








Investigación original

Incidencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en tres centros de salud del departamento de Atlántico, Colombia. 2017-2018

Luis Barros Camargo¹, Luis Eduardo Santamaría Mancera², Iván Darío
Quintero Marzola  ³, Kevin Jair Gómez Alba ², Ana Mercedes Medina
Buelvas ², y Yancarlos Ramos-Villegas ³

¹Departamento de Nefrología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C., Colombia.

²Grupo de Investigación en Medicina y Biotecnología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.

³Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.


Cómo citar: Barros Camargo L, Santamaría Mancera LE, Quintero Marzola ID, Gómez Alba KJ, Medina Buelvas AM, Ramos-Villegas Y. Incidencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en tres centros de salud del departamento de Atlántico, Colombia. 2017-2018. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021, 8(3), e410. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.3.410>

Resumen

Introducción: la enfermedad de Fabry es un defecto lisosomal caracterizado por una alteración de la enzima alfa-galactosidasa y que produce el acúmulo de glucoesfingolípidos en diferentes tejidos. Este defecto enzimático está ligado al cromosoma X y por ende es más frecuente en hombres. Sus manifestaciones clínicas varían de acuerdo al grupo etario afectado e incluyen lesiones en piel, anhidrosis, opacidades corneales, crisis de dolor, daño renal, entre otros.

Objetivo: calcular la incidencia de enfermedad de Fabry en pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC).

Materiales y métodos: estudio ambispectivo realizado en los pacientes con diagnóstico de ERC que asistían a controles médicos en tres centros de prevención renal ubicados en el departamento del Atlántico, Colombia, y que además cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se revisaron las historias clínicas y se tomaron muestras para confirmar la presencia de enfermedad de Fabry.

 **Correspondencia:** Dirección de correspondencia: Cr 50 #82-168, Nefrólogos del caribe, Barranquilla, Colombia. nefrologosdelcaribe@hotmail.com

Recibido:
07/Apr/2020
Aceptado:
19/May/2020
Publicado:
18/Ago/2021



Resultados: se identificaron 471 pacientes con ERC y se estableció una incidencia global de 21,23 casos por cada 1.000 habitantes para baja actividad de la alfa- galactosidasa. Sin embargo, solo en el 20 % se confirmó la presencia de enfermedad de Fray mediante pruebas genéticas.

Conclusiones: la incidencia de la enfermedad de Fabry en la población estudiada es mayor a la reportada en otras cohortes y además fue más frecuente en el sexo femenino.

Palabras clave: enfermedad de Fabry, alfa-Galactosidasa A, Enfermedades por Almacenamiento Lisosomal, insuficiencia renal crónica, cromosoma x, glucolípidos.

Incidence of Fabry disease in patients with chronic kidney disease in three Atlantic health centers during 2017-2018

Abstract

Introduction: Fabry's disease consists of a lysosomal defect linked to the X chromosome that produces the accumulation of glycosphingolipids in different tissues. The clinical manifestations depend on the age of presentation, and includes skin lesions, acroparesthesia, pain crisis, anhidrosis, corneal opacities and hearing loss, among others.

Objectives: Calculate the incidence of Fabry disease in patients diagnosed with chronic kidney disease.

Methodology: An ambispective study was designed, including all patients diagnosed with chronic kidney disease under medical control in three renal prevention centers located in the department of Atlántico, and which also met the inclusion and exclusion criteria. Subsequently, the review of the medical records and the sampling were carried out.

Results: A total of 471 patients with chronic kidney disease were identified, with an overall incidence of 21.23 cases per 1000 people. However, only 20 % were confirmed by genetic tests.

Conclusions: The incidence of Fabry disease in the population studied is greater than that reported in other cohorts. In addition, it is more frequent in the female sex.

Keywords: Fabry Disease, alpha-Galactosidase A, Lysosomal Storage Diseases, Chronic Renal Insufficiency, X Chromosome, Glycosphingolipids.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal producida por mutaciones en el cromosoma X (Xq22.1) y que produce un déficit de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A (GLA), lo que facilita el depósito de glucolípidos en diferentes tejidos, principalmente los de globotriosilceramida (Gb3) [1-3]. En los pacientes con EF se ha encontrado que la Gb3 puede distribuirse en cualquier célula del organismo, aunque afecta principalmente las del endotelio vascular y en menor medida las células nerviosas, el músculo cardíaco y el sistema eléctrico del corazón [4].

En la literatura, frente a casos de EF se han descrito múltiples mutaciones que pueden llegar a ser específicas en una misma familia. Además, se han detallado variantes renales y cardíacas [5] en las que solo hay compromiso de un órgano, sin embargo muchas veces no es posible realizar la correlación entre los hallazgos fenotípicos y las mutaciones encontradas [6]. Por tanto, se considera que existe un subregistro secundario a la falta de diagnóstico a nivel mundial; no obstante, se han descrito tasas de incidencia anual de 1 caso por cada 40.000 varones recién nacidos vivos [7].

La EF se caracteriza por la presencia de lesiones en piel, opacidades corneales, acroparestesias, anhidrosis, crisis dolorosas y pérdida de audición [8]. Sin embargo, pueden presentarse complicaciones de tipo vascular, renal, cardíacas y cerebrales, principalmente en aquellos individuos con tiempos de evolución más prolongados [3, 6]. Asimismo, es posible encontrar pacientes que cursen con alteraciones neurológicas, siendo las más graves los eventos cerebrovasculares en el territorio vertebrobasilar [8].

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal producida por mutaciones en el cromosoma X (Xq22.1)

Teniendo en cuenta el compromiso sistémico de la enfermedad y su asociación con la enfermedad renal crónica (ERC), el presente estudio tuvo como objetivo responder a la pregunta investigación ¿cuál es la incidencia de la EF en pacientes con ERC avanzada en tres centros de prevención renal del departamento del Atlántico, Colombia, entre los años 2017 y 2018?

Materiales y métodos

Estudio ambispectivo realizado en pacientes con diagnóstico de ERC (sin causa establecida) y en control médico en tres centros de prevención renal ubicados en Barranquilla, Malambo y Puerto Colombia. Para la selección de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, tener diagnóstico de ERC en estadios III y IV, presentar proteinuria desde hace máximo 6 meses, tener diagnóstico de diabetes *mellitus* y/o hipertensión arterial, y presentar o no hipertrofia ventricular izquierda. Por su parte, se excluyeron los pacientes mayores de 80 años, quienes tenían indicación médica de diálisis y aquellos remitidos a otra institución para continuar con su control médico.

Posteriormente se realizó la revisión de las historias clínicas y la toma de muestras para la detección enzimática y/o estudio genético para EF; este proceso fue realizado por el personal de

enfermería de Nefrocaribe. Las muestras obtenidas fueron enviadas a un centro especializado con sede principal en Alemania, mediante una alianza entre este y los tres centros de atención a través del grupo Investigación en Medicina y Biotecnología de la Universidad Libre. Los resultados fueron recibidos vía correo electrónico y los datos se ingresaron y tabularon en el programa Epi Info 7.

Resultados

Se identificaron 471 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De estos, 323 (68,57 %) eran de sexo masculino y 148 (31,43 %), de sexo femenino (figura 1). En el grupo de los hombres no se encontró ninguna muestra enzimática alterada (figura 2), mientras que en el de las mujeres hubo 10 muestras alteradas, lo que representa el 6,75 % de las mujeres (figura 3) y el 2,12 % de la población total. Lo anterior se traduce en una incidencia global de EF de 21,23 casos por cada 1.000 habitantes.

Del total de muestras alteradas, solo el 20 % fueron confirmadas mediante la detección de la mutación genética en el cromosoma X compatible con EF (figura 4). De estas pacientes con resultados alterados, todas presentaban hipertrofiaventricular izquierda e hipertensión arterial; además, una presentaba diabetes *mellitus* tipo 2 y otra síncope de origen cardíaco y arritmias.

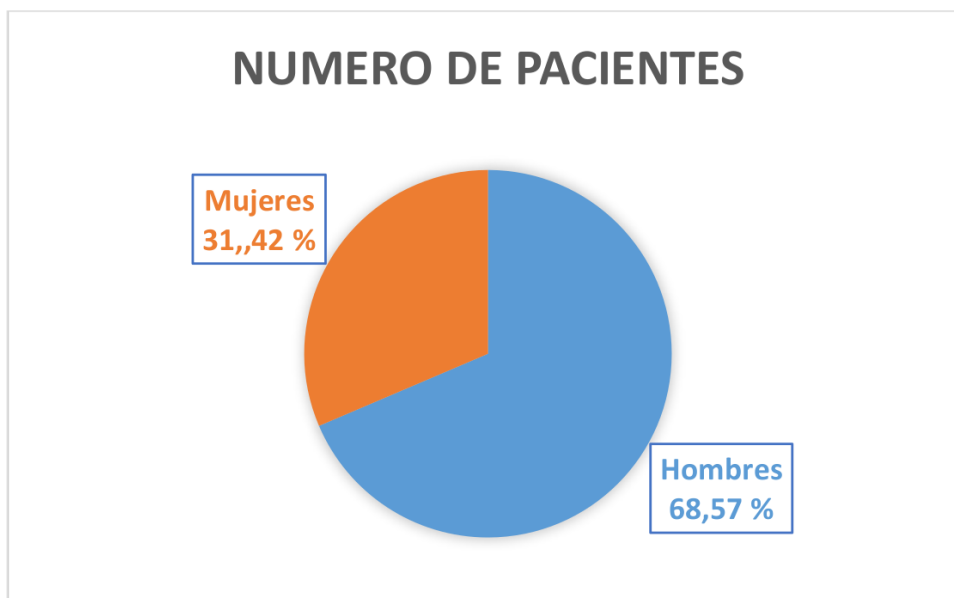


Figura 1: Distribución de pacientes según el sexo.

Fuente: elaboración propia.

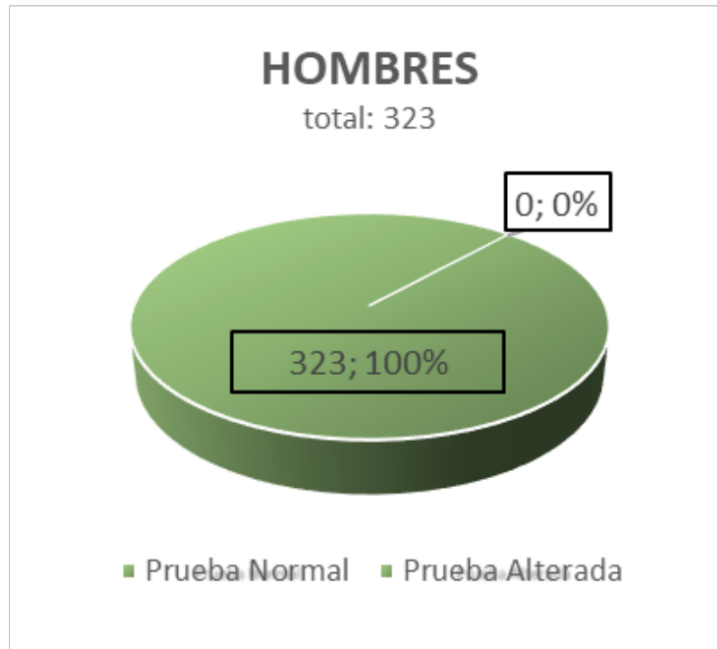


Figura 2: Resultados de pruebas bioquímicas en Hombres.

Fuente: elaboración propia.

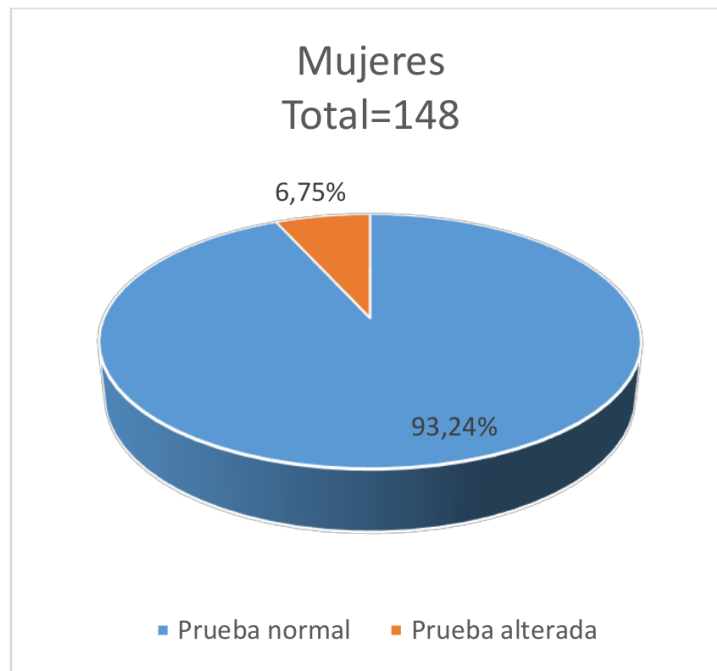


Figura 3: Resultados de pruebas bioquímicas en mujeres.

Fuente: elaboración propia.

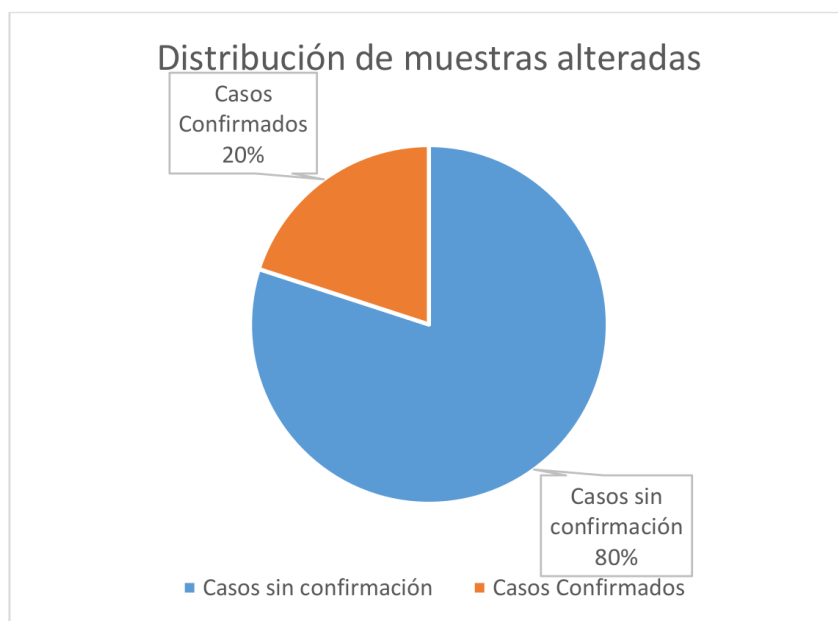


Figura 4: Distribución de muestras alteradas.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En 2007, Andrade *et al.* [9], quisieron describir la prevalencia de la EF en una población masculina multiétnica de 499 pacientes con ERC, trasplante y dependientes de diálisis, para lo cual realizaron un estudio de la actividad de GLA usando un ensayo enzimático fluorométrico en plasma preparado a partir de sangre heparinizada fresca, pero no identificaron ningún caso nuevo de EF.

Un año después, Porsch *et al.* [10] publicaron un estudio de prevalencia realizado en hombres con ERC en etapa terminal que requerían hemodiálisis y/o trasplante de riñón. En dicha investigación la detección de la actividad de GLA se realizó mediante una mancha de sangre seca (valor de referencia normal: $>1,5$ nmoles/hora/mL) y los resultados de detección positivos se confirmaron mediante un ensayo de actividad de este enzima en plasma (valor de referencia: $>3,3$ nmoles/hora/mL). Los investigadores encontraron que, de los 558 pacientes incluidos, solo 2 (0,36 %) tenían baja actividad de GLA y fueron diagnosticados con EF, uno de ellos, de 42 años, tenía hipertrofia ventricular izquierda y manifestaciones renales de la EF sin los síntomas clásicos, mientras que el otro, de 46 años, tenía las manifestaciones clásicas de angioqueratomas, acroparestesias, hipohidrosis y opacidades oculares. Cabe resaltar que en el presente estudio no se encontró ningún paciente masculino con EF.



Del mismo modo, Kabalan *et al.* [11] realizaron en 2013 un cribado en 275 pacientes varones mayores de 18 años con ERC de cinco centros de diálisis en el Líbano, en el cual la actividad de GLA se determinó a partir del plasma de los pacientes. Sin embargo, ninguno de los participantes incluidos en el estudio mostró una disminución en la actividad de esta enzima por debajo de 13 nmol/h/mL de plasma.

En 2016, Turkmen *et al.* [12] evaluaron la actividad de GLA en manchas de sangre seca de 313 pacientes con ERC en estadios I-V de etiología desconocida, y que no estaban recibiendo terapia de reemplazo renal, y encontraron que solo 3 (0,95 %), todos hombres, podían ser diagnosticados con EF, lo que arrojó una prevalencia en hombres de 1,80 %, comparado con el 0 % establecido en el presente estudio para ese mismo grupo poblacional.

Ese mismo año, Sayilar *et al.* [13] determinaron la prevalencia de la EF en 1.527 pacientes turcos (55,5 % hombres) sometidos a diálisis peritoneal (n=92) y hemodiálisis (n=1435) por ERC, y establecieron que la actividad global de GLA estaba por debajo del valor de referencia en el 8,5 % (n=130) de los pacientes; además, el genotipo GLA confirmó el diagnóstico de EF en 5 (0,3 %) pacientes con baja actividad de GLA. Todos los pacientes positivos para EF eran hombres, lo que corresponde a una prevalencia de enfermedad del 0,6 % en este género.

Por su parte, Saito *et al.* [14] analizaron 8.547 pacientes (5.408 hombres y 3.139 mujeres) y establecieron una frecuencia de la enfermedad de 0.04 % en hombres, de 0 % en mujeres y de 0.02 % en todos los pacientes, lo que difiere de lo obtenido en el presente estudio.

Yeniçerioglu *et al.* [15], evaluaron 1.453 pacientes con ERC no sometidos a diálisis en siete clínicas en Turquía y encontraron que la edad media de la población de estudio fue de 59,3±15,9 años; el 45,6 % de los pacientes eran mujeres, siendo menor la proporción de estas en el presente estudio. El aclaramiento de creatinina en el 77,3 % de los pacientes fue <60 ml/min/1,73 m², el 8,4 % tenía proteinuria y el 2,5 % tenía hematuria microscópica aislada. Por otro lado, la prevalencia de la EF en pacientes con ERC sin diálisis fue de 0,2 % (0,4 % en hombres, 0 % en mujeres), lo cual fue significativamente menor a los hallazgos aquí encontrados, además cabe resaltar, de nuevo, el presente estudio no se encontró ningún caso en hombres.

Finalmente, Lin *et al.* [16] analizaron la incidencia de EF en población de alto riesgo a través de la plataforma de un programa educativo de ERC en Asia, para lo cual incluyeron 1.012 pacientes varones con causas desconocidas de ERC que fueron examinados mediante un ensayo de actividad de GLA usando manchas de sangre seca. La prevalencia establecida de

EF fue de 0,59 % en el grupo de alto riesgo con ERC, siendo mucho menor a la encontrada en el presente estudio en esa misma población; sin embargo, se debe tener en cuenta que dicho ensayo fue realizado en población masculina y para la misma no se obtuvo ningún caso en el presente estudio.

Conclusiones

La incidencia de EF en la población estudiada es elevada en comparación con lo encontrado en la literatura, además hay discrepancia respecto a la distribución de casos según el sexo, por lo que el sistema de salud debe prestar mayor atención a esta entidad, para así mejorar su diagnóstico precoz y con ello ampliar la disponibilidad del tratamiento de reemplazo enzimático, lo cual mejorará la calidad de vida de los pacientes.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron activamente en la recolección y análisis de los datos, y en la redacción del presente manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Referencias

- [1] Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, *et al.* Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant”



- phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801-7. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x>.
↑Ver página 2
- [2] Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 2004;337(2):319-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2004.01.035>. ↑Ver página 2
- [3] Vega-Vega O, Pérez-Gutiérrez A, Correa-Rotter R. La enfermedad de Fabry- Anderson: estado actual del conocimiento. *Rev Invest Clin.* 2011;63(3):314-21. ↑Ver página 2, 3
- [4] Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza MA. Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. *Rev Clínica Española.* 2018;218(1):22-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.06.007>.
↑Ver página 2
- [5] Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, *et al.* Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105(12):1407-11. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000012626.81324.38>. ↑Ver página 3
- [6] Arévalo-Gómez A, Rivera-García S, López-Muñiz A, Barriales-Villa R. Hipertrofia ventricular izquierda severa e insuficiencia renal terminal de etiología incierta: ¿enfermedad de Fabry? *Rev Clínica Española.* 2012;212(5):265-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2011.09.003>.
↑Ver página 3
- [7] Lopera Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Rev. Gerenc. Polít. Salud.* 2016;15(30):212-33. <https://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.rgyys15-30.ercc>. ↑Ver página 3
- [8] Matias-Guiu JA, Yus M, Jorquera M, Porta-Etessam J. Hiperintensidad pulvinar en T1: ¿un signo patognomónico de enfermedad de Fabry? *Neurología.* 2014;29(7):442-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.004>. ↑Ver página 3
- [9] Andrade J, Waters PJ, Singh RS, Levin A, Toh BC, Vallance HD, *et al.* Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):139-45. <https://dx.doi.org/10.2215/CJN.02490607>. ↑Ver página 6
- [10] Porsch DB, Nunes ACF, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, *et al.* Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail.* 2008;30(9):825-30. <https://dx.doi.org/10.1080/08860220802353777>. ↑Ver página 6



- [11] Kabalan SN, Abbas S, Tawil L. A search for Fabry disease among male end-stage renal disease patients in Lebanon and a review of the literature. *J Med Liban.* 2013;61(3):144-7. <https://dx.doi.org/10.12816/0001442>. ↑Ver página 7
- [12] Turkmen K, Guclu A, Sahin G, Kocyigit I, Demirtas L, Erdur FM, *et al.* The Prevalence of Fabry Disease in Patients with Chronic Kidney Disease in Turkey: The TURKFAB Study. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):1016-24. <https://dx.doi.org/10.1159/000452605>. ↑Ver página 7
- [13] Sayilar EI, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol.* 2016;85(3):165-72. <https://dx.doi.org/10.5414/CN108672>. ↑Ver página 7
- [14] Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, *et al.* Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry diseasescreening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2):284-93. <https://dx.doi.org/10.1007/s10157-015-1146-7>. ↑Ver página 7
- [15] Yenicerioglu Y, Akdam H, Dursun B, Alp A, Saglam-Eyiler F, Akin D, *et al.* Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *Ren Fail.* 2017;39(1):104-11. <https://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2016.1254656>. ↑Ver página 7
- [16] Lin CJ, Chien YH, Lai TS, Shih HM, Chen YC, Pan CF, *et al.* Results of Fabry Disease Screening in Male Pre-End Stage Renal Disease Patients with Unknown Etiology Found Through the Platform of a Chronic Kidney Disease Education Program in a Northern Taiwan Medical Center. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(5):1636-45. <https://dx.doi.org/10.1159/000494678>. ↑Ver página 7

