que las presiones arteriales diastólicas y medias del paciente ASL mostraron variaciones considerables con respecto al paciente CSL, probablemente por efecto de la insuficiencia renal crónica de éste último, no así la presión sistólica (Fig. 3, 4 y 5). Con respecto a la frecuencia cardiaca (Fig. 6), los pacientes CSL, y ASL, no mostraron variaciones significativas entre ellas.

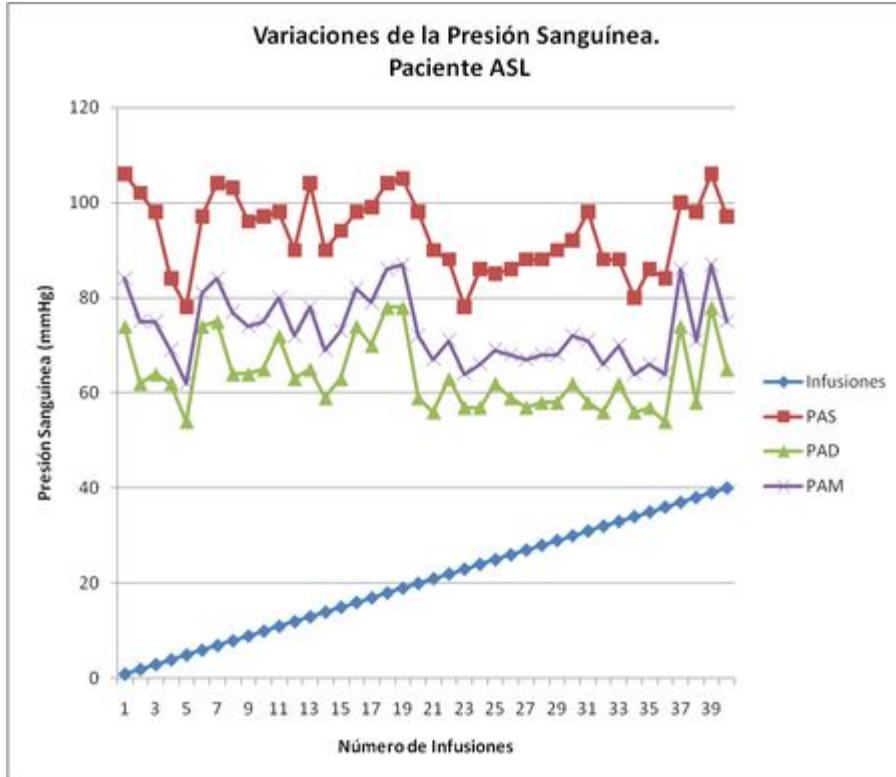


Fig. 2.- Paciente ASL. Variación de la presión sanguínea durante la infusión de la enzima agalsidasa B (43 sesiones) (Nota: ■ = PAS, ▲ = PAD, ✕ = PAM) (PAS=Presión arterial sistólica, PAM=Presión arterial media, PAD=Presión arterial diastólica)

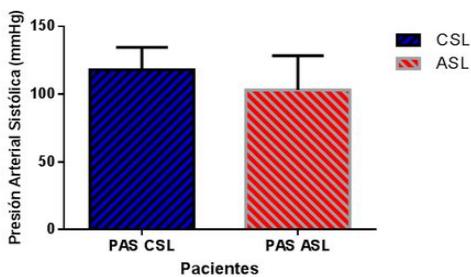


Fig. 3.- Comparación del Promedio de la Presión Sistólica de cada uno de los pacientes durante las sesiones de infusión de la enzima agalsidasa B

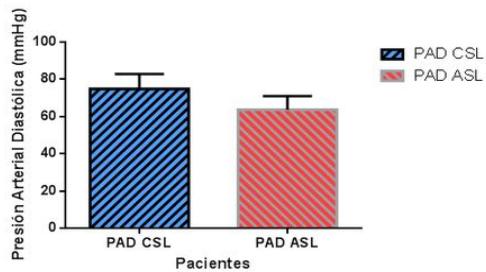


Fig. 4.- Comparación del Promedio de la Presión Diastólica de cada uno de los pacientes durante las sesiones de infusión de la enzima agalsidasa B

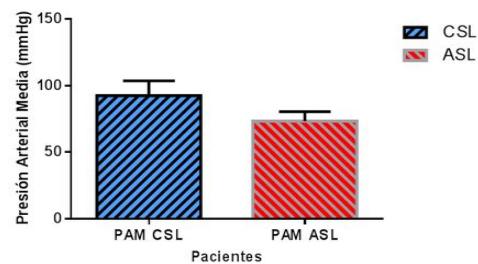


Fig. 5.- Comparación del Promedio de la Presión Sanguínea Media de cada uno de los pacientes durante las sesiones de infusión de la enzima agalsidasa B

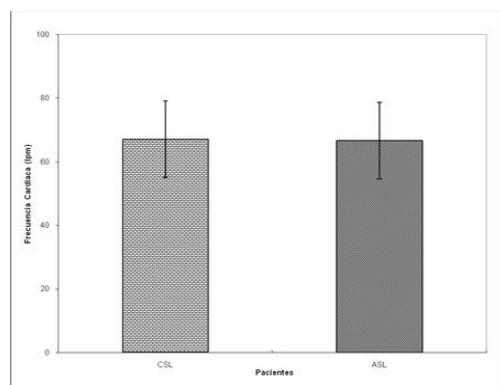


Fig. 6.- Comparación del Promedio de Frecuencia Cardiaca de cada uno de los pacientes durante las sesiones de infusión de la enzima agalsidasa B

Variable	Paciente CSL (1)	Paciente ASL (2)	Valor de (1) "“ (2)	Valor de P
PAS	$127,7 \pm 3,05$	$93,53 \pm 1,25$	$34,13 \pm 3,29$	< 0,0001
PAD	$74,75 \pm 1,25$	$63,65 \pm 1,14$	$11,10 \pm 1,69$	< 0,0001
PAM	$92,45 \pm 1,75$	$73,35 \pm 1,12$	$19,10 \pm 2,08$	< 0,0001

Tabla 1. Comparación del promedio de las presiones arteriales entre los dos pacientes

evaluados. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media (t-Student)

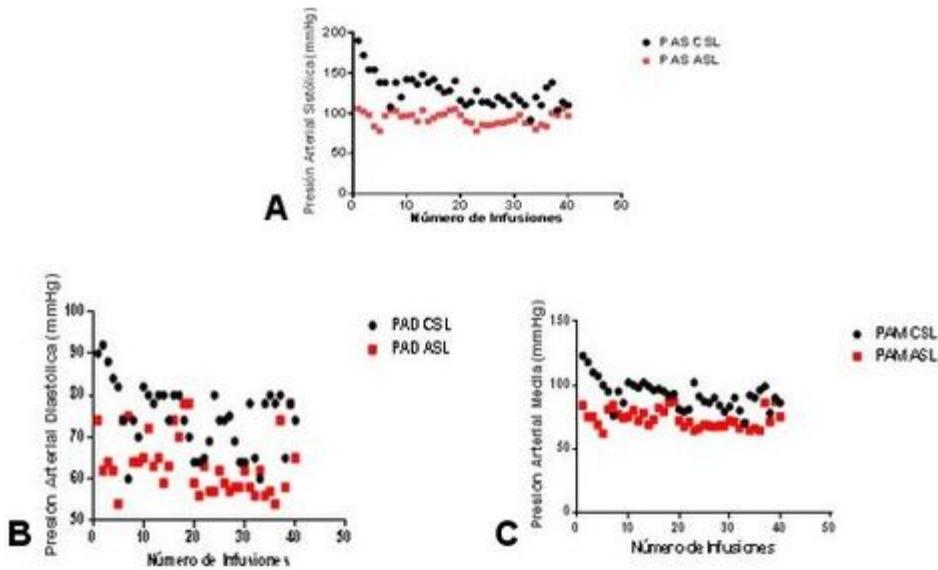


Figura 7.- Comparación de la correlación entre las presiones arteriales y el número de infusiones en cada uno de los pacientes. **A.** PAS: presión arterial sistólica (**CSL**: $p < 0.0001$; $r = -0.7026$; **ASL**: $p = 0.1100$ (ns); $r = -0.2566$). **B.** PAD: presión arterial diastólica (**CSL**: $p < 0.0090$; $r = -0.4078$; **ASL**: $p = 0.0953$ (ns); $r = -0.2674$). **C.** PAM: presión arterial media (**CSL**: $p < 0.0001$; $r = -0.5908$; **ASL**: $p = 0.1112$ (ns); $r = -0.2558$) IC: 95% intervalo de confianza; ns: estadísticamente no significativo

DISCUSIÓN

En pacientes con enfermedad de Fabry se ha descrito disfunción endotelial, con inflamación e ocurre la acumulación de Gb-3 en incremento de estrés oxidativo dentro de la pared vascular. Inicialmente las células endoteliales, con compromiso de la reactividad vascular generando oclusión e isquemia. Trabajos recientes han descrito un incremento en la inflamación, en el estrés oxidativo, y en los niveles circulantes de mieloperoxidasa, lo cual parece estar asociado con la vasculopatía [10,11]. En varones adultos con enfermedad de Fabry, las manifestaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares, tales como la proteinuria, la enfermedad renal crónica y la falla renal, las arritmias cardíacas, la cardiomiopatía hipertrófica y los accidentes vasculares cerebrales, llevan a la muerte temprana del paciente entre la cuarta y la quinta década de su vida [12]. En un modelo experimental con ratones con enfermedad de Fabry, se observó en dichos animales bradicardia, hipotensión, y miocardiopatía hipertrófica cuando se compararon con controles salvajes de la cepa C57BL/6J. La alteración de la función endotelial, con el consecuente cambio en las células de músculo liso vascular, puede estar relacionado con el hallazgo de la dilatación de la aorta ascendente observado en pacientes con Fabry y en el modelo animal [13]

Los pacientes Fabry presentan disfunción autonómica que puede ser explicada por el compromiso en la perfusión de los núcleos y nervios del sistema nervioso autónomo. La presión sanguínea diastólica, la relación frecuencia cardíaca baja/ frecuencia cardíaca alta y los efectos simpáticos que la baja frecuencia desencadena sobre la presión sanguínea sistólica, aumentan en los controles y en los pacientes Fabry con tratamiento enzimático ($P < 0.05$) [14].

Es importante hacer notar que en el paciente CSL, quien inició la TRE con cifras muy elevadas de su presión sanguínea, el descenso observado en las mismas, le permitió la suspensión del tratamiento anti-hipertensivo (infusión 16), a pesar de mantenerse en hemodiálisis crónica. Es importante mencionar que debido a la falla renal crónica estadio 5, en condiciones de anuria, el manejo y control de la presión arterial se ve afectado por el componente dependiente del volumen plasmático. Por consiguiente, si la única variable implementada en el manejo de este paciente fue el tratamiento enzimático, se puede inferir que la mejoría observada en las características del endotelio vascular, permite una mejor funcionamiento de los vasos sanguíneos, una mejor perfusión tisular, debido a un aumento del diámetro vascular, a una menor resistencia al flujo sanguíneo y en consecuencia a una menor respuesta presora secundaria a la hipoxia tisular. En este paciente se observó una correlación negativa entre la media de la presión sanguínea y el número de infusiones ($r = -0,7026$; $p < 0,0001$) (Figura 7). En el caso del paciente ASL, su presión sanguínea al comienzo del estudio fue de 112/78 mmHg y no se observó aumento de la presión sanguínea arterial; no obstante, a lo largo del período de observación, el paciente ASL también mostró una tendencia al descenso de la presión sanguínea intrainfusión, sin embargo, la correlación entre la media de las presiones sanguíneas y el número de infusiones no es estadísticamente significativa ($r = -0,2566$; $p < 0,1100$) (Figura 7). Cuando se comparan las medias de las presiones sanguíneas entre ambos pacientes, se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ellas ($p < 0,0001$) (Tabla 1), lo que le confiere a la falla renal estadio 5, el origen del aumento de la presión sanguínea y no a la Enfermedad de Fabry per se. Según estudios realizados por Colin et al (2012), en pacientes con EF después de 4.5 años de seguimiento, en tratamiento con agalsidasa B, a la dosis de 1 mg/Kg de peso cada 14 días, observaron un descenso significativo de la rigidez de la aorta ($-0,56 \pm 0,13$ m/s/año, $p = 0,0002$), mientras que no se observaron cambios en la presión de pulso. También se incrementó el grosor de la íntima-media carotidea ($+18 \pm 6$ $\mu\text{m}/\text{año}$; $p < 0,005$), mientras que el grosor de la íntima-media radial se mantuvo estable. El radio de la arteria radial disminuyó (-50 ± 20 $\mu\text{m}/\text{años}$, $p < 0,05$), mientras que el diámetro de la carótida no se modificó. Se redujo el estrés de la pared circunferencial de la carótida ($-1,7 \pm 0,6$ kPa/años, $p < 0,01$) [15].

Hilz y col (2011) observaron que en 22 pacientes, después de 18 a 23 meses de TRE (agalsidasa B, 1 mg/K), se incrementó la sensibilidad barorrefleja inducida por la respiración profunda metronómica, que era similar en los pacientes Fabry y en los controles, lo que condujo a la observación que la TRE restituye la actividad barorrefleja simpática y parasimpática. [16]

Según Koskenyuo y col (2008), otro parámetro que varía significativamente es la frecuencia cardíaca en reposo, la cual desciende de 79 a 67 lpm ($p < 0,01$) y el volumen sistólico final disminuyó 12.4 ml ($p < 0,05$) [17]

En los dos pacientes evaluados en este trabajo, se observó que a lo largo de todo el período de tratamiento, ellos mantuvieron en promedio la frecuencia cardíaca intrainfusión cercana a 60 lpm, sin evidencia de signos de hipoperfusión, a pesar de un concomitante descenso de la presión sanguínea.

Como conclusión de las consideraciones clínicas se puede inferir que la terapia de reemplazo enzimática con agalsidasa B altera significativamente los parámetros cardiovasculares, específicamente los relacionados con la tensión arterial. De lo anteriormente mencionado se puede inferir que la TRE parece generar una vasodilatación sistémica que pudiera controlar la hipertensión arterial inducida por la falla renal crónica secundaria a la Enfermedad de Fabry, entidades que generan estrés oxidativo y disfunción endotelial, y por último que dicha terapia parece ser bien tolerada por los pacientes, en vista de que no se registraron reacciones adversas, a pesar de las cifras de hipotensión.

Agradecimientos

A la Corporación Genzyme, por haber suministrado el medicamento Fabrazyme ® (agalsidasa B)

REFERENCIAS

- 1.- Torra R, Ballarín J. La Enfermedad de Fabry. Nefrología. 2003; 23: Supl 1:84-89
- 2.- Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Intractable and rare diseases research in Asia. BioScience Trends. 2012; 6(2):48-51
- 3.- Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC, Desnick RJ y Krivit W. Enzyme replacement in Fabry's Disease, an inborn error of metabolism. Science, 1970; 169 (3949): 987 " 989.
- 4.- Brady RO, Tallman JF, Jhonson WG, Gal AE, Leia WR, Quirk JM, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. New England J of Med, 1973; 289 (1 Pt 5): 9-14.
- 5.- Desnick RJ, Dean KJ, Grabowski G, Bishop DF y Sweeley CC. Enzyme therapy in Fabry disease: Differential in vivo plasma clearance and metabolic effectiveness of plasma and splenic α -galactosidase A isozymes. Proc Natl Acad Sci, 1979; 76 (10): 5326-5330.
- 6.- Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE y Desnick R.. Fabry Disease: Preclinical studies demonstrate the effectiveness of α -Galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. Am J Hum Genet, 2001; 68:14-2
- 7.- First treatment for Fabry's disease. FDA Consumer. July-August. 2003. FindArticles.com.24Mar2009.http://findarticles.com/p/articles/mi_m1370/is_4_37/ai_106225272
- 8.- Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriacylglyceride storage in patients with Fabry disease Proc Natl Acad Sci USA, 2000; 97(1): 365-370.

- 9.- Chamoles NA, Blanco M y Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clin Chim Acta, 2001;308:195-196.
- 10.- Namdar M, Gebhard C, Studiger R, Shi Y, Mocharla P. Globotriaosylsphingosine accumulation and not alpha-galactosidase-A-deficiency causes endothelial dysfunction in Fabry Disease. Plos-One, 2012; 7(4): e36373
- 11.- Park S, Kim J, Joo KY, Choi S, Choi E, Shin JA et al. Globotriaosylceramide leads to KCa 3.1 channel dysfunction: a new insight into endothelial dysfunction in Fabry Disease. Cardiovasc Res, 2011; 89: 290-299.
- 12.- [Embrett M](#), [MacKinnon N](#) Qualitative evaluation of the Canadian Fabry Disease Initiative Can Pharm J (Ott).2012 May;145(3): 136-141.e3.
- 13.- Dinh Cat AN, Escoubet B, Agrapart V, Griol-Charhbili V, Schoeb T, Feng W, Jaimes E, et al. Cardiomyopathy and response to enzyme replacement therapy in a male mouse model for Fabry disease. Plos One 2012; 7 (5): e33743
- 14.- [Hilz MJ](#), [Marthol H](#), [Schwab S](#), [Kolodny EH](#), [Brys M](#), [Stemper B](#). Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients. J Hypertens 2010; 28(7):1438-48.
- 15.- [Collin C](#), [Briet M](#), [Tran TC](#), [Beaussier H](#), [Benistan K](#), [Bensalah M](#), [Mousseaux E](#), et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. Eur J Prev Cardiol 2012 ,19(1):43-54.
- 16.- [Hilz MJ](#), [Koehn J](#), [Kolodny EH](#), [Brys M](#), [Moeller S](#), [Stemper B](#). Metronomic breathing shows altered parasympathetic baroreflex function in untreated Fabry patients and baroreflex improvement after enzyme replacement therapy.J Hypertens 2011;29(12):2387-94.
- 17.- [Koskenvuo JW](#), [Hartiala JJ](#), [Nuutila P](#), [Kalliokoski R](#), [Viikari JS](#), [Engblom E](#), [Penttilinen M](#), et al Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. J Inherit Metab Dis 2008; 31(3):432-41.