

SEPARATA

MEDICINA, VOL. 73 N° 1 - 2013

**PROGRAMA DE INFUSIÓN DOMICILIARIA PARA LA ENFERMEDAD DE FABRY:
EXPERIENCIA CON AGALSIDASA ALFA EN LA ARGENTINA**

ISAAC KISINOVSKY, GUILLERMO CÁCERES, CRISTINA CORONEL, RICARDO REISIN

PROGRAMA DE INFUSIÓN DOMICILIARIA PARA LA ENFERMEDAD DE FABRY: EXPERIENCIA CON AGALSIDASA ALFA EN LA ARGENTINA

ISAAC KISINOVSKY¹, GUILLERMO CÁCERES², CRISTINA CORONEL¹, RICARDO REISIN³

¹Instituto Médico Quilmes, ²Hospital Interzonal Pinamar, ³Departamento de Neurología, Hospital Británico, Buenos Aires

Resumen La enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosomal hereditario ligado al cromosoma X, ocasionado por el déficit de la enzima alfa galactosidasa A. La terapia de reemplazo enzimático utilizando agalsidasa alfa reduce significativamente el dolor, mejora la función cardíaca y la calidad de vida y enlentece el deterioro renal. Sin embargo, es un tratamiento de por vida que requiere infusiones intravenosas regulares y supone una gran carga para los pacientes. Nuestro objetivo fue evaluar retrospectivamente la tolerabilidad y la seguridad del procedimiento de infusión domiciliar de agalsidasa alfa en pacientes con enfermedad de Fabry en Argentina. Evaluamos a todos los pacientes con enfermedad de Fabry que recibieron infusiones domiciliarias de 0.2 mg/kg de agalsidasa alfa entre enero del 2005 y junio del 2011. El programa incluyó 87 pacientes; 51 hombres (edad media: 30 años) y 36 mujeres (edad media: 34 años). Se administraron un total de 5229 infusiones (media: 59 por paciente; rango: 1-150). Se observaron un total de 5 reacciones adversas en 5 pacientes (5.7% de los pacientes y 0.9% del número total de infusiones). Todas fueron de gravedad leve y se resolvieron reduciendo la velocidad de la infusión o usando antihistamínicos. Los 5 pacientes fueron positivos para anticuerpos IgG, pero ninguno presentó anticuerpos IgE o sufrió un *shock* anafiláctico. En nuestro grupo, 18 pacientes fueron cambiados de agalsidasa beta a agalsidasa alfa sin complicaciones. La infusión domiciliar de agalsidasa alfa es segura, bien tolerada y logra una alta adherencia al tratamiento.

Palabras clave: enfermedad de Fabry, infusión domiciliar, agalsidasa alfa, terapia de reemplazo enzimático

Abstract *Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina.* Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disorder caused by inherited deficiency of the enzyme α -galactosidase A. Enzyme replacement treatment using agalsidase alfa significantly reduces pain, improves cardiac function and quality of life, and slows renal deterioration. Nevertheless, it is a life-long treatment which requires regular intravenous infusions and entails a great burden for patients. Our objective was to evaluate retrospectively the safety and tolerability of the home infusion of agalsidase alfa in patients with Fabry disease in Argentina. We evaluated all the patients with Fabry disease who received home infusion with agalsidase alfa 0.2 mg/kg between January 2005 and June 2011. The program included 87 patients; 51 males (mean age: 30 years) and 36 females (mean age: 34 years). A total of 5229 infusions (mean: 59 per patient; range: 1-150) were administered. A total of 5 adverse reactions were seen in 5 patients (5.7% of patients and 0.9% of the total number of infusions). All were mild in severity and resolved by reducing the rate of infusion and by using antihistaminics. All these 5 patients were positive for IgG antibodies, but none of them presented IgE antibodies and none suffered an anaphylactic shock. In our group 18 patients were switched from agalsidase beta to agalsidase alfa without complications. Home infusion with agalsidase alfa is safe, well tolerated and is associated to high compliance.

Key words: Fabry disease, home infusion program, agalsidase alfa, enzyme replacement treatment

La enfermedad de Fabry es un trastorno poco frecuente del catabolismo de glucoesfingolípidos ligado al cromosoma X, causado por un déficit heredado de la enzima lisosomal α -galactosidasa A^{1,2}. Este déficit genera

una acumulación lisosomal progresiva de glucoesfingolípidos no degradables, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), en distintos tipos de células, lo cual produce complicaciones que, por último, pueden provocar la muerte.

La positiva experiencia de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en pacientes con otros trastornos del almacenamiento lisosomal, como la enfermedad de Gaucher, ha derivado en su desarrollo para pacientes con enfermedad de Fabry. Actualmente se cuenta con dos formas de α -galactosidasa A desarrollada mediante ingeniería genética para el tratamiento de la enfermedad de Fabry: preparaciones enzimáticas de agalsidasa

Recibido: 18-VI-2012

Aceptado: 12-XI-2012

Este artículo fue publicado originalmente en inglés en *Medicina (B Aires)*, 2013; 73: 31-4 y se reproduce en castellano con el permiso otorgado por la revista.

Domicilio postal: Dr. Ricardo Reisin, Departamento de Neurología, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4304-3393 e-mail: recreisin@intramed.net

alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies) y de agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation) elaboradas en fibroblastos humanos y en una estirpe celular CHO, respectivamente^{3,6}.

La TRE con agalsidasa alfa reduce significativamente el dolor⁷, mejora la función cardíaca y la calidad de vida⁸⁻¹⁰, y entelencece el deterioro renal¹⁰⁻¹². La administración de esta enzima es segura en pacientes pediátricos (≥ 7 años de edad)^{13, 14}.

Sin embargo; la TRE con agalsidasa alfa es un tratamiento de por vida y los pacientes requieren infusiones intravenosas regulares cada 2 semanas; lo cual supone una gran carga para ellos. La terapia domiciliaria ha sido desarrollada para las enfermedades que requieren una terapia de infusión intravenosa prolongada. Entre las principales ventajas del tratamiento domiciliario se encuentra la posibilidad de que los pacientes mantengan un estilo de vida relativamente normal, reciban el tratamiento en un ambiente cómodo y familiar y programen las infusiones en horarios convenientes.

La experiencia con la terapia domiciliaria para los trastornos del almacenamiento lisosomal data de principios de la década de los noventa, cuando se administraba TRE a domicilio en pacientes con enfermedad de Gaucher¹⁵. La exitosa implementación de la TRE domiciliaria para esta enfermedad con resultados excelentes, el buen perfil de seguridad y la baja incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de la TRE con agalsidasa alfa^{16, 17} impulsaron estudios que investigan la utilidad de la terapia domiciliaria para la enfermedad de Fabry. Diversos estudios de Europa han demostrado la viabilidad y la seguridad del TRE en el entorno domiciliario para la enfermedad de Fabry^{16, 18}. Además, en América del Norte y algunos países europeos implementaron lineamientos para establecer qué pacientes son aptos para la terapia domiciliaria¹⁸. Asimismo, la terapia de infusión domiciliaria podría estar asociada a importantes ahorros económicos para los centros de atención médica¹⁹. No obstante, países como Italia no han logrado implementar este sistema por razones técnicas y económicas. Además, no hay informes de los países latinoamericanos donde las grandes distancias, la distribución de los pacientes en las áreas rurales y los escasos recursos del sistema de Salud Pública plantean grandes desafíos en cuanto a la viabilidad.

La identificación sistemática de la enfermedad en neonatos reveló una incidencia de enfermedad de Fabry sorprendentemente alta respecto del fenotipo clásico, de ~ 1 en 37 000 hombres, en comparación con la forma de aparición más tardía, de ~ 1 en 3373 hombres²⁰. En la Argentina, AADELFA diagnosticó a 210 pacientes entre 2003 y 2012 (Dra. P Rozenfeld, *LISIN-Diagnóstico de enfermedades lisosomales. Universidad Nacional de La Plata*, comunicación personal). Muchos de estos pacientes se encuentran distribuidos en áreas rurales y

tienen que viajar largas distancias semana por medio para recibir el tratamiento, lo cual hace que la infusión de agalsidasa alfa en el marco hospitalario sea muy incómoda, estresante y que lleve mucho tiempo.

La TRE con agalsidasa alfa tiene una tolerancia muy buena¹⁶, el tiempo de infusión es relativamente corto⁹ y los eventos adversos son poco frecuentes^{8, 17}, y en vista de la positiva experiencia internacional previa con la terapia domiciliaria para las enfermedades de Gaucher y de Fabry^{15, 16, 18} implementamos en 2005 un Programa de infusión domiciliaria con agalsidasa alfa para el tratamiento de la enfermedad de Fabry y evaluamos retrospectivamente la seguridad y la tolerabilidad del procedimiento.

Materiales y métodos

En el Programa de infusión domiciliaria participa un equipo profesional formado por un médico coordinador, un médico de cabecera, local para cada paciente, un enfermero especializado en la carga de la infusión, un trabajador social y un gerente de logística del Programa de infusión domiciliaria. El médico coordinador está en contacto directo y permanente con el médico de cabecera local y el enfermero a fin de monitorear cualquier complicación durante las infusiones. Todo el equipo forma parte de la Asociación Argentina de estudio de la enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosomales (AADELFA)²¹.

Para ingresar al Programa de infusión domiciliaria, cada paciente recibe en primer lugar un promedio de 3 infusiones en el hospital o centro de infusión local correspondiente. Si no presenta eventos adversos se lo invita a participar en el Programa de infusión domiciliaria; para ello debe firmar un consentimiento informado antes de comenzar el programa y antes de cada infusión. Luego, recibe la cantidad de ampollas necesarias para 2-4 infusiones mediante un sistema de logística preparado para mantener las condiciones de almacenamiento del medicamento. Los pacientes son responsables de mantener el medicamento refrigerado hasta el momento de la infusión. El enfermero visita al paciente cada 2 semanas para realizar las infusiones de 0.2 mg/kg de agalsidasa alfa durante 40 minutos sin medicación previa, controla el estado de las ampollas antes de la administración, registra el detalle de las ampollas administradas, y controla los signos vitales y las reacciones adversas. En caso de que se presentara una reacción adversa, se notifica de inmediato al médico de cabecera. Cada paciente es monitoreado mediante análisis de laboratorio de rutina cada 3 meses; mediante exámenes cardíacos, neurológicos y oftalmológicos cada 6 meses, y una audiometría cada 12 meses.

Resultados

Entre enero de 2005 y junio de 2011, 121 pacientes recibieron agalsidasa alfa en la Argentina (Dr. Camilo Lis, Director Médico, Shire HGT Argentina, comunicación personal) y, dentro de este grupo, 87 pacientes (72%) fueron incluidos en el Programa de infusión domiciliaria. Entre los pacientes incorporados al programa había 51 hombres (59%; edad promedio: 30 años; rango 8-62 años) y 36 mujeres (41%, edad promedio: 34 años; rango 12-77 años). Nueve pacientes comenzaron el tratamiento antes

de los 18 años (rango 8-13 años). Entre los pacientes tratados en el domicilio había 2 mujeres embarazadas. Un paciente mujer se había sometido a un trasplante renal y pancreático y un paciente hombre a uno de riñón. Se administraron un total de 5229 infusiones (media: 59 por paciente; rango: 1-150). El programa se extendió por 5 provincias (Buenos Aires, Santa Fe, Corrientes, Chaco y Catamarca) y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Se observaron un total de 5 reacciones adversas en 5 pacientes (5.7% de los pacientes y 0.9% del total de infusiones). Se presentaron entre la primera y la tercera infusión domiciliaria, todas fueron de gravedad leve, incluyeron erupción cutánea, escalofríos, náuseas y vómitos, y en todos los pacientes se resolvieron reduciendo la velocidad de la infusión a la mitad o administrando antihistamínicos (50 mg de difenhidramina i.v.). Todos los pacientes que desarrollaron reacciones adversas tuvieron resultados positivos para los anticuerpos IgG, pero ninguno presentó anticuerpos IgE. No se presentaron *shocks* anafilácticos. Ninguna de las reacciones adversas fue potencialmente mortal ni requirió internación. Los pacientes que desarrollaron reacciones adversas fueron examinados en el consultorio del médico local y pudieron reiniciar las infusiones domiciliarias al cabo de 2 infusiones consecutivas en el consultorio del médico sin presentar reacciones adversas.

La adherencia al tratamiento alcanzó el 90% en los pacientes del Programa de infusión domiciliaria. En nuestro grupo, a 18 pacientes (12 hombres, edad promedio: 39 años; y 6 mujeres, edad promedio: 37 años) se les había cambiado anteriormente del tratamiento con agalsidasa beta al tratamiento con agalsidasa alfa sin presentar complicaciones. Sólo 2 de estos pacientes recibieron medicación previa con antihistamínicos orales 1 hora antes de la infusión debido a reacciones alérgicas anteriores a la agalsidasa beta.

Exposición

El Programa de infusión domiciliaria incluyó a 87 pacientes tratados con agalsidasa alfa en Argentina. Los 34 pacientes restantes no ingresaron al Programa de infusión domiciliaria por diversos motivos; entre ellos la negativa de los pacientes a recibir enfermeros en sus domicilios, o de los médicos a registrar a sus pacientes en el programa. Una mayor difusión del programa y de sus beneficios podría ayudar a superar estas barreras.

Las pocas reacciones relacionadas con la infusión que se observaron se resolvieron disminuyendo la velocidad de la infusión a la mitad o administrando antihistamínicos (50 mg de difenhidramina i.v.). La seguridad del tratamiento domiciliario en Argentina fue coherente con los informes previos^{16, 18}. Ningún paciente fue retirado del programa a causa de reacciones adversas, ni desarrolló

anticuerpos IgE, lo cual se había informado con el uso de agalsidasa beta, pero no con el uso de agalsidasa alfa^{10, 16}.

En línea con la experiencia de otros países, la adherencia al tratamiento fue muy alta con el Programa de infusión domiciliaria.

Un estudio realizado en el Reino Unido, que incluyó a 20 pacientes con enfermedad de Fabry, reveló que el 95% de los pacientes estaban a favor de la terapia domiciliaria e informaron que era menos estresante en comparación con las visitas al hospital para recibir el tratamiento²⁴. Además, el 90% de los pacientes informó que la terapia domiciliaria era más efectiva que la basada en el hospital²⁴. Un estudio reciente realizado en Noruega destaca el valor del Programa de infusión domiciliaria para una asignación más eficaz de los recursos médicos nacionales²⁵. Más aún, se han informado buenos resultados incluso con el uso de agalsidasa beta y el Programa de infusión domiciliaria²⁶.

Por el contrario, de acuerdo con un estudio realizado en Italia en pacientes con trastornos lisosomales, apenas el 60% de los pacientes estaba a favor de la terapia domiciliaria, y el 23% estaba realmente en contra²⁷. En este último estudio, el 93% de los pacientes recibió tratamiento en el hospital y percibió que era más seguro y mejor monitoreado por los profesionales médicos. Los autores explican que las farmacias del hospital, así como los médicos y enfermeros, son reacios a implementar el Programa de infusión domiciliaria en Italia, donde el Sistema Médico Nacional no provee servicios de enfermería domiciliaria. Por lo tanto, en los pocos pacientes que recibieron el tratamiento domiciliario, las infusiones fueron administradas por un amigo o por un familiar que era médico o enfermero. En nuestro programa, las infusiones domiciliarias de agalsidasa alfa estuvieron acompañadas por un equipo logístico y médico para garantizar la administración segura del medicamento de manos de un enfermero capacitado especialmente, un monitoreo exhaustivo y un contacto estrecho con los médicos de cabecera locales y los centros especializados. Los pacientes del Programa de infusión domiciliaria establecieron una relación fuerte con los enfermeros que administraban la terapia domiciliaria, lo cual contribuye a la satisfacción y a la confianza del paciente; y que a su vez, se refleja en la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

La Argentina es el primer país de América Latina en implementar este sistema para la enfermedad de Fabry. Nuestra experiencia ha demostrado que la infusión domiciliaria de agalsidasa alfa fue segura tanto en adultos como en pacientes pediátricos, durante el embarazo y después de un trasplante de riñón. Además, la infusión domiciliaria tiene una tolerabilidad excelente y estuvo asociada a una adherencia al tratamiento muy elevada.

Agradecimientos: Le agradecemos a la AADELFA (Asociación Argentina de estudio de enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosomales) por la asistencia técnica.

Conflictos de intereses: Cada uno de los autores ha recibido becas de honorarios y para viajes de Shire Human Genetic Therapies Inc. El Dr. Ricardo Reisin ha recibido becas de honorarios y para viajes de Genzyme y Amicus. Los coautores participaron activamente en la redacción del manuscrito y son absolutamente responsables por el contenido y la interpretación de los resultados. Los autores desean agradecerle a la *Agencia Médica* por la asistencia en la redacción médica de este manuscrito. La asistencia de redacción médica fue financiada por Shire Argentina.

Referencias

1. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970; 167: 1268-9.
2. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122: 65-77.
3. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 365-70.
4. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
5. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
6. Pastores GM, Thadhani R. Advances in the management of Anderson-Fabry disease: enzyme replacement therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2: 325-33.
7. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy -a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain* 2007; 23: 535-42.
8. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374: 1986-96.
9. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153-8.
10. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease -a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010; 12: 668-79.
11. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol* 2009; 29: 353-61.
12. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1132-9.
13. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1355-63.
14. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet* 2011; 81: 485-90.
15. Zimran A, Hollak CE, Abrahamov A, van Oers MH, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. *Blood* 1993; 82: 1107-9.
16. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 345-54.
17. Pastores GM. Agalsidase alfa (Replagal) in the treatment of Anderson-Fabry disease. *Biologics* 2007; 1: 291-300.
18. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, Aerts JM, Hollak CE. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 355-60.
19. Thickson ND. Economics of home intravenous services. *Pharmacoeconomics* 1993; 3: 220-7.
20. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
21. AADELFA. Evaluación de pacientes con enfermedad de Fabry en la Argentina. *Medicina (B aires)* 2010; 7: 37-43.
22. Hughes DA, Milligan A, Mehta A. Home therapy for lysosomal storage disorders. *Br J Nurs* 2007; 16: 1384, 6-9.
23. Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 103-15.
24. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs* 2006; 15: 330-3.
25. Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tondel C, Svarstad E. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest* 40: 1104-12.
26. Cousins A, Lee P, Rorman D, et al. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs* 2008; 17: 653-7.
27. Parini R, Pozzi K, Di Mauro S, Furlan F, Rigoldi M. Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. *Br J Nurs* 2010; 19: 892-4, 6-8.

*Mis ojos no vieron a los hombres de antaño;
Y ahora ha pasado su época.
Lloro (pensando que no veré
A los héroes de la posterioridad):*

Eso dice el poeta chino; pero es rara esta imparcialidad en la atmósfera más belicosa de Occidente, donde los campeones del pasado y del futuro libran una batalla interminable, en lugar de ponerse de acuerdo para descubrir los méritos de ambos.

Bertrand Russell (1872-1970)

Misticismo y lógica. Barcelona: Romanyà/Valls S.A., 2001, p 74-5