



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

Diagnóstico de la enfermedad de Fabry en nefrología

sanofi

COME-22-000300



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
COPAC
sanofi

Conferencista:

John Mauricio Lopera



Médico Internista – Nefrólogo Universidad Pontificia Bolivariana
Profesor Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana

Miembro ASOCOLNEF, comité de Enfermedades Huérfanas

Miembro de la SLANH

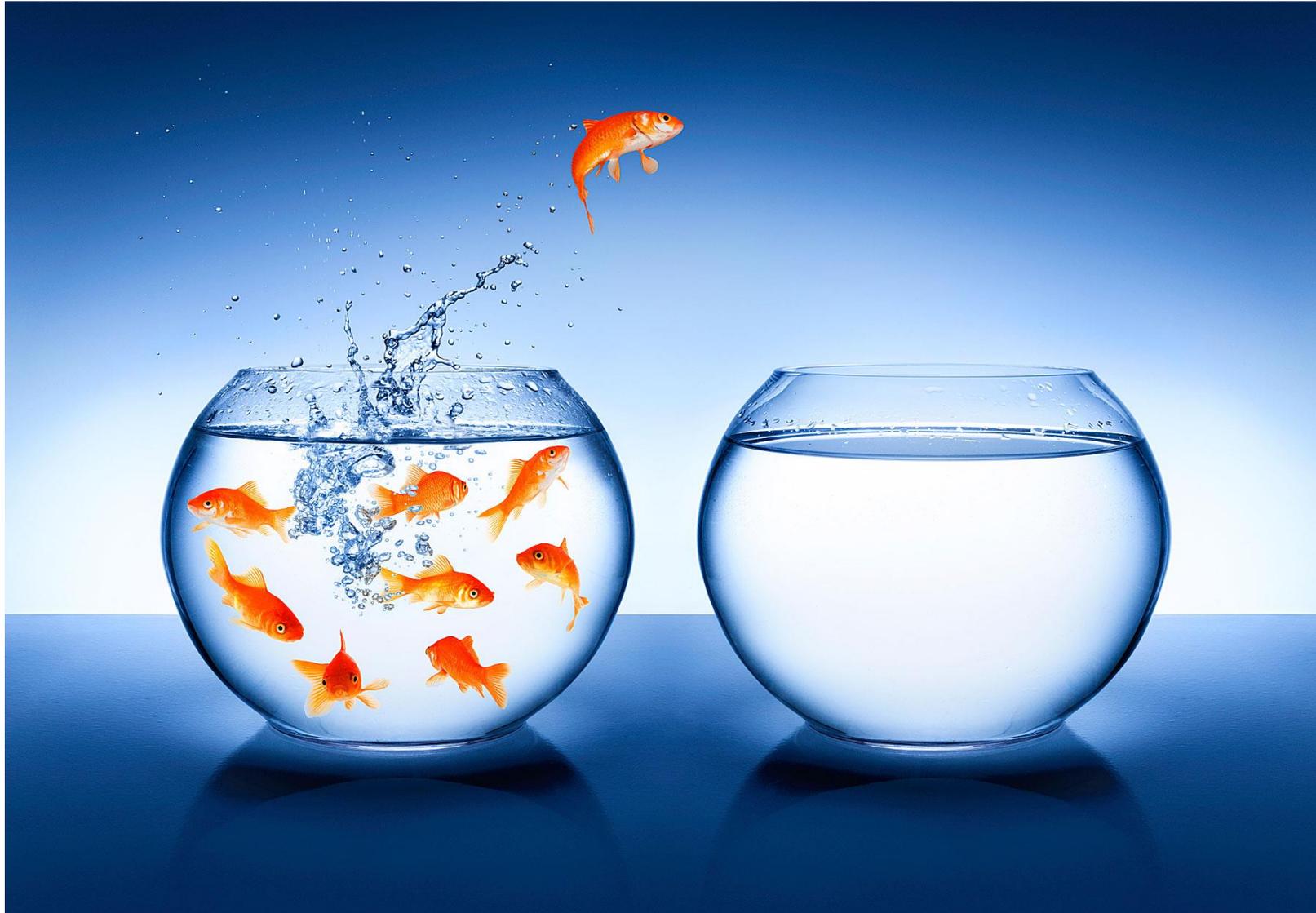
Nefrólogo Práctica Privada Hospital Pablo Tobón Uribe

Nefrólogo Programa de Protección Renal SURA

sanofi

Conflictos de interés

- El autor de esta presentación declara que no tiene conflictos de interés; no posee intereses comerciales con laboratorios farmacéuticos o con ningún agente terapéutico discutido en esta presentación.
- No se discutirán aspectos comerciales o usos no aprobados de ningún agente farmacológico.
- El autor recibe honorarios para esta presentación por Sanofi.



laprensalibre.cr



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

Una enfermedad,
tres posibles
diagnósticos...

sanofi

Caso clínico - Presentación

45 años, sexo masculino, referido a nefrología por episodios de hematuria macroscópica, malestar y fatiga.

- A.P.: * Desde adolescente dolor abdominal intermitente, en ocasiones diarrea.
* “Infecciones de garganta y la orina se torna oscura”.
* Fenómeno de Raynaud.
* Un episodio de TVP MID en 2006.

No medicación crónica; no tóxicos, alérgicos ni transfusionales. Qx: varicocele.

- A.F.: * Madre con ICC; padre fallece por Ca de próstata.
* Un hermano en hemodiálisis, causa de ERC desconocida.

Caso clínico - Evaluación

Al examen físico: Buenas condiciones generales, afebril, FC 72/min., PA 126/80, peso 66 kgs. ORL normal. C-P: Normal. Abdomen normal. Extremidades sin edemas, pulsos preservados. No déficit neurológico. Lesiones papulares en tórax anterior.

Laboratorio:

- * P. de O.: Amarillo, lig. turbio, D 1.015, pH 6.5, proteínas ++, sedimento 30-40 eritrocitos x CAP.
- * CrS 1.8 mg/dl, TFG por CKD-EPI 44.5 ml/min., proteinuria 1.200 mg/24 h.
- * ANA 1:160 patrón moteado, ANCA negativos.

Ecografía renal: riñones de tamaño normal, aumento de la ecogenicidad, dos quistes parapiélicos en cada riñón.



Foto autorizada por el paciente



Caso clínico - Resumen

Masculino de 45 años con episodios de hematuria macroscópica, malestar y fatiga.

- A.P.: * Desde adolescente dolor abdominal intermitente, en ocasiones diarrea.
* “Infecciones de garganta y la orina se torna oscura”.
* Fenómeno de Raynaud.
* Un episodio de TVP MID en 2006.

E.F.: Pápulas en tórax anterior.

A.F.: * Madre con ICC. * Un hermano en hemodiálisis, causa de ERC desconocida.

Laboratorio:

- * P. de O.: proteínas ++, sedimento 30-40 eritrocitos x CAP.
- * CrS 1.8 mg/dl, TFG por CKD-EPI 44.5 ml/min., proteinuria 1.200 mg/24 horas.
- * ANA 1:160 patrón moteado, ANCA negativos.

Caso clínico - ¿Cuál es el diagnóstico?

- Masculino de 45 años con episodios de hematuria macroscópica, malestar y fatiga.
- A.P.: * Dolor abdominal intermitente, en ocasiones diarrea.
 - * “Infecciones de garganta y la orina se torna oscura”.
 - * Fenómeno de Raynaud.
 - * Un episodio de TVP MID en 2006.
- E.F.: Pápulas en tórax anterior.
- A.F.: * Madre con ICC. * Un hermano en hemodiálisis, causa de ERC desconocida.
- Laboratorio:
 - * P. de O.: proteínas ++, sedimento 30-40 eritrocitos x CAP.
 - * CrS 1.8 mg/dl, TFG por CKD-EPI 44.5 ml/min., proteinuria 1.200 mg/24 horas.
 - * ANA 1:160 patrón moteado, ANCA negativos.

**NEFROPATÍA
POR IgA**

Caso clínico - ¿Hay algo más?

- Masculino de 45 años con episodios de hematuria macroscópica, malestar y fatiga.
- A.P.: * Dolor abdominal intermitente, en ocasiones diarrea.
 - * “Infecciones de garganta y la orina se torna oscura”.
 - * Fenómeno de Raynaud.
 - * Un episodio de TVP MID en 2006.
- E.F.: Pápulas en tórax anterior.
- A.F.: * Madre con ICC. * Un hermano en hemodiálisis, causa de ERC desconocida.
- Laboratorio:
 - * P. de O.: proteínas ++, sedimento 30-40 eritrocitos x CAP.
 - * CrS 1.8 mg/dl, TFG por CKD-EPI 44.5 ml/min., proteinuria 1.200 mg/24 horas.
 - * ANA 1:160 patrón moteado, ANCA negativos.

NEFROPATÍA
LÚPICA

Caso clínico - ¿Hay algo más?

- Masculino de 45 años con episodios de hematuria macroscópica, malestar y fatiga.
- A.P.: * Dolor abdominal intermitente, en ocasiones diarrea.
 - * “Infecciones de garganta y la orina se torna oscura”.
 - * Fenómeno de Raynaud.
 - * Un episodio de TVP MID en 2006.
- E.F.: Pápulas en tórax anterior.
- A.F.: * Madre con ICC. * Un hermano en hemodiálisis, causa de ERC desconocida.
- Laboratorio:
 - * P. de O.: proteínas ++, sedimento 30-40 eritrocitos x CAP.
 - * CrS 1.8 mg/dl, TFG por CKD-EPI 44.5 ml/min., proteinuria 1.200 mg/24 horas.
 - * ANA 1:160 patrón moteado, ANCA negativos.

**ENFERMEDAD
DE FABRY**

Varios signos y síntomas no son específicos de una enfermedad

Signos y síntomas

Laboratorio

Genética

	Malestar/fatiga	Dolor abdominal	Lesiones en piel	Fenómeno Raynaud	
Fabry	SI	SI	SI	SI	
IgA	<div style="background-color: #003366; color: white; padding: 20px; text-align: center; font-size: 2em; font-weight: bold;">¿Cuál es el paso a seguir?</div>			NO	
LES				SI	
				ANA +	
Fabry				SI	
IgA				SI	
LES				SI	
Fabry					Mujer/Hombre 2:1
IgA				SI	Familiar
LES	SI	15% relevante	Mujer/Hombre 15:1		



Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Cortesía Dr. Rafael Andrade, patólogo Fundación Santafé de Bogotá

Caso clínico – Diagnóstico diferencial

¿Cuál de las siguientes enfermedades se **excluyen** después del resultado de la biopsia renal (microscopía de luz)?

1. Nefropatía por IgA.
2. Enfermedad de Fabry.
3. Nefropatía lúpica.
4. Otras.

Causas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Idiopática o primaria	
Secundaria	
-1. Mutaciones <ul style="list-style-type: none"> •Nefrina •Podocina •Actinina 4 •WT-1 •C2AP •TRCP6... 	•4. Respuestas renales adaptativas <ul style="list-style-type: none"> -A. Reducción de masa renal <ul style="list-style-type: none"> •Oligomeganefronia •Agenesia renal •Displasia renal •Nefropatía por reflujo •Cicatrización de lesiones segmentarias proliferativas o necróticas •Nefrectomía parcial extensa •Reducción número de nefronas de cualquier causa -B. Masa renal normal <ul style="list-style-type: none"> •Hipertension •Nefroangiosclerosis •Obesidad •Apneas obstructivas del sueño •Cardiopatías congénitas •Anemia falciforme
-2. Infecciones víricas <ul style="list-style-type: none"> •HIV-1 •Parvovirus B19 •CMV •VHC •SV-40 	
-3. Tóxicos/fármacos/drogas <ul style="list-style-type: none"> •Heroína •Interferon •Litio •Pamidronato •Sirolimus •Esteroides anabolizantes 	

Tabla 1. Clasificación etiológica GSF 1

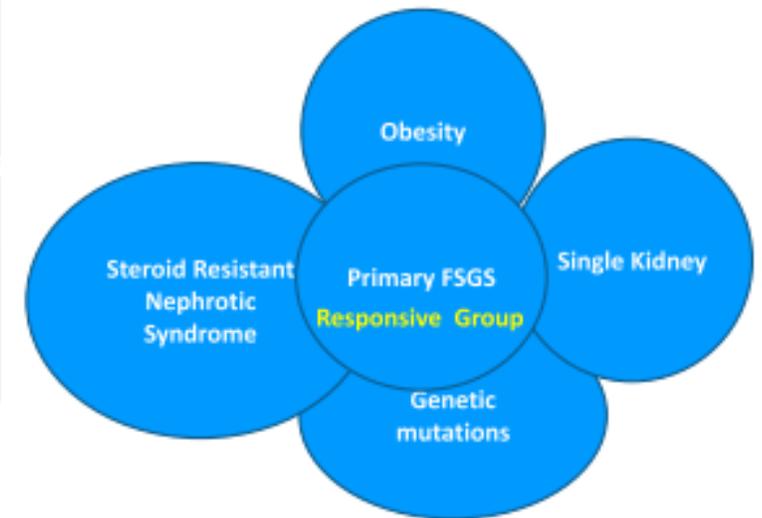
<ul style="list-style-type: none"> • Lesión primaria de la célula epitelial <ul style="list-style-type: none"> -De causa desconocida (idiopática) -Enfermedades virales (nefropatía asociada al VIH, parvovirus B19, hepatitis C) -Fármacos / drogas (heroína, pamidronato, litio, esteroides anabolizantes) -Trastornos genéticos (podocina, actinina-4, TRCP6...) •Familiar •Esporádico • Lesión podocitaria secundaria a alteraciones hemodinámicas o pérdida de masa renal <ul style="list-style-type: none"> -Nefropatía por reflujo -Displasia renal -Oligomeganefronia -Obesidad -Anemia falciforme -Asociada a enfermedades glomerulares primarias -Secundaria a GN proliferativa focal -Secundaria a nefropatías hereditarias (síndrome de Alport)
--

Tabla 2. Clasificación etiológica GSF 2

www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-glomerulosclerosis-focal-segmentaria-166

¿Qué es una glomeruloesclerosis focal y segmentaria?

- Es una lesión morfológica, **NO UNA ENFERMEDAD.**
- Grupo de síndromes clínico patológicos con una lesión histológica común.



Nephrol Dial Transplant (2015) 30: 375–384
doi: 10.1093/ndt/gfu035
Advance Access publication 2 March 2014

Clin J Am Soc Nephrol 9: 626–632, March, 2014

¿Es nefritis lúpica?

- Anti DNA.
- Anti Sm.
- C3 y C4.
- Anticardiolipinas IgM e IgG.
- Anticoagulante lúpico.

NEGATIVOS

¿Es nefritis lúpica?

Criterios de Lupus Eritematoso Sistémico ACR 1997:

➤ Clínicos:

* Piel: Rash, fotosensibilidad, úlceras orales.

* Sistémicos: Artritis, serositis, **compromiso renal**, síntomas neurológicos.

➤ Laboratorio: **ANA**, anti DNA, Anti-Sm, antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, falso VDRL.

¿Es nefritis lúpica?

Dx de LES: 4 de 11 criterios combinados entre clínicos y laboratorio.

Criteria	
Table 1 Definitions of SLE classification criteria	
Criteria	Definition
Antinuclear antibodies (ANA)	ANA at a titre of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test at least once. Testing by immunofluorescence on HEp-2 cells or a solid phase ANA screening immunoassay with at least equivalent performance is highly recommended
Fever	Temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$
Leucopenia	White blood cell count $<4.0 \times 10^9/\text{L}$
Thrombocytopenia	Platelet count $<100 \times 10^9/\text{L}$
Autoimmune haemolysis	Evidence of haemolysis, such as reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated lactate dehydrogenase (LDH) AND positive Coomb's (direct antiglobulin) test.
Delirium	Characterised by (1) change in consciousness or level of arousal with reduced ability to focus, (2) symptom development over hours to <2 days, (3) symptom fluctuation throughout the day, (4) either (4a) acute/subacute change in cognition (eg, memory deficit or disorientation), or (4b) change in behaviour, mood, or affect (eg, restlessness, reversal of sleep/wake cycle)
Psychosis	Characterised by (1) delusions and/or hallucinations without insight and (2) absence of delirium
Seizure	Primary generalised seizure or partial/focal seizure
Non-scarring alopecia	Non-scarring alopecia observed by a clinician*
Oral ulcers	Oral ulcers observed by a clinician*
Subacute cutaneous or discoid lupus	Subacute cutaneous lupus erythematosus observed by a clinician*: Annular or papulosquamous (psoriasisiform) cutaneous eruption, usually photodistributable Discoid lupus erythematosus observed by a clinician*: Erythematous-to-lobulated cutaneous lesions with secondary changes of atrophic scarring, dyspigmentation, often follicular hyperkeratosis/hemorrhagic/crusts, leading to scarring alopecia on the scalp. If skin biopsy is performed, typical changes must be present. Subacute cutaneous lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin nests. Discoid lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular and periappendageal lymphohistiocytic infiltrate. In the scalp, follicular keratin plugs may be seen. In longstanding lesions, mucin deposition and basement membrane thickening may be noted
Acute cutaneous lupus	Malar rash or generalised maculopapular rash observed by a clinician If skin biopsy is performed, typical changes must be present: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Perivascular neutrophilic infiltrate may be present early in the course
Pleural or pericardial effusion	Imaging evidence (such as ultrasound, X-ray, CT scan, MRI) of pleural or pericardial effusion, or both
Acute pericarditis	≥ 2 of (1) pericardial chest pain (typically sharp, worse with inspiration, improved by leaning forward), (2) pericardial rub, (3) electrocardiogram (ECG) with new widespread ST-elevation or PR depression, (4) new or worsened pericardial effusion on imaging (such as ultrasound, X-ray, CT scan, MRI)
Joint involvement	ETHER (1) synovitis involving two or more joints characterised by swelling or effusion OR (2) tenderness in two or more joints and at least 30 min of morning stiffness
Proteinuria >0.5 g/24 hours	Proteinuria >0.5 g/24 hours by 24 hours urine or equivalent spot urine protein-to-creatinine ratio
Class II or V lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification	Class II: mesangial proliferative lupus nephritis: purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposit. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy Class V: membranous lupus nephritis: global or segmental subepithelial immune deposits or their morphological sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations
Class III or IV lupus nephritis on renal biopsy according to International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003	Class III: focal lupus nephritis: active or inactive focal, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving $<50\%$ of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations Class IV: diffuse lupus nephritis: active or inactive diffuse, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Positive antiphospholipid antibodies	Anticardiolipin antibodies (IgA, IgG, or IgM) at medium or high titre (≥ 40 A phospholipid (APL), GPL or MPL units, or $>$ the 99th percentile) or positive anti- $\beta 2$ GP1 antibodies (IgA, IgG, or IgM) or positive lupus anticoagulant
Low C3 OR low C4	C3 OR C4 below the lower limit of normal
Low C3 AND low C4	Both C3 AND C4 below their lower limits of normal
Anti-dsDNA antibodies OR anti-Smith (Sm) antibodies	Anti-dsDNA antibodies in an immunoassay with demonstrated $\geq 90\%$ specificity for SLE against relevant disease controls OR anti-Sm antibodies

Aringer M, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819

Anticuerpos antinucleares (ANA)

- Alta sensibilidad y BAJA especificidad¹.
- 15-20% de positividad en población general, solo 10% tiene enf.².
- ANA (ENAS), frecuentemente positivos en Fabry³.
 - * 57% autoanticuerpos +.
 - * ENAS 19%.



Original Article

High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients

P. Martinez, M. Aggio, P. Rozenfeld ✉

1. Wallace DJ et al Up to date May 5 2020

Arthritis Rheum. 2012 July ; 64(7): 2319–2327. doi:10.1002/art.34380.

3. Journal Of Inherited Metabolic Disease Vol. 30 2007 365-367



**NEFROPATÍA
POR IgA**

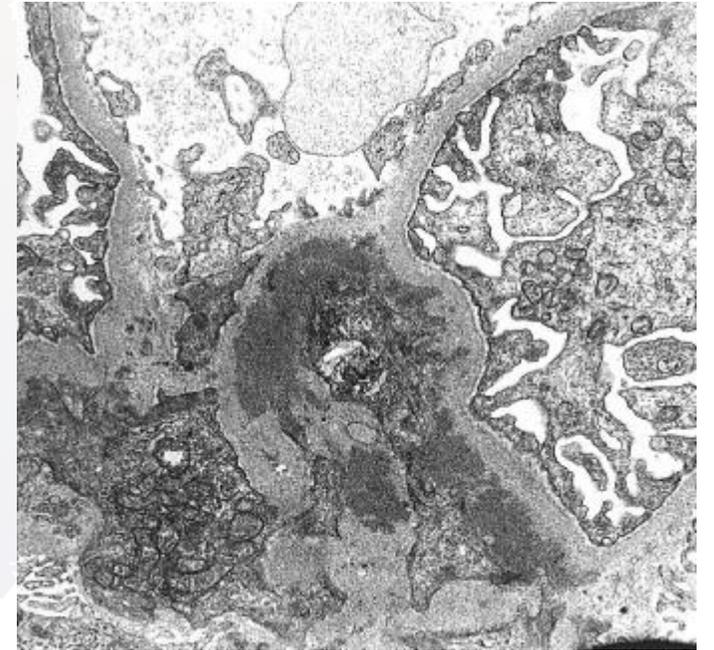
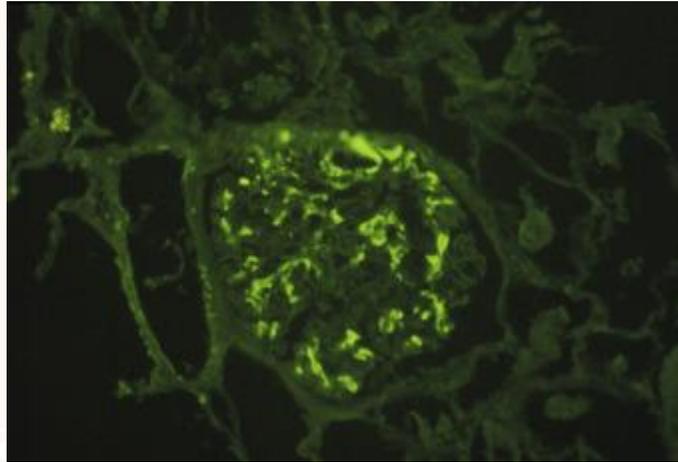
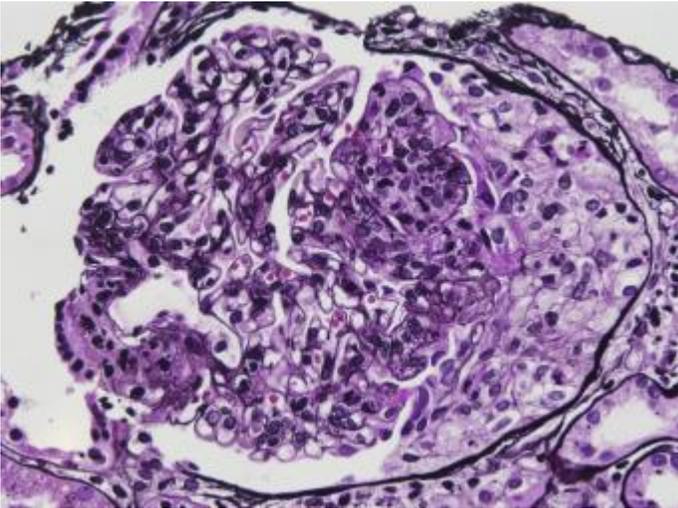
Vs

**ENFERMEDAD
DE FABRY**

La biopsia renal es clave para el diagnóstico diferencial entre Nefropatía por IgA y Fabry

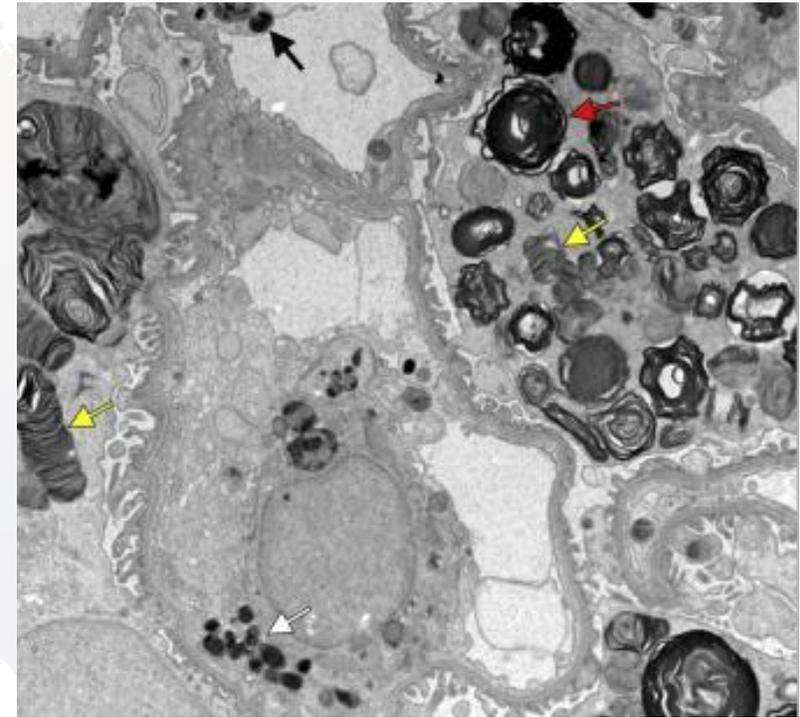
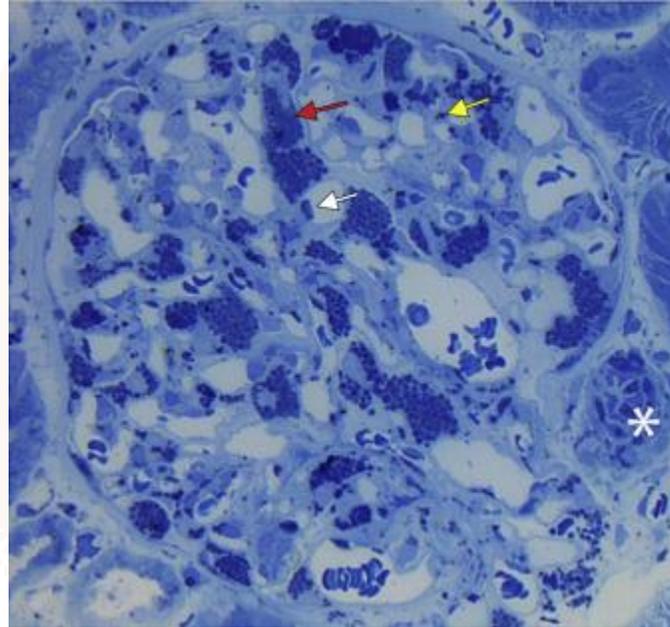
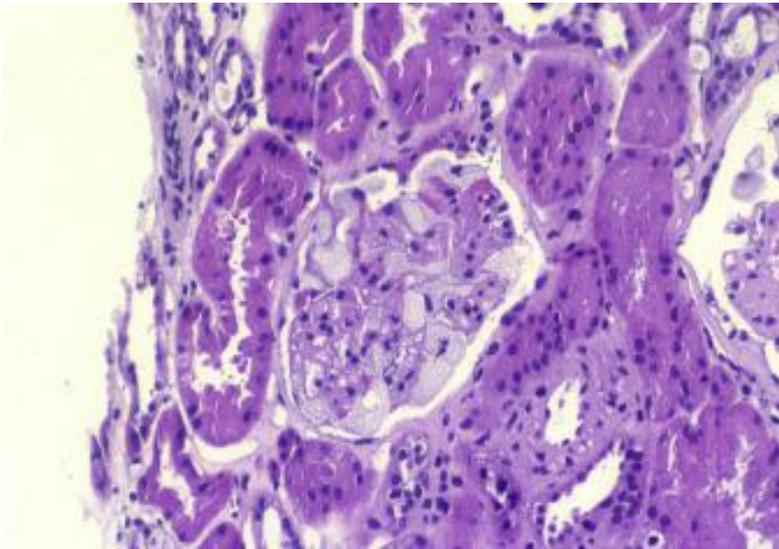
- Microscopía de luz.
- **Inmunofluorescencia indirecta (IFI).**
- **Microscopía electrónica.**

Nefropatía por IgA



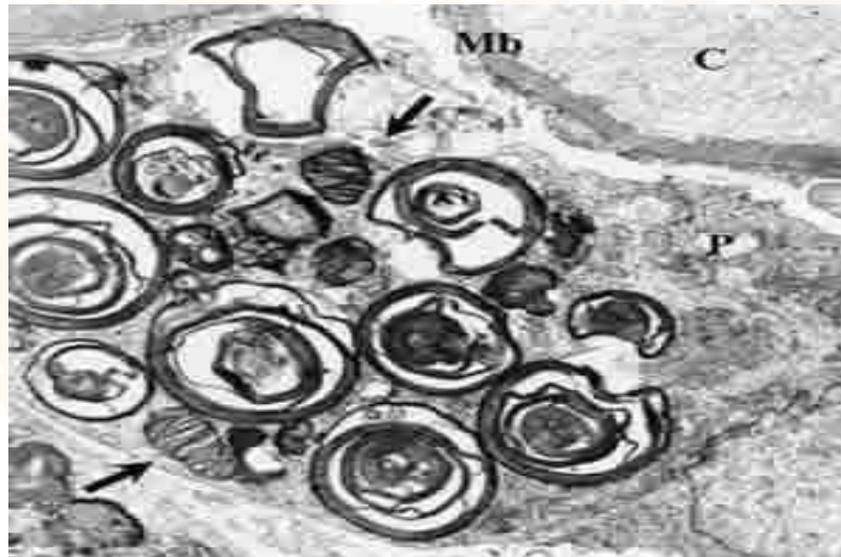
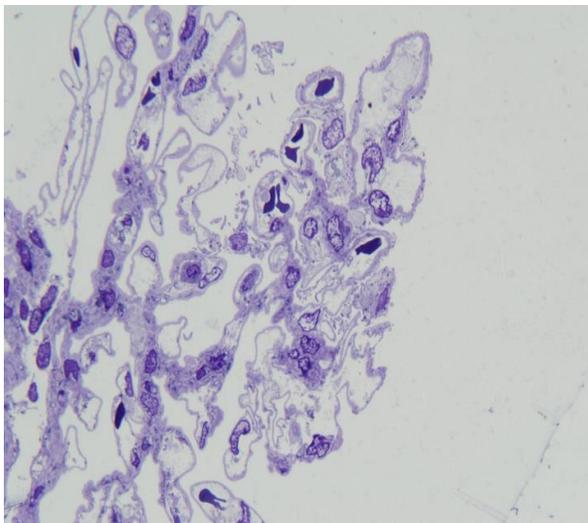
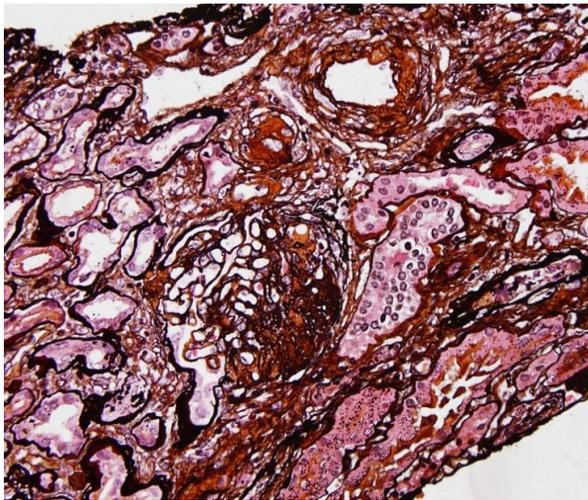
AJKD Atlas of Renal Pathology: IgA Nephropathy

Enfermedad de Fabry

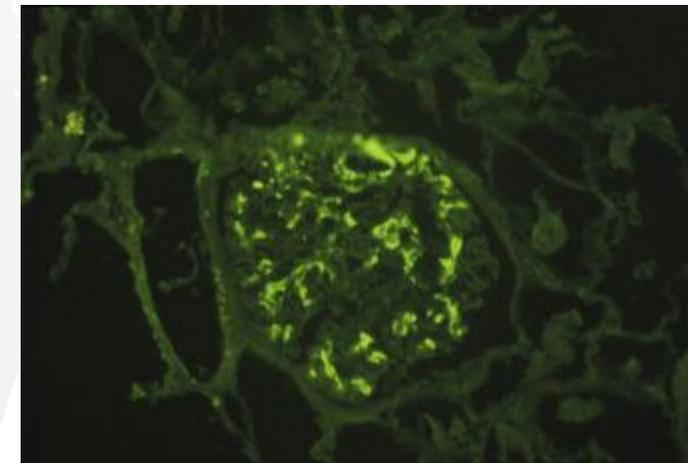


AJKD Atlas of Renal Pathology: Fabry Nephropathy

¿Cuál es el diagnóstico en nuestro caso?



Cortesía Dr. Rafael Andrade,
patólogo Fundación Santafé de Bogotá



AJKD Atlas of Renal Pathology:
IgA Nephropathy

Y nuestro diagnóstico es...

NEFROPATÍA POR IgA Y ENFERMEDAD DE FABRY

Y nuestro diagnóstico es...

Centogene AG, Place of Business Rostock, Schillingallee 68, 18057 Rostock



Dr. John Mauricio Lopera Vargas
Hospital Pablo Tobon Uribe

Calle 78B # 69-240
Medellin
Colombia

Centogene AG
Place of Business Rostock
Schillingallee 68
18057 Rostock / Germany
Tel.: +49 (0)381 203652 0
Fax: +49 (0)381 203652 19
Mail: office@centogene.com
Web: www.centogene.com

Final Report

20.06.2013 Page: 1 of 2

Patient surname, first name: [REDACTED]	Sex: male
Patient date of birth: 16.01.1969	Sample received: 11.06.2013
Patient No: P32227	Sample type: dried blood spot
Request No: A137979	

Request for Fabry disease testing (inheritance: X-linked)

Clinical information: no clinical information.

Results:

Tandem MS	alpha-galactosidase	- 1,5 $\mu\text{mol}/1/\text{h}$ (reference: $\geq 2,5 \mu\text{mol}/1/\text{h}$)
Gene sequencing	GLA	- hemizygous variant (c.239G>A p.G80D)
HPLC/Tandem MS	Lyso-Gb3	- 1,1 ng/ml (reference $\leq 3,2 \text{ ng}/\text{ml}$)

Evaluation:

We detected a hemizygous previously undescribed variant in exon 2 of the GLA gene (c.239G>A p.G80D). It is located at a highly conserved nucleotide amino acid position, with moderate physiochemical differences between the amino acids glycine and asparagine. Software analyses by Polyphen-2, SIFT, Mutation Taster and Align-GVGD predict this variant is probably damaging. Activity of alpha-galactosidase was pathologically decreased and concentration of the biomarker lyso-Gb3 was normal.

Since previously unreported missense variants may be pathogenic or non-pathogenic and guidelines recommend clarifying their clinical significance through familial and/or functional studies, we highly recommend carrier testing for the parents, siblings and all possible informative relatives. We kindly request basic clinical information to establish whether the variant is associated with the disorder or not.

Caso clínico - ¿Cuál es el reto clínico?

Giornale Italiano di Nefrologia / Anno 22 n. 4, 2005 / pp. 385-389

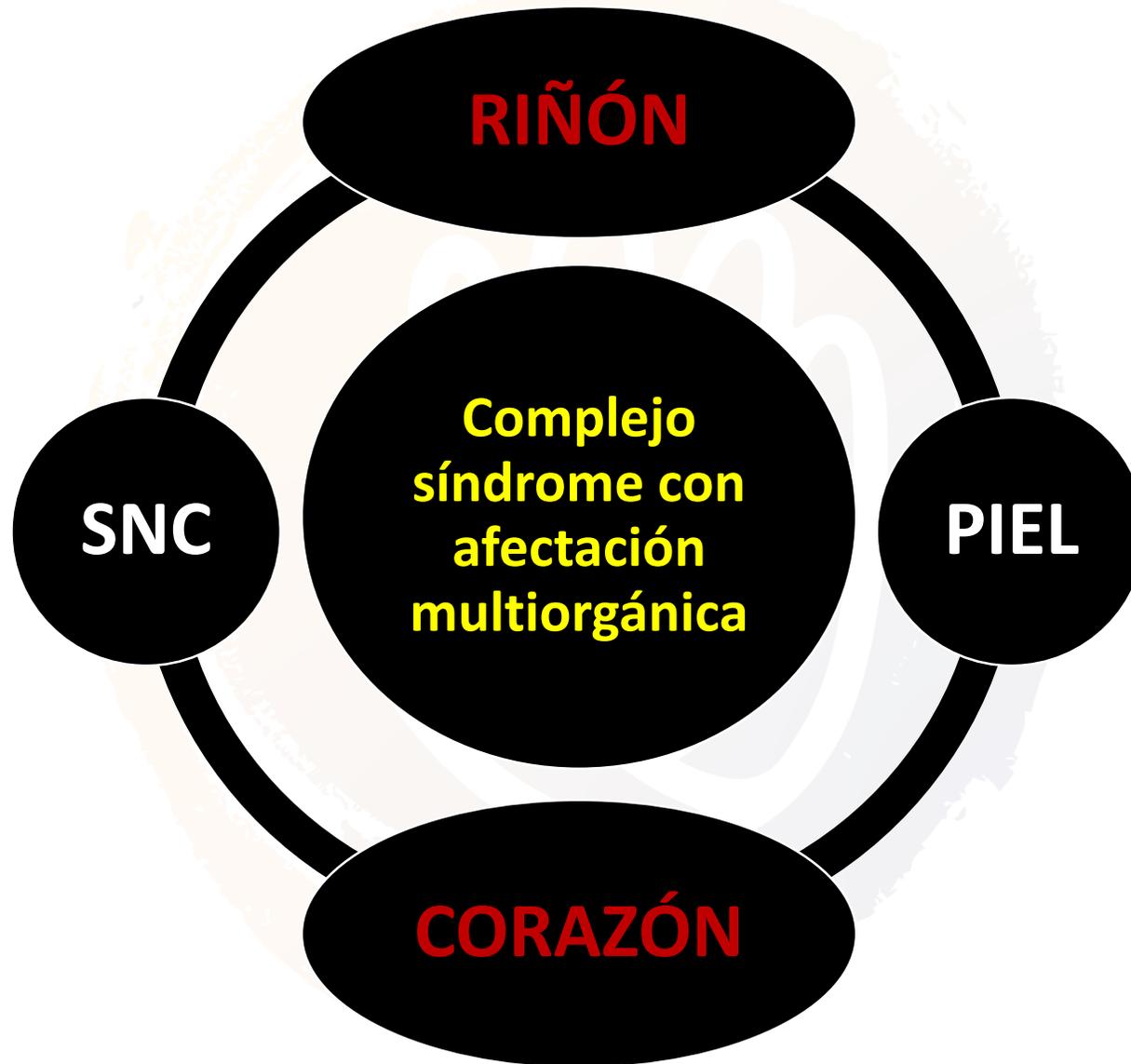
Caso Clínico

Nefropatia da malattia di Fabry in donna eterozigote con sovrainposta glomerulonefrite da IgA

A. Pisani¹, A. Sessa², M. Sabbatini¹, M.V. Andreucci³, C. Fusco³, M. Balletta¹, B. Cianciaruso¹

A large, stylized white hand icon with five fingers, set against a circular background with a gradient from orange to grey. The hand is positioned behind the main title text.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Realizado por JM Lopera

Aspectos clínicos – Manifestaciones clínicas

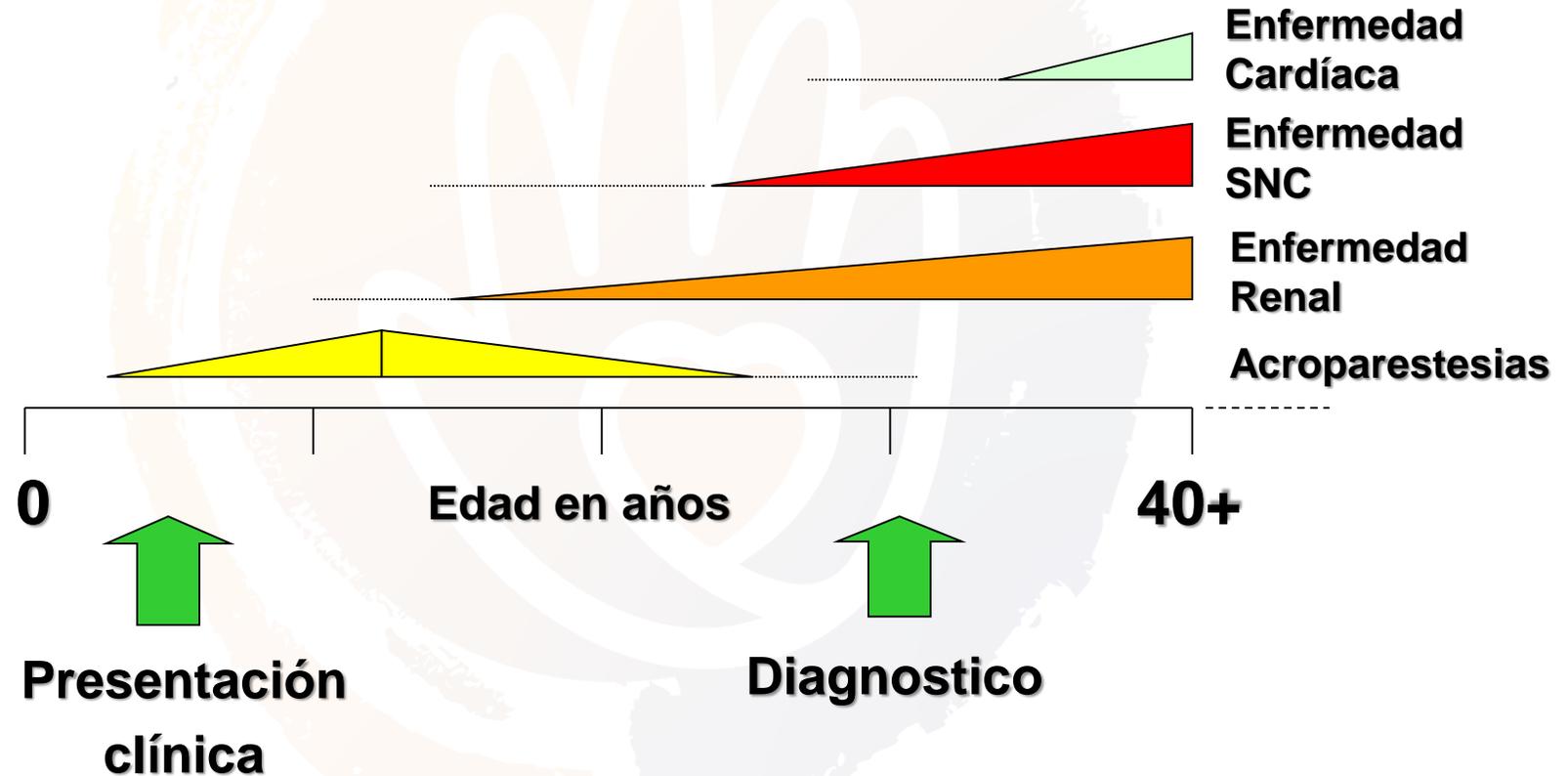
Tabla I. Expresión clínica en la enfermedad de Fabry. Forma clásica y variantes cardíaca y renal

	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	HV/CI	HVI	HVI
Sistema nervioso central	ACVA/TIA	–	–
Riñón	Proteinuria-IRC	Proteinuria leve	Proteinuria-IRC
Actividad α -GAL	< 1%	1- 30%	1- 30%

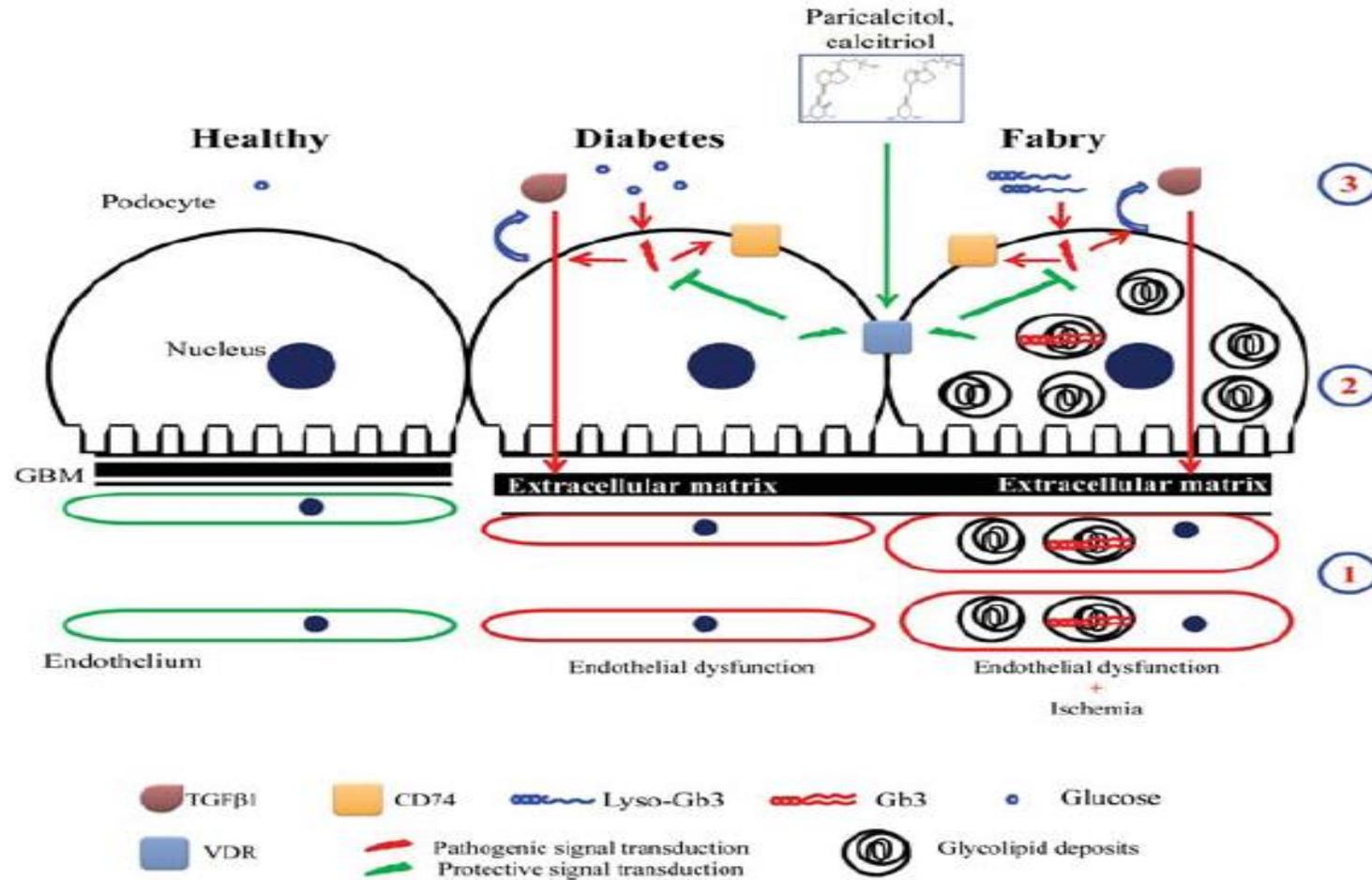
HVI, Hipertrofia ventricular izquierda; CI, cardiopatía isquémica; ACVA, accidente cerebrovascular agudo; TIA, accidente isquémico transitorio; IRC, insuficiencia renal crónica.

Nefrología (2008) **1**, 13-19

Historia natural

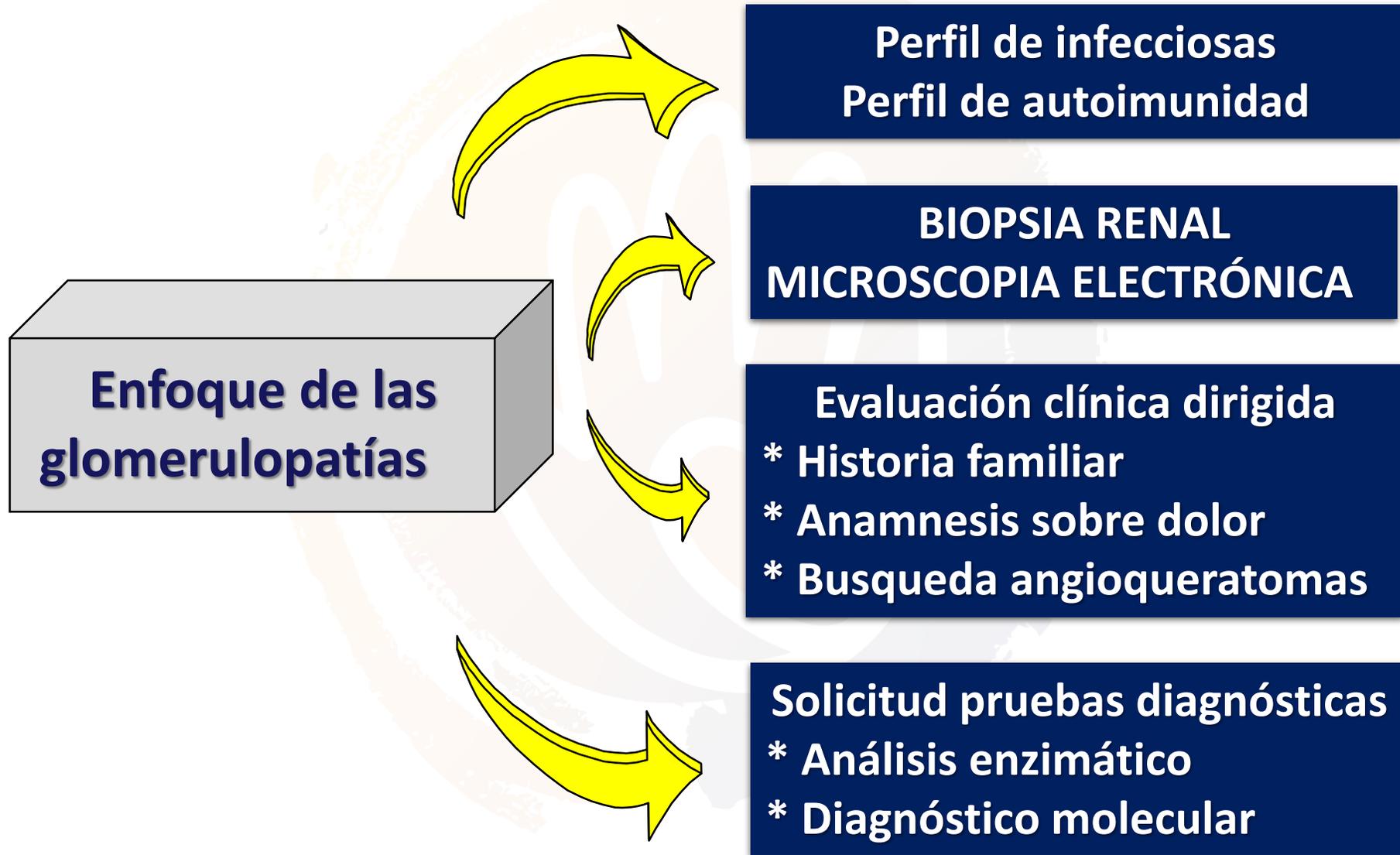


Fisiopatología



Clin Kidney J (2012) 5: 379–382

¿Cuál es el algoritmo?





Consenso

Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencias para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Fabry con compromiso renal

Luis Ramón Barros  ¹, Sandra Juliana Jiménez ^{1,2}, Angélica Roncallo ¹, Francisco López ¹, Juan Carlos Conde ¹, Theo Martínez ¹, John Mauricio Lopera Vargas ^{1,3,4}, Manuel Garzón ¹, Kelly Rocío Chacón Acevedo ¹, Juan Politei ⁵, Sebastián Jaurretche ⁶, Orlando Olivares ⁷, José Gabriel López ⁸, Gustavo María Ferrari ⁹ y Javier Ibarra¹⁰

¿Cómo se diagnóstica el compromiso renal por Fabry?

Dadas las manifestaciones renales y la edad de presentación en pacientes con enfermedad de Fabry descritas previamente, la medición de albuminuria es una alternativa diagnóstica sugerida por diferentes autores [9, 23, 36, 48, 63]. Se ha sugerido que la función renal se clasifique por estadios de la TFG y por categorías de albuminuria, según las guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO 2012) y que su estimación se realice con la fórmula CKD-EPI en adultos y la fórmula modificada de Schwartz en niños para la estimación de la TFG [8, 36]. También se ha sugerido el uso del cociente albúmina/creatinina en orina para estimar la excreción urinaria de proteínas en 24 horas [23, 33].

La podocituria se ha descrito como un biomarcador de aparición temprana en la lesión renal, previo a la aparición de albuminuria, asimismo podría sugerir la necesidad de tratamiento, sin embargo, esta técnica no está estandarizada y existen barreras de disponibilidad de medición en el contexto colombiano [8, 62, 64, 65].

Recomendaciones

- Se recomienda usar la definición y clasificación de ERC propuesta por KDIGO para describir la afectación renal por enfermedad de Fabry.

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar medición de TFG, cociente albuminuria/creatinuria y proteinuria de 24 horas como marcadores de compromiso y progresión renal por enfermedad de Fabry.

Fuerte a favor

Mensajes para llevar a casa...

Sospechar Enfermedad de Fabry cuando:

- * Episodios intermitentes de dolor en extremidades (acroparestesias).
- * Lesiones cutáneas vasculares (angioqueratomas).
- * Disminución en la transpiración (hipohidrosis).
- * HVI de etiología incierta en un adulto joven.
- * ECV de etiología incierta en un adulto joven.
- * **ERC de etiología incierta.**

Mensajes para llevar a casa...

- Muchos signos y síntomas en nefrología no son específicos de una enfermedad.
- La Enfermedad de Fabry es una enfermedad multisistémica, subdiagnosticada y potencialmente letal que afecta tanto a hombres como a mujeres.
- Existe un retardo importante en el diagnóstico de los afectados por falta de adecuada interpretación de los síntomas.
- Es primordial la alta sospecha clínica.
- La biopsia renal es clave en su diagnóstico.



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

¡GRACIAS!

La información contenida en esta presentación está dirigida exclusivamente al cuerpo médico, con la intención de brindar información científica de interés y deja las consideraciones del autor y no las de SANOFI. Cualquier indicación OFF LABEL mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda indicaciones que no estén contenidas en la información para prescribir aprobada de sus productos en Colombia. MAT-CO-2202554

sanofi