

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ANDERSON-FABRY
CAUSADA POR LA MUTACIÓN S238N DEL GEN GLA
EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELDA**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

D. Eduardo Payá Mora

DIRIGIDA POR:

Prof. Dr. Vicente Francisco Gil Guillén

Prof. Dr. Ernesto Cortés Castell

Elda - 2017



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ANDERSON-FABRY CAUSADA POR LA MUTACIÓN S238N DEL GEN GLA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELDA”, realizado por D. Eduardo Payá Mora bajo la dirección de los Profs. Drs. D. Francisco Vicente Gil Guillén y D. Ernesto Cortés Castell.

Lo que firmo en Sant Joan d’ Alacant a 25 de junio de dos mil diecisiete.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Francisco Vicente Gil Guillén y D. Ernesto Cortés Castell, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ANDERSON-FABRY CAUSADA POR LA MUTACIÓN S238N DEL GEN GLA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELDA”, realizado por D. Eduardo Payá Mora ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firman para los oportunos efectos en Sant Joan d’ Alacant a veinte de junio de dos mil diecisiete.

D. Francisco Vicente Gil Guillén
Director de Tesis Doctoral

D. Ernesto Cortés Castell
Director de Tesis Doctoral



Agradecimientos:

A mis Directores de Tesis, D. Vicente Gil y D. Ernesto Cortés, por su gran contribución durante tantos años al avance científico desde el trabajo y la ilusión.

Al personal de Cardiología y Nefrología del Hospital General Universitario de Elda, por su dedicada atención a los pacientes que padecen esta enfermedad, y en especial a Joaquín de Juan, Víctor Valverde y Francisco González.

A todo el personal del Departamento de Salud de Elda, y a todo aquel con el que he podido compartir el camino, primero como estudiante y posteriormente como médico.

A todas aquellas personas que dedican su tiempo y esfuerzo a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes que padecen enfermedades raras.

A M^a Teresa, por su apoyo y esfuerzo. A Edu y a Dani, por su felicidad.

Dedicatoria:

Esta Tesis se la dedico a mis padres, Laura y Pedro.
Nunca os podré agradecer lo suficiente todo lo que habéis hecho por mí.

I. ÍNDICE.

II. ABREVIATURAS.....	13
III. RESUMEN.	15
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. Concepto y definición.....	19
1.2. Datos históricos.....	19
1.3. Epidemiología.....	20
1.4. Etiología. Genética.....	21
1.5. Fisiopatología.....	22
1.6. Clínica.....	25
1.6.1. Manifestaciones neurológicas iniciales.....	26
1.6.2. Alteración de la sudoración.....	26
1.6.3. Angioqueratomas.....	26
1.6.4. Afectación ocular.....	27
1.6.5. Hipoacusia. Acúfenos.....	27
1.6.6. Manifestaciones gastrointestinales.....	27
1.6.7. Afectación cardíaca.....	27
1.6.8. Enfermedad renal.....	29
1.6.9. Sistema nervioso central.....	30
1.6.10. Calidad de vida.....	31
1.7. Diagnóstico.....	31
1.8. Tratamiento.....	33
1.8.1. Tratamiento sintomático.....	33
1.8.2. Tratamiento de sustitución enzimática.....	33
1.9. Registros.....	34
2. JUSTIFICACIÓN.....	35
3. HIPÓTESIS.....	39
4. OBJETIVOS.....	43
4.1. Objetivo principal.....	45
4.2. Objetivos secundarios.....	45
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
5.1. Diseño del estudio.....	49
5.2. Ámbito del estudio.....	49
5.3. Población a estudio.....	51
5.4. Criterios de selección.....	51
5.5. Variables.....	51
5.5.1. Variable principal.....	51
5.5.2. Variables sociodemográficas.....	51
5.5.3. Variables relacionadas con el diagnóstico de la EF.....	52
5.5.4. Variables relacionadas con la afectación cardíaca.....	52
5.5.5. Variables relacionadas con la afectación renal.....	55
5.5.6. Variables relacionadas con la afectación de otros órganos.....	56
5.5.7. Variables relacionadas con escalas de severidad de afectación.....	56
5.5.8. Variables relacionadas con marcadores analíticos.....	56
5.5.9. Variables relacionadas con el tratamiento de sustitución enzimática (TSE).....	57
5.5.10. Variables relacionadas con factores de riesgo cardiovascular.....	57
5.6. Cálculo del tamaño muestral.....	58
5.7. Análisis estadístico.....	58
5.8. Cuestiones éticas.....	59

6. RESULTADOS.....	61
6.1. Análisis descriptivo de la muestra.....	63
6.2. Prevalencia de los casos conocidos de EF en el Departamento de Salud de Elda.....	65
6.3. Diagnóstico genético.....	66
6.4. Resultados de las variables.....	67
6.4.1. Edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad de Fabry.....	67
6.4.2. Antecedentes familiares y diagnóstico de la EF.....	67
6.4.3. Actividad enzimática.....	69
6.4.4. Manifestaciones clínicas.....	71
6.4.5. Afectación cardíaca.....	73
6.4.5.1. Hipertrofia ventricular.....	73
6.4.5.2. Otros hallazgos en ecocardiograma.....	79
6.4.5.3. Electrocardiograma.....	80
6.4.5.3.1. Ritmo.....	80
6.4.5.3.2. Conducción aurículoventricular e intraventricular.....	81
6.4.5.3.3. Alteración de la repolarización y criterios de hipertrofia ventricular.....	81
6.4.5.3.4. Arritmias.....	81
6.4.5.4. Otras pruebas diagnósticas.....	82
6.4.5.5. Dispositivos.....	84
6.4.5.6. Síntomas.....	85
6.4.6. Afectación renal.....	86
6.4.7. Afectación ocular.....	91
6.4.8. Afectación ORL.....	91
6.4.9. Afectación dermatológica.....	92
6.4.10. Afectación del sistema nervioso central (SNC).....	92
6.4.11. Afectación gastrointestinal.....	92
6.4.12. Dolor.....	93
6.4.13. Afectación de la sudoración.....	93
6.4.14. Escalas de severidad de afectación.....	93
6.4.15. Fallecimientos.....	95
6.4.16. Marcadores analíticos.....	95
6.4.16.1. NT-proBNP.....	95
6.4.16.2. Globotriaosilesfingosina (liso-Gb3).....	96
6.4.17. Tratamiento sustitutivo enzimático (TSE).....	98
6.4.18. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Dislipemia.....	101
6.5. Resultados por subgrupos.....	103
6.5.1. Variables según sexo.....	103
6.5.1.1. Variables de afectación cardíaca.....	103
6.5.1.2. Variables de afectación renal.....	104
6.5.1.3. Variables de afectación de otros órganos.....	105
6.5.1.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.....	105
6.5.1.5. Variables de escalas de severidad.....	105
6.5.2. Variables según actividad enzimática (menor o mayor del 30%).....	106
6.5.2.1. Variables de afectación cardíaca.....	106
6.5.2.2. Variables de afectación renal.....	107
6.5.2.3. Variables de afectación de otros órganos.....	108
6.5.2.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.....	108
6.5.2.5. Variables de escalas de severidad.....	109
6.5.3. Variables según grupo de tratamiento sustitutivo enzimático.....	110
6.5.3.1. Variables de afectación cardíaca.....	110
6.5.3.2. Variables de afectación renal.....	111
6.5.3.3. Variables de afectación de otros órganos.....	112
6.5.3.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.....	112
6.5.3.5. Variables de escalas de severidad.....	112
6.5.4. Variables según presencia de hipertrofia ventricular.....	113
6.5.4.1. Variables de afectación cardíaca.....	113
6.5.4.2. Variables de afectación renal.....	114

6.5.4.3. Variables de afectación de otros órganos.	115
6.5.4.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.....	115
6.5.4.5. Variables de escalas de severidad.	116
6.5.5. Variables según presencia de enfermedad renal crónica.	117
6.5.5.1. Variables de afectación cardíaca.	117
6.5.5.2. Variables de afectación renal.	118
6.5.5.3. Variables de afectación de otros órganos.	119
6.5.5.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.....	119
6.5.5.5. Variables de escalas de severidad.	120
6.5.6. Variables según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial.....	121
6.5.6.1. Variables de afectación cardíaca.	121
6.5.6.2. Variables de afectación renal.	122
6.5.6.3. Variables de afectación de otros órganos.	123
6.5.6.4. Variables de marcadores. Variables DM, dislipemia.	123
6.5.6.5. Variables de escalas de severidad.	124
7. DISCUSIÓN.....	125
7.1. Discusión del objetivo principal.....	127
7.1.1. Afectación cardíaca.	128
7.1.2. Afectación renal.	134
7.2. Discusión de los objetivos secundarios.	135
7.2.1. Diagnóstico.....	135
7.2.2. Afectación de otros órganos.	137
7.2.3. Marcadores analíticos.	139
7.2.4. HTA. Diabetes mellitus. Dislipemia.	140
7.2.5. Tratamiento sustitutivo enzimático.	140
7.3. Comparación de resultados con otros estudios.	141
7.4. Fortalezas del estudio. Limitaciones y debilidades.....	144
7.4.1. Fortalezas del estudio.	144
7.4.2. Limitaciones y debilidades.	145
7.5. Líneas futuras de actuación e investigación.	146
8. CONCLUSIONES.	149
8.1. Conclusiones del objetivo principal.	151
8.2. Conclusiones de los objetivos secundarios.....	151
8.3. Conclusión final.	152
9. BIBLIOGRAFÍA.	153
10. ANEXOS.	169



II. ABREVIATURAS.

α -Gal A: alfa-galactosidasa A
BCRDHH: Bloqueo completo de la rama derecha del haz de His
BCRIHH: Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His
BIRDHH: Bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His
DAI: Desfibrilador automático implantable
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus
ECG: Electrocardiograma
EEF: Estudio electrofisiológico
EF: Enfermedad de Fabry
ERC: Enfermedad renal crónica
FA: Fibrilación auricular
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG: Filtrado glomerular
FOS: Fabry Outcome Survey
Gb3; GL-3; CTH: globotriaosilceramida
GLA: Gen que codifica para la alfa-galactosidasa A
HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo
HBPI: Hemibloqueo posterior izquierdo
HTA: Hipertensión arterial
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
IMV: Índice de masa ventricular
IRC: Insuficiencia renal crónica
Liso-Gb3: globotriaosilesfingosina
MP: Marcapasos
MSSI: Mainz Severity Score Index
ORL: Otorrinolaringología
RIC: Rango intercuartílico
RMN: Resonancia magnética nuclear
RS: Ritmo Sinusal
SNC: Sistema nervioso central
SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único
TSE: Tratamiento sustitutivo enzimático
TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida



III. RESUMEN.

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal por depósitos de lípidos, rara, progresiva, multisistémica, de herencia ligada al cromosoma X, y que está causada por un defecto del gen que codifica la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A).

La ausencia parcial o completa de la actividad de la enzima α -Gal A determina la acumulación de glucoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3). En su forma clásica provoca inicialmente síntomas a nivel del sistema neurológico periférico, piel, gastrointestinales, oculares y auditivas, entre otras, y posteriormente consecuencias clínicas severas al afectar al corazón, riñones y sistema nervioso central. Su diagnóstico se basa en la determinación de la actividad de la enzima α -Gal A y en la confirmación de la presencia de una mutación en el gen GLA. Su tratamiento consiste en medidas sintomáticas y en terapia de sustitución enzimática, que se administra vía intravenosa, cada dos semanas.

Como objetivo principal del estudio se plantea cuantificar las características de la afectación cardíaca y renal de la EF causada por la mutación S238N del gen GLA en los pacientes atendidos en el Departamento de Salud de Elda, y como objetivos secundarios valorar otras características de la enfermedad.

Se realiza un estudio observacional retrospectivo valorando variables sociodemográficas, variables relacionadas con el diagnóstico, la afectación cardíaca, renal, y de otros órganos, marcadores analíticos, y variables relacionadas con el tratamiento de sustitución enzimática.

Un total de 42 personas están diagnosticadas de EF en el Departamento de Salud de Elda, lo que determina una prevalencia de casos conocidos de 2,2 por cada 10000 habitantes. De ellas, 19 son varones (45,2%) y 23 son mujeres (54,8%). La edad media de la cohorte es de 47,3 años. Se detectó en todos ellos la presencia de la mutación S238N (p.Ser238Asn; c.713G>A). En el 81,0% el diagnóstico se realizó a partir de un cribado familiar. Existe una actividad enzimática residual en los varones, mientras que en la mayoría de las mujeres la actividad es normal. La afectación predominante es la cardíaca (57,1%), con presencia de hipertrofia ventricular como principal hallazgo, pero

también arritmias, especialmente alteraciones de la conducción eléctrica, y la afectación renal (33,3%), con distintos grados de severidad, precisando en algún caso diálisis. La EF se presenta de forma más severa y precoz en varones que en mujeres. Por otra parte, existe poca afectación a nivel de otros órganos. Se encuentran niveles de liso-Gb3 elevados en plasma, sobretodo en varones. Once pacientes, todos varones, reciben tratamiento sustitutivo enzimático.

Se puede concluir que la EF causada por la mutación S238N presenta una elevada prevalencia en el Departamento de Salud de Elda, manifestándose como una forma no clásica de la enfermedad, de expresión tardía, y fundamentalmente con afectación cardíaca y renal, afectando a los varones de forma más temprana y con mayor grado de severidad que a las mujeres.





1. INTRODUCCIÓN.



1. INTRODUCCIÓN.

1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN.

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal por depósitos de lípidos, rara, progresiva, multisistémica, de herencia ligada al cromosoma X, y que está causada por un defecto del gen que codifica la enzima alfa-galactosidasa A (α -Gal A)¹.

La ausencia parcial o completa de la actividad de la enzima α -Gal A provoca la incapacidad para procesar determinados glucoesfingolípidos, lo que determina, en distintos tipos de células, la acumulación progresiva dentro de los lisosomas de dichos glucoesfingolípidos no procesados¹.

Se trata de una enfermedad progresiva que, en su forma clásica, provoca inicialmente síntomas que muestran la afectación del sistema neurológico periférico durante la niñez o principio de la adolescencia, y posteriormente consecuencias clínicas severas al afectar al corazón, riñones y sistema nervioso central².

1.2. DATOS HISTÓRICOS.

En 1898, dos dermatólogos europeos, de modo independiente, describieron por primera vez sendos casos de pacientes que presentaban a edad temprana un angioqueratoma generalizado (lesiones cutáneas con ectasias vasculares en la dermis)³.

El Dr. William Anderson (1842-1900), en Inglaterra, publicó los datos de un varón de 39 años que posteriormente desarrolló proteinuria y linfedema⁴. Por su parte, el Dr. Johannes Fabry (1860-1930), en Alemania, publicó los datos de un chico de 13 años, que además de angioqueratomas presentaba albuminuria, pequeños aneurismas vasculares, vegetaciones de la íntima y trombosis capilar⁵. Por ello se conoce a esta entidad como enfermedad de Anderson-Fabry, sobretudo en el Reino Unido, o simplemente enfermedad de Fabry.

En 1947 se reconoció a esta enfermedad como una enfermedad por depósito, al observarse en estudios post-mortem la presencia de vacuolas anómalas en los vasos sanguíneos⁶. En 1950 se descubrió la naturaleza lipídica del material depositado⁷, y en

1963 se clasifica como una esfingolipidosis al identificarse dos glucoesfingolípidos neutros (globotriaosilceramida y galabiosilceramida) en una biopsia renal⁸.

En 1965 se documentó su herencia ligada al cromosoma X⁹ y se le reconoce como una enfermedad lisosómica congénita¹⁰. Poco después se reconoció la deficiencia específica de la enzima alfa-galactosidasa A^{11,12}.

En 1989 se consiguió la secuenciación completa del gen que codifica la enzima α -Gal A¹³, lo que supuso el primer paso necesario para la producción "in vitro" de la enzima recombinante y su uso como terapia de sustitución enzimática.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA.

La EF forma parte del grupo de enfermedades raras, también llamadas minoritarias o huérfanas, que son aquellas que tienen una prevalencia menor de 5 por cada 10000 habitantes^{14,15}.

Estudios sobre la frecuencia muestran prevalencias de 1:40000 a 1:117000 nacidos vivos¹¹⁶, con considerables variaciones entre los distintos países. Sin embargo, la prevalencia real probablemente esté infraestimada, especialmente cuando se tienen en cuenta formas atípicas de la enfermedad. En un estudio de cribado neonatal realizado en Italia se describe una incidencia de variantes del gen GLA de hasta 1 de cada 3100 nacidos vivos¹⁷, y en otro realizado en Taiwán se llega a describir una incidencia de 1 de cada 1250 varones nacidos¹⁸.

En los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda de origen inexplicado se describe una prevalencia de la enfermedad del 0,5-1,5%^{19,20}. En pacientes con insuficiencia renal terminal en fase de diálisis la prevalencia es del 0,2-1,2%²¹⁻²⁵. Por su parte, en pacientes varones con infarto cerebral criptogenético, se ha llegado a describir una prevalencia de hasta el 3-4%²⁶. En cualquier caso, no todos los pacientes, que podrían ser detectados a través de un screening o cribado, mostrarán signos sistémicos de la EF, por lo que la prevalencia real de la enfermedad probablemente esté infraestimada.

1.4. ETIOLOGÍA. GENÉTICA.

La EF es una enfermedad panétnica y su forma de herencia es ligada al cromosoma X.

De esta forma, y debido a su asociación con el cromosoma X, los varones afectados heredan la EF de su madre, la cual, en cada embarazo, tiene un 50% de posibilidades de transmitir el gen defectuoso a su descendencia, ya sea varón o mujer.

Los varones que hereden el gen (homocigóticos) tendrán la EF. Por su parte, las mujeres que hereden el gen (heterocigóticas) también tendrán la EF, con diversos grados de afectación clínica.

Si el enfermo de Fabry es el padre, el gen defectuoso no se transmitirá a ningún hijo varón, pero sí a todas las hijas (figura 1).

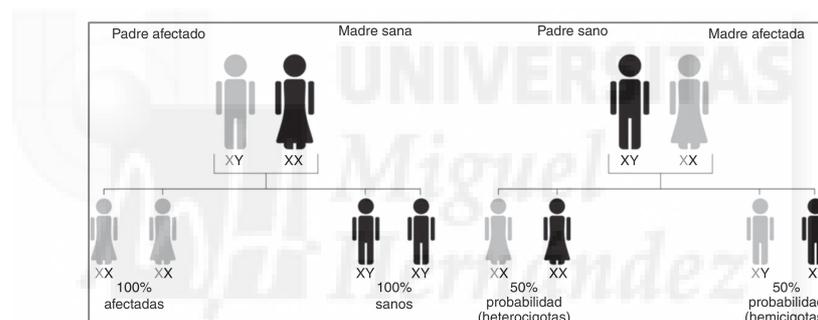


Figura 1. Patrón de herencia en la EF²⁷.

El gen GLA se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X, en la región Xq22.1. Está compuesto por siete exones, con varios rangos de tamaño, entre 92 y 291 pares de bases, y codifica un polipéptido de 429 aminoácidos (incluido un péptido señal de 31 aminoácidos en el extremo amino terminal)¹³.

Los defectos en el gen GLA son heterogéneos, habiéndose descrito más de 780 variantes. Se han encontrado mutaciones en los siete exones. La mayoría son mutaciones puntuales (de cambio de aminoácido “missense”, generación de un codón de parada “nonsense”, de ajuste y polimorfismos) y el resto son pequeños reordenamientos (principalmente deleciones y duplicaciones). Esta gran variedad de mutaciones permite explicar las variaciones clínicas de la EF.

Existen variaciones en la expresión fenotipo-genotipo, y además, se han descrito considerables diferencias en las manifestaciones de la enfermedad entre homocigotos de la misma familia²⁸, entre hermanos con la misma mutación²⁹, o incluso en hermanas gemelas monocigóticas³⁰.

Además, la ausencia de antecedentes familiares no descarta el diagnóstico de la enfermedad, ante la posibilidad de que en un paciente se produzca una mutación nueva o espontánea³¹.

Hace años, debido al patrón de herencia ligado al cromosoma X, las mujeres eran consideradas simples portadoras y transmisoras de la mutación, pero no enfermas, debido a su actividad enzimática normal o sólo ligeramente reducida. Sin embargo, estudios posteriores demostraron cómo una amplia proporción de mujeres heterocigóticas sufren manifestaciones significativas, aunque habitualmente con un inicio más tardío que los varones y con una progresión más lenta, pero también una mortalidad prematura^{32,33}.

El fenómeno de inactivación del cromosoma X (silenciamiento epigenético permanente de uno de los cromosomas X o "lionización") parece ser el responsable. En una etapa muy temprana del desarrollo embrionario uno de los cromosomas X de cada célula se inactiva de un modo aleatorio respecto al origen parenteral de los cromosomas X³⁴. La inactivación del cromosoma X se mantiene en todas las células descendientes, lo que produce tejidos y órganos con dos tipos de células: células con una producción normal de α -Gal A y células con una actividad de la α -Gal A reducida. La proporción de células afectadas y no afectadas en el mosaicismo de la estructura del cuerpo es cercana al 50:50, pero la opción aleatoria puede determinar que la proporción de estos tipos de células varíe considerablemente entre mujeres, así como entre los distintos tejidos³⁴.

1.5. FISIOPATOLOGÍA.

La deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A (α -Gal A), cuya función es escindir los enlaces alfa-galactosil, impide la degradación de globotriaosilceramida (Gb3, GL-3, o CTH), un glicoesfingolípido neutro, en galactosa y lactosilceramida¹ (figura 2). Como consecuencia de ello, se produce un acúmulo de Gb3

principalmente, aunque también de otras moléculas relacionadas, en el endotelio capilar del sistema vascular y en otros tipos de células³⁵. Se han podido comprobar valores elevados de Gb3 en plasma en la mayoría de los varones, y Gb3 elevada en orina tanto en la mayoría de los varones como de las mujeres, mientras que, la globotriaosilesfingosina (liso-Gb3), una Gb3 desacilada, también se encuentra elevada tanto en plasma como en orina de la mayoría de varones y mujeres³⁶⁻³⁹.

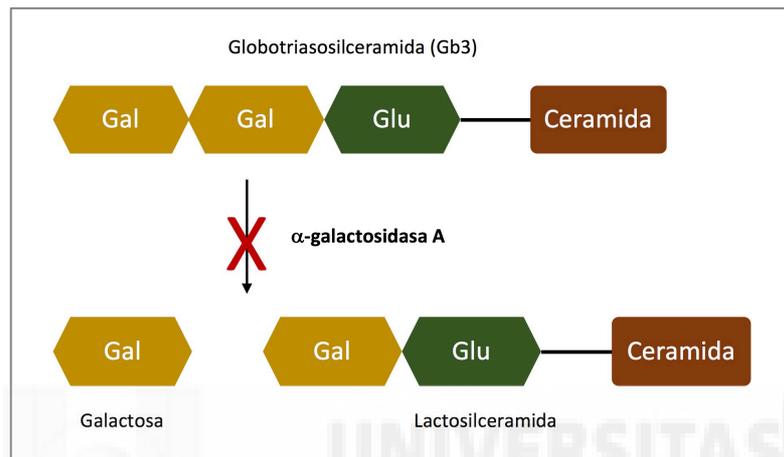


Figura 2. Alteración enzimática en la EF.

El depósito de Gb3 se inicia antes del nacimiento^{40,41}, pero normalmente los pacientes permanecen asintomáticos los primeros años de vida.

La acumulación continua de Gb3 en las células puede ocasionar una función celular alterada. Esto puede ser un desencadenante para una cascada de procesos patológicos en determinados órganos, que pueden incluir mecanismos inflamatorios o neuro-hormonales⁴². Como consecuencia de ello, los cambios en los tejidos pueden derivar en una remodelación de los mismos, hipertrofia, inflamación, fibrosis, esclerosis... Se produce un daño progresivo de órganos y sistemas, y así comienzan otra serie de procesos patológicos que reflejan ese fallo orgánico.

Los síntomas neurológicos iniciales se manifiestan mediante el deterioro funcional de neuronas de los sistemas nerviosos autónomo y somatosensorial periféricos debido a los depósitos de Gb3 en los vasa vasorum de fibras miélicas y amielínicas pequeñas⁴³. El depósito en los ganglios nerviosos de la raíz posterior ocasiona alteraciones del umbral del dolor⁴⁴. La hipohidrosis es un signo del daño selectivo a los nervios autónomos periféricos⁴⁵, aunque también contribuyen los

depósitos lipídicos en los vasos sanguíneos pequeños que rodean a las glándulas sudoríparas⁴⁶. Las manifestaciones gastrointestinales iniciales se deben al depósito de Gb3 en el endotelio vascular de los vasos sanguíneos mesentéricos y en neuronas amielínicas pequeñas, células perineurales y ganglios neurovegetativos⁴⁷. Los angioqueratomas (lesiones cutáneas vasculares) están causados por la debilidad de la pared capilar debido a la acumulación de Gb3 y al desarrollo de aneurismas en la epidermis y en la dermis⁴⁸.

En estudio de biopsias renales se ha observado una gran cantidad de Gb3 depositada en podocitos, células mesangiales, células del endotelio glomerular, células tubulares distales, células de la musculatura lisa arteriolar y arterial, células endoteliales vasculares y células intersticiales^{1,49-51}.

A nivel cardíaco la Gb3 se acumula en las células del endotelio vascular, cardiomiocitos, células de la musculatura lisa, células del sistema de conducción y fibrocitos valvulares^{1,52,53}.

Respecto al sistema nervioso central, el estudio de autopsias ha permitido encontrar depósitos de Gb3 en determinados grupos neuronales a nivel del tronco encefálico, hipotálamo, amígdala, hipocampo y córtex entorrinal^{54,55}.

La evolución de la EF afecta a distintos sistemas y órganos a lo largo del tiempo. Las complicaciones tardías y el fallo orgánico final pueden darse a nivel renal, cardíaco o cerebrovascular en orden indistinto. Puede existir patología renal o cardíaca crónica asintomática, y sólo presentarse manifestaciones clínicas en estadios muy avanzados, lo que refleja el hecho de que los riñones y el corazón no sean órganos muy "sensitivos".

Si bien la isquemia no es el único mecanismo patológico, sí puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología, dada la presencia de microangiopatías en el sistema cerebrovascular, corazón, riñones, sistema nervioso periférico y piel. La invasión y oclusión de la luz de los vasos debida al depósito en células del endotelio vascular, la alteración del equilibrio entre los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción a favor de este último y las complicaciones tromboembólicas parecen tener su responsabilidad^{56,57}.

1.6. CLÍNICA.

Existe una importante variabilidad fenotípica en la EF. Cada paciente puede manifestar síntomas o signos a distinta edad, pero, además, los síntomas o datos de afectación orgánica pueden ser distintos, así como la progresión de la enfermedad y la comorbilidad.

En cualquier caso, en el conjunto global de pacientes con la EF, casi todos los varones y una gran proporción de las mujeres desarrollan los síntomas iniciales durante la infancia^{58,59}.

La EF clásica se observa en la mayoría de los varones que tienen menos de un 1% de actividad enzimática residual. Es en la EF clásica donde mejor se puede apreciar el conjunto de manifestaciones clínicas reflejo de una afectación multisistémica.

Durante los últimos años se han descrito variantes cardíacas y renales de la enfermedad, en las que las manifestaciones de la enfermedad pueden estar limitadas al corazón, riñón o ambos. Estos pacientes suelen tener actividad residual de la α -Gal A (1-30%) y son mayores que los pacientes con la forma clásica de la enfermedad⁶⁰⁻⁶³. Además, se ha descrito que las mutaciones “missense” habitualmente ocasionan formas menos severas de la enfermedad que los pacientes con mutaciones “nonsense”⁶⁴.

Por su parte, la enfermedad en mujeres puede variar desde la gravedad de la enfermedad clásica de los varones hasta formas asintomáticas.

Los principales signos y síntomas que se presentan en la niñez se deben al daño progresivo que ocasiona la enfermedad en los sistemas nerviosos autónomo y somatosensorial, e incluyen fuertes crisis de dolor episódicas y acroparestesias crónicas en extremidades, disminución o falta de sudoración (con intolerancia al calor/frío y al ejercicio), síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, alteración del ritmo intestinal), acúfenos y vértigo. Otros síntomas iniciales frecuentes son los angioqueratomas, la opacidad ocular y la fatiga crónica^{58,59,65,66}.

Se estima que la esperanza de vida se reduce en unos 20 años en el caso de los pacientes varones y en unos 15 años en el caso de las mujeres³², con una mortalidad debida principalmente a causas cardíacas, renales y cerebrovasculares⁶⁷.

Se han desarrollado varios scores para medir el grado de severidad de la afectación y el pronóstico en los pacientes con EF. De ellos el más extendido es el Mainz Severity Score Index (MSSI). Su puntuación global (de 0 a 76 puntos) se obtiene de la suma de la puntuación de scores cardiovascular, renal, general y neurológico⁶⁸. Posteriormente dicho score se adaptó para usarlo con las variables recogidas en la base de datos Fabry Outcome Survey (FOS)⁶⁹. También existen otras escalas como el Fabry International Prognostic Index (FIPI)⁷⁰ o el Disease Severity Score System (DS3)⁷¹.

1.6.1. Manifestaciones neurológicas iniciales.

El dolor neuropático periférico cursa con quemazón, acroparestesias y ataques de dolor agudo (“crisis de Fabry”). Las acroparestesias se describen como un dolor crónico, persistente, con hormigueo y quemazón en manos y pies. El ejercicio, fiebre, enfermedad, estrés o cambios de tiempo, pueden desencadenar un dolor agudo e intenso en las extremidades (“crisis de Fabry”); los episodios pueden durar desde minutos hasta semanas⁷². La evolución puede ser variable; muchos pacientes presentan disminución o desaparición de las crisis agudas, mientras que algunos pacientes presentan incremento en la frecuencia e intensidad de las mismas¹.

1.6.2. Alteración de la sudoración.

La anhidrosis, o más frecuentemente la hipohidrosis, aparece habitualmente en la niñez o adolescencia^{1,45}. La alteración de la transpiración provoca piel seca e intolerancia al calor, al frío y al ejercicio.

1.6.3. Angioqueratomas.

Son lesiones vasculares cutáneas⁷³, purpúreas, que no palidecen a la presión, planas o ligeramente sobreelevadas, y que habitualmente están distribuidas de modo simétrico en la zona entre el ombligo y las rodillas (patrón de “traje de baño”), si bien pueden encontrarse en otras localizaciones, y su tamaño puede ser desde menos de un milímetro a varios milímetros. Con el tiempo tienden a aumentar en número y tamaño.

1.6.4. Afectación ocular.

El hallazgo típico es la aparición de líneas espirales marrón-amarillentas en el epitelio de la córnea (“cornea verticillata”). Se describe con gran frecuencia tanto en los pacientes varones como en las mujeres heterocigotas^{74,75} con la forma clásica de la enfermedad, pero también se puede observar en formas no clásicas⁷⁶. Otros hallazgos pueden ser estenosis arteriolar, dilatación venosa, tortuosidad pronunciada de los vasos de la retina y de la conjuntiva, o depósitos en la parte posterior del cristalino^{74,75,77}.

1.6.5. Hipoacusia. Acúfenos.

Puede producirse pérdida auditiva progresiva de origen neurosensorial (debida al depósito en las células del nervio coclear y a la atrofia del ligamento espiral y estriado), sordera repentina (debida a la oclusión de la rama de la arteria basilar a la cóclea), acúfenos^{66,78}, y mareos^{51,79}. La audición está afectada en un alto porcentaje de pacientes (56%), si bien sólo en un pequeño porcentaje (16%) es clínicamente relevante⁸⁰.

1.6.6. Manifestaciones gastrointestinales.

Las manifestaciones más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. También puede presentarse sensación precoz de saciedad, meteorismo postprandial, estreñimiento, náuseas, vómitos, y dificultad para aumentar de peso^{51,81}.

1.6.7. Afectación cardíaca.

La afectación cardíaca se desarrolla gradualmente y es una causa principal de muerte prematura en pacientes, ya sean varones o mujeres^{82,83}. La cardiopatía en la enfermedad de Fabry es un cuadro que engloba arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, e isquemia.

Datos recogidos en el Fabry Registry indican que los eventos cardiovasculares suceden antes y con mayor frecuencia en varones que en mujeres⁸⁴.

La hipertrofia ventricular concéntrica, homogénea y progresiva es el tipo de remodelación predominante y en general afecta de modo más severo a los varones que a las mujeres^{1,52,85}. Metha et al.⁸³, a partir de datos del Fabry Outcome Survey indican

cómo los varones tienen menos edad que las mujeres al inicio de la hipertrofia ventricular (28,7 años vs 34,1 años).

La cantidad de Gb3 acumulada es relativamente pequeña en comparación con el aumento del grosor del ventrículo. Por lo tanto, deben existir otros mecanismos que contribuyen a la hipertrofia⁴². Como posibles mecanismos responsables del inicio de la hipertrofia se han sugerido la interferencia con la fosforilación oxidativa en los cardiomiocitos afectados y los factores promotores de crecimiento extracardíacos circulantes⁸⁶. Los esfingolípidos acumulados pueden actuar como segundos mensajeros simulando la función de algunas citoquinas y factores de crecimiento, desencadenando la proliferación celular. Por otra parte, la depleción de energía en los componentes subcelulares ha sido propuesta como un denominador común de miocardiopatías hipertróficas y metabólicas que podría ser también un factor contribuyente en la EF. El mecanismo global de disfunción sería un incremento en la demanda energética debido a una ineficiente utilización del ATP a nivel del sarcómero. Esto comprometería la capacidad de los cardiomiocitos para mantener los niveles de energía en los componentes subcelulares responsables de la contracción, resultando en hipertrofia. La disfunción celular en los cardiomiocitos activa las señales celulares de hipertrofia, autofagia y apoptosis, que termina con la desorganización de las fibras musculares, la hipertrofia, y la fibrosis⁸⁷. Esta última ha sido demostrada mediante la técnica de realce tardío con gadolinio en estudios de resonancia magnética nuclear^{88,89}.

La disfunción diastólica es habitual en los estadios iniciales, mientras que la disfunción sistólica es muy poco frecuente⁹⁰. La afectación del ventrículo derecho también puede apreciarse en algunos casos y puede evolucionar con el tiempo a disfunción sistólica y diastólica⁹¹.

Los vasos coronarios, sobretodo los pequeños y profundos, pueden verse afectados, ocasionando reducción de la perfusión del miocardio, y manifestándose como angina de pecho, e incluso infarto de miocardio^{52,92}. Es muy infrecuente el hallazgo de afectación de las grandes arterias coronarias epicárdicas.

La afectación del nódulo sinusal y del sistema de conducción puede ocasionar una serie de anomalías, como el acortamiento del intervalo P-R (por aceleración de la conducción A-V ocasionada por la infiltración de Gb3 a nivel del nódulo A-V), bloqueo

aurículoventricular de grado variable, y disfunción del nodo sinusal, y en casos más graves, bradicardias severas, taquicardia ventricular o muerte súbita^{53,93}.

Las arritmias más frecuentes son las taquicardias supraventriculares, la fibrilación auricular y el flutter auricular⁹⁴. También pueden registrarse episodios de taquicardia ventricular no sostenida, y en algún caso han sido descritas arritmias malignas como taquicardias ventriculares sostenidas y fibrilación ventricular^{95,96}.

En cuanto a la afectación del sistema de conducción cardíaco es una manifestación común en la EF, y se ha demostrado afectación por depósito en todo el sistema de conducción, tanto a nivel del nodo sinoauricular como en el nodo aurículoventricular, en el haz de His y en sus ramas. Dicha alteración del sistema de conducción deriva en la aparición de bloqueos de rama así como a bloqueos aurículoventriculares de distintos grados^{94,97}.

La afectación de las válvulas cardíacas en la EF no es frecuente⁹⁴, siendo descrito el engrosamiento valvular como el hallazgo más habitual⁹⁸.

Frente a las formas clásicas de la EF, se han descrito variantes cardíacas menos graves que se caracterizan por la presencia de actividad residual de α -Gal A, su inicio en la edad adulta, y manifestaciones clínicas principalmente relacionadas con la afectación del corazón^{42,61,99,100,101}.

Hay estudios que han mostrado, con cifras que pueden variar del 1 al 12%, cómo pacientes con hipertrofia ventricular izquierda padecen en realidad enfermedad de Fabry^{19,60-62}.

Por otra parte señalar que puede haber hipertensión arterial como consecuencia de la insuficiencia renal y de la patología vascular de la EF^{102,103}.

1.6.8. Enfermedad renal.

Históricamente, la enfermedad renal crónica era la causa más frecuente de fallecimiento entre los varones afectados por la variante clásica¹⁰⁴ (siendo actualmente la causa cardiovascular la predominante^{82,83}). Antes de existir la diálisis y el trasplante, la muerte por fallo renal se producía al comienzo de la quinta década de la vida¹⁰³.

Inicialmente, y debido a los mecanismos compensatorios y a la amplia reserva de la función renal normal, los pacientes pueden mantenerse relativamente asintomáticos. Tras la afectación de un gran número de nefronas aparece el fallo renal y no se consigue mantener un filtrado glomerular adecuado. Se describe que en los pacientes de 40 o más años, hasta el 41% de los varones y el 20% de las mujeres pueden padecer ERC de estadios 3 a 5⁸⁴. La microalbuminuria y la proteinuria son habituales en la nefropatía progresiva de la EF.

La microalbuminuria puede ser un marcador sensible de la disfunción renal inicial, observándose en una proporción significativa de pacientes, sin proteinuria, y con una tasa de filtrado glomerular estimada $>90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.⁵¹ La proteinuria se desarrolla habitualmente durante la tercera década de vida¹⁰³. La glomeruloesclerosis, la esclerosis intersticial y la atrofia tubular son consecuencias de la nefropatía de la EF, produciéndose daños irreversibles en los tejidos de riñón y una pérdida progresiva de la función renal^{1,50,51}.

Respecto a las mujeres, una gran proporción desarrolla alteraciones renales, aunque la mayoría son más atenuadas y a una edad más tardía³³.

Estudios de cribado en la población de pacientes sometidos a hemodiálisis han demostrado una prevalencia de la enfermedad de Fabry de hasta un 1,2% en varones y un 0,34% en mujeres²¹⁻²⁵.

1.6.9. Sistema nervioso central.

La afectación a nivel del sistema nervioso central puede consistir desde alteraciones de la imagen cerebral a accidentes isquémicos transitorios, ictus precoces y trombosis. Se han descrito numerosos síntomas neurológicos: hemiparesia, vértigo, mareos, diplopía, disartria, nistagmo, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, hemiataxia, marcha atáxica^{105,106}. Según el registro Fabry Outcome Survey (FOS) hasta un 13% de los pacientes presenta eventos cardiovasculares en el curso de la enfermedad¹⁰⁷. No es infrecuente que el ictus sea la manifestación inicial, e incluso única, de la enfermedad^{108,109}.

Su edad media de aparición suele ser temprana, menor en varones que en mujeres^{59,106}, describiéndose una edad media de presentación de 22-46 años en varones y 40-52 años en mujeres^{59,107,110}.

Los hallazgos más destacados en las técnicas de imagen del cerebro en la EF incluyen significativas lesiones progresivas de la sustancia blanca que aparecen a edades tempranas¹⁰⁶.

Los mecanismos que pueden producir ictus isquémicos o accidentes isquémicos transitorios pueden ser: estenosis progresiva de vasos pequeños, remodelación arterial, disfunción endotelial, trombosis, riesgo cerebral comprometido y embolismo cardíaco¹⁰⁶.

En estudios de cribado en población con ictus criptogenético menores de 55 años se ha llegado a describir una prevalencia de EF de hasta el 4,9% en varones, y de un 2,4% en mujeres¹¹⁰. En pacientes jóvenes con ictus se estima que la EF puede ser responsable del 0,5-1% de los casos. Rolfs et al.¹¹¹ publicaron un estudio prospectivo en el que analizaron las causas de ictus en más de cinco mil pacientes con edades entre los 18 y 55 años, y confirmaron EF en el 0,5% y probable en el 0,4% de los casos.

1.6.10. Calidad de vida.

La EF se asocia con un gran impacto negativo en el bienestar físico y funcional de los pacientes. Existe riesgo de depresión ante la discapacidad progresiva, la percepción de acortamiento de la vida, la dificultad para controlar el dolor y el malestar gastrointestinal, el avance en la afectación de órganos y sistemas, y la posibilidad de que otros familiares puedan desarrollar la enfermedad^{51,112}.

1.7. DIAGNÓSTICO.

Si bien la EF suele comenzar en la niñez o adolescencia, en muchas ocasiones no se diagnostica hasta la edad adulta, cuando la enfermedad ya está avanzada^{59,67}. Se ha descrito un retraso medio de 15 años para ambos sexos¹¹³. Mehta et al.⁶⁷ describen un retraso desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico correcto de la enfermedad de 13,7 años en varones y de 16,3 años en mujeres. Esto es debido a la inespecificidad

de los síntomas iniciales, y a la falta de reconocimiento de esos síntomas como posible EF. Un diagnóstico precoz requiere de la colaboración entre distintos especialistas: cardiólogos, nefrólogos, internistas, neurólogos, pediatras, dermatólogos, oftalmólogos, reumatólogos, gastroenterólogos, genetistas, bioquímicos, y médicos de familia.

El diagnóstico de la EF en varones se realiza demostrando la deficiencia o ausencia de actividad de α -Gal A en plasma, leucocitos o en cultivo de fibroblastos cutáneos¹¹⁴. La determinación enzimática puede también realizarse en gotas de sangre seca en papel de filtro, lo que posibilita el envío de muestras a distancia. Sin embargo, en mujeres, dado que la actividad enzimática puede estar dentro del rango normal (bajo) en un porcentaje importante de las pacientes¹¹⁴, se debe realizar un estudio genético, determinando la mutación de la α -Gal A. En cualquier caso, esta determinación genética también es aconsejable en varones.

En caso de alta sospecha clínica con actividad enzimática normal o sin encontrarse mutación, podría ser de utilidad el hallazgo de valores elevados de globotriaosilceramida (Gb3) o globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) en plasma u orina o bien depósitos en algún órgano diana (por ejemplo, en una biopsia renal o en una biopsia de piel). Ambas moléculas, tanto la Gb3, como especialmente la liso-Gb3 han sido estudiadas como posibles biomarcadores en la EF³⁶⁻³⁹, si bien su utilidad sigue siendo controvertida^{115,116}. Niveles más elevados de liso-Gb3 se aprecian en la forma clásica de la enfermedad frente a formas no clásicas¹¹⁷.

Habitualmente el estudio de la persona sospechosa de padecer la EF se puede realizar con tan solo recoger una muestra mediante la técnica de gota de sangre seca (ver Anexo 1) y remitirla a un laboratorio especializado. Por supuesto, siempre será necesario el haber recibido el consentimiento del paciente por escrito.

Por otra parte, el asesoramiento genético es esencial después del diagnóstico. Es muy importante informar sobre las posibilidades de herencia de la enfermedad en los descendientes, así como identificar a aquellos familiares que también son portadores del gen mutado.

1.8. TRATAMIENTO.

Antes de la existencia del tratamiento sustitutivo enzimático (TSE), la terapia de la EF se basaba fundamentalmente en cuidados sintomáticos y medidas como la analgesia, la profilaxis de los accidentes cerebrovasculares, y el manejo habitual para las cardiopatías y la insuficiencia renal, incluyendo la diálisis o el trasplante renal en caso indicado.

Fue en el año 2001 cuando se aprobó en Europa el uso del TSE, mediante la administración de agalsidasa alfa¹¹⁸ o agalsidasa beta¹¹⁹, con el objetivo de retrasar o detener la progresión de la enfermedad en los órganos^{120,121}.

El tratamiento de la EF comprende pues tratamiento sintomático y tratamiento de sustitución enzimática (TSE).

1.8.1. Tratamiento sintomático.

Según las manifestaciones clínicas de cada paciente podrá ser necesario el uso de diversas medidas terapéuticas específicas según el órgano afectado (por ejemplo: AINEs u opiáceos para las crisis de dolor, terapia con láser de argón para los angioqueratomas, IECA o ARA-II como nefroprotectores, diálisis o trasplante en caso de fracaso renal...).

1.8.2. Tratamiento de sustitución enzimática.

Existen dos enzimas recombinantes disponibles: agalsidasa alfa (Replagal®, Shire; producida en una línea celular humana): dosis de 0,2mg/kg de peso, vía intravenosa, durante un tiempo de administración de 40 minutos, cada 2 semanas; agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme; producida en células de ovario de hámster chino): dosis de 1mg/kg de peso, vía intravenosa, a una velocidad de administración de 15mg/hora (inicial), cada 2 semanas. No se ha establecido superioridad de una molécula sobre la otra¹²².

Ambos fármacos han demostrado una mejoría clínica con la reducción del dolor neuropático, mejoría de la calidad de vida, mejoría de la función renal y un descenso de los niveles de Gb3 en plasma, orina y tejidos^{123,124}. Han demostrado mejoría de la

audición¹²⁵, de la sensibilidad⁴³, de la sudoración¹²⁶, de la afectación gastrointestinal¹²⁷ y de la perfusión cerebral¹²⁸. Además se consigue una reducción de la progresión, y en algunos casos mejoría, de la función renal¹²⁹. A nivel cardíaco han demostrado mejorar la conducción eléctrica¹²⁴ y en la mayoría de estudios reducir la masa ventricular¹³⁰⁻¹³², si bien, en otros, el TSE no la parece reducir^{133,134}.

Dado que su objetivo es prevenir, estabilizar o revertir la progresión de la enfermedad, se plantea que cuanto más precozmente sea su inicio más eficaz será, por lo que se recomienda indicarlo tan pronto como aparezcan los primeros síntomas y signos¹³⁵, y evitar así daños irreversibles.

1.9. REGISTROS.

Se han creado registros internacionales en los que se recogen datos de pacientes con EF, destacando los registros observaciones longitudinales Fabry Outcome Survey⁶⁹ (FOS) y Fabry Registry⁸⁴.

El Fabry Outcome Survey (<https://www.fabryos.com>), creado en 2001, bajo el patrocinio de la empresa Shire, incluye a pacientes que reciben tratamiento con agalsidasa alfa o que son potenciales candidatos a recibirlo. Por su parte, el Fabry Registry (<https://www.registrynxt.com>), también iniciado en 2001, bajo el patrocinio de la empresa Genzyme, incluye a pacientes con EF independientemente de si están recibiendo tratamiento sustitutivo o no y de si están recibiendo agalsidasa alfa o beta.

Estos registros han permitido aportar información muy valiosa sobre la enfermedad y su historia natural, así como sobre la respuesta al tratamiento.



2. JUSTIFICACIÓN.



2. JUSTIFICACIÓN.

La enfermedad de Fabry (EF) forma parte del grupo de enfermedades raras, también llamadas minoritarias o huérfanas, que son aquellas que tienen una prevalencia menor de 5 por cada 10000 habitantes^{14,15}.

Así pues, dada su escasa prevalencia y conocimiento, y al presentarse con síntomas y signos que con gran frecuencia conducen a un diagnóstico erróneo, a menudo se produce un retraso en su correcto diagnóstico y en el inicio de su tratamiento.

Al tratarse de una enfermedad con afectación multisistémica se requiere de la implicación de distintas especialidades (Medicina Familiar, Medicina Interna, Pediatría, Cardiología, Dermatología, Digestivo, Genética Clínica, Nefrología, Neurología, Oftalmología, Otorrinolaringología...), realizándose pruebas diagnósticas y procedimientos de diversa índole, lo que conlleva una amplia utilización de recursos sanitarios. Además, el elevado coste de su tratamiento le confiere, si aún cabe, mayor importancia para ampliar su conocimiento y realizar una adecuada caracterización.

En mi práctica clínica dentro de la especialidad de Cardiología he tenido un amplio contacto con pacientes con miocardiopatía hipertrófica, que es una enfermedad del miocardio consistente en hipertrofia del mismo en ausencia de una causa secundaria que la justifique (más allá de la existencia de una mutación). En un estudio de cribado de EF sobre este tipo de población, en el que pude participar, se describía una prevalencia de EF de aproximadamente un 1%¹⁹.

Ya desde mi actividad como cardiólogo en el Departamento de Salud de Elda desde el año 2007 he tenido la oportunidad de atender a pacientes con diagnóstico de EF.

Durante los últimos años resulta llamativa, en un principio de forma subjetiva, y posteriormente de forma más objetiva, la elevada prevalencia de casos de EF en el Departamento de Salud de Elda para lo que cabría esperar dada la población a la que da cobertura.

Asimismo, llama la atención, y es preciso destacar de forma importante, como los pacientes diagnosticados de EF en el Departamento de Salud de Elda presentan en todos los casos la misma mutación del GLA como causa de la enfermedad, lo que le confiere homogeneidad genotípica.

Se considera necesario de esta forma el estudio de esta población de enfermos de Fabry, con una mutación determinada, y que se detecta con una prevalencia de casos elevada para lo que se esperaría.

Así pues, en base al fundamento de que la investigación sirve para mejorar el conocimiento sobre las enfermedades y nos permite mejorar la práctica clínica, y siendo esto aún más relevante en aquellas enfermedades de escasa prevalencia o consideradas raras, en las que nuestro conocimiento se encuentra más limitado debido a la escasez de información disponible, he considerado realizar el presente estudio.





3. HIPÓTESIS.



3. HIPÓTESIS.

En función de mi experiencia profesional en el Departamento de Salud de Elda, y tras el contacto con pacientes afectos de la enfermedad de Fabry por una mutación poco conocida, planteo el siguiente contraste de hipótesis:

H_0 (hipótesis nula): En los pacientes con la enfermedad de Fabry causada por la mutación S238N atendidos en el Departamento de Salud de Elda no predomina la afectación cardíaca y renal sobre el resto de manifestaciones.

H_1 (hipótesis alternativa): En los pacientes con la enfermedad de Fabry causada por la mutación S238N atendidos en el Departamento de Salud de Elda predomina la afectación cardíaca y renal sobre el resto de manifestaciones.







4. OBJETIVOS.



4. OBJETIVOS.

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

Cuantificar las características de la afectación cardíaca y renal de la enfermedad de Fabry (EF) causada por la mutación S238N del gen GLA en los pacientes atendidos en el Departamento de Salud de Elda.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Cuantificar indicadores epidemiológicos de los casos conocidos de EF en el Departamento de Salud de Elda.

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con EF en el Departamento de Salud de Elda.

Describir factores relacionados con el diagnóstico de la EF.

Conocer la determinación de la actividad enzimática de alfa-galactosidasa A.

Describir otras características clínicas, distintas a las cardíacas o renales, de los pacientes con EF en el Departamento de Salud de Elda.

Determinar las escalas de severidad de afectación para la enfermedad en los pacientes con EF en el Departamento de Salud de Elda.

Determinar las exploraciones complementarias que se han realizado a los pacientes con EF en el Departamento de Salud de Elda.

Describir el uso de marcadores analíticos en los pacientes con EF en el Departamento de Salud de Elda.

Conocer el perfil de los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo enzimático.

Describir la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia en los pacientes con EF en el Departamento de Salud de Elda.

Valorar posibles diferencias en cuanto al sexo en pacientes con enfermedad de Fabry en el Departamento de Salud de Elda.

Estudiar las variables en función de determinadas características clínicas por subgrupos.

Valorar los hallazgos en comparación con la información disponible sobre la enfermedad.





5. MATERIAL Y MÉTODOS.



5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados como enfermedad de Fabry (EF) entre los años 2006 (año en el que se diagnostica el primer paciente con EF en el Departamento de Salud de Elda) hasta mayo de 2017.

5.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

El Departamento de Salud de Elda se encuentra localizado en la provincia de Alicante, al sur de la Comunidad Valenciana. Su capital y centro administrativo es el municipio de Elda.

El Departamento está constituido por los municipios de Villena, Biar, Cañada, Campo de Mirra, Beneixama, Sax, Salinas, Pinoso, La Algueña, Monóvar, Petrer, Elda, Novelda y La Romana. Su extensión es de 1210,8 Km². Linda al norte con la provincia de Valencia, al este con el Departamento de Salud de Alcoy y el Departamento de Salud de Alicante, al sur con el Departamento de Salud de Elche-Vinalopó y la Comunidad Autónoma de Murcia, y al oeste con la provincia de Albacete¹³⁶ (figura 3).

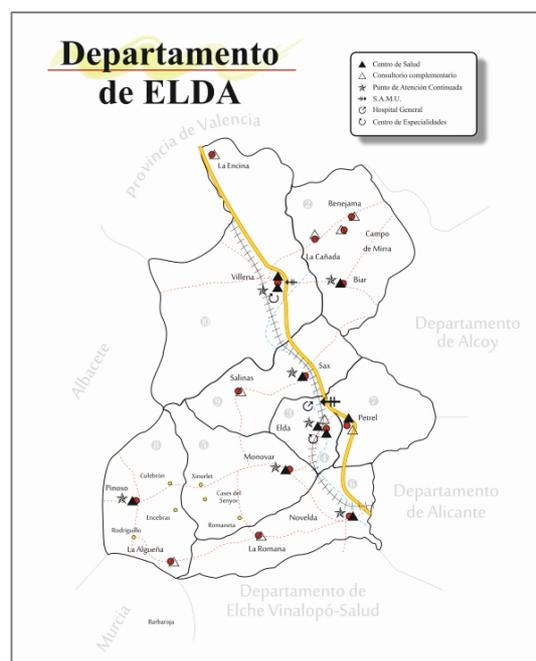


Figura 3. Distribución geográfica del Departamento de Salud de Elda.

La pirámide poblacional del Departamento de Salud de Elda presenta una estructura superponible a la del conjunto de la Comunidad Valenciana. Su morfología se caracteriza por una base estrecha que se amplía en la zona media para luego volver a reducirse. Conforme a los datos de la última Memoria Anual disponible¹³⁶, en el Departamento de Salud de Elda se presta atención a una población de 190631 habitantes (figura 4).

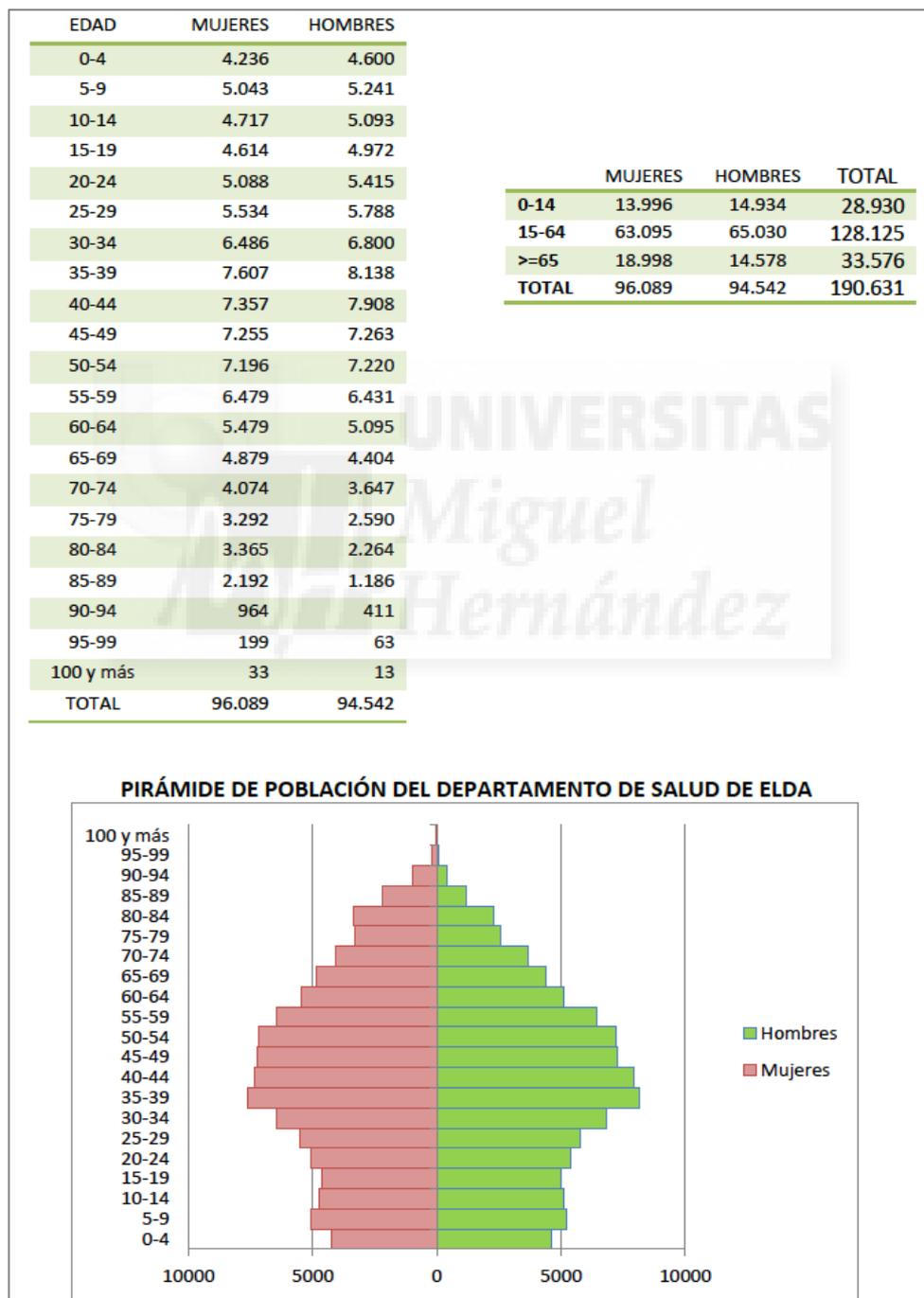


Figura 4. Población atendida en el Departamento de Salud de Elda.

5.3. POBLACIÓN A ESTUDIO.

Se incluyen todos los pacientes diagnosticados de EF atendidos en el área del Departamento de Salud de Elda por las Secciones de Cardiología y/o Nefrología. Como en otras enfermedades raras, se considera que puede existir un infradiagnóstico.

5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Se han utilizado como criterios de inclusión:

- Diagnóstico de enfermedad de Fabry.
- Residir en alguna localidad perteneciente al Departamento de Salud de Elda.

5.5. VARIABLES.

Todas las variables han sido extraídas de las historias clínicas en las que figura el diagnóstico de EF.

5.5.1. Variable principal.

-Paciente con enfermedad de Fabry (EF): Paciente con diagnóstico de EF recogido en la historia clínica, y que ha sido confirmado mediante determinación genética de la mutación del gen GLA. En el caso de la población a estudio: la mutación S238N del gen GLA.

5.5.2. Variables sociodemográficas.

- Sexo:* Variable que determina el sexo del paciente: varón/mujer.
- Edad:* Calculada en función de la fecha de nacimiento del paciente. Expresada en años.
- Peso:* Último peso del paciente disponible, y cuando es preciso, peso durante el periodo evolutivo. Expresado en kg.
- Talla:* Última talla del paciente disponible, y cuando es preciso, talla durante el periodo evolutivo. Expresado en cm.

-*IMC (índice de masa corporal)*: Calculado en función de los datos del peso y de la talla. Expresado en kg/m^2 .

-*Área de superficie corporal*: Calculada mediante la fórmula de Dubois & Dubois¹³⁷. Expresada en m^2 .

-*Ciudad*: Localidad de residencia dentro del Departamento de Salud de Elda.

5.5.3. Variables relacionadas con el diagnóstico de la EF.

-*Año de diagnóstico*: Año en el que se realiza el diagnóstico de la EF.

-*Edad al diagnóstico*: Edad en años en la que se realiza el diagnóstico de la EF.

-*Actividad enzimática*: Determinación de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A respecto a valores de control. Expresada en porcentaje. A partir de este porcentaje se han clasificado los pacientes en dos grupos: $<30\%$ y $>30\%$ de actividad respecto al control.

-*Mutación*: Mutación del gen GLA determinada mediante estudio genético.

-*Diagnóstico por cribado familiar*: Diagnóstico de la EF como consecuencia de un estudio de cribado familiar (Sí/No).

5.5.4. Variables relacionadas con la afectación cardíaca.

-*Hipertrofia ventricular por grosor en ecocardiograma*: Presencia de grosor parietal medido en ecocardiograma $\geq 12\text{mm}$ (Sí/No).

-*Grosor máximo en ecocardiograma*: Grosor parietal máximo medido en ecocardiograma. Expresado en mm.

-*Masa ventricular*: Calculada según la fórmula de Devereux et al.¹³⁸ Expresada en gramos.

-*IMV (índice de masa ventricular)*: Calculado como la fracción entre la masa ventricular y el área de superficie corporal. Expresada en g/m^2 .

-*Hipertrofia ventricular por IMV*: Presencia de IMV superior a $95 \text{g}/\text{m}^2$ en mujeres y a $115 \text{g}/\text{m}^2$ en varones¹³⁹ (Sí/No).

-*Patrón de hipertrofia ventricular izquierda*: Concéntrica; Asimétrica (relación septo/pared posterior >1:1,3); Apical.

-*Fracción de eyección de ventrículo izquierdo*: Disminuida si <50%¹⁴⁰ (Sí/No).

-*Gradiente en tracto de salida del ventrículo izquierdo*: Obstructivo si >30mmHg¹⁴¹ (Sí/No).

-*Año de diagnóstico de cardiopatía*.

-*Edad al diagnóstico de cardiopatía*.

-*Diagnóstico de cardiopatía como consecuencia de cribado*: La cardiopatía se diagnostica como consecuencia de realizar cribado familiar de EF o como consecuencia de su seguimiento (Sí/No).

-*Ritmo en electrocardiograma*: Ritmo sinusal; fibrilación auricular; flutter auricular; estimulación por marcapasos; otro.

-*P-R en electrocardiograma*: Intervalo P-R medido en electrocardiograma. Expresado en ms. Se considera normal si la duración es de 120 a 200ms, largo si es >200ms, y corto si es <120ms.

-*Alteración de la conducción intraventricular*: Presencia de bloqueo de rama del haz de His en el electrocardiograma (Sí/No).

-*Tipo de bloqueo de la conducción intraventricular*: BIRDHH; BCRDHH; BCRIHH; HBAI; HBPI; BCRDHH+HBAI; BCRDHH+HBPI.

-*Hipertrofia ventricular o alteración de la repolarización en electrocardiograma*: Criterios positivos para hipertrofia ventricular, o presencia de repolarización alterada, conforme a lo recogido en la historia clínica (Sí/No).

-*Arritmia*: Descripción durante la evolución clínica de fibrilación auricular; flutter auricular; taquicardia supraventricular; taquicardia ventricular; bloqueo aurículo-ventricular de alto grado; otras.

-*Holter ECG*: Prueba Holter de electrocardiograma de 24 horas. Se valora su resultado (arritmia descrita) y su realización (Sí/No).

-*Ergometría*: Prueba de esfuerzo mediante tapiz rodante en cinta sin fin. Se valora respuesta clínica, electrocardiográfica, tensional, y presencia de arritmias. Se valora también su realización (Sí/No).

-*Eco-Dobutamina*: Ecografía de estrés farmacológico mediante infusión de dobutamina. Se valora su resultado (presencia de isquemia) y su realización (Sí/No).

-*SPECT*: Tomografía computarizada por emisión de fotón único. Estudio de perfusión miocárdica mediante medicina nuclear. Se valora su resultado (presencia de isquemia) y su realización (Sí/No).

-*Coronariografía*: Cateterismo cardíaco con visualización del árbol coronario mediante el uso de contraste. Se valora su resultado (presencia de lesiones coronarias) y su realización (Sí/No).

-*RMN cardíaca*: Resonancia magnética cardíaca con determinación del grosor máximo (expresado en mm) y valoración de fibrosis mediante la presencia de realce tardío con gadolinio (Sí/No).

-*Tilt test*: Test de mesa basculante. Se valora su resultado (reproducción de síncope) y su realización (Sí/No).

-*EEF*: Estudio electrofisiológico. Se valora su resultado (inducción de arritmias) y su realización (Sí/No).

-*Marcapasos*: Portador de marcapasos (Sí/No).

-*DAI*: Portador de desfibrilador automático implantable (Sí/No).

-*Disnea*: según clasificación NYHA¹⁴², y conforme a lo descrito en la historia clínica.

-*Dolor torácico*: dolor torácico que motiva consulta médica, conforme a lo descrito en la historia clínica (Sí/No).

-*Síncope*: conforme a lo descrito en la historia clínica (Sí/No).

-*Palpitaciones*: conforme a lo descrito en la historia clínica (Sí/No).

5.5.5. Variables relacionadas con la afectación renal.

-*Enfermedad renal crónica (ERC)*: Presencia durante al menos tres meses de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m² o existencia de lesión renal¹⁴³ (Sí/No).

-*Estadio de ERC*:

Tabla 1. Estadios de ERC. En pacientes con trasplante renal se utilizan los estadios 1T, 2T, 3T, 4T y 5T. FG: Filtrado glomerular.

Estadio ERC	FG (ml/min/1,73m ²)	Descripción
1	≥90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal y ligero descenso del FG
3A	45-59	Descenso ligero-moderado del FG
3B	30-44	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave de FG
5	<15	Prediálisis
5D	Diálisis	Diálisis

-*Insuficiencia renal crónica (IRC)*. Estadio de enfermedad renal crónica 3A o superior (Sí/No).

-*Creatinina*: Determinada en la última analítica disponible y cuando es preciso, durante el periodo evolutivo. Expresada en mg/dl.

-*FGe por CKD-EPI*: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKD-EPI. Expresado en ml/min/1,73m².

-*FGe por MDRD*: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD. Expresado en ml/min/1,73m².

-*Diálisis* (Sí/No).

-*Trasplante renal* (Sí/No).

-*A/Cr*: Índice Albuminuria/Creatinuria. Expresado en mg/g.

-*Proteinuria*: Presencia de A/Cr >300 mg/g en al menos dos determinaciones (Sí/No).

-*Microalbuminuria*: Presencia de al menos dos determinaciones en rango patológico (>1,9 mg/dl, o índice A/Cr 30-300 mg/g) (Sí/No).

-*Edad primera proteinuria*: Edad en la que se detecta la primera proteinuria.

-*Biopsia renal* (Sí/No).

-*Quistes renales*: Hallazgo de quistes renales en ecografía abdominal (Sí/No).

5.5.6. Variables relacionadas con la afectación de otros órganos.

-*Ocular*: Valoración por Oftalmología (Sí/No). Signos compatibles con afectación por EF. Córnea Verticillata; tortuosidad vascular retiniana; catarata subcapsular; otro.

-*ORL*: Valoración por Otorrinolaringología (Sí/No). Signos compatibles con afectación por EF. Hipoacusia; acúfenos; vértigo; otro.

-*Dermatológica*: Presencia de angioqueratomas (Sí/No).

-*Neurológica*: Afectación de sistema nervioso central; ictus, isquemia transitoria, cefaleas; otro (Sí/No).

-*TAC cerebral*: Tomografía axial computarizada para el estudio del SNC. Se valora su resultado y su realización (Sí/No).

-*RMN cerebral*: Resonancia magnética nuclear para el estudio del SNC. Se valora su resultado y su realización (Sí/No).

-*Gastrointestinal*: Trastorno del ritmo intestinal o dolor (Sí/No).

-*Dolor*: Acroparestesias en miembros; crisis de dolor (Sí/No).

-*Sudoración*: Anhidrosis o hipohidrosis; intolerancia al calor y al ejercicio físico (Sí/No).

5.5.7. Variables relacionadas con escalas de severidad de afectación.

-*MSSI*: Índice de severidad Mainz Severity Score Index⁶⁸. (Anexo 5).

-*FOS-MSSI*: Índice de severidad Mainz Severity Score Index adaptado al Fabry Outcome Survey⁶⁹. (Anexo 5).

5.5.8. Variables relacionadas con marcadores analíticos.

-*NT-proBNP*: Determinación de NT-proBNP en plasma (Sí/No). Elevado (Sí/No).

-*Liso-Gb3*: Determinación de liso-Gb3 en plasma (Sí/No). Expresado en ng/ml.

5.5.9. Variables relacionadas con el tratamiento de sustitución enzimática (TSE).

-*TSE*: Estar en tratamiento con terapia de sustitución enzimática (Sí/No).

-*Fecha de inicio del TSE*: Fecha en la que se administra la primera dosis de enzima recombinante como tratamiento de sustitución enzimática.

-*Edad al inicio del TSE*: Edad en años a la que se inicia el tratamiento de sustitución enzimática.

-*Días con TSE*: Periodo de días transcurrido desde la primera dosis de enzima recombinante recibida.

-*IMV pre-inicio TSE*: Último IMV disponible antes del inicio del tratamiento de sustitución enzimática. Expresado en g/m^2 .

-*IMV con TSE*: Último IMV disponible bajo tratamiento de sustitución enzimática. Expresado en g/m^2 .

-*FGe pre-inicio TSE*: Último filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI antes de inicio del tratamiento de sustitución enzimática. Expresado en $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

-*FGe con TSE*: Último filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI disponible bajo tratamiento de sustitución enzimática. Expresado en $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

-*Respuesta del IMV a TSE*: Efecto del tratamiento de sustitución enzimática sobre el IMV. Incremento/ reducción/ neutro.

-*Respuesta del FGe a TSE*: Efecto del tratamiento de sustitución enzimática sobre el filtrado glomerular estimado, calculado por CKD-EPI. Incremento/ reducción/ neutro.

5.5.10. Variables relacionadas con factores de riesgo cardiovascular.

-*Hipertensión arterial*. Diagnóstico recogido en la historia clínica conforme a las guías de práctica clínica.

-*Diabetes mellitus*. Diagnóstico recogido en la historia clínica conforme a las guías de práctica clínica.

-*Dislipemia*. Diagnóstico recogido en la historia clínica conforme a las guías de práctica clínica.

-*IECA/ARA-II*: Tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II (Sí/No).

5.6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Dado que la enfermedad analizada, la enfermedad de Fabry, es una enfermedad rara con una baja prevalencia, no se calculó el tamaño muestral previo, decidiéndose incluir a todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Por tanto, se trata de un estudio de base poblacional al estudiar todos los pacientes conocidos en el Departamento de Salud de Elda.

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se describieron las variables empleando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se utilizaron medias con desviación estándar (DE) o medianas con rango intercuartílico (RIC), según fuera apropiado. La normalidad de la distribución de las variables se valoró con el test de Shapiro-Wilk. La comparación de dos variables cuantitativas continuas se realizó mediante la prueba t de Student para medias independientes. El supuesto de homogeneidad de varianzas se comprobó con la prueba de Levene. En el caso de que las variables no tuvieran una distribución normal se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, y en caso de no cumplirse sus criterios de aplicabilidad, la prueba exacta de Fisher. En el caso de variables con datos ausentes o desconocidos en alguno de sus registros se procedió al análisis con todos los datos disponibles. Las estimaciones se consideraron estadísticamente significativas para el valor bilateral del riesgo alfa $<0,05$ (error tipo 1 del 5%). En cualquier caso, es necesario señalar que los análisis de comparación por subgrupos se han realizado exclusivamente con fines descriptivos y con un valor estadístico únicamente orientativo, al tratarse de una muestra pequeña de

casos de una enfermedad rara, lo que determina una potencia no óptima y un aumento del riesgo de cometer error tipo 2 o beta cuando se acepta la hipótesis nula.

El procesado de los datos y los cálculos estadísticos se han realizado con el programa informático IBM® SPSS® Statistics versión 23.0.0.2 y con Microsoft® Excel versión 15.34.

Los resultados se presentan en figuras como gráficos circulares, gráficos de barras apiladas, diagramas de cajas (con mediana, percentiles 25 y 75, valor más grande y más pequeño que no llega a ser atípico, y si es preciso, casos atípicos), y en tablas.

5.8. CUESTIONES ÉTICAS.

La obtención y manejo de los datos necesarios para el estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a los estudios observacionales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de datos de Carácter Personal y Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha Ley). El acceso a los datos de la historia clínica se ha realizado de la forma más confidencial posible, siendo la información clínica obtenida anonimizada mediante la asignación de un código numérico no filiable posteriormente.

El estudio no ha supuesto modificar la atención ni el cuidado habitual de los pacientes. No se han realizado nuevas revisiones clínicas ni exploraciones complementarias, y no se ha interferido en ningún momento con el manejo de los mismos.





6. RESULTADOS.



6. RESULTADOS.

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

Un total de 42 personas en el Departamento de Salud de Elda están diagnosticadas de enfermedad de Fabry (EF). De ellas, 19 son varones (45,2%) y 23 son mujeres (54,8%). (Figura 5.)

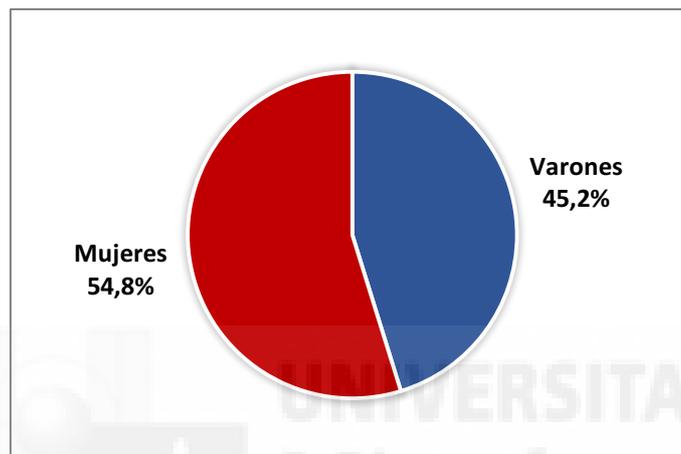


Figura 5. Distribución de la EF según sexo en el Departamento de Salud de Elda.

La edad media de la cohorte total es de 47,3 años (DE 21,2; mediana 52,5 años; RIC 38,0), siendo de 51,9 años (DE 17,4; mediana 56,0 años; RIC 24,0) en el caso de los varones y de 43,4 años (DE 23,5; mediana 47,0 años; RIC 44,0), en el caso de las mujeres. (Figura 6.)

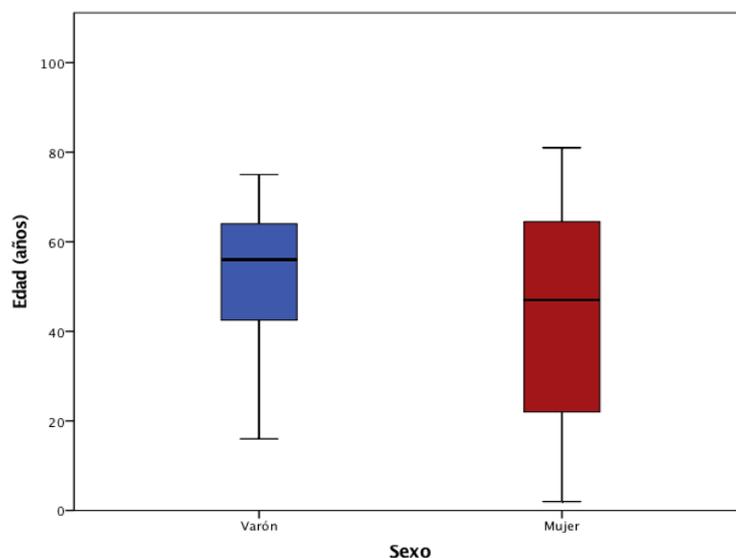


Figura 6. Edad de la población según sexo.

El 66,7% (n=28) de los pacientes presenta una edad igual o superior a 40 años, conforme se aprecia en la figura 7.

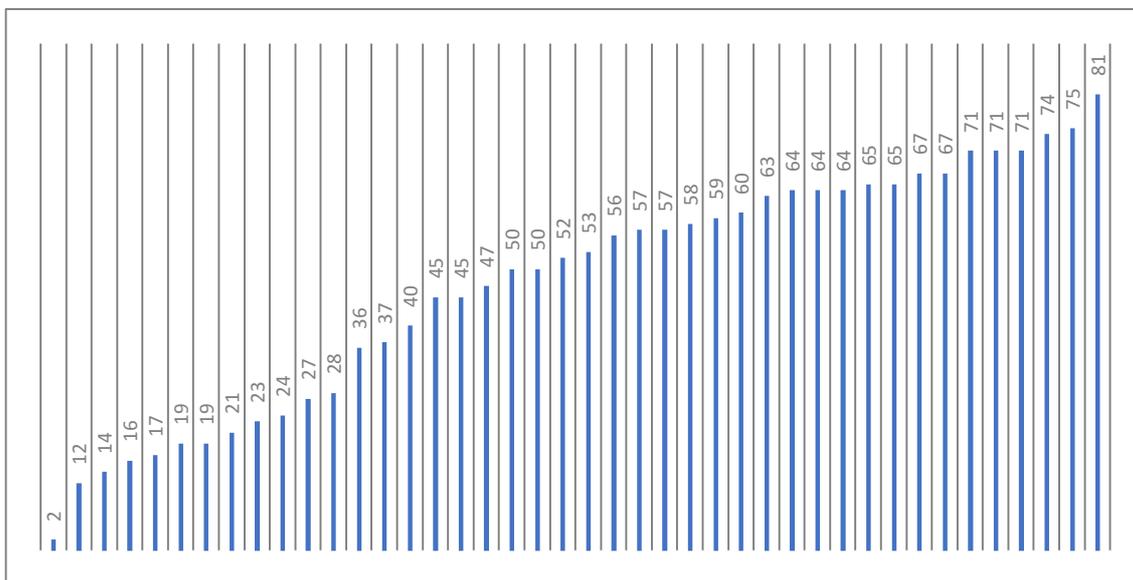


Figura 7. Edad por individuo de la cohorte.

En relación a los parámetros antropométricos hay que señalar que el IMC presenta un valor medio para el total de la cohorte de 26,3 kg/m² (DE 5,4), siendo de 28,2 kg/m² (DE 5,0) en los varones, y de 24,6 kg/m² (DE 5,3) en las mujeres.

6.2. PREVALENCIA DE LOS CASOS CONOCIDOS DE ENFERMEDAD DE FABRY EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELDA.

La prevalencia de casos conocidos de EF en el Departamento de Salud de Elda es de 42 casos para una población de 190631 personas¹⁴⁴, lo que equivale a 2,2 casos por cada 10000 personas. Al distribuir los pacientes según su municipio de residencia se observa como en la localidad de Petrer, donde la prevalencia de la enfermedad es mayor, se alcanzan los 9,6 casos por cada 10000 habitantes, conforme se aprecia en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según la localidad de residencia. *p<0,05

Población	Número de casos	Población total	Casos por 10000 habitantes	Intervalo de confianza al 95%
Elda	2 (4,8%)	52745	0,4	0-0,9
Petrer	33 (78,6%)	34533	9,6	6,3-12,7*
Novelda	4 (9,5%)	26054	1,5	0,01-3,0
Monóvar	3 (7,1%)	12272	2,4	0-5,1
Total Departamento	42 (100,0%)	190631	2,2	1,5-2,9

Cuando se calculan los intervalos de confianza por población se observa que el intervalo de confianza obtenido en Petrer es mayor de forma significativa respecto al de las poblaciones de Elda, Novelda y Monóvar.

6.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO.

A todos los pacientes se les realizó un estudio genético, tras haber sido informados de las características del mismo, y habiendo dado su consentimiento.

En el estudio genético para el gen GLA se detectó en todos ellos la presencia de la mutación S238N (código de aminoácido: p.Ser238Asn; código de nucleótido: c.713G>A), localizada en el exón 5. Esta mutación determina la sustitución de la Serina en posición 238 por una Asparagina, por lo que se trata de una mutación “missense”. No se describe ninguna otra mutación en ninguno de los pacientes diagnosticados de EF.



6.4. RESULTADOS DE LAS VARIABLES.

6.4.1. Edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad de Fabry.

La edad media en el momento del diagnóstico de la EF para el conjunto de la población analizada es de 42,6 años (DE 20,4; mediana 51,0; RIC 38,5). En el caso de los varones la edad media al diagnóstico es de 47,6 años (DE 17,6; mediana 52,0; RIC 25,0) y en las mujeres 38,5 años (DE 22,0; mediana 41,0; RIC 44,0). Estos valores se aprecian en la figura 8.

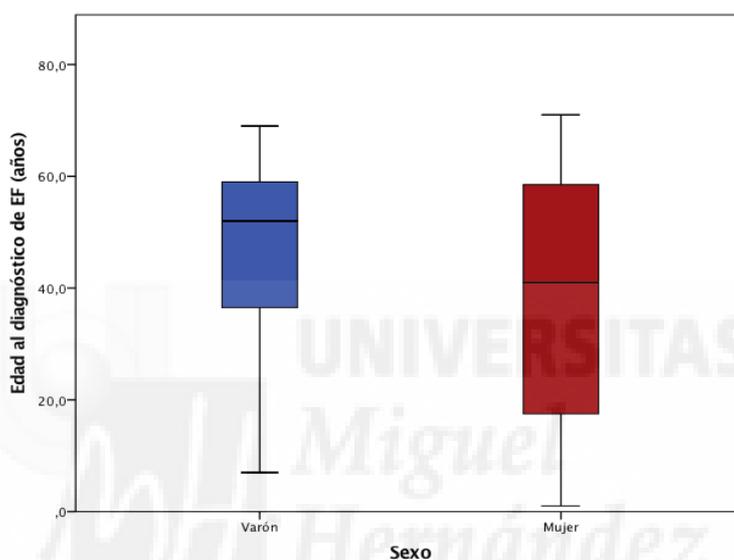


Figura 8. Edad en el momento del diagnóstico de la EF según el sexo.

6.4.2. Antecedentes familiares y diagnóstico de la EF.

Teniendo en cuenta el factor de que el diagnóstico de la EF se haya realizado como consecuencia del estudio familiar, se observa que en 34 casos dicho diagnóstico se ha realizado a partir de un cribado familiar (81,0%), mientras que únicamente en 8 casos (19,0%) se realiza por estudio a partir de manifestaciones clínicas. Hay que destacar que todas las mujeres fueron diagnosticadas como consecuencia de un estudio familiar.

Cuando el diagnóstico se realiza por estudio a partir de síntomas y signos clínicos (n=8, todos varones) la edad media al diagnóstico es de 53,1 años (DE 9,4; mediana 54,0; RIC 5,7), mientras que en aquellos en los que se diagnostica la enfermedad tras un cribado familiar (n=34) la edad media es de 40,1 años (DE 21,6; mediana 42,0; RIC 43,2). (Figura 9.)

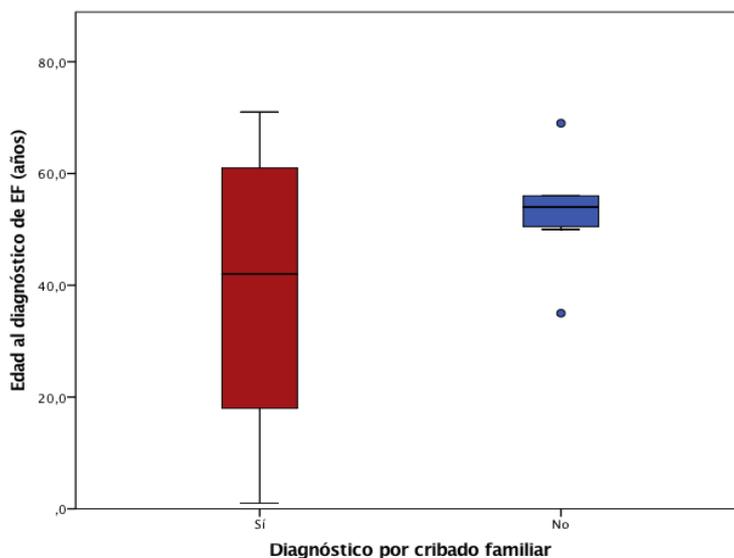


Figura 9. Edad al diagnóstico de la EF en función de si el diagnóstico es secundario a cribado familiar.

Hay que destacar de nuevo que todos los pacientes cuyo diagnóstico se ha realizado a partir de síntomas y signos clínicos, y no por cribado familiar, son varones, y que por lo tanto, la barra azul de la figura anterior corresponde en todos los casos a varones. La edad al diagnóstico mediante cribado familiar según sexo está expresada en la siguiente figura.

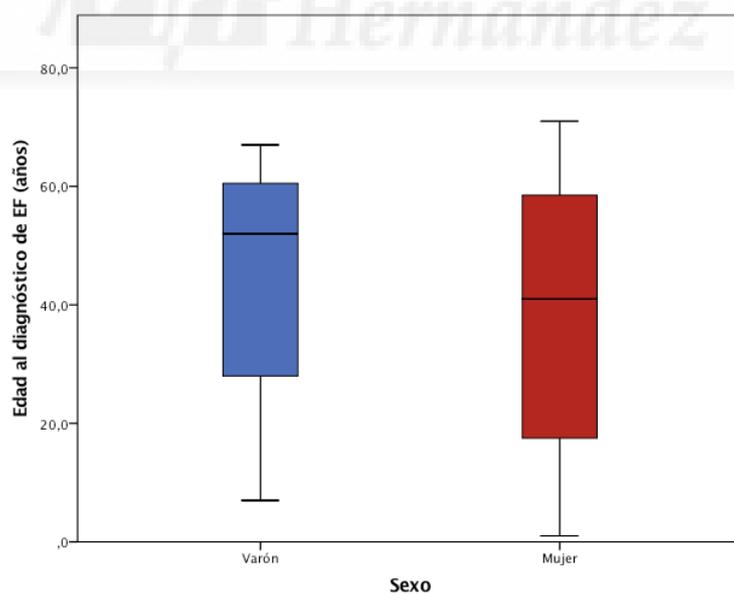


Figura 10. Edad al diagnóstico de la EF en pacientes diagnosticados por cribado familiar en función del sexo.

Las circunstancias en las que se llega al diagnóstico de EF en los ocho pacientes en los que se alcanza el mismo al margen de un cribado familiar, todos varones, se explican a continuación. El primer caso de la población diagnosticado, de 35 años, tuvo lugar tras la realización de una biopsia renal indicada tras un fracaso renal progresivo, y con la presencia de hipertrofia ventricular en ecocardiograma. En dos casos, de 69 y 56 años, se realiza el estudio ante la sospecha, pues presentaban el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia renal. En otros dos casos se realiza en el contexto de un diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, en uno, de 52 años, tras realizar un estudio genético que inicialmente va dirigido al estudio de mutaciones relacionadas con la miocardiopatía hipertrófica, y en el otro, de 56 años, como cribado de EF dentro de la población con miocardiopatía hipertrófica. En un caso de 56 años se realiza dentro del estudio de insuficiencia renal crónica. En otro de 51 años se realiza tras un ingreso por dolor torácico sin lesiones significativas en coronariografía y la presencia de hipertrofia ventricular de causa desconocida. En el último caso, de 50 años, el diagnóstico se produce como consecuencia de un cribado de EF en pacientes sometidos a diálisis.

En el subgrupo de pacientes cuyo diagnóstico de EF se llega a través de un estudio habitual (no mediante cribado familiar) destaca que la edad media de diagnóstico de cardiopatía es de 48,5 años (DE 8,4; mediana 50,5; RIC 14,7) y la edad media de la primera proteinuria detectada es de 48,6 años (DE 13,3; mediana 50,0; RIC 14,0).

6.4.3. Actividad enzimática.

La actividad enzimática de la alfa-galactosidasa A (α -Gal A) fue determinada en 37 de los 42 pacientes (88,1%). Dicha actividad fue determinada en plasma, en leucocitos, o en ambos.

Se encontró que la actividad de la enzima se encontraba por debajo del 30% del valor de la normalidad en 23 de los pacientes (54,8% de la población total), mientras que estaba por encima del 30% en 14 (33,3% de la población total). (Figura 11.)

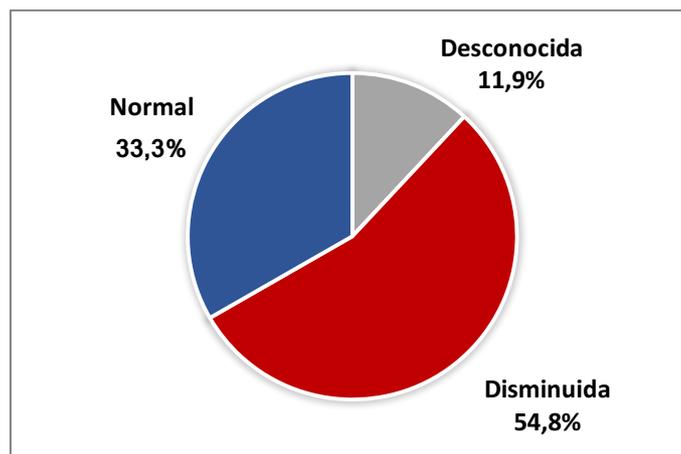


Figura 11. Porcentaje de pacientes con actividad enzimática disminuida <30%.

La actividad enzimática de la α -Gal A se encontró disminuida en todos los pacientes varones, en ningún caso con actividad enzimática por encima de un 16% respecto al control, ya fuera en leucocitos o en plasma, y la mayoría con porcentajes de actividad por debajo del 5%. Únicamente en tres casos el nivel de actividad fue indetectable para el laboratorio, existiendo en la mayoría de los varones una mínima actividad detectable.

Por otra parte, en las mujeres tan sólo se encuentra actividad enzimática disminuida por debajo del 30% en cuatro de ellas (lo que supone un 21,8% de las mujeres con actividad estudiada), siendo el porcentaje más bajo de actividad encontrado respecto al control de un 12,6%. Señalar que existe un 21,7% de mujeres en las que se desconoce la actividad enzimática, y en las que se indica directamente la realización de un estudio genético para detectar la mutación.

El porcentaje de pacientes con actividad enzimática por debajo del 30% de la normalidad en función del sexo se muestra en la figura 12.

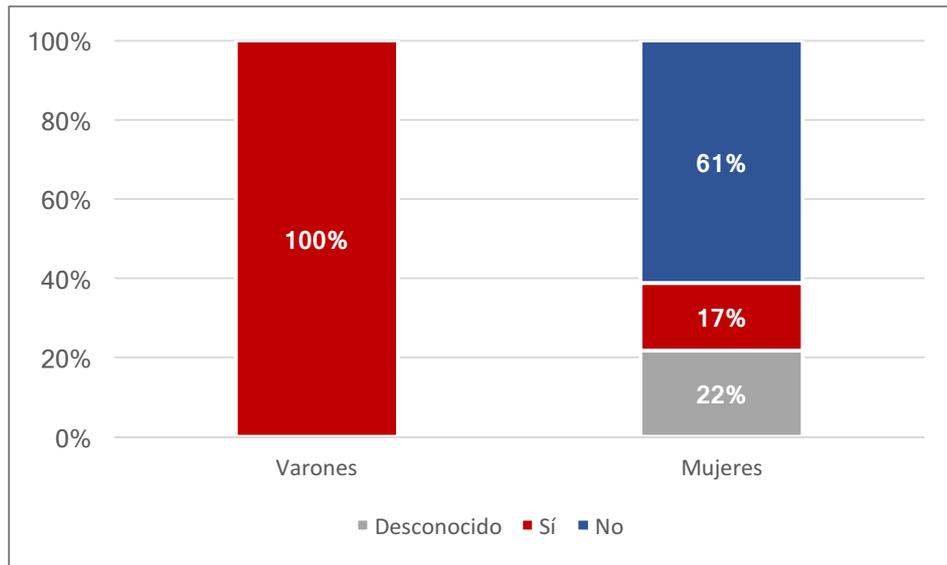


Figura 12. Porcentaje de pacientes con actividad enzimática disminuida <30% en función del sexo.

6.4.4. Manifestaciones clínicas.

En la figura siguiente se señala el porcentaje de pacientes afectados en función del órgano, encontrándose que la mayor afectación es la cardíaca, seguida de la afectación renal.

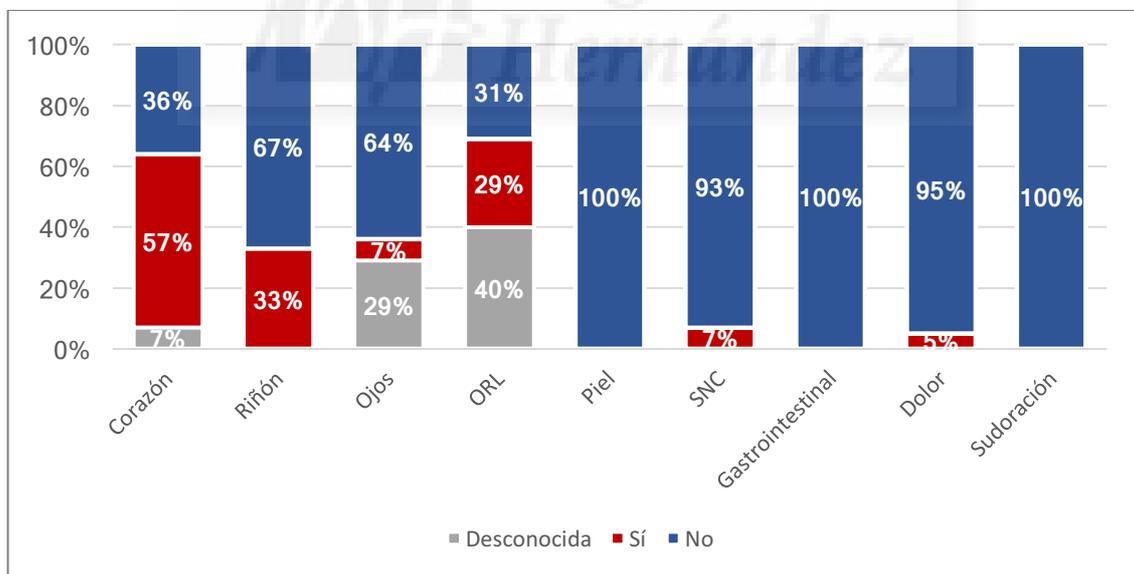


Figura 13. Porcentajes de afectación de órganos.

Al analizar las afectaciones clínicas por sexos se obtienen los valores representados en las dos figuras siguientes, en las que se observa un menor porcentaje de afectación cardíaca y renal entre las mujeres.

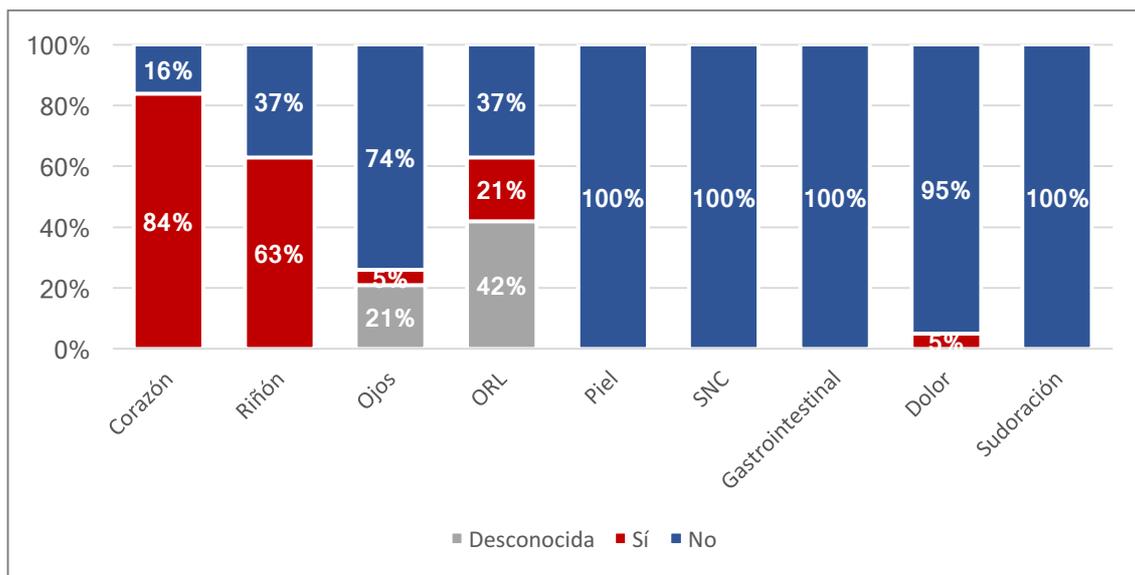


Figura 14. Porcentajes de afectación de órganos en varones.

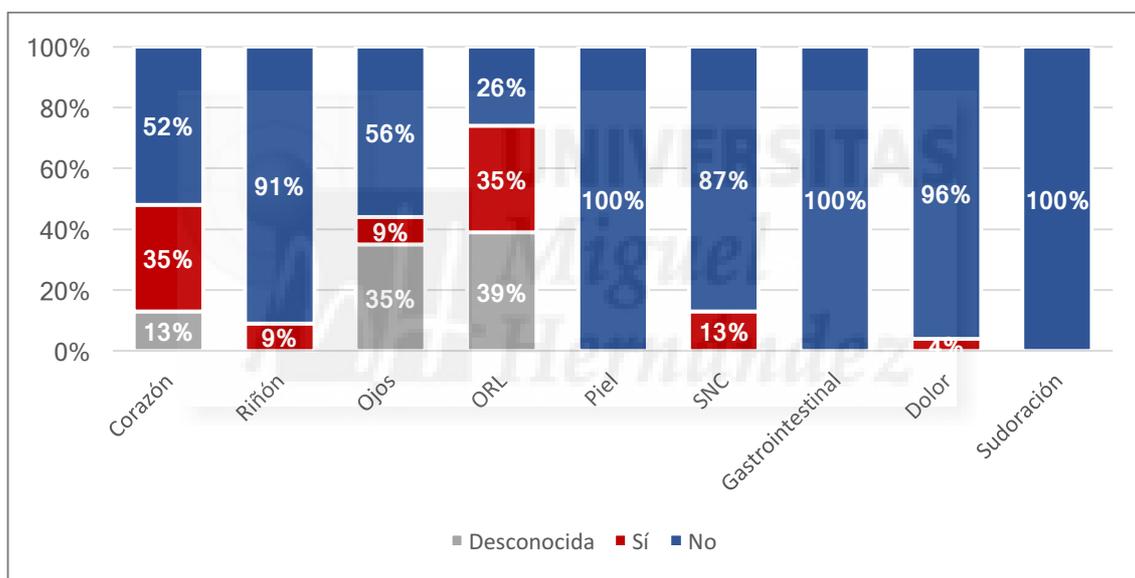


Figura 15. Porcentajes de afectación de órganos en mujeres.

6.4.5. Afectación cardíaca.

6.4.5.1. Hipertrofia ventricular.

En 39 de los 42 pacientes (92,9%) se ha realizado un ecocardiograma doppler color para valoración de cardiopatía estructural. Se realizó una resonancia magnética cardíaca en 8 pacientes.

En 24 de los 42 pacientes se describe hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el ecocardiograma. Ello supone un 61,5% de la población estudiada mediante dicha técnica, y un 57,1% de la población total. (Figura 16.)

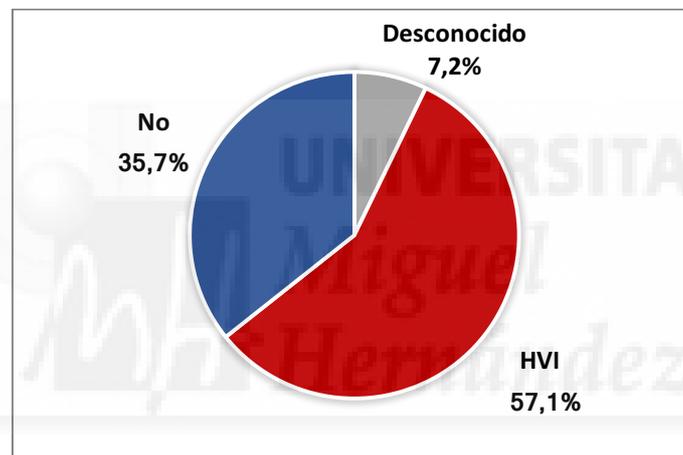


Figura 16. Porcentaje de pacientes con hipertrofia ventricular en ecocardiograma.

El porcentaje de varones con hipertrofia ventricular en ecocardiograma es del 84,2% (n=16), frente a un 34,8% de mujeres que la presentan (n=8), datos que se muestran en la siguiente figura. Tan sólo tres varones, de 16, 19 y 27 años no presentan hipertrofia.

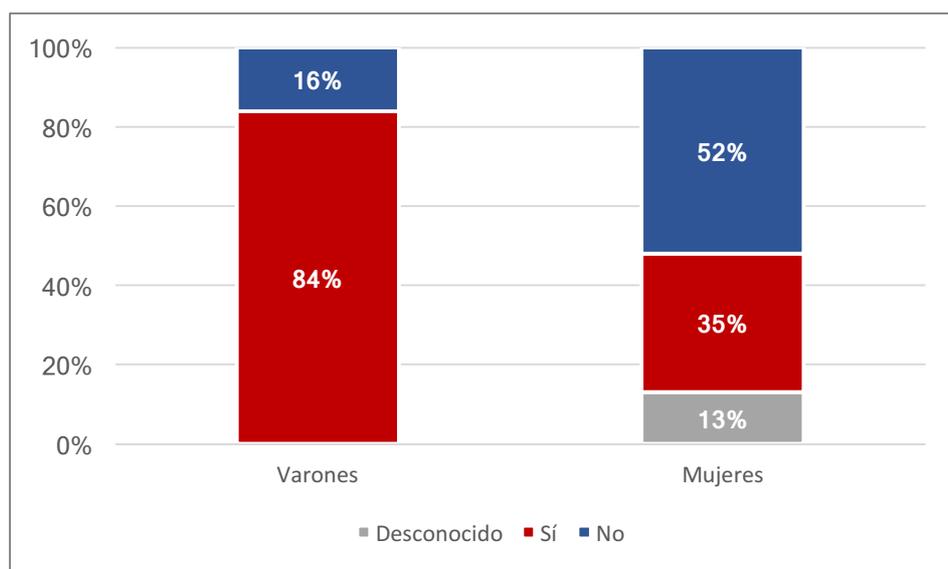


Figura 17. Porcentaje de pacientes con hipertrofia ventricular según el sexo.

El patrón de hipertrofia predominante es el de hipertrofia concéntrica, siendo ésta el 91,7% de los casos (n=22) frente a un 8,3% de casos (n=2) con hipertrofia asimétrica. (Figura 18.)

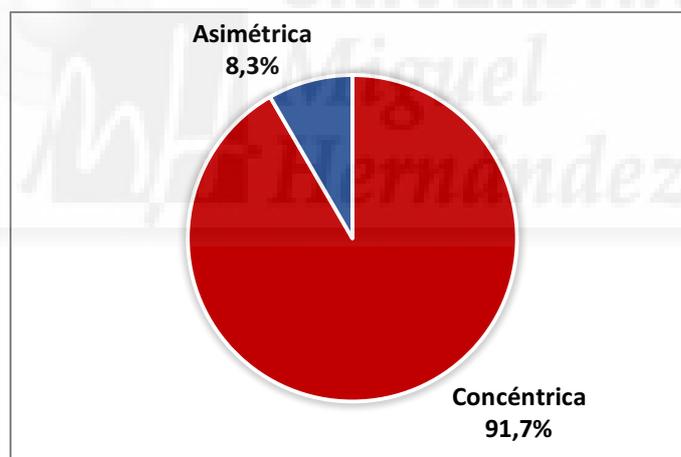


Figura 18. Patrón de hipertrofia en ecocardiograma.

El grosor máximo medio medido por ecocardiograma en los pacientes que presentan hipertrofia es de 19,8mm (DE 5,4; mediana 19,5mm; RIC 5,7). El mayor grosor de pared ventricular descrito es de 35mm, en un varón de 63 años.

De los siete pacientes en los que se realizó resonancia magnética cardíaca se describe un grosor máximo medio de 21,2mm (DE 7,6; mediana 18,7mm; RIC 10,0), siendo el mayor grosor de pared ventricular medido de 34mm, y que corresponde con el mismo paciente con el máximo grosor parietal medido por ecocardiograma.

De los 37 pacientes en los que se ha podido determinar el índice de masa ventricular izquierdo (IMV), en el 62,2% (n=23) éste cumple criterios para hipertrofia ventricular. Todos ellos presentan un grosor de pared considerado como hipertrofia ventricular salvo en un caso, una mujer con IMV de 100 y 106 g/m² en las ecocardiografías realizadas, pero grosor parietal menor de 12mm. Por otra parte, una paciente mujer de 47 años presenta grosor parietal considerado como hipertrofia, pero IMV dentro de la normalidad.

En la siguiente tabla se recogen datos de los 24 pacientes diagnosticados de hipertrofia ventricular por grosor parietal en ecocardiograma.

Tabla 3. Pacientes diagnosticados de hipertrofia ventricular por grosor parietal en ecocardiograma. V: Varón; M: Mujer; Eco máx.: grosor parietal máximo medido por ecocardiograma; RMN máx.: grosor parietal máximo medido por resonancia magnética; IMV: Índice de masa ventricular izquierda; Patrón: patrón de hipertrofia ventricular; HTA: Hipertensión arterial; ND: no determinable.

Sexo	Edad	Eco máx. (mm)	RMN máx. (mm)	IMV (g/m ²)	Patrón	HTA
V	71	21		276	Concéntrica	Sí
V	57	24	30	258	Concéntrica	No
V	71	31		281	Concéntrica	Sí
V	40	16		142	Concéntrica	No
M	59	14		95	Concéntrica	No
M	67	20	19	137	Concéntrica	Sí
V	45	16		172	Concéntrica	Sí
V	64	27		196	Concéntrica	Sí
V	63	35	34	304	Concéntrica	No
V	60	22		304	Concéntrica	Sí
V	56	21	19	254	Concéntrica	Sí
M	65	17		167	Concéntrica	Sí
V	37	12		ND	Concéntrica	No
M	47	13		82	Concéntrica	Sí
M	74	22		263	Concéntrica	Sí
M	81	16		152	Concéntrica	Sí
V	75	21		313	Asimétrica	Sí
M	65	17		250	Concéntrica	Sí
V	67	20	22	141	Concéntrica	No
V	64	15		116	Concéntrica	Sí
M	71	19		163	Asimétrica	Sí
V	53	18	18	126	Concéntrica	No
V	52	18	18	160	Concéntrica	No
V	50	20		250	Concéntrica	Sí

La edad media de los pacientes con hipertrofia ventricular en el ecocardiograma es de 60,6 años (DE 11,3; mediana 63,5; RIC 17,7). Todos ellos tienen más de 35 años.

La edad media de los varones con hipertrofia es de 57,8 años (DE 11,2; mediana 58,5; RIC 14,5) mientras que la de las mujeres con hipertrofia es de 66,1 años (mediana 66,0; RIC 10,5). (Figura 19.)

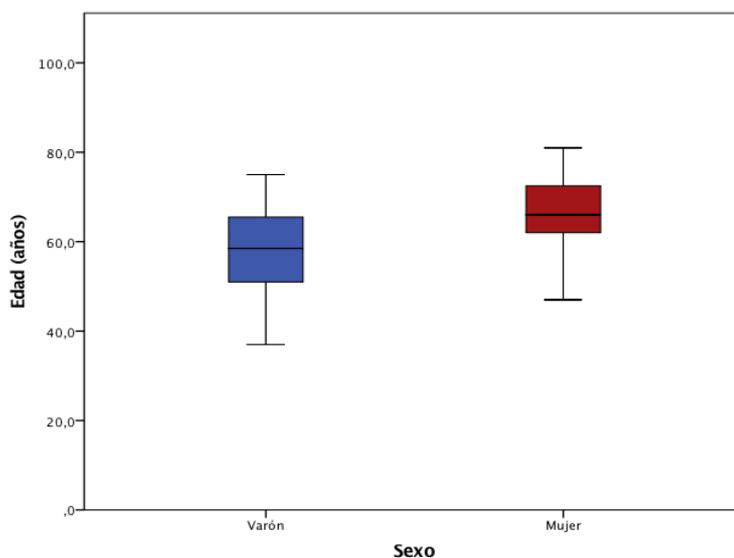


Figura 19. Edad media de los pacientes con hipertrofia ventricular según sexo.

En los varones que presentan hipertrofia ventricular el grosor máximo medio es de 21,1mm (DE 5,9; mediana 20,5mm; RIC 6,0) frente a un grosor máximo medio de 17,3mm (DE 3,0; mediana 17,0mm; RIC 4,5) en mujeres. (Figura 20.)

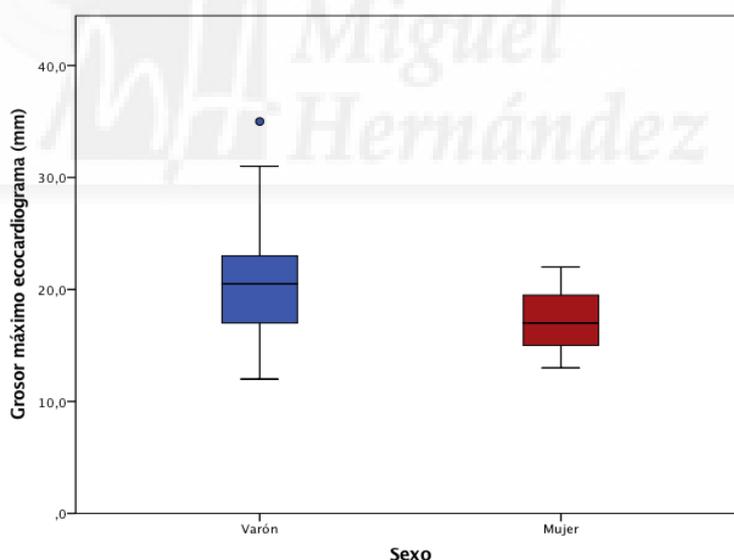


Figura 20. Grosor máximo medio parietal medido por ecocardiograma.

De los pacientes con hipertrofia ventricular en ecocardiograma, el 33,3% (n=8) no presentan hipertensión, mientras que el 66,7% (n=16) sí la presentan, conforme se muestra en la figura 21. El porcentaje de pacientes varones con hipertrofia que presentan además hipertensión arterial es del 56,2% (n=9) mientras que el de las mujeres con hipertrofia e hipertensión arterial es del 87,5% (n=7). (Figura 22.)

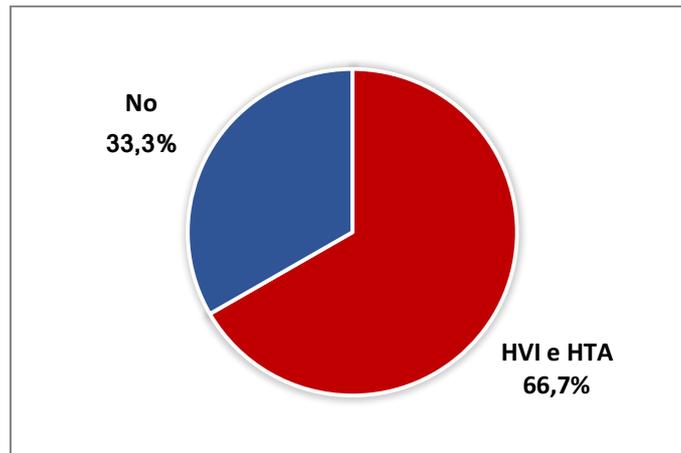


Figura 21. Porcentaje de pacientes con HVI en ecocardiograma que presentan HTA.

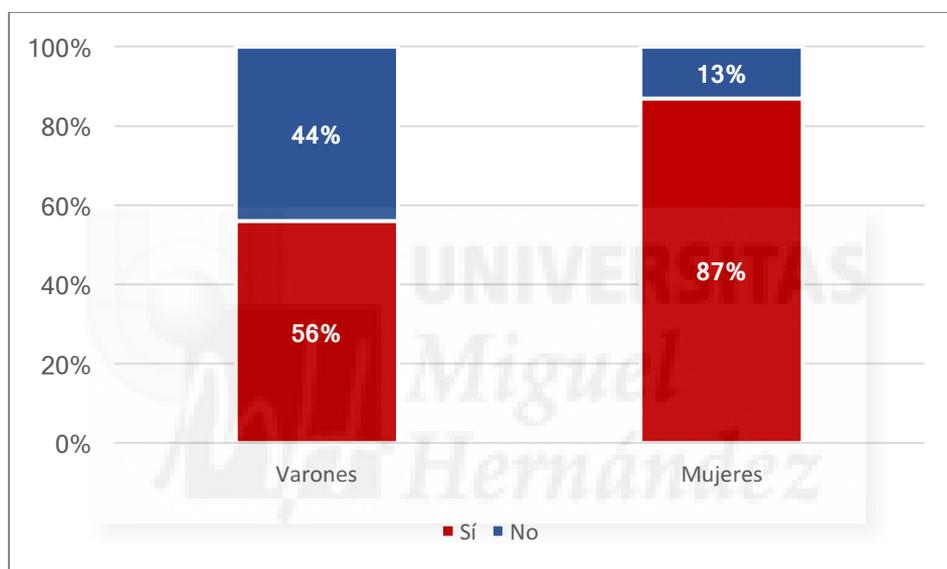


Figura 22. Porcentaje de pacientes con HTA en el subgrupo de pacientes con hipertrofia ventricular por grosor parietal en ecocardiograma, distribuidos según sexo.

Además de un mayor porcentaje de hipertensión arterial, los pacientes con hipertrofia también presentan mayores prevalencias de diabetes mellitus (29,2%) y dislipemia (75,0%).

La edad media a la que se diagnostica la existencia de cardiopatía es de 51,6 años (DE 9,2; mediana 53,0; RIC 12,2). Este diagnóstico inicial de cardiopatía se realiza tras detectar hipertrofia ventricular izquierda en 23 de ellos, y en un caso tras detectar fibrilación auricular.

En varones dicho diagnóstico se realiza con una edad media de 48,8 años (DE 9,1; mediana 50,5; RIC 17,0) y en mujeres de 57,1 años (DE 7,0; mediana 59,0; RIC 10,0). (Figura 23.)

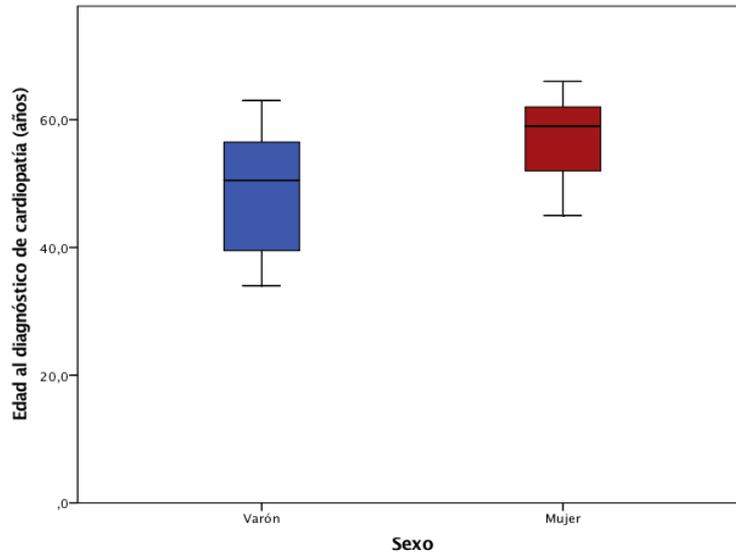


Figura 23. Edad de diagnóstico de cardiopatía según el sexo.

De estos 24 pacientes con diagnóstico de cardiopatía, en 8 de ellos (33,3%) se llegó a su hallazgo en el contexto de un estudio familiar por EF, con una edad media de 52,6 años (DE 11,7; mediana 57,0; RIC 22,0), siendo de 43,3 años en el caso de los varones (n=3; DE 11,9; mediana 38,0; RIC 22,0) y de 58,2 años en el caso de las mujeres (n=5; DE 8,0; mediana 61,0; RIC 5,0). (Figura 24.)

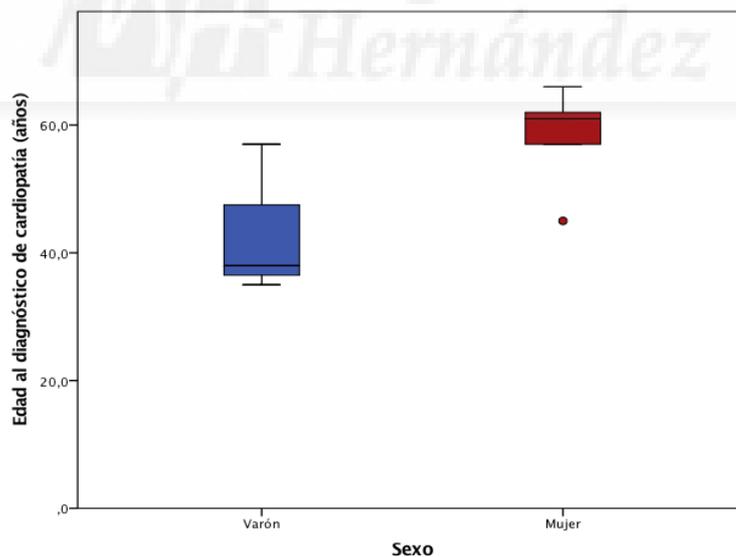


Figura 24. Pacientes con diagnóstico de cardiopatía como consecuencia de un cribado familiar.

La edad media del diagnóstico de la cardiopatía en los 16 restantes (66,7%), cuyo diagnóstico no fue consecuencia de un estudio familiar, fue de 51,1 años (DE 8,1; mediana 52,0; RIC 9,5). De éstos, 13 son varones (81,2%) y 3 mujeres (18,8%). En los varones se diagnostica la cardiopatía con una edad media de 50,1 años (DE 8,4; mediana

51,0; RIC 8,0) y en las mujeres con una edad media de 55,3 años (DE 5,9; mediana 53,0; RIC 11,0). (Figura 25.)

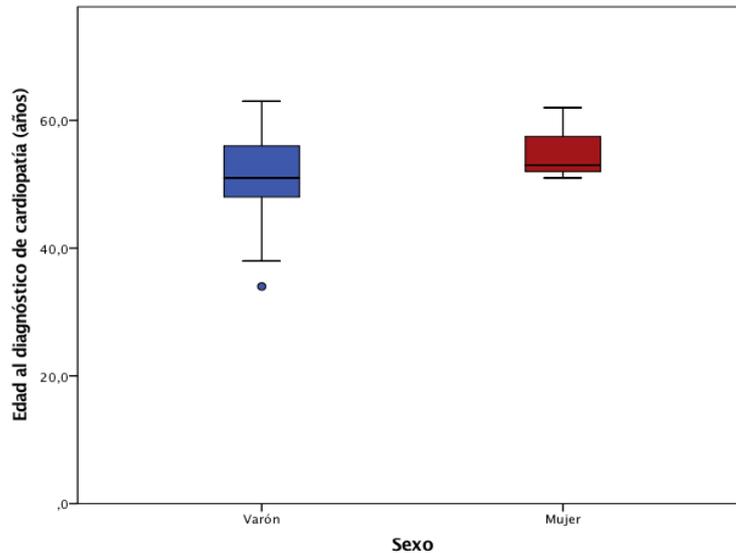


Figura 25. Pacientes con diagnóstico de cardiopatía no como consecuencia de un cribado familiar.

En la siguiente figura se presenta el grosor máximo parietal medido por ecocardiograma frente a la edad, observándose un incremento con la misma.

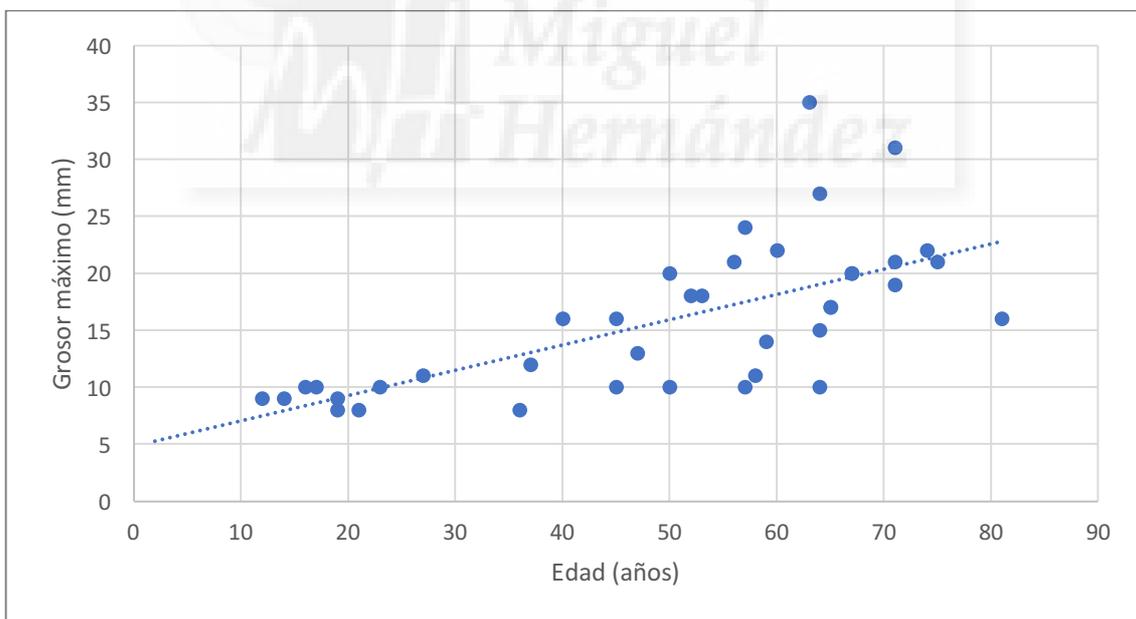


Figura 26. Grosor máximo parietal medido por ecocardiograma según edad.

6.4.5.2. Otros hallazgos en ecocardiograma.

En cuatro pacientes la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se considera disminuida ($FEVI < 50\%$), todos ellos varones (ver figura 27). En un caso se calcula una

FEVI en torno al 45% (varón de 71 años), en dos casos (varones de 75 y 64 años) en torno al 40%, y en un caso se calcula una FEVI aproximada del 30% (varón de 71 años).

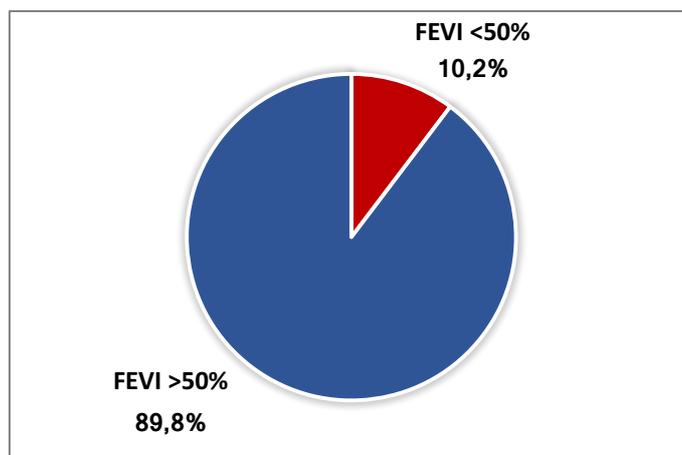


Figura 27. Porcentajes de pacientes con FEVI <50% en ecocardiograma.

Se describe un gradiente subaórtico obstructivo (>30mmHg) en dos pacientes varones, de 63 y 50 años. En ninguno se describe presencia de valvulopatías severas.

6.4.5.3. Electrocardiograma.

6.4.5.3.1. Ritmo.

El 76,2% (n=32) de los pacientes presentan ritmo sinusal en el electrocardiograma basal. En un caso el ritmo basal es fibrilación auricular (FA) y en 6 pacientes (14,3%) el ritmo ventricular se encuentra estimulado por marcapasos, como se muestra en la figura 28.

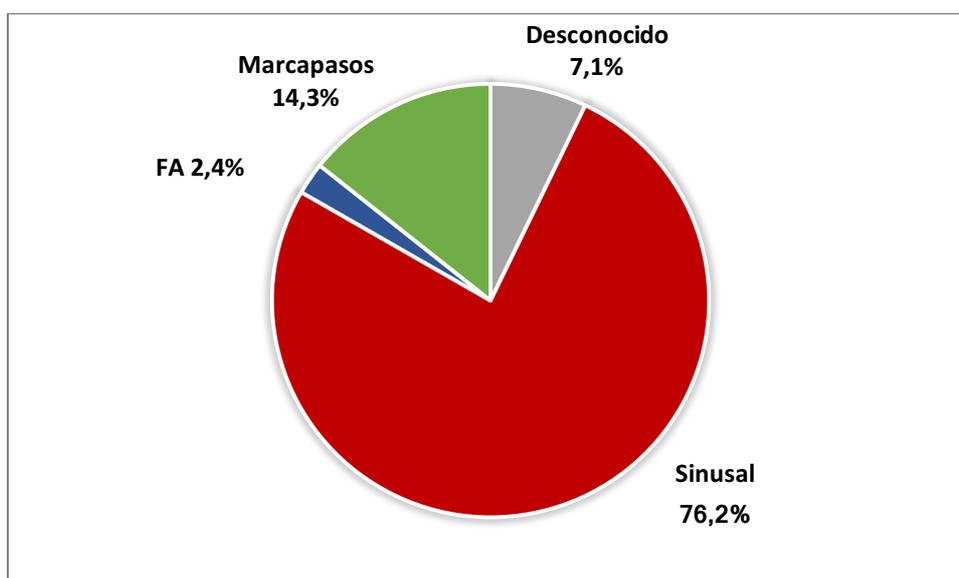


Figura 28. Ritmo en electrocardiograma.

6.4.5.3.2. Conducción aurículoventricular e intraventricular.

En 4 de los pacientes (9,5%) se aprecia un P-R largo (>200ms) indicativo de un bloqueo aurículoventricular de primer grado.

En cuanto a los trastornos de la conducción intraventricular, éstos se encuentran en el 54,8% de los pacientes (n=23), conforme se describe en la figura 29.

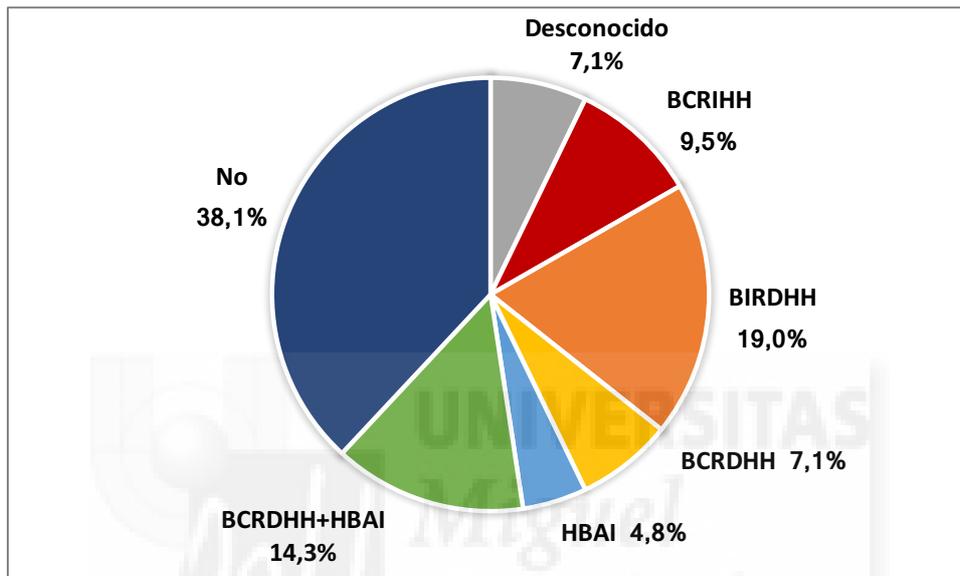


Figura 29. Trastornos de la conducción intraventricular en electrocardiograma. BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His; BIRDHH: Bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His; BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de His; HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo.

6.4.5.3.3. Alteración de la repolarización y criterios de hipertrofia ventricular.

En 21 de los 42 pacientes (50,0%) se detectan alteraciones de la repolarización ventricular en el electrocardiograma o bien cumplen criterios para hipertrofia ventricular izquierda.

6.4.5.3.4. Arritmias.

En 6 pacientes (14,3%), cuatro varones y dos mujeres, se describe fibrilación auricular o flutter auricular en algún momento de la evolución.

Se documentan episodios de taquicardia ventricular no sostenida en 3 pacientes (7,1%), los tres varones.

En cuanto a la presencia de bloqueo aurículoventricular de alto grado se diagnostica bloqueo aurículoventricular de tercer grado en 4 pacientes (9,5%), los cuatro varones.

En la figura 30 se muestra el porcentaje de pacientes con fibrilación o flutter auricular, taquicardia ventricular no sostenida, o bloqueo aurículoventricular de tercer grado.

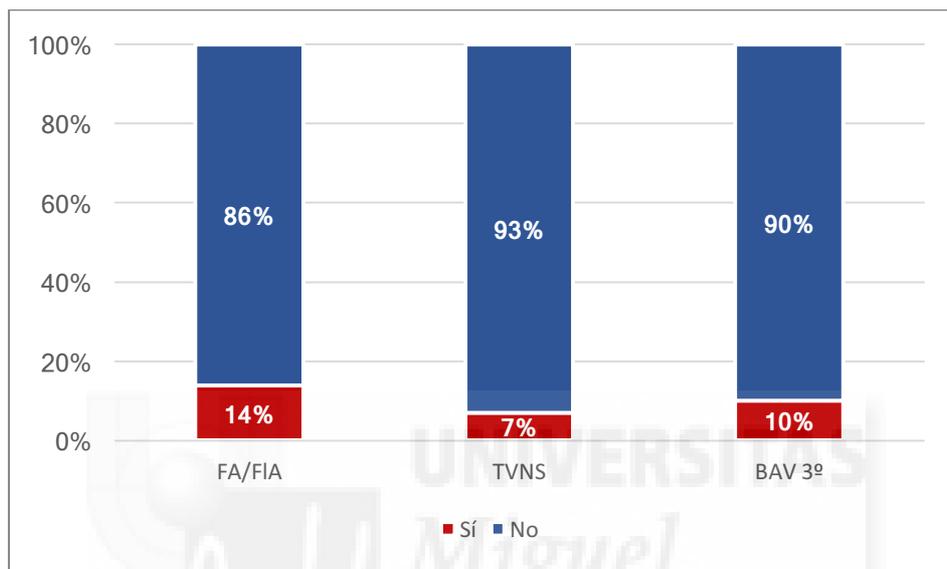


Figura 30. Porcentaje de pacientes con FA/FIAo, TVNS y BAV 3º. FA/FIA: Fibrilación auricular/Flutter auricular; TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida; BAV 3º: Bloqueo aurículoventricular de tercer grado.

A 12 pacientes (28,6%) se les estudió mediante Holter ECG de 24 horas. En dos casos se objetivó fibrilación auricular, en uno, episodios de taquicardia ventricular no sostenida, y en otro, episodios de bloqueo aurículoventricular de segundo grado.

Se realizó un estudio electrofisiológico en tres pacientes varones. En uno de ellos el estudio fue normal, en otro se diagnosticó un bloqueo aurículoventricular intrahisiano, y en el tercero se indujo una taquicardia ventricular. En este último paciente se realizó un segundo procedimiento para ablación de sustrato.

En un paciente varón de 52 años se realizó un test de mesa basculante por síncope de repetición, y que resultó ser positivo vasomotor.

6.4.5.4. Otras pruebas diagnósticas.

A 8 pacientes (19,0%), 6 varones y 2 mujeres, se les realizó una resonancia magnética cardíaca, encontrando fibrosis mediante realce tardío de gadolinio en tres varones, a los 51, 54 y 63 años de edad. En la figura 31 se muestra el porcentaje de pacientes que presentaban fibrosis (37,5%) respecto al total en los que se realizó resonancia magnética.

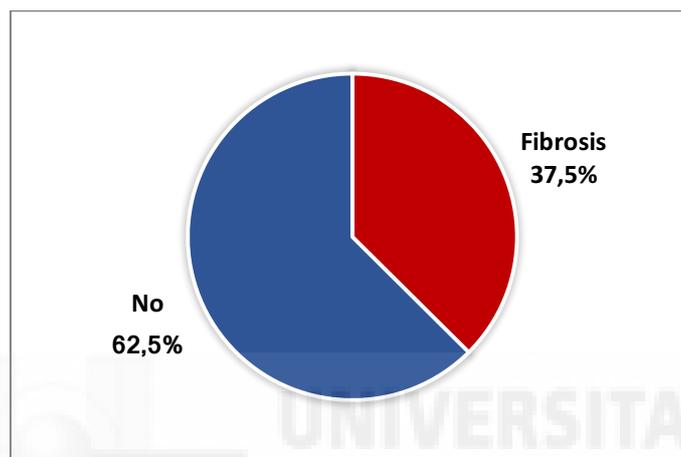


Figura 31. Presencia de fibrosis en los pacientes en los que se realizó resonancia magnética cardíaca.

A 9 pacientes (21,4%) se les realizó una prueba de esfuerzo mediante tapiz rodante. En todos los casos la prueba fue negativa clínicamente para isquemia miocárdica. En 7 de los 9 casos el electrocardiograma era no valorable por alteración basal de la repolarización, y en dos casos se pudo comprobar su negatividad eléctrica. En todas las pruebas la respuesta de la tensión arterial fue normal. En una prueba de esfuerzo un paciente varón presentó un episodio de taquicardia ventricular no sostenida.

Se realizó una ecografía de estrés farmacológico con dobutamina para estudio de isquemia en una mujer a los 59 años, siendo negativa para la misma. Asimismo, se practicaron dos SPECT de perfusión miocárdica, uno con resultado normal, y otro con resultado de isquemia leve en el ápex (comprobándose en coronariografía realizada posteriormente la ausencia de estenosis coronaria significativa).

Se practicó una coronariografía a siete pacientes, todos ellos varones, sin presentar en ningún caso lesiones severas (estenosis >70% de la luz coronaria).

En la siguiente figura se resume el porcentaje de pacientes con pruebas diagnósticas realizadas.

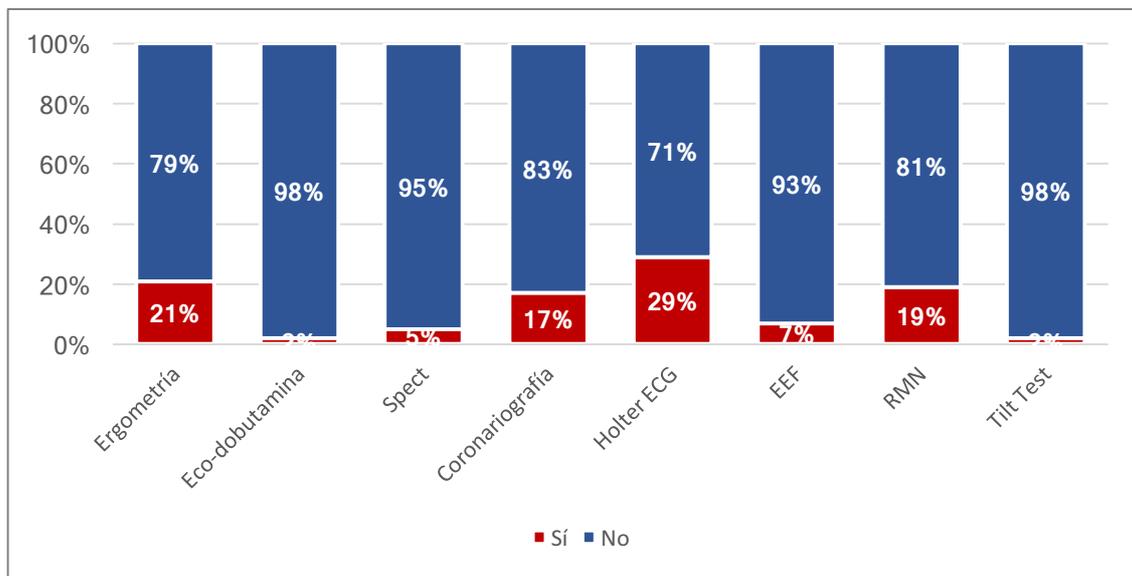


Figura 32. Porcentaje de pacientes con pruebas diagnósticas.

6.4.5.5. Dispositivos.

Cuatro pacientes, todos varones, son portadores de marcapasos con modo de estimulación DDDR. En un caso indicado por bloqueo trifascicular y síncope (con una edad de 49 años) y en su hermano por bloqueo aurículoventricular de tercer grado y BCRIHH (a los 56 años de edad). En otro caso se implantó por bloqueo aurículoventricular de tercer grado y síncope (a los 59 años). El cuarto caso se implantó a los 66 años por síncope de repetición de perfil cardiogénico y presencia de bloqueo bifascicular (BCRDHH y HBAI) en el electrocardiograma.

Dos pacientes varones son portadores de un desfibrilador automático implantable (DAI). En un caso, hermano de dos pacientes portadores de marcapasos, se implantó a los 54 años bajo el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica y la presencia de factores de riesgo de muerte súbita (síncope, hipertrofia muy severa y taquicardia ventricular no sostenida). En el otro caso, el dispositivo se implantó a los 70 años, tras el diagnóstico de bloqueo trifascicular y bloqueo alternante, y la inducción de taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico.

6.4.5.6. Síntomas.

En la figura 33 se recoge el porcentaje de pacientes con clase funcional para la disnea mayor de II de NYHA, dolor torácico que requiere atención médica, y clínica de síncope y palpitaciones. Todos ellos presentan cardiopatía, menos uno de los pacientes con síncope en la historia.

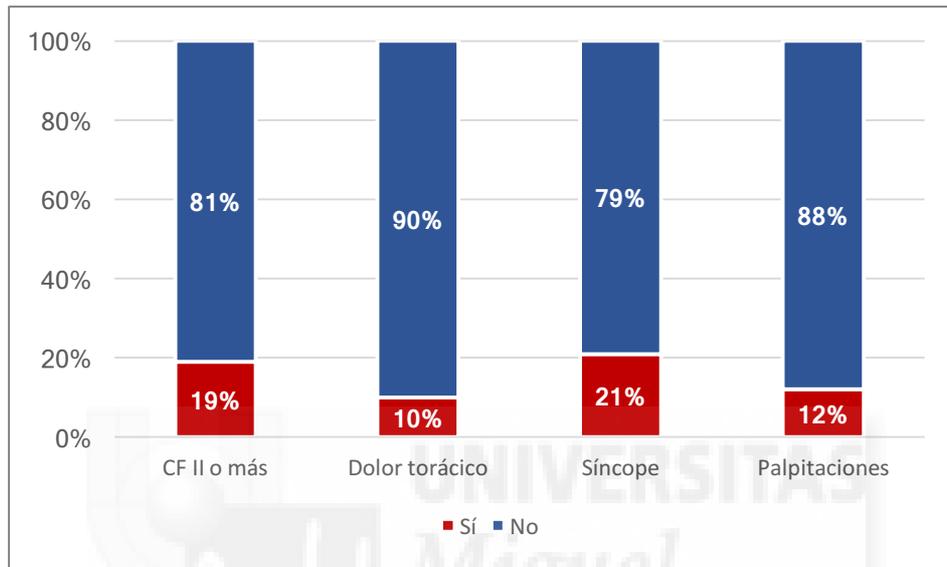


Figura 33. Porcentaje de pacientes con clínica específica.

6.4.6. Afectación renal.

14 de los 42 pacientes (33,3%) cumplen criterios de enfermedad renal crónica (ERC) (12 varones; 85,7%; y 2 mujeres; 14,3%), siendo once (26,2% de la población total) los que los cumplen además para insuficiencia renal crónica (IRC). (Figuras 34 y 35.)

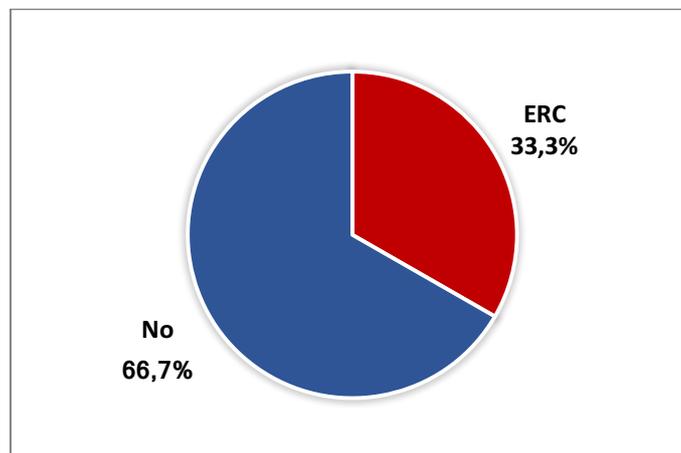


Figura 34. Porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica.

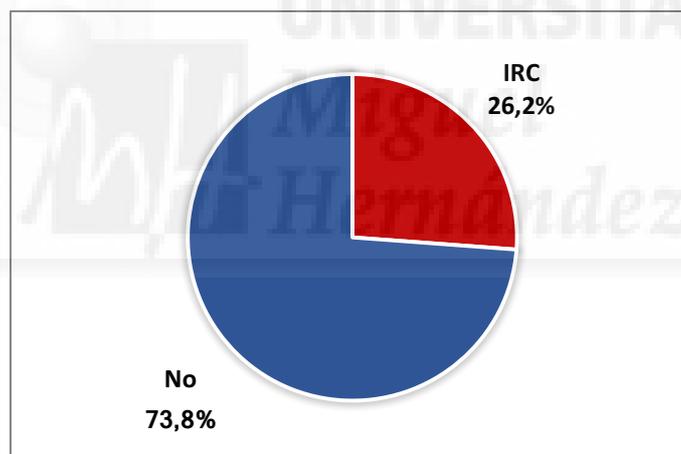


Figura 35. Porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica.

La edad media de los pacientes con ERC es de 60,5 años (DE 8,8; mediana 62,0; RIC 13,7), 59,8 años para los varones (DE 9,4; mediana 58,5; RIC 15,0) y 64,5 años para las mujeres (DE 0,7; mediana 64,5; RIC 1,0). Para el grupo de pacientes con IRC es de 61,6 años (DE 9,2; mediana 64,0; RIC 15,0), 61,0 años para los varones (DE 10,1; mediana 60,0; RIC 15,0) y 64,5 años para las mujeres (DE 0,7; mediana 64,5; RIC 1,0).

12 de los 14 pacientes (85,7%) con ERC son varones, mientras que 2 son mujeres (14,3%). (Figura 36.) De esta forma, el 63,2% de los pacientes varones (n=12) presentan ERC, mientras que en el caso de las mujeres es el 8,7% (n=2). (Figura 37.)

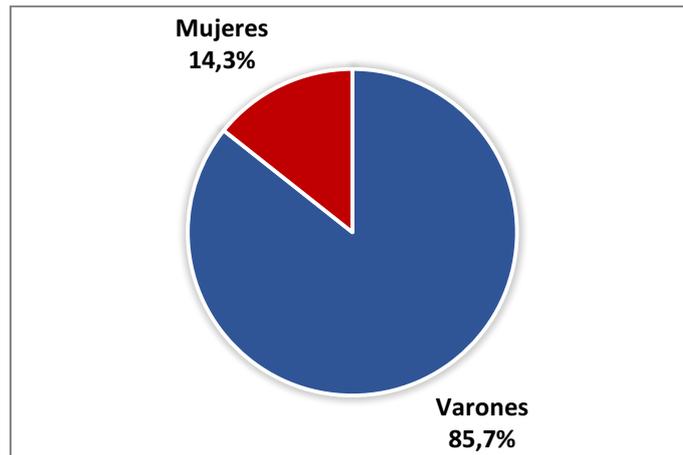


Figura 36. Distribución por sexos de la población con ERC.

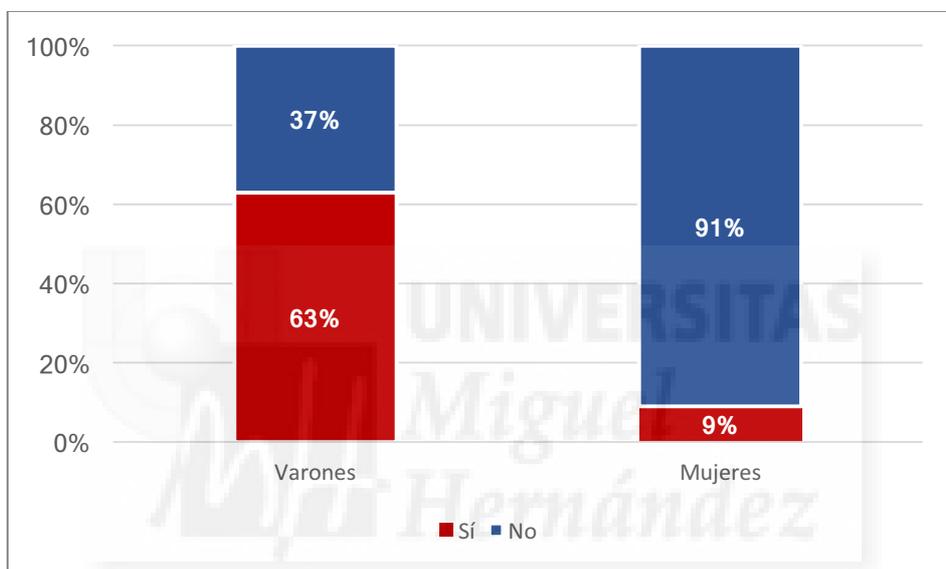


Figura 37. Prevalencia de ERC según el sexo

Por otra parte, dentro del grupo de pacientes con IRC nueve son varones (81,8%) y dos mujeres (18,2%). (Figura 38.) El 47,4% de los varones presenta IRC, mientras que el 8,7% de las mujeres cumplen criterios. (Figura 39.)

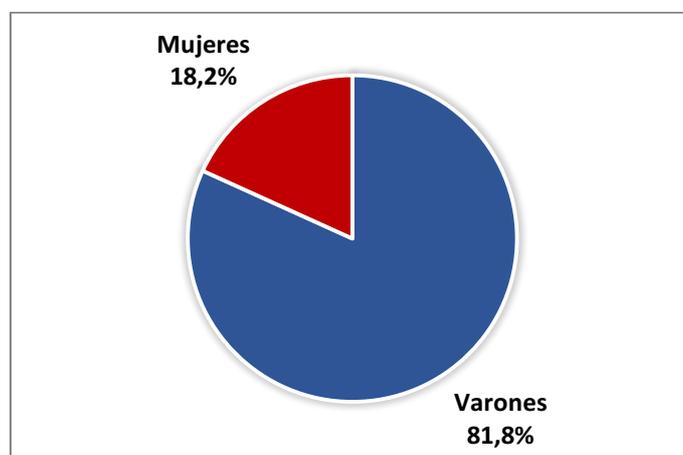


Figura 38. Distribución por sexos de la población con IRC.

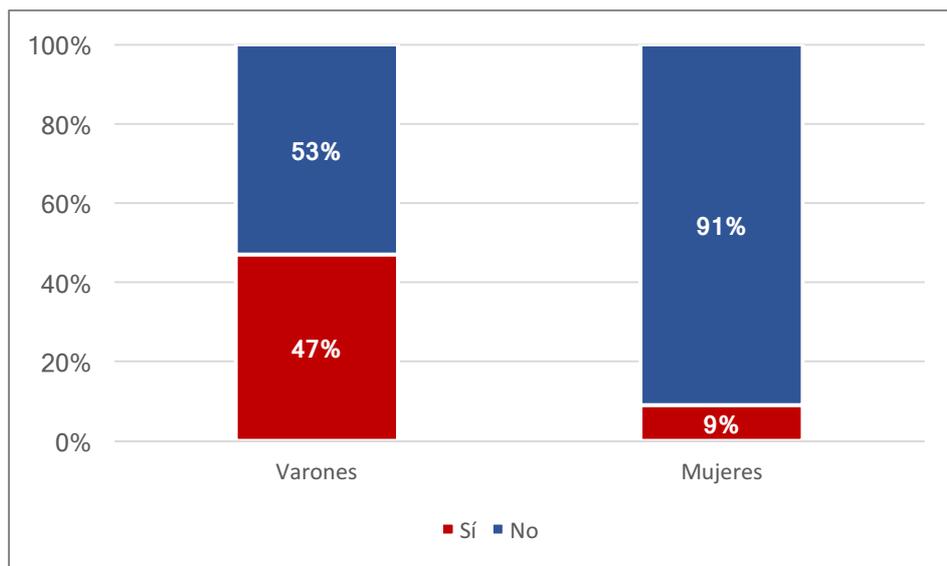


Figura 39. Prevalencia de IRC según el sexo.

En la siguiente tabla se recogen los datos de los catorce pacientes con ERC.

Tabla 4. Pacientes con criterios de enfermedad renal crónica. CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado en ml/min/1,73m². MDRD: Filtrado glomerular estimado en ml/min/1,73m². Edad expresada en años.

Estadio renal	CKD-EPI	MDRD	Proteinuria	Edad
1	97,2	93,8	Sí	53
1	92,8	89,57	Sí	52
2	83,2	83,8	Sí	64
3A	58,4	58,5	Sí	65
3A	49,5	50,35	Sí	60
3B	42,1	42,7	Sí	64
3B	36,6	37,43	Sí	57
3B	30,9	33,4	Sí	71
3B	30,2	30,91	Sí	56
4	21,3	22,86	Sí	64
4T	28,5	28,51	Sí	45
5	11,8	13,29	Sí	71
5D	5,1	6,13	Sí	75
5D	4,1	4,53	Sí	50

En el momento del estudio tres varones con IRC reciben o han recibido tratamiento con diálisis, habiendo sido uno de ellos trasplantado renal.

El primer caso, en analíticas realizadas desde la edad de 24 años se aprecian datos de daño renal, con proteinuria. Además, presentaba cifras elevadas de tensión arterial por las que no tomaba tratamiento. A la edad de 34 años, en el contexto de una hemorragia conjuntival, acudió a Urgencias, donde se objetivó una crisis hipertensiva, insuficiencia renal estadio 4, proteinuria franca y electrocardiograma con signos de hipertrofia ventricular severa que se confirmó mediante ecocardiografía. Para completar el estudio se realizó una biopsia renal con hallazgos sugerentes de

enfermedad por depósito, realizándose entonces el estudio diagnóstico para EF. Presentó posteriormente lento pero progresivo deterioro de la función renal, siendo precisa la realización de hemodiálisis urgente a la edad de 41 años, e incluyéndose en el programa de hemodiálisis hasta recibir un trasplante renal pocos meses después.

El segundo varón presenta hipertensión arterial y diabetes. Con 59 años de edad se objetivó por primera vez insuficiencia renal. Presentaba diagnóstico previo de miocardiopatía hipertrófica sin lesiones en coronariografía. Se interpretó la insuficiencia renal como probablemente secundaria a enfermedad vascular renal asociada a hipertensión arterial. El deterioro de la función renal fue progresivo, iniciándose hemodiálisis con 65 años de edad. Se llegó al diagnóstico de EF tras ser diagnosticado un familiar, y sospechase su existencia. A los 70 años se le implantó un DAI por bloqueo trifascicular e inducción de taquicardia ventricular en un EEF. Falleció a los 75 años de edad en el contexto de una tormenta eléctrica por taquicardias ventriculares sostenidas de repetición.

El tercer caso en tratamiento con hemodiálisis se trata de un varón con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. En un ingreso a los 41 años de edad por debut diabético se objetivó insuficiencia renal con proteinuria e hipertrofia ventricular concéntrica en ecocardiograma. Se instauró tratamiento con IECAs y ARA-II, con buen control posterior y función renal estable, si bien dejó de acudir a revisiones. Fue remitido de nuevo al detectarse en una analítica rutinaria un marcado empeoramiento de la función renal, por el que se le llegó a plantear la opción de iniciar diálisis. El paciente dejó de acudir de nuevo a revisiones, y finalmente ingresó de forma urgente por uremia sintomática con acidosis severa a la edad de 48 años, precisando de hemodiálisis urgente. Desde entonces está incluido en el programa de hemodiálisis rutinaria.

La edad media en la que se detecta la primera proteinuria es 52,2 años (DE 11,2; mediana 53,0; RIC 14,5), 50,6 años (DE 11,5; mediana 52,0; RIC 14,0) en el caso de los varones y 61,0 años (DE 0,0; mediana 61,0; RIC 0,0) en el caso de las mujeres.

El 45,2% de los pacientes (19 de 42) presentan al menos dos determinaciones en rango patológico para microalbuminuria. En la figura 40 se muestra el porcentaje de pacientes con microalbuminuria según el sexo. La edad media para este grupo de

pacientes con microalbuminuria es de 58,7 años (DE 12,4; mediana 63,0; RIC 15,0), siendo de 60,1 años en los varones (DE 9,0; mediana 60,0; RIC 11,0) y de 55,8 años en las mujeres (DE 18,4; mediana 64,5; RIC 22,0).

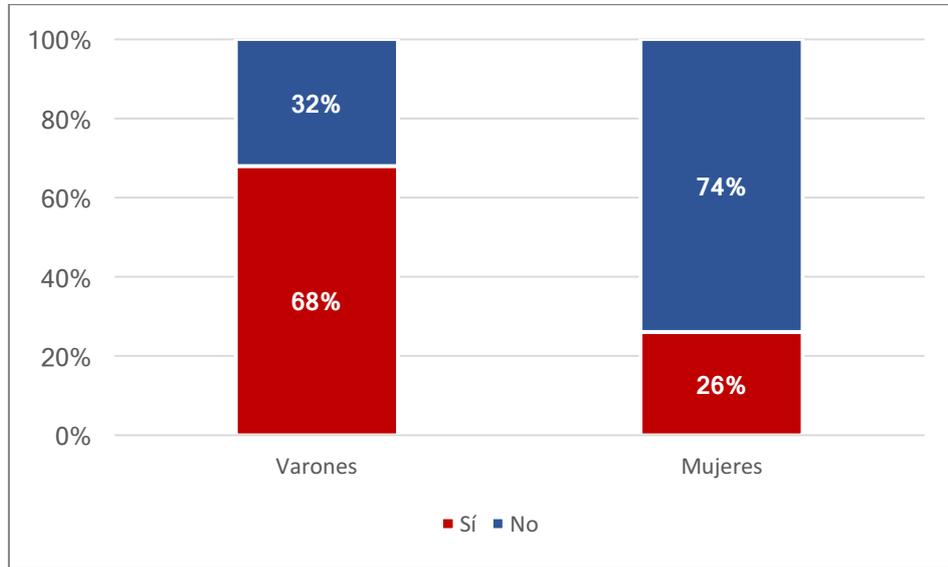


Figura 40. Prevalencia de microalbuminuria según sexo.

De los pacientes con ERC, el 78,6% (n=11) presenta hipertensión arterial, y el 50,0% (n=7) diabetes mellitus.

Se realizó biopsia renal a 9 de los 42 pacientes (21,4%), 8 varones y 1 mujer, apreciándose en el estudio de todas ellas hallazgos compatibles con enfermedad por depósito. (Figura 41.)

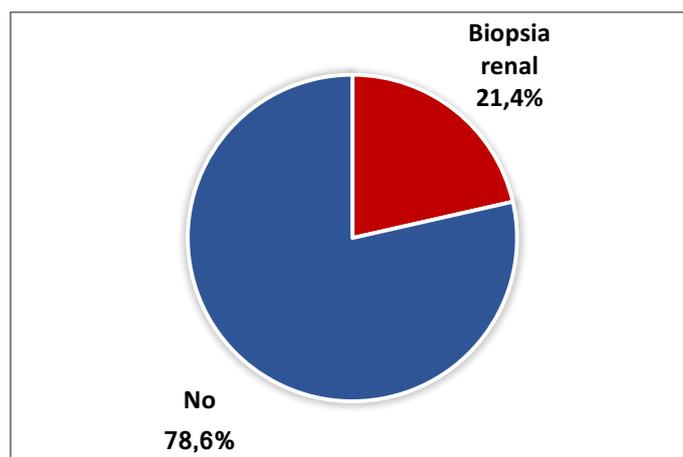


Figura 41. Porcentajes de pacientes con biopsia renal.

En 8 de los 34 pacientes (23,5%) a los que se les ha realizado una ecografía abdominal se describen quistes renales. (Figura 42.) No se describe su localización en todos ellos y no se describen quistes de localización parapiélica.

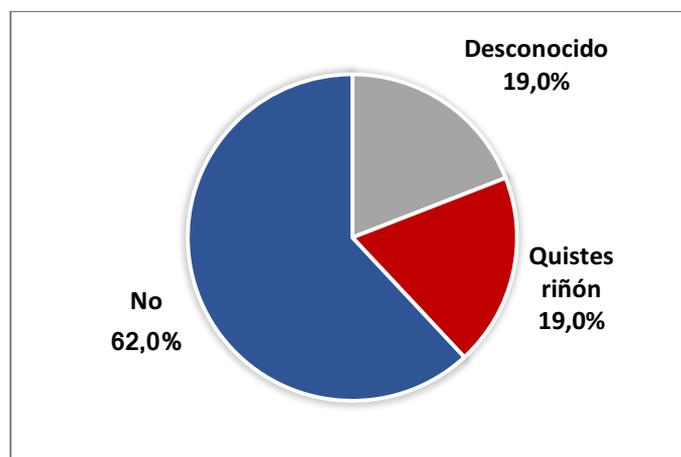


Figura 42. Porcentaje de pacientes con quistes renales.

El 78,6% (n=11) de los pacientes con ERC reciben tratamiento con IECAs o ARA-II.

6.4.7. Afectación ocular.

Tras ser remitidos por un cardiólogo o nefrólogo, se ha realizado exploración por un especialista en oftalmología en 30 de los 42 pacientes con EF (71,4% de los pacientes), describiéndose en dos de ellos (un varón de 71 años y una mujer de 81 años) la presencia de córnea verticillata. Por otra parte, en una mujer de 19 años, se describe en el estudio del fondo de ojo la presencia de tortuosidad vascular retiniana.

6.4.8. Afectación ORL.

Tras ser remitidos por un cardiólogo o nefrólogo, se ha realizado exploración por un especialista en otorrinolaringología (ORL) en 25 de los 42 pacientes con EF (59,2% de los pacientes).

En diez pacientes se describe hipoacusia neurosensorial para agudos y en un caso hipoacusia mixta. La edad media de estos pacientes (4 varones y 7 mujeres) es de 61,5 años (DE 16,8; mediana 64,0; RIC 14,0), siendo de 62,8 años (DE 7,4; mediana 63,5; RIC 9,5) en el caso de los varones, y de 60,7 años (DE 21,1; mediana 67,0; RIC 17,0) en el

caso de las mujeres. En el caso de una mujer de 65 años se describen acúfenos de repetición.

6.4.9. Afectación dermatológica.

En ningún caso de la población estudiada se ha observado la presencia de lesiones cutáneas compatibles con angioqueratomas.

6.4.10. Afectación del sistema nervioso central (SNC).

Se han realizado un total de siete tomografías computarizadas cerebrales y ocho resonancias magnéticas nucleares cerebrales. De los once pacientes en los que se ha realizado prueba de imagen del SNC, en cuatro de ellos se han realizado ambas pruebas diagnósticas, mientras que en los siete restantes únicamente se ha realizado una.

En tres de los pacientes se describen alteraciones a nivel del SNC.

Una mujer de 63 años ingresó por un accidente isquémico transitorio en el contexto de una fibrilación auricular de inicio indeterminado, describiéndose en la resonancia magnética hallazgos compatibles con varias lesiones isquémicas agudas-subagudas en el hemisferio cerebral derecho, así como mínimos focos de alteración de la señal en la sustancia blanca supratentorial en posible relación con discretas lesiones microvasculares crónicas.

En otra mujer, a la edad de 68 años, y en el contexto de un diagnóstico de enfermedad de Parkinson, se realizó una resonancia magnética en la que se objetivaron signos de afectación supratentorial por lesiones microvasculares crónicas y una lesión lacunar antigua en el hemisferio cerebeloso izquierdo.

En el resto de exploraciones con imagen del SNC no se encontraron hallazgos que pudieran tener relación con la EF.

En el caso de una mujer de 59 años se describen migrañas de repetición.

6.4.11. Afectación gastrointestinal.

En ningún caso de la población estudiada se describe afectación atribuible.

6.4.12. Dolor.

En dos casos, en una mujer de 50 años, y en un varón de 16 años, se describe clínica de acroparestesias en miembros.

6.4.13. Afectación de la sudoración.

En ningún caso de la población estudiada se describe afectación de la sudoración con anhidrosis o hipohidrosis.

6.4.14. Escalas de severidad de afectación.

En las siguientes tablas se recogen las puntuaciones obtenidas para la escala de afectación Mainz Severity Score Index (MSSI) y su adaptación para la Fabry Outcome Survey (FOS-MSSI). (Ver Anexo 5.)

Tabla 5. MSSI en toda la población. MC: MSSI cardiovascular. MR: MSSI renal. MN: MSSI neurológico. MG: MSSI general. MT: MSSI total. FC: FOS-MSSI cardiovascular. FR: FOS-MSSI renal. FN: FOS-MSSI neurológico. FG: FOS-MSSI general. FT: FOS-MSSI total.

	MC	MR	MN	MG	MT	FC	FR	FN	FG	FT
n	39	41	41	41	39	39	41	41	41	39
Media	9,1	3,3	0,4	0,5	13,4	8,6	3,2	0,6	0,4	13,0
Mediana	13,0	0,0	0,0	0,0	14,0	12,0	0,0	0,0	0,0	13,0
Desviación estándar	7,5	5,4	1,2	0,9	11,9	6,5	5,3	1,8	0,9	10,6
Percentiles	25	1,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	2,0
	75	15,0	8,0	0,0	0,0	23,0	13,0	8,0	0,0	21,0

En la siguiente tabla se recogen los resultados de todos los pacientes tanto para la escala MSSI original, como para la adaptada para la FOS.

Tabla 6. Resultados de todos los pacientes tanto para la escala MSSI original, como para la adaptada para el FOS. V: Varón. M: mujer. MC: MSSI cardiovascular. MR: MSSI renal. MN: MSSI neurológico. MG: MSSI general. MT: MSSI total. FC: FOS-MSSI cardiovascular. FR: FOS-MSSI renal. FN: FOS-MSSI neurológico. FG: FOS-MSSI general. FT: FOS-MSSI total. ND: No disponible.

Sexo	MC	MR	MN	MG	MT	FC	FR	FN	FG	FT
V	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2
M	1	8	0	0	9	1	8	0	0	9
V	19	8	0	3	30	17	8	0	3	28
M	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2
V	14	8	0	2	24	12	8	0	2	22
M	ND									
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	20	12	0	0	32	18	8	0	0	26
M	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2
V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	15	0	0	0	15	13	0	0	0	13
M	10	0	3	0	13	12	0	6	0	18
M	15	0	5	0	20	13	0	8	0	21
V	15	18	0	0	33	13	18	0	0	31
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	19	8	0	2	29	17	8	0	2	27
V	14	0	0	2	16	12	0	0	2	14
V	19	8	0	0	27	17	8	0	0	25
V	15	8	0	0	23	13	8	0	0	21
M	15	8	0	0	23	13	8	0	0	21
M	ND	0	0	0	ND	ND	0	0	0	ND
M	ND	0	0	0	ND	ND	0	0	0	ND
V	3	0	0	0	3	12	0	0	0	12
M	2	0	0	0	2	11	0	0	0	11
M	1	0	4	0	5	1	0	5	0	6
M	13	0	0	0	13	11	0	0	0	11
M	15	0	0	2	17	13	0	0	2	15
V	20	18	0	3	41	18	18	0	2	38
M	15	0	1	2	18	13	0	1	2	16
M	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	14	0	0	0	14	12	0	0	0	12
V	11	4	0	0	15	13	4	0	0	17
M	15	0	0	0	15	13	0	0	0	13
M	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	14	4	0	2	20	12	4	0	2	18
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	14	4	1	0	19	12	4	1	0	17
V	0	0	3	0	3	0	0	4	0	4
V	15	18	0	0	33	13	18	0	0	31
M	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2

6.4.15. Fallecimientos.

Dos pacientes varones de la cohorte han fallecido.

El primero, un varón de 75 años, con afectación cardíaca y renal, fue diagnosticado de la EF a los 67 años de edad. Presentaba hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estaba incluido en el programa de hemodiálisis, presentaba hipertrofia ventricular severa y era portador de un DAI indicado por bloqueo trifascicular, bloqueo alternante de rama e inducción de taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico. Recibía tratamiento sustitutivo enzimático desde los 67 años de edad. El fallecimiento se produjo en el contexto de una tormenta eléctrica, con arritmias incoercibles.

El segundo caso, un varón de 52 años, con afectación cardíaca y renal, fue diagnosticado de la EF a los 51 años de edad. Presentaba además diabetes mellitus. En el ecocardiograma se evidenció la presencia de hipertrofia ventricular. A nivel renal destacaba la presencia de proteinuria con filtrado glomerular conservado. Recibía tratamiento sustitutivo enzimático desde los 52 años de edad. El fallecimiento se produjo mientras dormía por la noche; no se realizó autopsia clínica.

6.4.16. Marcadores analíticos.

6.4.16.1. NT-proBNP.

Se determinó el NT-proBNP en plasma en 13 de los 42 pacientes, encontrándose elevado en 8 (lo que supone el 61,5% de los pacientes en los que se realizó la determinación). (Figura 43.) Todos los pacientes en los que se encontró elevado el proBNP eran varones, alcanzándose el 88,9% (8 de 9 casos), mientras que en ninguna de las mujeres en las que se realizó la determinación (cuatro) se encontraron niveles elevados.

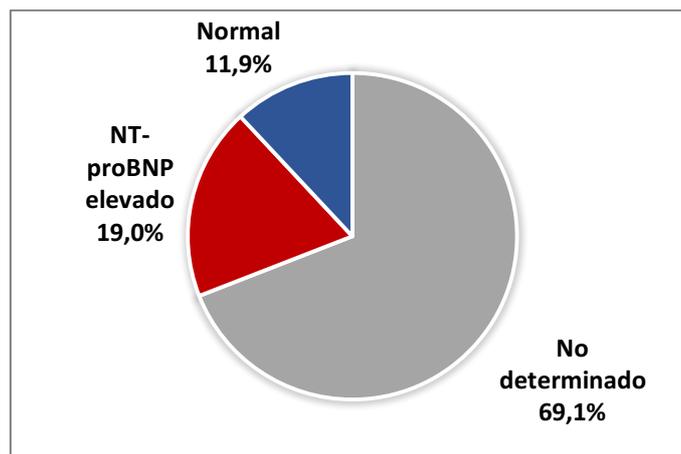


Figura 43. Determinación de NT-proBNP.

6.4.16.2. Globotriaosilesfingosina (liso-Gb3).

Se determinó la liso-Gb3 en 29 de los 42 pacientes (69,0%), encontrándose por encima del rango considerado normal para el laboratorio en 25 de ellos, lo que supone el 86,2% de los pacientes en los que se determinó. (Figuras 44 y 45.)

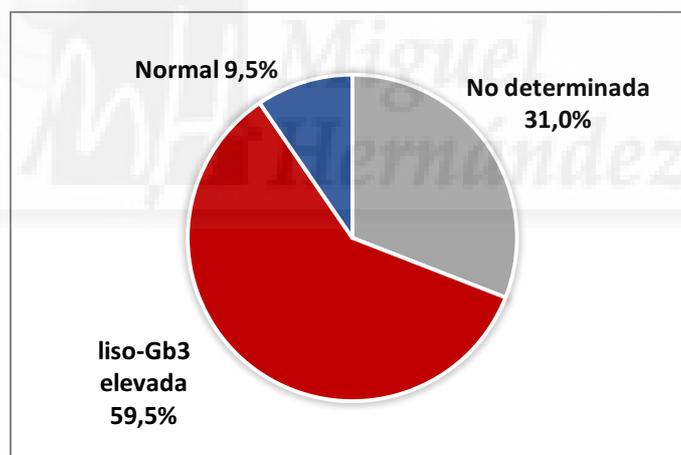


Figura 44. Liso-Gb3 en el total de la población.

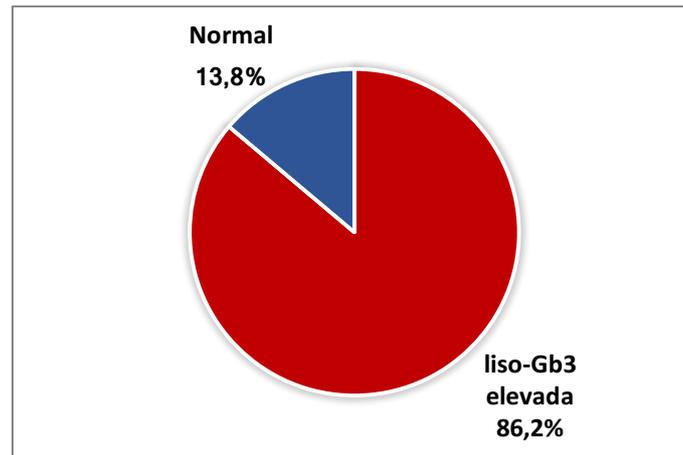


Figura 45. Liso-Gb3 en pacientes donde se ha determinado.

Se encontró dentro de valores de la normalidad en 4 mujeres, de 12, 14, 17 y 36 años. De los 25 casos en los que se observó valores elevados, sólo uno, una mujer de 23 años, era menor de 40 años.

El valor medio encontrado para el total de la población en la que se determinó es de $5,2 \pm 3,8$ ng/ml. En el caso de los varones el valor medio es de $8,3 \pm 3,2$ ng/ml mientras que en el caso de las mujeres el valor medio es de $2,4 \pm 0,6$ ng/ml.

En 12 de los 29 pacientes se dispone de tres determinaciones de liso-Gb3 separadas entre sí por un periodo aproximado de cuatro meses. En la siguiente figura se señalan los valores en los tres momentos, y se observa cómo los valores están elevados.

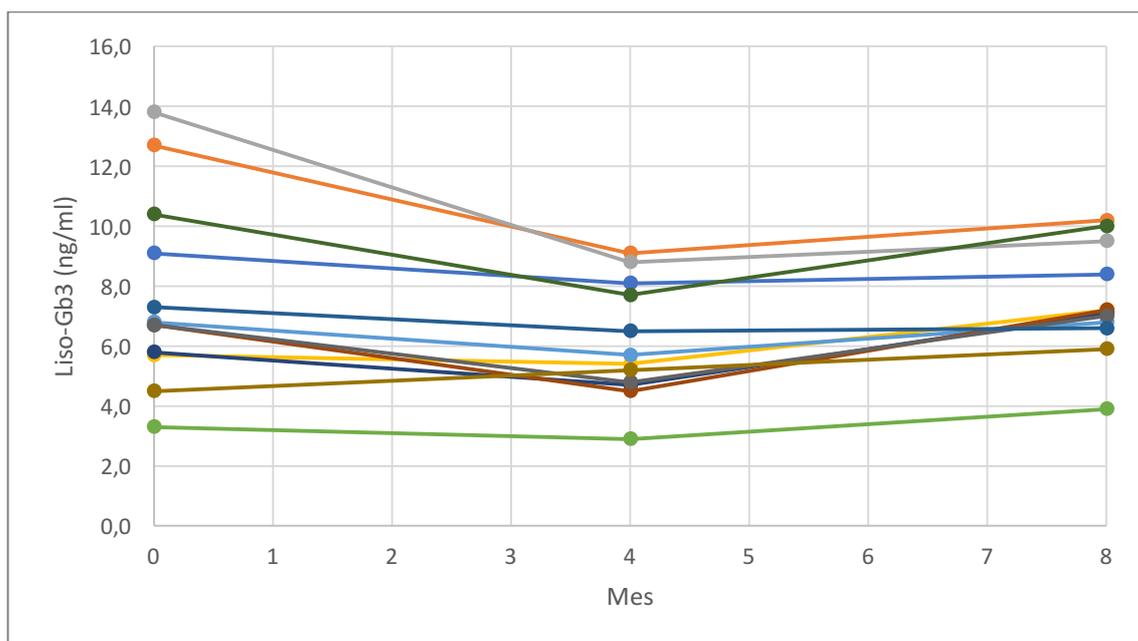


Figura 46. Liso-Gb3 determinada en tres analíticas.

6.4.17. Tratamiento sustitutivo enzimático (TSE).

De los 42 pacientes, 11 de ellos (26,2%) reciben o han recibido TSE, todos ellos varones, y todos con agalsidasa alfa. (Figura 47.)

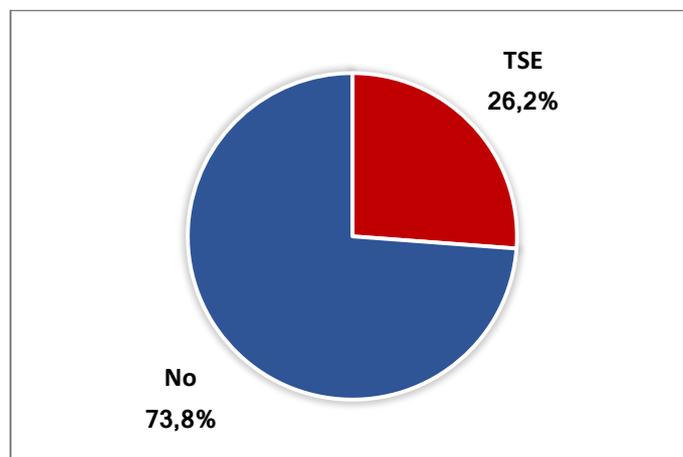


Figura 47. Porcentaje de pacientes con tratamiento sustitutivo enzimático.

El tratamiento sustitutivo enzimático que reciben consiste en agalsidasa alfa (Replagal®) a una dosis de 0,2mg/kg de peso, vía intravenosa, durante un tiempo de administración de 40 minutos, cada 2 semanas. Para ello acuden al hospital, pues se trata de terapia de administración hospitalaria. Ningún paciente recibe o ha recibido tratamiento con agalsidasa beta (Fabrazyme®).

Poco menos de la mitad (45,5%) son diagnosticados de la EF como consecuencia de un estudio de cribado familiar.

Todos ellos presentan hipertrofia ventricular izquierda, con un grosor máximo medio de $22,5 \pm 6,3$ mm medido por ecocardiograma, y el 81,8% (9 de los 11) cumplen criterios de ERC. La función sistólica del ventrículo izquierdo se encuentra deprimida en tres de ellos.

Los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo enzimático presentan un valor medio de liso-Gb3 de $6,7 \pm 3,1$ ng/ml frente a $4,7 \pm 3,9$ ng/ml del grupo que no recibe tratamiento.

Si se realiza la valoración de la liso-Gb3 atendiendo únicamente a los varones se aprecia cómo aquellos que están en tratamiento (n=11) presentan un valor medio de $6,7 \pm 3,1$ ng/ml frente a $10,3 \pm 2,2$ ng/ml en los que no lo reciben (n=8).

Tres pacientes son portadores de marcapasos y dos lo son de un desfibrilador automático. En tres se describen episodios de taquicardia ventricular no sostenida. Cabe señalar que en siete casos se realiza una coronariografía (mientras que en el grupo que no recibe tratamiento a ninguno se le realiza).

La edad media al inicio del TSE fue de 55,3 años (DE 8,4; mediana 57,0; RIC 9,0). El tiempo medio que han recibido TSE es de 1570 días (P25: 389; P75: 3061).

En este subgrupo de pacientes el diagnóstico de EF se produce con una edad media de 55,0 años (DE 8,1; mediana 56,0; RIC 8,0). Por otra parte, se diagnostica la afectación cardíaca con una edad media de 50,0 años (DE 7,2; mediana 51,0; RIC 8,0), y la primera proteinuria con 49,8 años (DE 11,0; mediana 52,0 años, RIC 10,5).

El presente estudio no está diseñado para la valoración de un posible efecto de tratamiento sobre la enfermedad. En cualquier caso, en las siguientes dos gráficas se muestran datos brutos, y de forma únicamente informativa, sobre variables medidas antes del inicio del tratamiento sustitutivo y una vez ya se está recibiendo el mismo.

En la primera figura se muestra el último valor del índice de masa ventricular (IMV) estimado disponible previo al inicio del TSE, así como el último valor de IMV disponible en la historia clínica, indicándose el número de días transcurridos entre un cálculo y otro.

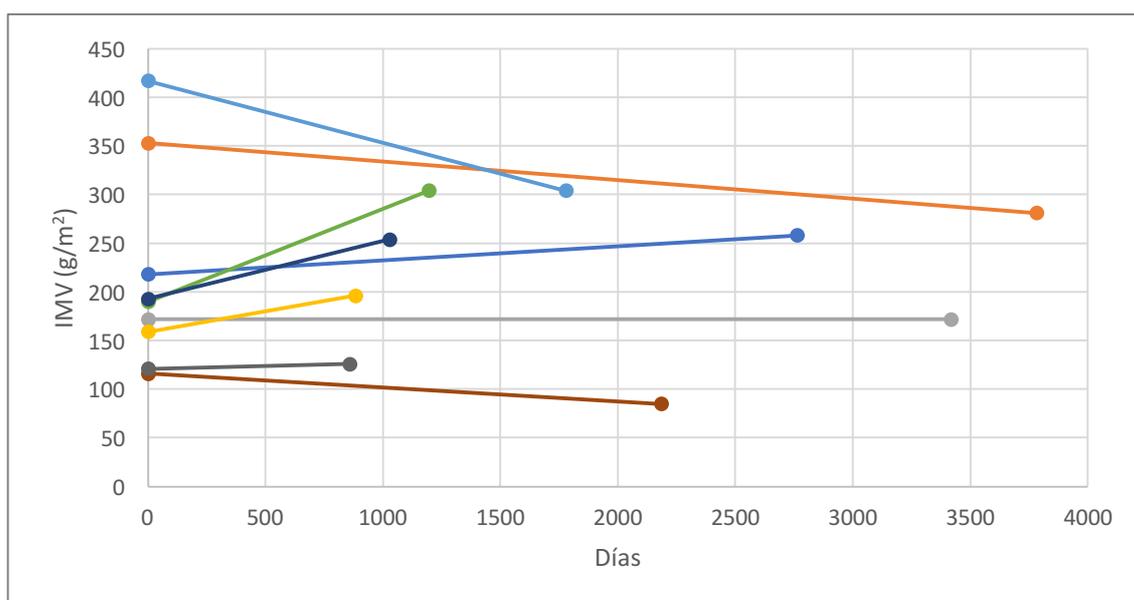


Figura 48. IMV calculado antes de TSE y bajo tratamiento con TSE. IMV: Índice de masa ventricular izquierda. (Datos disponibles para nueve pacientes.)

En la siguiente figura se muestra el último valor de filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI disponible previo al inicio del TSE, así como el último valor de filtrado glomerular estimado disponible en la historia clínica, indicándose el número de días transcurridos entre una determinación y otra.

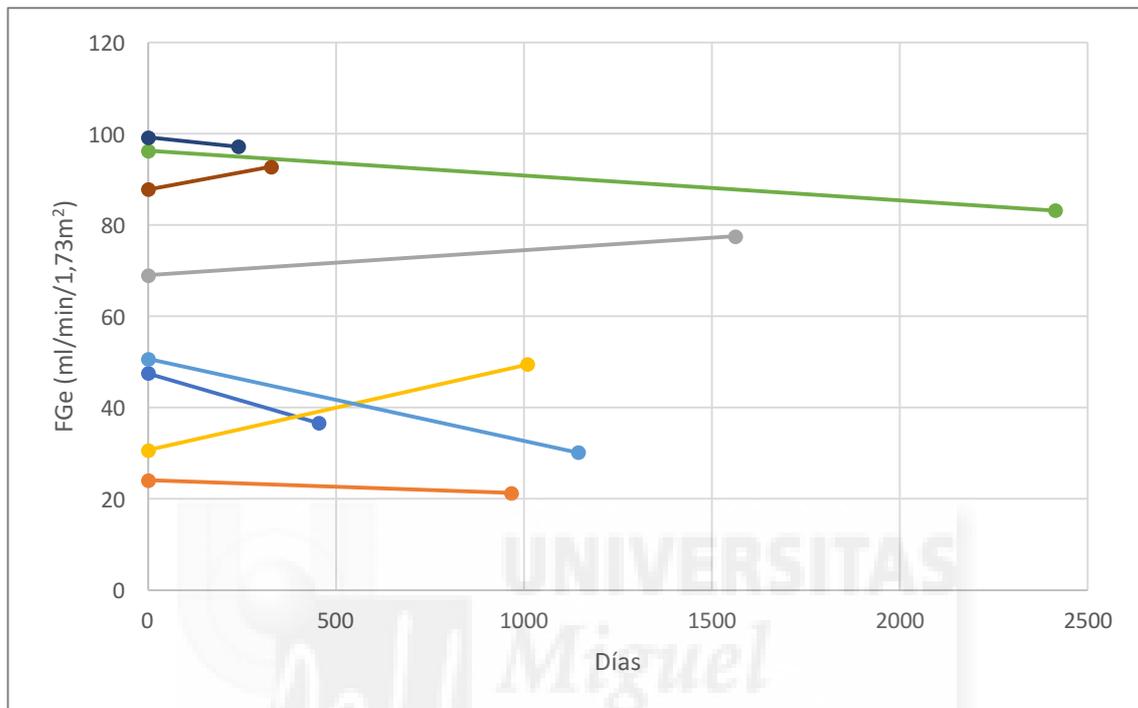


Figura 49. Filtrado glomerular determinado antes de TSE y bajo tratamiento con TSE. FGe: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKD-EPI. (Datos disponibles para ocho pacientes.)

6.4.18. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Dislipemia.

El porcentaje de pacientes en función de la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia se presenta en la figura 50.

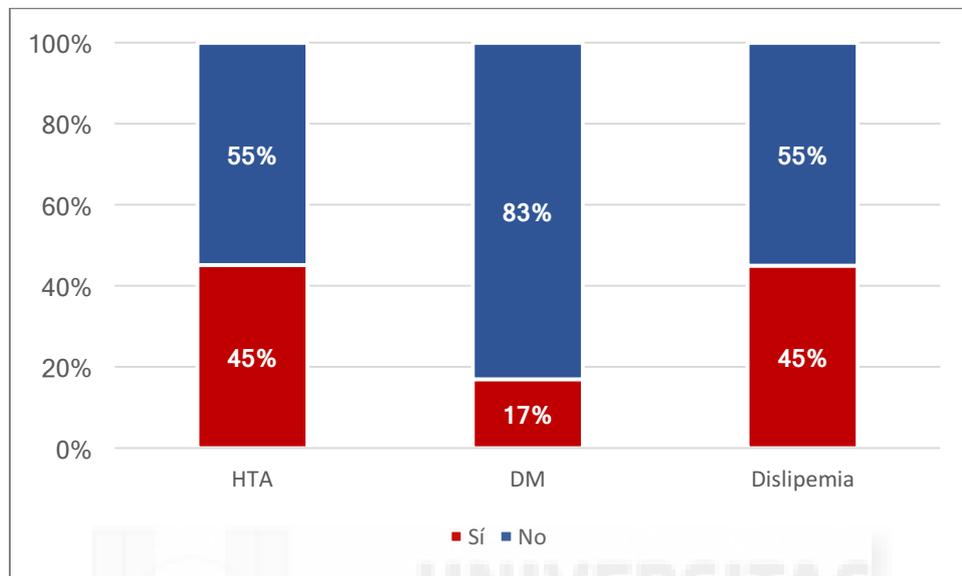


Figura 50. Porcentaje de HTA, DM y dislipemia en la población.

De los pacientes hipertensos ($n=19$), el 84,2% ($n=16$) presentan hipertrofia ventricular en el ecocardiograma, con una edad media de 64,1 años (DE 10,3; mediana 65,0; RIC 14,0), y el 57,9% ($n=11$) cumplen criterios de enfermedad renal crónica, con una edad media de 62,3 años (DE 9,1; mediana 64,0; RIC 15,0). (Figuras 51 y 52.)

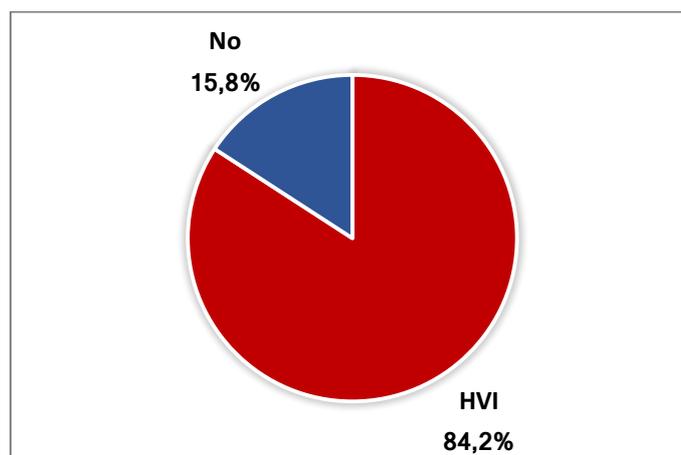


Figura 51. Porcentaje de pacientes con hipertensión arterial que presentan hipertrofia ventricular.

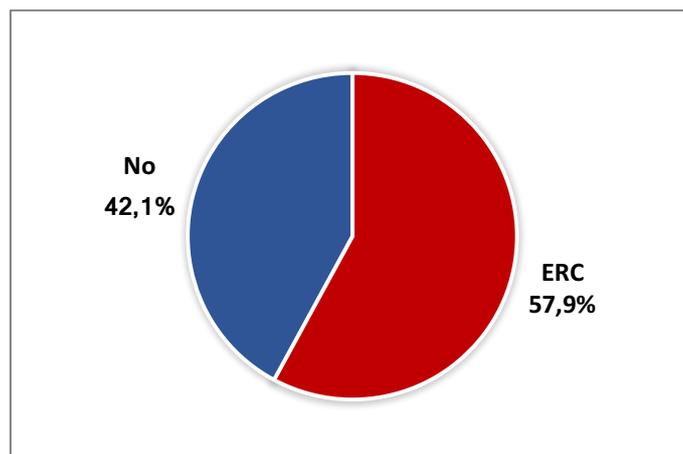


Figura 52. Porcentaje de pacientes con hipertensión arterial que presentan enfermedad renal crónica.

En el subgrupo de pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular, el 56,2% (n=9) son varones. En el subgrupo de pacientes con hipertensión y ERC, el 81,8% (n=9) son varones.

Diez de los pacientes hipertensos presentan al mismo tiempo hipertrofia ventricular y ERC, siendo la edad media de éstos de 62,1 años (DE 9,6; mediana 64,0; RIC 16,5), con el 90% (n=9) varones.

Todos los pacientes diabéticos (n=7) presentan hipertrofia ventricular y enfermedad renal crónica.

6.5. RESULTADOS POR SUBGRUPOS.

Los resultados de las variables para distintos subgrupos de la población se muestran divididos en tablas.

6.5.1. VARIABLES SEGÚN SEXO.

En la tabla 7 se muestra el análisis estadístico de variables según sexo. Cuatro variables obtienen significación estadística, de tal forma que los varones presentan mayor IMC ($p=0,032$), menor porcentaje de diagnóstico de EF por cribado familiar ($p=0,001$), mayor porcentaje de casos con actividad enzimática inferior al 30% ($p<0,001$), y mayor porcentaje de casos en tratamiento de sustitución enzimática ($p<0,001$).

Tabla 7. Variables según sexo. IMC: Índice de masa corporal. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Diagnóstico de EF por cribado familiar. Actividad enzimática de alfa-galactosidasa inferior al 30% del control. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según sexo); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	Varones (n=19)	Mujeres (n=23)	p
Edad (años)	56,0 (24,0)	47,0 (44,0)	0,185
IMC (kg/m ²)	28,2±5,0	24,6±5,3	0,032
Edad diagnóstico enfermedad de Fabry (años)	52,0 (25,0)	41,0 (44,0)	0,250
Diagnóstico por cribado familiar	11 (57,9%)	23 (100,0%)	0,001
Actividad enzimática <30%	19 (100,0%)	4 (17,4%)	<0,001
Tratamiento sustitución enzimática	11 (57,9%)	0 (0,0%)	<0,001

6.5.1.1. Variables de afectación cardíaca.

En la tabla 8 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación cardíaca según sexo. Doce variables obtienen significación estadística, de tal forma que los varones presentan mayor porcentaje de casos con hipertrofia ventricular tanto por grosor parietal por ecocardiograma ($p=0,005$) como por IMV ($p=0,003$), mayor grosor máximo en ecocardiograma ($p=0,001$) e IMV ($p=0,003$), mayor porcentaje de casos con FEVI disminuida ($p=0,047$), mayor porcentaje de casos con ritmo de marcapasos en el electrocardiograma basal y menor de ritmo sinusal ($p=0,017$), mayor porcentaje de casos con BAV 3º grado ($p=0,035$) y de alteración de la conducción intraventricular ($p=0,043$), mayor porcentaje de casos con alteración de la repolarización o HVI en el electrocardiograma ($p=0,015$), mayor porcentaje de portadores de marcapasos ($p=0,035$), menor edad al diagnóstico de la cardiopatía ($p=0,034$), y mayor porcentaje de casos en los que se ha realizado una coronariografía ($p=0,002$).

Tabla 8. Variables de afectación cardíaca según sexo. IMV: Índice de masa ventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: Electrocardiograma. RS: Ritmo sinusal. FA: Fibrilación auricular. MP: Marcapasos. BAV: Bloqueo aurículoventricular. IV: Intraventricular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RMN: Resonancia magnética nuclear. EEF: Estudio electrofisiológico. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según sexo); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	Varones (n=19)	Mujeres (n=23)	p
Hipertrofia ventricular por grosor parietal en eco	16 (84,2%)	8 (34,8%)	0,005
Grosor máximo en ecocardiograma (mm)	20,0 (7,0)	10,0 (7,0)	0,001
IMV (g/m ²)	194±87	112±62	0,003
Hipertrofia ventricular por IMV	15 (78,9%)	8 (34,8%)	0,010
Patrón de hipertrofia			
Concéntrica	15 (78,9%)	7 (30,4%)	1,000
Asimétrica	1 (5,3%)	1 (4,3%)	
FEVI <50%	4 (21,1%)	0 (0,0%)	0,047
Gradiente subaórtico >30mmHg	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0,231
Ritmo en ECG			
RS	13 (68,4%)	19 (82,6%)	0,017
FA	0 (0,0%)	1 (4,3%)	
MP	6 (31,6%)	0 (0,0%)	
P-R largo	3 (15,8%)	1 (4,3%)	0,313
BAV 3º grado	4 (21,1%)	0 (0,0%)	0,035
Alteración conducción IV			
No	4 (21,1%)	12 (52,2%)	0,043
BIRDHH	3 (15,8%)	5 (21,7%)	
BCRDHH	2 (10,5%)	1 (4,3%)	
BCRIHH	4 (21,1%)	0 (0,0%)	
HBAI	2 (10,5%)	0 (0,0%)	
HBPI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
BCRDHH+HBAI	4 (21,1%)	2 (8,7%)	
Alteración repolarización o HVI	14 (73,7%)	7 (30,4%)	0,015
Fibrilación auricular	4 (21,1%)	2 (8,7%)	0,384
Taquicardia ventricular no sostenida	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0,084
Marcapasos	4 (21,1%)	0 (0,0%)	0,035
Desfibrilador automático implantable	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0,199
Edad al diagnóstico de cardiopatía	50,5 (17,0)	59,0 (10,0)	0,034
Diagnóstico de cardiopatía por cribado familiar	3 (15,8%)	5 (21,7%)	0,065
RMN fibrosis	3 de 6 (50,0%)	0 de 2 (0,0%)	0,464
Ergometría	6 (31,6%)	3 (13,0%)	0,257
Eco-dobutamina	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1,000
SPECT de perfusión miocárdica	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0,199
Coronariografía	7 (36,8%)	0 (0,0%)	0,002
Holter ECG	8 (42,1%)	4 (17,4%)	0,078
EEF	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0,084
Tilt test	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0,452

6.5.1.2. Variables de afectación renal.

En la tabla 9 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación renal según sexo. Cinco variables obtienen significación estadística, de tal forma que los varones presentan mayor porcentaje de casos tanto de enfermedad renal crónica ($p<0,001$) como de insuficiencia renal crónica ($p=0,011$), menor filtrado glomerular ($p=0,009$), y mayor porcentaje de casos con microalbuminuria ($p=0,006$) y de biopsias renales realizadas ($p=0,006$).

Tabla 9. Variables de afectación renal según sexo. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según sexo); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	Varones (n=19)	Mujeres (n=23)	p
Enfermedad renal crónica	12 (63,2%)	2 (8,7%)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	9 (47,4%)	2 (8,7%)	0,011
Filtrado glomerular por CKD-EPI	67,4±10,5	102,1±6,6	0,009
Edad primera proteinuria	52,5 (12,1)	61,0 (0,0)	0,231
Microalbuminuria	13 (68,4%)	6 (26,1%)	0,006
Biopsia renal	8 (42,1%)	1 (4,3%)	0,006
Quistes en riñón	4 de 17 (25,5%)	4 de 17 (23,5%)	1,000

6.5.1.3. Variables de afectación de otros órganos.

En la tabla 10 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación de otros órganos según sexo. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 10. Variables de afectación de otros órganos según sexo. NP: no procede. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según sexo); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico).

	Varones (n=19)	Mujeres (n=23)	p
Ocular	1 de 15 (6,7%)	2 de 15 (13,3%)	1,000
ORL	4 de 11 (36,4%)	8 de 14 (57,1%)	0,302
Piel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
SNC	0 (0,0%)	3 (13,0%)	0,239
Gastrointestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Dolor	1 (5,3%)	1 (4,3%)	1,000
Sudoración	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP

6.5.1.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.

En la tabla 11 se muestra el análisis estadístico de variables de marcadores, HTA, DM y dislipemia, según sexo. Tres variables obtienen significación estadística, de tal forma que los varones presentan mayores niveles de liso-Gb3 ($p < 0,001$), mayor porcentaje de casos con NT-proBNP elevado ($p = 0,007$) y de diabetes mellitus ($p = 0,034$).

Tabla 11. Variables de marcadores, HTA, DM, dislipemia, según sexo. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según sexo); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); media \pm desviación estándar.

	Varones (n=19)	Mujeres (n=23)	p
Liso-Gb3	8,3 \pm 3,2	2,4 \pm 0,6	<0,001
NT-proBNP	8 de 9 (88,9%)	0 de 4 (0,0%)	0,007
Hipertensión arterial	9 (47,4%)	10 (43,5%)	0,801
Diabetes mellitus	6 (31,6%)	1 (4,3%)	0,034
Dislipemia	11 (57,9%)	8 (34,8%)	0,134

6.5.1.5. Variables de escalas de severidad.

En la tabla 12 se muestra el análisis estadístico de variables de escalas de severidad según sexo. Seis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los varones obtienen mayores scores MSSI cardiovascular ($p = 0,005$), MSSI renal ($p < 0,001$), MSSI total ($p < 0,001$), FOS-MSSI cardiovascular ($p = 0,004$), FOS-MSSI renal ($p < 0,001$), y FOS-MSSI total ($p = 0,001$).

Tabla 12. Variables de escalas de severidad según sexo. Las magnitudes se expresan como mediana (rango intercuartílico).

	Varones (n=19)	Mujeres (n=23)	p
MSSI cardiovascular	14,0 (8,0)	2,0 (14,0)	0,005
MSSI renal	4,0 (8,0)	0,0 (0,0)	<0,001
MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,444
MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,124
MSSI total	20,0 (16,0)	2,0 (13,5)	<0,001
FOS-MSSI cardiovascular	13,0 (5,0)	2,0 (12,5)	0,004
FOS-MSSI renal	4,0 (8,0)	0,0 (0,0)	<0,001
FOS-MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,431
FOS-MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,132
FOS-MSSI total	18,0 (15,0)	4,0 (13,5)	0,001

6.5.2. VARIABLES SEGÚN ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (MENOR O MAYOR DEL 30%).

En la tabla 13 se muestra el análisis estadístico de variables según actividad enzimática. Tres variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con actividad enzimática inferior al 30% son con más frecuencia varones ($p < 0,001$), se diagnostican en un menor porcentaje por cribado familiar ($p = 0,015$), y reciben tratamiento de sustitución enzimática en mayor porcentaje ($p = 0,002$).

Tabla 13. Variables según actividad enzimática. Act. Enz.: Actividad enzimática α -Gal A (< o > porcentaje respecto a control). IMC: Índice de masa corporal. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Diagnóstico de EF por cribado familiar. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según actividad enzimática); mediana (rango intercuartílico); media \pm desviación estándar.

	Act. Enz. <30% (n=23)	Act. Enz. >30% (n=14)	p
Varones	19 (82,6%)	0 (0,0%)	<0,001
Edad (años)	56,0 (29,0)	58,5 (41,0)	0,963
IMC (kg/m ²)	27,3 \pm 5,2	26,3 \pm 5,6	0,580
Edad diagnóstico enfermedad de Fabry (años)	52,0 (25,0)	55,0 (40,0)	0,889
Diagnóstico por cribado familiar	15 (65,2%)	14 (100,0%)	0,015
Tratamiento sustitución enzimática	11 (47,8%)	0 (0,0%)	0,002

6.5.2.1. Variables de afectación cardíaca.

En la tabla 14 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación cardíaca según actividad enzimática. Tres variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con actividad enzimática inferior al 30% presentan menor edad al diagnóstico de la cardiopatía ($p = 0,033$), dicha cardiopatía se diagnostica como consecuencia de un cribado familiar de EF en un menor porcentaje de casos ($p = 0,021$), y se les ha realizado con mayor frecuencia una coronariografía ($p = 0,031$).

Tabla 14. Variables de afectación cardíaca según actividad enzimática. Act. Enz.: Actividad enzimática α -Gal A (< o > porcentaje respecto a control). IMV: Índice de masa ventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: Electrocardiograma. RS: Ritmo sinusal. FA: Fibrilación auricular. MP: Marcapasos. BAV: Bloqueo aurículoventricular. IV: Intraventricular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RMN: Resonancia magnética nuclear. EEF: Estudio electrofisiológico. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según actividad enzimática); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media \pm desviación estándar.

	Act. Enz. <30% (n=23)	Act. Enz. >30% (n=14)	p
Hipertrofia ventricular por grosor parietal en eco	17 (73,9%)	7 (50,0%)	0,451
Grosor máximo en ecocardiograma (mm)	18 \pm 7,1	13,9 \pm 4,3	0,099
IMV (g/m ²)	175 \pm 89	131 \pm 69	0,151
Hipertrofia ventricular por IMV	16 (69,6%)	7 (50,0%)	0,459
Patrón de hipertrofia	Concéntrica	16 (69,6%)	0,507
	Asimétrica	1 (4,3%)	
FEVI <50%	4 (17,4%)	0 (0,0%)	0,275
Gradiente subaórtico >30mmHg	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,536
Ritmo en ECG	RS	15 (65,2%)	0,090
	FA	1 (4,3%)	
	MP	6 (26,1%)	
P-R largo	4 (17,4%)	0 (0,0%)	0,276
BAV 3º grado	4 (17,4%)	0 (0,0%)	0,276
Alteración conducción IV	No	7 (30,4%)	0,458
	BIRDHH	3 (13,0%)	
	BCRDHH	2 (8,7%)	
	BCRIHH	4 (17,4%)	
	HBAI	2 (8,7%)	
	HBPI	0 (0,0%)	
	BCRDHH+HBAI	4 (17,4%)	
Alteración repolarización o HVI	15 (65,2%)	6 (42,9%)	0,462
Fibrilación auricular	5 (21,7%)	1 (7,1%)	0,376
Taquicardia ventricular no sostenida	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0,275
Marcapasos	4 (17,4%)	0 (0,0%)	0,517
Desfibrilador automático implantable	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,276
Edad al diagnóstico de cardiopatía	51,0 (15,0)	61,0 (11,0)	0,033
Diagnóstico de cardiopatía por cribado familiar	3 (13,0%)	5 (35,7%)	0,021
RMN fibrosis	3 de 7 (42,9%)	0 de 1 (0,0%)	1,000
Ergometría	7 (30,4%)	2 (14,3%)	0,434
Eco-dobutamina	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,378
SPECT de perfusión miocárdica	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,517
Coronariografía	7 (30,4%)	0 (0,0%)	0,031
Holter ECG	9 (39,1%)	3 (21,4%)	0,306
EEF	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0,275
Tilt test	1 (4,3%)	0 (0,0%)	1,000

6.5.2.2. Variables de afectación renal.

En la tabla 15 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación renal según actividad enzimática. Una variable obtiene significación estadística, de tal forma que los pacientes con actividad enzimática inferior al 30% presentan mayor porcentaje de casos con enfermedad renal crónica (p=0,021).

Tabla 15. Variables de afectación renal según actividad enzimática. Act. Enz.: Actividad enzimática α -Gal A (< o > porcentaje respecto a control). Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según actividad enzimática); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media \pm desviación estándar.

	Act. Enz. <30% (n=23)	Act. Enz. >30% (n=14)	p
Enfermedad renal crónica	12 (52,2%)	2 (14,3%)	0,021
Insuficiencia renal crónica	9 (39,1%)	2 (14,3%)	0,150
Filtrado glomerular por CKD-EPI	74,7 \pm 45,1	89,4 \pm 29,6	0,241
Edad primera proteinuria	52,5 (14,0)	61,0 (0,0)	0,231
Microalbuminuria	14 (60,9%)	4 (28,6%)	0,057
Biopsia renal	8 (34,8%)	1 (7,1%)	0,112
Quistes en riñón	4 de 21 (19,0%)	4 de 11 (36,4%)	0,397

6.5.2.3. Variables de afectación de otros órganos.

En la tabla 16 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación de otros órganos según actividad enzimática. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 16. Variables de afectación de otros órganos según actividad enzimática. Act. Enz.: Actividad enzimática α -Gal A (< o > porcentaje respecto a control). NP: no procede. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según actividad enzimática); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico).

	Act. Enz. <30% (n=23)	Act. Enz. >30% (n=14)	p
Ocular	1 de 19 (5,3%)	1 de 10 (10,0%)	1,000
ORL	7 de 15 (46,7%)	5 de 10 (50,0%)	1,000
Piel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
SNC	1 (4,3%)	2 (14,3%)	0,544
Gastrointestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Dolor	1 (4,3%)	1 (7,1%)	1,000
Sudoración	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP

6.5.2.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.

En la tabla 17 se muestra el análisis estadístico de variables de marcadores, HTA, DM y dislipemia según actividad enzimática. Dos variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con actividad enzimática inferior al 30% presentan mayores niveles de liso-Gb3 ($p < 0,001$) y mayor porcentaje de casos con NT-proBNP elevado ($p = 0,018$).

Tabla 17. Variables de marcadores, HTA, DM, dislipemia, según actividad enzimática. Act. Enz.: Actividad enzimática α -Gal A (< o > porcentaje respecto a control). Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según actividad enzimática); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); media \pm desviación estándar.

	Act. Enz. <30% (n=23)	Act. Enz. >30% (n=14)	p
Liso-Gb3	6,9 \pm 3,9	2,7 \pm 0,5	<0,001
NT-proBNP	8 de 9 (88,9%)	0 de 3 (0,0%)	0,018
Hipertensión arterial	11 (47,8%)	8 (57,1%)	0,582
Diabetes mellitus	6 (26,1%)	1 (7,1%)	0,217
Dislipemia	12 (52,2%)	7 (50,0%)	1,000

6.5.2.5. Variables de escalas de severidad.

En la tabla 18 se muestra el análisis estadístico de variables de escalas de severidad según actividad enzimática. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 18. Variables de escalas de severidad según actividad enzimática. Act. Enz.: Actividad enzimática α -Gal A (< o > porcentaje respecto a control). Las magnitudes se expresan como mediana (rango intercuartílico).

	Act. Enz. <30% (n=23)	Act. Enz. >30% (n=14)	p
MSSI cardiovascular	14,0 (13,0)	6,0 (13,5)	0,278
MSSI renal	4,0 (8,0)	0,0 (0,0)	0,065
MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,649
MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,454
MSSI total	19,0 (26,0)	11,0 (14,0)	0,073
FOS-MSSI cardiovascular	12,0 (11,0)	11,0 (11,5)	0,248
FOS-MSSI renal	4,0 (8,0)	0,0 (0,0)	0,070
FOS-MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,626
FOS-MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,474
FOS-MSSI total	17,0 (22,0)	11,0 (11,5)	0,094



6.5.3. VARIABLES SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO ENZIMÁTICO.

En la tabla 19 se muestra el análisis estadístico de variables según TSE. Cuatro variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que reciben TSE son en mayor porcentaje varones ($p < 0,001$), presentan mayor IMC ($p = 0,003$), en un menor porcentaje de casos se ha diagnosticado la EF por cribado familiar ($p = 0,002$), y en un mayor porcentaje de casos presentan actividad enzimática inferior al 30% ($p = 0,002$).

Tabla 19. Variables según TSE. IMC: Índice de masa corporal. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Diagnóstico de EF por cribado familiar. Actividad enzimática de alfa-galactosidasa inferior al 30% del control. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según TSE); mediana (rango intercuartílico); media \pm desviación estándar.

	TSE (n=11)	No TSE (n=31)	p
Varones	11 (100,0%)	8 (25,8%)	<0,001
Edad (años)	60,0 (11,0)	45,0 (44,0)	0,051
IMC (kg/m ²)	29,5 \pm 3,0	25,1 \pm 5,6	0,003
Edad diagnóstico enfermedad de Fabry (años)	56,0 (8,0)	38,0 (44,0)	0,051
Diagnóstico por cribado familiar	5 (45,5%)	29 (93,5%)	0,002
Actividad enzimática <30%	11 (100,0%)	12 (38,7%)	0,002

6.5.3.1. Variables de afectación cardíaca.

En la tabla 20 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación cardíaca según TSE. Dieciséis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que reciben TSE presentan mayor porcentaje de casos con hipertrofia ventricular tanto por grosor parietal por ecocardiograma ($p = 0,002$) como por IMV ($p = 0,002$), mayor grosor máximo en ecocardiograma ($p < 0,001$) e IMV ($p < 0,001$), mayor porcentaje de casos con ritmo de marcapasos en el electrocardiograma basal y menor de ritmo sinusal ($p = 0,004$), mayor porcentaje de casos con P-R largo ($p = 0,049$), de BAV 3º grado ($p = 0,049$), y de alteración de la conducción intraventricular ($p = 0,005$), mayor porcentaje de casos con alteración de la repolarización o HVI en el electrocardiograma ($p < 0,001$), mayor porcentaje de casos con TVNS ($p = 0,014$), mayor porcentaje de portadores de marcapasos ($p = 0,049$), menor porcentaje de diagnóstico de cardiopatía por cribado familiar de EF ($p = 0,033$), y mayores porcentajes de realización de ergometría ($p = 0,038$), coronariografía ($p < 0,001$), Holter ECG ($p < 0,001$), y EEF ($p = 0,014$).

Tabla 20. Variables de afectación cardíaca según TSE. IMV: Índice de masa ventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: Electrocardiograma. RS: Ritmo sinusal. FA: Fibrilación auricular. MP: Marcapasos. BAV: Bloqueo aurículoventricular. IV: Intraventricular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RMN: Resonancia magnética nuclear. EEF: Estudio electrofisiológico. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según TSE); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	TSE (n=11)	No TSE (n=31)	p
Hipertrofia ventricular por grosor parietal en eco	11 (100,0%)	13 (41,9%)	0,002
Grosor máximo en ecocardiograma (mm)	22,5±6,3	13,2±4,6	<0,001
IMV (g/m ²)	223±79	122±69	<0,001
Hipertrofia ventricular por IMV	11 (100,0%)	12 (38,7%)	0,002
Patrón de hipertrofia			
Concéntrica	10 (90,9%)	12 (38,7%)	1,000
Asimétrica	1 (9,1%)	1 (3,2%)	
FEVI <50%	3 (27,3%)	1 (3,2%)	0,060
Gradiente subaórtico >30mmHg	1 (9,1%)	1 (3,2%)	0,490
Ritmo en ECG			
RS	6 (54,5%)	26 (83,9%)	0,004
FA	0 (0,0%)	1 (3,2%)	
MP	5 (45,5%)	1 (3,2%)	
P-R largo	3 (27,3%)	1 (3,2%)	0,049
BAV 3º grado	3 (27,3%)	1 (3,2%)	0,049
Alteración conducción IV			
No	1 (9,1%)	15 (48,4%)	0,005
BIRDHH	1 (9,1%)	7 (22,6%)	
BCRDHH	1 (9,1%)	2 (6,5%)	
BCRIHH	4 (36,4%)	0 (0,0%)	
HBAI	1 (9,1%)	1 (3,2%)	
HBPI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
BCRDHH+HBAI	3 (27,3%)	3 (9,7%)	
Alteración repolarización o HVI	11 (100,0%)	10 (32,3%)	<0,001
Fibrilación auricular	2 (18,2%)	4 (12,9%)	0,644
Taquicardia ventricular no sostenida	3 (27,3%)	0 (0,0%)	0,014
Marcapasos	3 (27,3%)	1 (3,2%)	0,049
Desfibrilador automático implantable	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0,064
Edad al diagnóstico de cardiopatía	51,0 (8,0)	57,0 (17,0)	0,424
Diagnóstico de cardiopatía por cribado familiar	1 (9,1%)	7 (22,6%)	0,033
RMN fibrosis	2 de 5 (40,0%)	1 de 3 (33,3%)	1,000
Ergometría	5 (45,5%)	4 (12,9%)	0,038
Eco-dobutamina	0 (0,0%)	1 (3,2%)	1,000
SPECT de perfusión miocárdica	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0,064
Coronariografía	7 (63,6%)	0 (0,0%)	<0,001
Holter ECG	8 (72,7%)	4 (12,9%)	<0,001
EEF	3 (27,3%)	0 (0,0%)	0,014
Tilt test	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0,262

6.5.3.2. Variables de afectación renal.

En la tabla 21 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación renal según TSE. Cinco variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que reciben TSE presentan mayor porcentaje de casos tanto de enfermedad renal crónica ($p<0,001$) como de insuficiencia renal crónica ($p=0,003$), menor filtrado glomerular ($p<0,001$), y mayor porcentaje de casos con microalbuminuria ($p<0,001$) y de biopsias renales realizadas ($p<0,001$).

Tabla 21. Variables de afectación renal según TSE. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según TSE); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	TSE (n=11)	No TSE (n=31)	p
Enfermedad renal crónica	10 (90,9%)	4 (12,9%)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	7 (63,6%)	4 (12,9%)	0,003
Filtrado glomerular por CKD-EPI	48,5±33,5	99,9±36,4	<0,001
Edad primera proteinuria	52,0 (7,0)	61,0 (12,5)	0,252
Microalbuminuria	11 (100,0%)	8 (25,8%)	<0,001
Biopsia renal	7 (63,6%)	2 (6,5%)	<0,001
Quistes en riñón	3 de 9 (33,3%)	5 de 25 (20%)	0,649

6.5.3.3. Variables de afectación de otros órganos.

En la tabla 22 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación de otros órganos según TSE. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 22. Variables de afectación de otros órganos según TSE. NP: no procede. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según TSE); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico).

	TSE (n=11)	No TSE (n=31)	p
Ocular	0 de 9 (0,0%)	3 de 21 (14,3%)	0,534
ORL	4 de 6 (66,7%)	8 de 19 (42,1%)	0,378
Piel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
SNC	0 (0,0%)	3 (9,7%)	0,554
Gastrointestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Dolor	0 (0,0%)	2 (6,5%)	1,000
Sudoración	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP

6.5.3.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.

En la tabla 23 se muestra el análisis estadístico de variables de marcadores, HTA, DM y dislipemia, según TSE. Cuatro variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que reciben TSE presentan mayores niveles de liso-Gb3 ($p=0,041$), mayor porcentaje de casos con NT-proBNP elevado ($p=0,032$), de diabetes mellitus ($p=0,009$) y de dislipemia ($p=0,043$).

Tabla 23. Variables de marcadores, HTA, DM, dislipemia, según TSE. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según TSE); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); media \pm desviación estándar.

	TSE (n=11)	No TSE (n=31)	p
Liso-Gb3	6,7 \pm 3,1	4,7 \pm 3,9	0,041
NT-proBNP	7 de 8 (87,5%)	1 de 5 (20,0%)	0,032
Hipertensión arterial	7 (63,6%)	12 (38,7%)	0,180
Diabetes mellitus	5 (45,5%)	2 (6,5%)	0,009
Dislipemia	8 (72,7%)	11 (35,5%)	0,043

6.5.3.5. Variables de escalas de severidad.

En la tabla 24 se muestra el análisis estadístico de variables de escalas de severidad según TSE. Seis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que reciben TSE obtienen mayores scores MSSI cardiovascular ($p=0,001$), MSSI renal ($p<0,001$), MSSI total ($p<0,001$), FOS-MSSI cardiovascular ($p=0,001$), FOS-MSSI renal ($p<0,001$), y FOS-MSSI total ($p<0,001$).

Tabla 24. Variables de escalas de severidad según TSE. Las magnitudes se expresan como mediana (rango intercuartílico).

	TSE (n=11)	No TSE (n=31)	p
MSSI cardiovascular	15,0 (5,0)	2,0 (15,0)	0,001
MSSI renal	8,0 (8,0)	0,0 (0,0)	<0,001
MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,674
MSSI general	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,110
MSSI total	24,0 (13,0)	3,0 (13,5)	<0,001
FOS-MSSI cardiovascular	13,0 (5,0)	2,0 (13,0)	0,001
FOS-MSSI renal	8,0 (4,0)	0,0 (0,0)	<0,001
FOS-MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,674
FOS-MSSI general	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,124
FOS-MSSI total	22,0 (10,0)	7,5 (12,5)	<0,001

6.5.4. VARIABLES SEGÚN PRESENCIA DE HIPERTROFIA VENTRICULAR.

En la tabla 25 se muestra el análisis estadístico de variables según presencia de hipertrofia ventricular. Seis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular son en mayor porcentaje varones ($p=0,005$), presentan mayor edad ($p<0,001$), mayor IMC ($p<0,001$), mayor edad al diagnóstico de EF ($p<0,001$), menor porcentaje de casos diagnosticados por cribado familiar ($p=0,015$), y mayor porcentaje de casos en TSE ($p=0,002$).

Tabla 25. Variables según presencia de hipertrofia ventricular. IMC: Índice de masa corporal. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Diagnóstico de EF por cribado familiar. Actividad enzimática de alfa-galactosidasa inferior al 30% del control. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular); mediana (rango intercuartílico); media \pm desviación estándar.

	HVI (n=24)	No HVI (n=15)	p
Varones	16 (66,7%)	3 (20,0%)	0,005
Edad (años)	63,5 (16,5)	23,0 (33,0)	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,9 \pm 4,2	21,6 \pm 4,1	<0,001
Edad diagnóstico enfermedad de Fabry (años)	56,0 (11,5)	18,0 (29,0)	<0,001
Diagnóstico por cribado familiar	16 (66,7%)	15 (100,0%)	0,015
Actividad enzimática <30%	17 (70,8%)	6 (40,0%)	0,451
Tratamiento sustitución enzimática	11 (45,8%)	0 (0,0%)	0,002

6.5.4.1. Variables de afectación cardíaca.

En la tabla 26 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación cardíaca según presencia de hipertrofia ventricular. Seis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular presentan mayor grosor máximo ($p<0,001$) e IMV ($p<0,001$), mayor porcentaje de casos con alteración de la conducción intraventricular ($p=0,037$), de alteración de la repolarización o HVI en el electrocardiograma ($p<0,001$), y mayor porcentaje de casos en los que se ha realizado una coronariografía ($p=0,031$) o un Holter ECG ($p=0,001$).

Tabla 26. Variables de afectación cardíaca según presencia de hipertrofia ventricular. IMV: Índice de masa ventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: Electrocardiograma. RS: Ritmo sinusal. FA: Fibrilación auricular. MP: Marcapasos. BAV: Bloqueo aurículoventricular. IV: Intraventricular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RMN: Resonancia magnética nuclear. EEF: Estudio electrofisiológico. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	HVI (n=24)	No HVI (n=15)	p
Grosor máximo en ecocardiograma (mm)	19,8±5,4	9,5±1,0	<0,001
IMV (g/m ²)	199±75	75±15	<0,001
FEVI <50%	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0,146
Gradiente subaórtico >30mmHg	2 (8,3%)	0 (0,0%)	0,514
Ritmo en ECG	RS	16 (66,7%)	0,072
	FA	1 (4,2%)	
	MP	6 (25,0%)	
P-R largo	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0,146
BAV 3º grado	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0,146
Alteración conducción IV	No	10 (66,7%)	0,037
	BIRDHH	3 (12,5%)	
	BCRDHH	2 (8,3%)	
	BCRIHH	4 (16,7%)	
	HBAI	2 (8,3%)	
	HBPI	0 (0,0%)	
	BCRDHH+HBAI	6 (25,0%)	
Alteración repolarización o HVI	20 (83,3%)	1 (6,7%)	<0,001
Fibrilación auricular	6 (25,0%)	0 (0,0%)	0,065
Taquicardia ventricular no sostenida	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0,271
Marcapasos	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0,146
Desfibrilador automático implantable	2 (8,3%)	0 (0,0%)	0,514
RMN fibrosis	3 de 7 (42,9%)	0 de 1 (0,0%)	1,000
Ergometría	8 (33,3%)	1 (6,7%)	0,115
Eco-dobutamina	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1,000
SPECT de perfusión miocárdica	2 (8,3%)	0 (0,0%)	0,514
Coronariografía	7 (29,2%)	0 (0,0%)	0,031
Holter ECG	12 (50,0%)	0 (0,0%)	0,001
EEF	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0,271
Tilt test	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1,000

6.5.4.2. Variables de afectación renal.

En la tabla 27 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación renal según presencia de hipertrofia ventricular. Cuatro variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular presentan mayor porcentaje de casos tanto de enfermedad renal crónica (p=0,003) como de insuficiencia renal crónica (p=0,028), menor filtrado glomerular (p<0,001), y mayor porcentaje de casos con microalbuminuria (p=0,005)

Tabla 27. Variables de afectación renal según presencia de hipertrofia ventricular. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	HVI (n=24)	No HVI (n=15)	p
Enfermedad renal crónica	13 (54,2%)	1 (6,7%)	0,003
Insuficiencia renal crónica	10 (41,7%)	1 (6,7%)	0,028
Filtrado glomerular por CKD-EPI	62,3±34,5	118,1±28,4	<0,001
Edad primera proteinuria	52,5 (13,0)	61,0 (0,0)	0,462
Microalbuminuria	16 (66,7%)	3 (20,0%)	0,005
Biopsia renal	8 (33,3%)	1 (6,7%)	0,115
Quistes en riñón	7 de 22 (31,8%)	1 de 11 (9,1%)	0,218

6.5.4.3. Variables de afectación de otros órganos.

En la tabla 28 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación de otros órganos según presencia de hipertrofia ventricular. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 28. Variables de afectación de otros órganos según presencia de hipertrofia ventricular. NP: no procede. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico).

	HVI (n=24)	No HVI (n=15)	p
Ocular	2 de 19 (10,5%)	1 de 10 (10,0%)	1,000
ORL	9 de 15 (60,0%)	3 de 10 (30,0%)	0,226
Piel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
SNC	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0,271
Gastrointestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Dolor	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0,142
Sudoración	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP

6.5.4.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.

En la tabla 29 se muestra el análisis estadístico de variables de marcadores, HTA, DM y dislipemia, según presencia de hipertrofia ventricular. Tres variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que presentan hipertrofia ventricular son en mayor porcentaje hipertensos ($p=0,005$), diabéticos ($p=0,031$), o dislipémicos ($p<0,001$).

Tabla 29. Variables de marcadores, HTA, DM, dislipemia, según presencia de hipertrofia ventricular. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); media \pm desviación estándar.

	HVI (n=24)	No HVI (n=15)	p
Liso-Gb3	5,8 \pm 3,9	4,1 \pm 3,4	0,077
NT-proBNP	8 de 12 (66,7%)	0 de 1 (0,0%)	0,385
Hipertensión arterial	16 (66,7%)	3 (20,0%)	0,005
Diabetes mellitus	7 (29,2%)	0 (0,0%)	0,031
Dislipemia	18 (75,0%)	1 (6,7%)	<0,001

6.5.4.5. Variables de escalas de severidad.

En la tabla 30 se muestra el análisis estadístico de variables de escalas de severidad según presencia de hipertrofia ventricular. Seis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que presentan hipertrofia ventricular obtienen mayores scores MSSI cardiovascular ($p < 0,001$), MSSI renal ($p = 0,012$), MSSI total ($p < 0,001$), FOS-MSSI cardiovascular ($p < 0,001$), FOS-MSSI renal ($p = 0,012$), y FOS-MSSI total ($p < 0,001$).

Tabla 30. Variables de escalas de severidad según presencia de hipertrofia ventricular. Las magnitudes se expresan como mediana (rango intercuartílico).

	HVI (n=24)	No HVI (n=15)	p
MSSI cardiovascular	15,0 (1,0)	0,0 (2,0)	<0,001
MSSI renal	4,0 (8,0)	0,0 (0,0)	0,012
MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,898
MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,138
MSSI total	19,5 (13,0)	2,0 (2,0)	<0,001
FOS-MSSI cardiovascular	13,0 (1,0)	0,0 (0,0)	<0,001
FOS-MSSI renal	4,0 (8,0)	0,0 (0,0)	0,012
FOS-MSSI neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,875
FOS-MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,138
FOS-MSSI total	18,0 (12,0)	2,0 (2,0)	<0,001



6.5.5. VARIABLES SEGÚN PRESENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

En la tabla 31 se muestra el análisis estadístico de variables según presencia de enfermedad renal crónica. Siete variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con enfermedad renal crónica son en mayor porcentaje varones ($p<0,001$), presentan mayor edad ($p<0,001$), mayor IMC ($p=0,005$), mayor edad al diagnóstico de EF ($p<0,001$), menor porcentaje de casos diagnosticados por cribado familiar ($p<0,001$), mayor porcentaje de casos con actividad enzimática inferior al 30% ($p=0,021$), y mayor porcentaje de casos en TSE ($p<0,001$).

Tabla 31. Variables según presencia de enfermedad renal crónica. IMC: Índice de masa corporal. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Diagnóstico de EF por cribado familiar. Actividad enzimática de alfa-galactosidasa inferior al 30% del control. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de enfermedad renal crónica); mediana (rango intercuartílico); media \pm desviación estándar.

	ERC (n=14)	No ERC (n=28)	p
Varones	12 (85,7%)	7 (25,0%)	<0,001
Edad (años)	62,0 (12,0)	38,5 (41,0)	<0,001
IMC (kg/m ²)	29,5 \pm 3,7	24,6 \pm 5,5	0,005
Edad diagnóstico enfermedad de Fabry (años)	57,0 (10,0)	36,0 (38,5)	<0,001
Diagnóstico por cribado familiar	7 (50,0%)	27 (96,4%)	<0,001
Actividad enzimática <30%	12 (85,7%)	11 (39,3%)	0,021
Tratamiento sustitución enzimática	10 (71,4%)	1 (3,6%)	<0,001

6.5.5.1. Variables de afectación cardíaca.

En la tabla 32 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación cardíaca según presencia de enfermedad renal crónica. Trece variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan mayor porcentaje de casos con hipertrofia ventricular tanto por grosor parietal por ecocardiograma ($p=0,003$) como por IMV ($p=0,003$), mayor grosor máximo en ecocardiograma ($p<0,001$) e IMV ($p=0,001$), mayor porcentaje de casos con FEVI disminuida ($p=0,012$), mayor porcentaje de casos con ritmo de marcapasos en el electrocardiograma basal y menor de ritmo sinusal ($p=0,026$), mayor porcentaje de casos con BAV 3º grado ($p=0,009$) y de alteración de la conducción intraventricular ($p=0,003$), mayor porcentaje de casos con alteración de la repolarización o HVI en el electrocardiograma ($p=0,003$), mayor porcentaje de portadores de marcapasos ($p=0,009$), y mayores porcentajes de realización de coronariografía ($p=0,003$), Holter ECG ($p=0,009$) y EEF ($p=0,032$).

Tabla 32. Variables de afectación cardíaca según presencia de enfermedad renal crónica. IMV: Índice de masa ventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: Electrocardiograma. RS: Ritmo sinusal. FA: Fibrilación auricular. MP: Marcapasos. BAV: Bloqueo auriculoventricular. IV: Intraventricular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RMN: Resonancia magnética nuclear. EEF: Estudio electrofisiológico. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de enfermedad renal crónica); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	ERC (n=14)	No ERC (n=28)	p
Hipertrofia ventricular por grosor parietal en eco	13 (92,9%)	11 (39,3%)	0,003
Grosor máximo en ecocardiograma (mm)	20,1±5,2	13,5±6,2	<0,001
IMV (g/m ²)	208±80	118±70	0,001
Hipertrofia ventricular por IMV	13 (92,9%)	10 (35,7%)	0,003
Patrón de hipertrofia			
Concéntrica	12 (85,7%)	10 (35,7%)	1,000
Asimétrica	1 (7,1%)	1 (3,6%)	
FEVI <50%	4 (28,6%)	0 (0,0%)	0,012
Gradiente subaórtico >30mmHg	1 (7,1%)	1 (3,6%)	1,000
Ritmo en ECG			
RS	9 (64,3%)	23 (82,1%)	0,026
FA	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
MP	5 (35,7%)	1 (3,6%)	
P-R largo	3 (21,4%)	1 (3,6%)	0,100
BAV 3º grado	4 (28,6%)	0 (0,0%)	0,009
Alteración conducción IV			
No	2 (14,3%)	14 (50,0%)	0,003
BIRDHH	1 (7,1%)	7 (25,0%)	
BCRDHH	1 (7,1%)	2 (7,1%)	
BCRIHH	3 (21,4%)	1 (3,6%)	
HBAI	2 (14,3%)	0 (0,0%)	
HBPI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
BCRDHH+HBAI	5 (35,7%)	1 (3,6%)	
Alteración repolarización o HVI	12 (85,7%)	9 (32,1%)	0,003
Fibrilación auricular	2 (14,3%)	4 (14,3%)	1,000
Taquicardia ventricular no sostenida	2 (14,3%)	1 (3,6%)	0,254
Marcapasos	4 (28,6%)	0 (0,0%)	0,009
Desfibrilador automático implantable	1 (7,1%)	1 (3,6%)	1,000
Edad al diagnóstico de cardiopatía	51,0 (9,0)	53,0 (17,0)	0,473
Diagnóstico de cardiopatía por cribado familiar	2 (14,3%)	6 (21,4%)	0,082
RMN fibrosis	1 de 4 (25,0%)	2 de 4 (50,0%)	1,000
Ergometría	4 (28,6%)	5 (20,8%)	0,451
Eco-dobutamina	0 (0,0%)	1 (3,6%)	1,000
SPECT de perfusión miocárdica	2 (14,3%)	0 (0,0%)	0,106
Coronariografía	6 (42,9%)	1 (3,6%)	0,003
Holter ECG	8 (57,1%)	4 (14,3%)	0,009
EEF	3 (21,4%)	0 (0,0%)	0,032
Tilt test	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,333

6.5.5.2. Variables de afectación renal.

En la tabla 33 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación renal según presencia de enfermedad renal crónica. Dos variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan menor filtrado glomerular ($p<0,001$) y mayor porcentaje de microalbuminuria ($p<0,001$).

Tabla 33. Variables de afectación renal según presencia de enfermedad renal crónica. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de enfermedad renal crónica); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	ERC (n=14)	No ERC (n=28)	p
Filtrado glomerular por CKD-EPI	42,3±30,7	108,5±26,7	<0,001
Microalbuminuria	14 (100,0%)	5 (20,8%)	<0,001
Quistes en riñón	5 de 13 (38,5%)	3 de 21 (14,3%)	0,211

6.5.5.3. Variables de afectación de otros órganos.

En la tabla 34 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación de otros órganos según presencia de enfermedad renal crónica. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 34. Variables de afectación de otros órganos según presencia de enfermedad renal crónica. NP: no procede. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de enfermedad renal crónica); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico).

	ERC (n=14)	No ERC (n=28)	p
Ocular	1 de 9 (11,1%)	2 de 21 (9,5%)	1,000
ORL	3 de 5 (60,0%)	9 de 20 (45,0%)	0,645
Piel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
SNC	0 (0,0%)	3 (10,7%)	0,539
Gastrointestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Dolor	0 (0,0%)	2 (7,1%)	0,545
Sudoración	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP

6.5.5.4. Variables de marcadores. Variables HTA, DM, dislipemia.

En la tabla 35 se muestra el análisis estadístico de variables de marcadores, HTA, DM, y dislipemia, según presencia de enfermedad renal crónica. Cinco variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con enfermedad renal crónica presentan mayores niveles de liso-Gb3 ($p=0,035$), mayor porcentaje de casos con NT-proBNP elevado ($p=0,007$), de hipertensión arterial ($p=0,002$), de diabetes mellitus ($p<0,001$) y de dislipemia ($p<0,001$).

Tabla 35. Variables de marcadores, HTA, DM, dislipemia, según presencia de enfermedad renal crónica. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de enfermedad renal crónica); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); media \pm desviación estándar.

	ERC (n=14)	No ERC (n=28)	p
Liso-Gb3	6,9 \pm 3,7	4,4 \pm 3,6	0,035
NT-proBNP	7 de 8 (87,5%)	1 de 5 (20,0%)	0,007
Hipertensión arterial	11 (78,6%)	8 (28,6%)	0,002
Diabetes mellitus	7 (50,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Dislipemia	12 (85,7%)	7 (25,0%)	<0,001

6.5.5.5. Variables de escalas de severidad.

En la tabla 36 se muestra el análisis estadístico de variables de escalas de severidad según presencia de enfermedad renal crónica. Seis variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes que presentan enfermedad renal crónica obtienen mayores scores MSSl cardiovascular ($p<0,001$), MSSl renal ($p<0,001$), MSSl total ($p<0,001$), FOS-MSSl cardiovascular ($p<0,001$), FOS-MSSl renal ($p<0,001$), y FOS-MSSl total ($p<0,001$).

Tabla 36. Variables de escalas de severidad según presencia de enfermedad renal crónica. Las magnitudes se expresan como mediana (rango intercuartílico).

	ERC (n=14)	No ERC (n=28)	p
MSSl cardiovascular	15,0 (5,0)	2,0 (14,0)	<0,001
MSSl renal	8,0 (4,0)	0,0 (0,0)	<0,001
MSSl neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,523
MSSl general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,224
MSSl total	25,5 (12,0)	2,0 (13,0)	<0,001
FOS-MSSl cardiovascular	13,0 (5,0)	2,0 (12,0)	<0,001
FOS-MSSl renal	8,0 (0,0)	0,0 (0,0)	<0,001
FOS-MSSl neurológico	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,523
FOS-MSSl general	0,0 (2,0)	0,0 (0,0)	0,235
FOS-MSSl total	23,5 (10,0)	4,0 (12,0)	<0,001



6.5.6. VARIABLES SEGÚN PRESENCIA DE HIPERTROFIA VENTRICULAR E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

En la tabla 37 se muestra el análisis estadístico de variables según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Una variable obtiene significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular sin hipertensión arterial presentan menor edad ($p=0,027$).

Tabla 37. Variables según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. IMC: Índice de masa corporal. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Diagnóstico de EF por cribado familiar. Actividad enzimática de alfa-galactosidasa inferior al 30% del control. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	HVI sin HTA (n=8)	HVI con HTA (n=16)	p
Varones	7 (87,5%)	9 (56,2%)	0,189
Edad (años)	55,0 (15,0)	65,0 (13,0)	0,027
IMC (kg/m ²)	28,5±4,7	29,2±4,1	0,329
Edad diagnóstico enfermedad de Fabry (años)	54,0 (11,5)	60,5 (11,0)	0,141
Diagnóstico por cribado familiar	4 (50,0%)	12 (75,5%)	0,363
Actividad enzimática <30%	7 (87,5%)	10 (62,5%)	0,352
Tratamiento sustitución enzimática	4 (50,0%)	7 (43,7%)	1,000

6.5.6.1. Variables de afectación cardíaca.

En la tabla 38 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación cardíaca según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 38. Variables de afectación cardíaca según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. IMV: Índice de masa ventricular. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG: Electrocardiograma. RS: Ritmo sinusal. FA: Fibrilación auricular. MP: Marcapasos. BAV: Bloqueo aurículoventricular. IV: Intraventricular. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. RMN: Resonancia magnética nuclear. EEF: Estudio electrofisiológico. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

		HVI sin HTA (n=8)	HVI con HTA (n=16)	p
Grosor máximo en ecocardiograma (mm)		19,6±7,2	19,9±4,5	0,918
IMV (g/m ²)		142±76	209±74	0,329
Patrón de hipertrofia	Concéntrica	8 (100,0%)	14 (87,5%)	0,536
	Asimétrica	0 (0,0%)	2 (12,5%)	
FEVI <50%		0 (0,0%)	4 (25,0%)	0,262
Gradiente subaórtico >30mmHg		1 (12,5%)	1 (6,2%)	1,000
Ritmo en ECG	RS	7 (87,5%)	9 (56,2%)	0,374
	FA	0 (0,0%)	1 (6,2%)	
	MP	1 (12,5%)	5 (31,2%)	
P-R largo		0 (0,0%)	4 (25,0%)	0,262
BAV 3º grado		0 (0,0%)	4 (25,0%)	0,262
Alteración conducción IV	No	2 (25,0%)	4 (25,0%)	0,182
	BIRDHH	1 (12,5%)	2 (12,5%)	
	BCRDHH	2 (25,0%)	0 (0,0%)	
	BCRIHH	2 (25,0%)	2 (12,5%)	
	HBAI	1 (12,5%)	1 (6,2%)	
	HBPI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
BCRDHH+HBAI		0 (0,0%)	6 (37,5%)	
Alteración repolarización o HVI		7 (87,5%)	13 (81,2%)	1,000
Fibrilación auricular		2 (25,0%)	4 (25,0%)	1,000
Taquicardia ventricular no sostenida		1 (12,5%)	2 (12,5%)	1,000
Marcapasos		0 (0,0%)	4 (25,0%)	0,262
Desfibrilador automático implantable		1 (12,5%)	1 (6,2%)	1,000
Edad al diagnóstico de cardiopatía		50,5 (12,0)	54,5 (13,0)	0,418
Diagnóstico de cardiopatía por cribado familiar		3 (37,5%)	5 (31,2%)	1,000
RMN fibrosis		3 de 5 (60,0%)	0 de 2 (0,0%)	0,429
Ergometría		5 (62,5%)	3 (18,7%)	0,065
Eco-dobutamina		0 (0,0%)	1 (6,2%)	1,000
SPECT de perfusión miocárdica		1 (12,5%)	1 (6,2%)	1,000
Coronariografía		4 (50,0%)	3 (18,7%)	0,167
Holter ECG		4 (50,0%)	8 (50,0%)	1,000
EEF		0 (0,0%)	3 (18,7%)	0,526
Tilt test		1 (12,5%)	0 (0,0%)	0,333

6.5.6.2. Variables de afectación renal.

En la tabla 39 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación renal según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Una variable obtiene significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular e hipertensión arterial presentan menor filtrado glomerular ($p=0,003$).

Tabla 39. Variables de afectación renal según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico); media±desviación estándar.

	HVI sin HTA (n=8)	HVI con HTA (n=16)	p
Enfermedad renal crónica	3 (35,5%)	10 (62,5%)	0,193
Insuficiencia renal crónica	1 (12,5%)	9 (56,2%)	0,079
Filtrado glomerular por CKD-EPI	90,1±24,5	48,4±30,4	0,003
Edad primera proteinuria	50,0 (3,0)	56,0 (17,0)	0,582
Microalbuminuria	4 (50,0%)	12 (75,5%)	0,363
Biopsia renal	2 (25,0%)	6 (37,5%)	0,667
Quistes en riñón	2 de (28,6%)	5 de 15 (3,3%)	1,000

6.5.6.3. Variables de afectación de otros órganos.

En la tabla 40 se muestra el análisis estadístico de variables de afectación de otros órganos según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Ninguna variable obtiene significación estadística.

Tabla 40. Variables de afectación de otros órganos según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. NP: no procede. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); mediana (rango intercuartílico).

	HVI sin HTA (n=8)	HVI con HTA (n=16)	p
Ocular	0 de 6 (0,0%)	2 de 13 (15,4%)	1,000
ORL	2 de 6 (33,3%)	7 de 9 (77,8%)	0,136
Piel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
SNC	1 (12,5%)	2 (12,5%)	1,000
Gastrointestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Dolor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP
Sudoración	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NP

6.5.6.4. Variables de marcadores. Variables DM, dislipemia.

En la tabla 41 se muestra el análisis estadístico de variables de marcadores, diabetes mellitus y dislipemia, según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Dos variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular sin hipertensión arterial presentan mayores niveles de liso-Gb3 ($p=0,019$), y los pacientes con hipertrofia ventricular e hipertensión arterial presentan mayor porcentaje de dislipemia ($p<0,001$).

Tabla 41. Variables de marcadores, DM, dislipemia, según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Las magnitudes se expresan, según proceda, como: número de pacientes (porcentaje respecto al total del subgrupo según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial); número de pacientes respecto al total que se ha realizado la prueba (porcentaje); media±desviación estándar.

	HVI sin HTA (n=8)	HVI con HTA (n=16)	p
Liso-Gb3	9,5±4,2	4,5±2,9	0,019
NT-proBNP	2 de 3 (66,7%)	6 de 9 (66,7%)	1,000
Diabetes mellitus	1 (12,5%)	6 (37,5%)	0,352
Dislipemia	2 (25,0%)	16 (100,0%)	<0,001

6.5.6.5. Variables de escalas de severidad.

En la tabla 42 se muestra el análisis estadístico de variables de escalas de severidad según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Tres variables obtienen significación estadística, de tal forma que los pacientes con hipertrofia ventricular e hipertensión arterial presentan mayores scores MSSI cardiovascular ($p=0,013$), FOS-MSSI cardiovascular ($p=0,006$), y FOS-MSSI total ($p=0,014$).

Tabla 42. Variables de escalas de severidad según presencia de hipertrofia ventricular e hipertensión arterial. Las magnitudes se expresan como mediana (rango intercuartílico).

	HVI sin HTA (n=8)	HVI con HTA (n=16)	p
MSSI cardiovascular	14,0 (2,0)	15,0 (4,0)	0,013
MSSI renal	0,0 (4,0)	8,0 (10,0)	0,106
MSSI neurológico	0,0 (0,5)	0,0 (0,0)	0,653
MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (2,0)	1,000
MSSI total	15,5 (6,0)	23,0 (15,0)	0,057
FOS-MSSI cardiovascular	12,0 (0,0)	13,0 (4,0)	0,006
FOS-MSSI renal	0,0 (4,0)	8,0 (8,0)	0,120
FOS-MSSI neurológico	0,0 (0,5)	0,0 (0,0)	0,653
FOS-MSSI general	0,0 (2,0)	0,0 (2,0)	0,881
FOS-MSSI total	15,5 (5,5)	21,0 (12,0)	0,014



7. DISCUSIÓN.



7. DISCUSIÓN.

En este estudio se recogen datos de una cohorte de 42 pacientes con enfermedad de Fabry atendidos en el Departamento de Salud de Elda, y con la particularidad de que todos ellos presentan la misma mutación del gen GLA, la mutación S238N. Ello permite aportar información muy significativa al no incluir pacientes con distintas mutaciones, más si cabe cuando es bien conocida la heterogeneidad genotipo-fenotipo de la enfermedad²⁸⁻³⁰.

Existen muy pocas referencias a pacientes con la mutación S238N en la literatura. Únicamente en cuatro artículos, y para casos aislados, es citada dicha mutación^{19,145-147}.

7.1. DISCUSIÓN DEL OBJETIVO PRINCIPAL.

Como objetivo principal del estudio se estableció cuantificar las características de la afectación cardíaca y renal de la enfermedad de Anderson-Fabry en este grupo particular y homogéneo en cuanto a la mutación causante de la enfermedad.

Tal y como se observa en los resultados la afectación orgánica principal es la cardíaca, predominando sobre la renal, y con mucha menor afectación del resto de órganos, si bien también se ha detectado un porcentaje no despreciable de pacientes con afectación de la audición.

La afectación cardíaca en pacientes con EF por la mutación S238N alcanza al 57,1% de los pacientes, mientras que la renal se sitúa en el 33,3% de los mismos. Además, es destacable como tales porcentajes alcanzan, en el caso de los varones, el 84,2% para afectación cardíaca y 63,2% para afectación renal, frente a menores porcentajes de afectación en las mujeres (34,8% a nivel cardíaco y 8,7% a nivel renal).

Mehta et al.⁸³, para un total de 1453 pacientes con diagnóstico de EF (699 varones y 754 mujeres), cuyos datos son recogidos en el Fabry Outcome Survey (FOS), describen una prevalencia de signos y síntomas cardíacos del 55% y a nivel renal del 48%. En cuanto a la diferenciación por sexos los porcentajes son mayores en varones frente a las mujeres (60% y 59% vs 50% y 38% respectivamente). Destaca que, en esta población, que reúne pacientes con la EF tanto en su forma clásica como en su forma no

clásica, es decir, con una variabilidad muy grande en cuanto a la mutación causante, existen porcentajes elevados de afectación de otros órganos, siendo el mayor el neurológico (68%), y reflejando la naturaleza multisistémica de la enfermedad.

Por otra parte, en un estudio realizado sobre la población española con EF incluida en el registro FOS, se describe una prevalencia del 56% para afectación cardíaca en varones y del 27% en mujeres, mientras que en el caso de la afectación renal el porcentaje es del 59% para varones y del 24% para mujeres¹⁴⁸.

7.1.1. AFECTACIÓN CARDÍACA.

El hallazgo principal relacionado con la presencia de cardiopatía es la existencia de hipertrofia ventricular, que, si bien se puede sospechar por la presencia de alteraciones en el electrocardiograma, se debe de confirmar mediante la realización de una prueba de imagen. En el 92,9% de los pacientes (n=39) del estudio se realizó al menos un estudio con ecocardiograma doppler color, y en 8 pacientes (19,0%) se realizó además una resonancia magnética cardíaca. En tres mujeres, de 2, 24 y 28 años no se había realizado estudio de imagen cardíaca en el momento de la recogida de datos.

Se consideró la presencia de hipertrofia ventricular como el hallazgo de un grosor parietal de al menos 12mm, al igual que en estudios previos¹⁴⁹⁻¹⁵¹. De esta forma se observa que 24 de los 39 pacientes estudiados mediante una técnica de imagen presentan hipertrofia ventricular. Esto supone el 61,5% de la población a la que se le realiza la prueba, o bien el 57,1% de la cohorte total. En la población española del FOS se describe hipertrofia en el 54% de los varones y en el 19% de las mujeres¹⁴⁸.

Además, es de destacar que el grosor máximo medio medido para este grupo de la cohorte que presenta hipertrofia ventricular alcanza rango de severidad (19,8mm), siendo algo mayor en varones (21,1mm) que en mujeres (17,3mm).

Existe una buena concordancia entre los grosos máximos medidos por ecocardiograma y los medidos por resonancia magnética, aunque también hay que señalar que ésta tan sólo ha sido realizada en ocho casos.

Una forma alternativa de valorar la hipertrofia ventricular, conforme también se ha empleado en otros estudios^{152,153}, es mediante la determinación del índice de masa

ventricular izquierdo (IMV), para cuyo cálculo se divide la masa ventricular (estimada mediante la fórmula de Devereux et al.¹³⁸) por el área de superficie corporal del paciente. Este método presenta el atractivo de aportar los resultados en g/m^2 . De esta forma, y de acuerdo a las recomendaciones publicadas¹³⁹, se observa como en el 62,2% de los pacientes en los que se ha podido determinar el IMV, éste entra en rango de lo que se considera hipertrofia ventricular (porcentaje similar al de los pacientes con hipertrofia ventricular por grosor parietal de al menos 12mm). En cualquier caso, la determinación de la masa ventricular mediante este método puede ser imprecisa, conforme se describe más adelante.

En cuanto al patrón de hipertrofia predominante, se ha encontrado que en la mayoría (91,7%) de los pacientes que la presentan ésta es de tipo concéntrico frente al de tipo asimétrico, conforme es habitual en la enfermedad. La hipertrofia septal asimétrica que se aprecia de forma típica en la miocardiopatía hipertrófica es poco frecuente en la miocardiopatía por EF, pero puede llegar a alcanzar el 5% de los casos con afectación severa^{90,154}.

Ningún paciente inferior a 35 años presenta hipertrofia en el ecocardiograma, siendo la edad media de los pacientes con hipertrofia de 60,6 años. Esto refleja la naturaleza de la enfermedad por acumulación de sustrato, que requiere de un tiempo para producir el depósito progresivo de Gb3 y la reacción secundaria del miocardio, con hipertrofia y fibrosis.

Cabe destacar que los varones con hipertrofia presentan una edad media inferior a las mujeres en algo menos de 8 años (58,5 vs 66,1 años).

Uno de los factores a tener en cuenta es la presencia de hipertensión arterial como posible causa o factor coadyuvante en la presencia de hipertrofia ventricular. De esta forma, las mujeres que presentan hipertrofia son en la mayoría hipertensas (el 87,5%), mientras que en el caso de los varones con hipertrofia dicho porcentaje apenas sobrepasa la mitad de ellos (56,2%).

Pese a no describirse en ninguno de los pacientes del estudio, conviene citar que, para el diagnóstico diferencial del mecanismo causante de la hipertrofia ventricular, Pieroni et al.¹⁵⁵ describieron un patrón ecocardiográfico denominado “signo o patrón

binario”, con una zona hiperecoica del endocardio junto con una zona hipoecoica entre el endocardio y mesocardio, más frecuente a nivel del septo interventricular, con una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de afectación cardíaca por EF. Sin embargo, un estudio posterior, sobre una población de pacientes más grande, demostró la baja sensibilidad de este signo ecocardiográfico, por lo que no permite distinguir si la miocardiopatía es por EF o por otra causa¹⁵⁶.

Un factor interesante a comentar es la edad en la que se diagnostica la existencia de cardiopatía. Esta edad media de diagnóstico es de 51,6 años, menor en varones en algo más de ocho años respecto a las mujeres (48,8 vs 57,1 años).

En el caso de esta cohorte de pacientes la cardiopatía se establece tras el hallazgo de hipertrofia ventricular en todos ellos salvo en un caso, en el que el hallazgo inicial que conduce al diagnóstico de cardiopatía es la detección de fibrilación auricular.

Además, el diagnóstico de cardiopatía se puede alcanzar como consecuencia de haber iniciado un estudio familiar tras el diagnóstico de enfermedad de Fabry, o bien como consecuencia del estudio habitual guiado por signos y síntomas. En el caso de esta cohorte, la mayoría de diagnósticos de cardiopatía (66,7%) se realizaron fuera del contexto de un estudio familiar por EF, describiéndose hipertrofia ventricular como el hallazgo fundamental, y con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica en muchos de ellos. Señalar que en el caso de aquellos cuya cardiopatía es detectada como consecuencia de un estudio familiar por EF, la edad media en la que se diagnostica ésta es de 43,3 años en los varones frente a los 58,2 años en el caso de las mujeres. Por su parte, en el grupo de diagnóstico de cardiopatía fuera del contexto de un cribado familiar la edad media a la que se diagnostica la cardiopatía en varones es de 50,1 años frente a 55,3 años en las mujeres. De esta forma observamos cómo, además del retraso en el diagnóstico de la EF, parece existir en los varones un retraso en la detección de cardiopatía desde que se inicia. Si bien la cardiopatía por EF debida a la mutación S238N parece ser de inicio tardío, señalar que Metha et al.⁸³, a partir de datos del Fabry Outcome Survey, indican cómo los varones presentan menos edad que las mujeres al inicio de la hipertrofia ventricular (28,7 años vs 34,1 años), dato que insiste en el hecho que se esté realizando un diagnóstico tardío de la afectación cardíaca, y se retrasa de

esta forma la posibilidad de tomar medidas para prevenir futuros eventos y actuar sobre la progresión de la enfermedad.

En cuanto a la prevalencia de afectación de la función sistólica determinada mediante ecocardiografía, la mayoría de los pacientes presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada. En tan sólo tres pacientes se encuentra disminuida, estando severamente deprimida en uno de ellos. Estos hallazgos son concordantes con lo habitual en la EF, donde la disfunción sistólica es muy poco frecuente⁹⁰.

Respecto a la presencia de gradiente obstructivo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, hallazgo frecuente en formas de miocardiopatía hipertrófica, éste sólo se describe en dos pacientes varones.

Se debe destacar que existe una significativa presencia de alteraciones en el sistema de conducción aurículoventricular e intraventricular. Se trata de una manifestación bien descrita en pacientes con EF^{94,97}.

En cuanto al sistema de conducción aurículoventricular, en cuatro pacientes se describe la presencia de un bloqueo aurículoventricular (BAV) de primer grado en el electrocardiograma basal, en uno se detecta BAV de segundo grado en el registro de un Holter ECG, y en cuatro el BAV alcanza el tercer grado.

Respecto a las alteraciones de la conducción intraventricular, hasta el 54,8% de los pacientes presentan algún tipo de bloqueo de rama del sistema de conducción. Si se limita la valoración a la presencia de un bloqueo bifascicular (entendiendo éste por BCRIHH o BCRDHH junto con un hemibloqueo de rama) el porcentaje es del 23,8%, lo que supone que cerca de 1 de cada 4 pacientes presenta este grado de afectación del sistema de conducción.

De hecho, cuatro de los 42 pacientes son portadores de un marcapasos con modo de estimulación DDDR, lo que supone el 9,5% de la población, todos indicados por un alto grado de alteración de la conducción, junto con síncope en tres de ellos. En un quinto caso también se implantó un dispositivo con función de marcapasos, indicado tras el diagnóstico de bloqueo trifascicular y bloqueo alternante, pero en este caso, ante

la inducción de una taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico realizado, se implantó un desfibrilador automático.

Por su parte, en cuanto a la valoración de arritmias, si bien el ritmo predominante es el sinusal, hasta en un 14,3% de los pacientes (n=6), cuatro varones y dos mujeres, se describe fibrilación auricular o flutter auricular en algún momento de la evolución, y en tres varones (7,1%) se objetivan episodios de taquicardia ventricular no sostenida. Comentar que se realiza al menos un Holter ECG de 24 horas en doce de los pacientes, un estudio electrofisiológico en tres varones (a destacar un procedimiento para ablación de sustrato de taquicardia ventricular), y un test de mesa basculante en un varón (en el contexto del estudio por síncope de repetición). En ningún caso se describen taquicardias supraventriculares, frecuentes en esta enfermedad, ni tampoco el hallazgo de un acortamiento del intervalo P-R.

Se han indicado dos desfibriladores automáticos implantables. Por el impacto que supone tal indicación conviene describir los casos. Se trata de dos pacientes varones. En uno se indicó a los 70 años, tras el diagnóstico de bloqueo trifascicular y bloqueo alternante, y la inducción de taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico, y en el otro a los 54 años, bajo el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica y la presencia de factores de riesgo de muerte súbita (síncope, hipertrofia ventricular muy severa y taquicardia ventricular no sostenida).

Comentar que, mientras que para la miocardiopatía hipertrófica existen unos criterios de valoración del riesgo de muerte súbita bien documentados¹⁵⁷, esto no sucede así para la EF, donde la indicación apropiada de un desfibrilador automático en base a algún tipo de escala de valoración del riesgo para la muerte súbita queda aún por resolver.

Señalar en este punto, además, el hecho de que dos de los pacientes portadores de marcapasos y uno de los portadores de desfibrilador son hermanos (de 64, 63 y 60 años en la actualidad), y que los tres presentaban un bloqueo bifascicular en el electrocardiograma. Pero esto es especialmente relevante ante la existencia de otro hermano de 56 años y una hermana de 65 años, también afectados de enfermedad de Fabry, que presentan asimismo bloqueo bifascicular en el electrocardiograma basal.

En cuanto a la presencia de cardiopatía isquémica comentar que no se ha producido ningún evento de síndrome coronario agudo. Se realizó prueba de esfuerzo mediante tapiz rodante en 9 pacientes (21,4%), sin cumplir criterios de positividad en ninguno de ellos. Asimismo, se realizaron tres estudios de isquemia mediante imagen. Una mujer de 59 años fue valorada mediante una ecografía de estrés farmacológico que resultó negativa, y en dos varones se realizó un estudio de perfusión miocárdica mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (uno con resultado normal y otro con isquemia leve localizada en el ápex). En siete pacientes se realizó una coronariografía, no encontrándose en ningún caso estenosis significativas, hecho habitual en este tipo de enfermedad⁹². Sí se describe alguna estenosis no significativa y en algún caso irregularidades parietales. A señalar que los siete pacientes a los que se les realizó coronariografía son varones, y que los siete forman parte del grupo de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo enzimático.

La presencia de fibrosis cardíaca pudo ser evaluada mediante resonancia magnética en 8 pacientes, encontrándose hallazgos sugerentes de su presencia mediante el realce tardío de gadolinio en tres varones (37,5%). Este hallazgo ha sido descrito con frecuencia en pacientes con EF y se ha planteado su relación con la hipertrofia y la evolución de la enfermedad^{88,89}. Los tres varones presentaban hipertrofia, y en uno de los ellos se documentó episodios de taquicardia ventricular no sostenida.

Respecto a la clínica cardiológica habitual, entendiendo ésta por la presencia de disnea, angina, síncope o palpitaciones, el porcentaje de pacientes con sintomatología no es elevado. Ello es atribuible al hecho de que la presencia de hipertrofia por sí sola puede no conllevar sintomatología. Además, no se ha producido ningún síndrome coronario agudo ni se han evidenciado estenosis severas en los estudios de coronariografía realizados. Sí llama la atención el hecho de que nueve pacientes, el 21,4%, han presentado al menos un episodio sincopal, en algunos casos relacionados con trastornos de la conducción, pero en otros sin causa evidente.

7.1.2. AFECTACIÓN RENAL.

En cuanto a la afectación renal en la EF por la mutación S238N, un porcentaje importante de los pacientes, un 33,3% (n=14) cumplen criterios para enfermedad renal crónica (ERC), entendiendo ésta, conforme a los últimos consensos¹⁴³, a la presencia durante al menos tres meses de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m² o existencia de lesión renal. Si nos limitamos únicamente a aquellos pacientes con estadio 3A o superior, lo que clásicamente se considera como insuficiencia renal crónica (IRC), el porcentaje es del 26,2%.

Destacar que la mayoría de los pacientes con ERC, el 85,7%, son varones (n=12). La edad media de los pacientes con ERC es de 60,5 años, 59,8 años en el caso de los varones y 64,5 años en el de las mujeres.

La elevada prevalencia de ERC es especialmente significativa dentro del subgrupo de los varones, pues alcanza el 63,2% de los mismos, frente a tan sólo un 8,7% de las mujeres. En el caso de la IRC, el 47,4% de varones y el 8,7% de las mujeres, cumplen su criterio. Estos datos se pueden contrastar, por ejemplo, con los comunicados en el Fabry Registry, donde se indican unos porcentajes con IRC del 24% de varones y del 13% de mujeres, alcanzando el 41% y 20% respectivamente en mayores de 40 años⁸⁴.

Tres varones han precisado de diálisis, siendo uno de ellos posteriormente trasplantado renal. Barba-Romero et al.¹⁴⁸ describen porcentajes de hasta un 20% de pacientes en diálisis y de un 11% con trasplante renal dentro de la cohorte de pacientes españoles incluidos en el FOS.

La edad media en la que se detecta la primera proteinuria es menor en los varones, 50,6 años frente a los 61,0 años en las mujeres. En las series amplias de pacientes, que incluyen tanto la forma clásica de la enfermedad, como la no clásica, se describen edades más tempranas de aparición de afectación renal, como es el caso del estudio de Mehta et al.⁸³, donde se describe una edad de inicio de afectación renal de 32,6 años (12,7) en varones y de 38.5 años (16,2) en las mujeres.

En cuanto al uso de fármacos nefroprotectores, hasta el 78,6% de los pacientes con enfermedad renal crónica reciben tratamiento con IECA o ARA-II.

Atendiendo a la presencia de microalbuminuria, ésta llega a observarse en el 45,2% de los pacientes (19 de 42). Comentar que la microalbuminuria ha sido descrita como un posible marcador sensible de la disfunción renal inicial, observándose en una proporción significativa de pacientes con EF, sin proteinuria y con una tasa de filtrado glomerular estimada $>90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.⁵¹

La realización de una biopsia renal está justificada para comprobar la afectación histológica si existe alta sospecha para la misma, y permite aportar más evidencia para la toma de decisiones en el manejo. De esta forma, en 9 de los 42 pacientes (21,4%) se ha realizado una biopsia renal. Se trata de 8 varones y una mujer, en los que dicho estudio permitió objetivar signos de enfermedad por depósito. Siete de dichos varones reciben tratamiento de sustitución enzimática, habiendo sido no recomendado el TSE en el octavo varón, mientras que la mujer rechazó iniciar terapia por motivos personales.

Señalar que en aproximadamente la cuarta parte de los pacientes (23,5%) a los que se les ha realizado una ecografía abdominal se describen la presencia de quistes renales. Sin embargo, en muchos de los casos no se describe su localización, y en ningún caso se describe la típica localización parapiélica descrita en la EF¹⁵⁸. Además, hay que señalar que los quistes aislados no son un criterio por ellos mismos de daño renal, pues los quistes renales simples son extraordinariamente frecuentes con la edad¹⁴³.

En cuanto a la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus en el grupo de pacientes con ERC, hay que destacar que sus porcentajes son elevados, alcanzando el 78,6% y 50,0% respectivamente, contribuyendo al daño renal.

7.2. DISCUSIÓN DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.

7.2.1. DIAGNÓSTICO.

Se han identificado un total de 42 casos de EF en el Departamento de Salud de Elda, todos ellos con la mutación del gen GLA S238N. Se trata de un total de 19 varones y 23 mujeres, con una edad media de 51,9 y 43,4 años respectivamente. Si bien se trata

de una cohorte con edades muy variadas, hay que señalar que hasta el 66,7% de los pacientes tienen más de 40 años.

Así pues, ante la EF, que es considerada una enfermedad rara, y con el número de pacientes conocidos con la misma en el Departamento de Salud de Elda, apreciamos una elevada prevalencia, que en nuestro caso alcanza los 2,2 casos por cada 10000 habitantes. Atendiendo a su localidad de residencia, la mayoría de casos se ubican en Petrer, donde la prevalencia llega a alcanzar los 9,6 casos por cada 10000 habitantes.

Evidentemente, al tratarse de una enfermedad hereditaria, muchos de los casos tienen relación familiar, y son diagnosticados como consecuencia de un cribado dentro de la familia tras la identificación del que es considerado caso índice.

En el caso de la población valorada, ocho pacientes (19,0%) fueron diagnosticados dentro del estudio rutinario habitual guiado por síntomas y signos. Los ocho eran varones, y se diagnosticaron con una edad media de 53,1 años. Frente a ellos, el resto de los casos, 34 pacientes, el 81,0%, que incluye a todas las mujeres, fue diagnosticado a raíz de un cribado familiar de EF. En este grupo la edad media al diagnóstico es de 40,1 años, 13 años inferior al grupo cuyo diagnóstico no se realiza por cribado familiar.

Además, hay que destacar que en este subgrupo de pacientes a cuyo diagnóstico de EF se llega a través de un estudio habitual (no mediante cribado familiar), éste se realiza casi cinco años después de diagnosticarse la cardiopatía o de detectarse proteinuria, produciéndose un retraso en el diagnóstico que se añade a la propia demora en el diagnóstico del daño cardíaco y renal.

Varios de dichos pacientes tenían el diagnóstico previo de miocardiopatía hipertrófica. En los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda de origen inexplicado se ha descrito una prevalencia de la enfermedad del 0,5-1,5%^{19,20}. Por otra parte, algunos pacientes presentaban diversos grados de afectación renal, incluido el caso de un varón de 50 años cuyo diagnóstico se realizó tras cribado de EF en la población sometida a diálisis en el Departamento de Salud de Elda, dentro del proyecto PrEFiNe¹⁵⁹. En dicho estudio se realizó cribado de EF en 85 pacientes, detectándose enfermedad en uno de ellos. En la literatura se describen como otros estudios de cribado en la población

de pacientes sometidos a hemodiálisis han demostrado una prevalencia de la EF de hasta un 1,2% en varones y un 0,34% en mujeres²¹⁻²⁵.

Se ha optado por no realizar un análisis por familias pues dicho análisis implicaría dividir a la población total de pacientes, cuando todos ellos presentan la misma mutación, la S238N, y cuando existe una elevada sospecha de que, investigando la genealogía familiar, todos provengan de un mismo caso índice, si bien lejano, y sean, por tanto, familia. En cualquier caso, considerando lo interesante de apreciar gráficamente el tipo de transmisión de la enfermedad, se adjunta, a modo de ejemplo, el árbol genealógico de una de las familias valoradas (ver Anexo 6).

En cuanto a la actividad de la α -Gal A se encontró disminuida por debajo del 30% en todos los pacientes varones y en un 21,8% de las mujeres estudiadas. Únicamente en el caso de tres varones la actividad enzimática fue indetectable para el laboratorio, lo que traduce que se trata de una forma de la enfermedad con una actividad enzimática residual, consecuencia del tipo de mutación. Posiblemente sea éste el motivo por el que la forma de presentación es tardía.

Se ha realizado un análisis de subgrupos para un punto de corte de actividad enzimática del 30% respecto al control. Sin embargo, probablemente debido a la limitada potencia del estudio estadístico, al hecho de que en un porcentaje importante de mujeres dicha determinación no se realizó, y sobretodo, al hecho de que son las actividades enzimáticas mínimas las que más afectación ocasionan, se encuentran pocas diferencias entre ambos subgrupos.

7.2.2. AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS.

Respecto a la afectación de otros órganos que pueda ser atribuible a la EF comentar que, en el caso de la afectación ocular o de la afectación a nivel de otorrinolaringología, y dadas las técnicas necesarias para su valoración, el manejo más apropiado es la remisión de los pacientes a los especialistas correspondientes.

De esta forma, 30 pacientes fueron valorados por Oftalmología, con el hallazgo de dos pacientes con córnea verticillata (un varón de 71 años y una mujer de 81 años), y describiéndose la presencia de tortuosidad vascular retiniana en el caso de una mujer

de 19 años. La córnea verticillata es un signo ocular característico en estos pacientes⁷⁶, pero también se puede observar en otras condiciones como es en la toma crónica de amiodarona⁷⁶ u otros fármacos como cloroquina, indometacina o fenotiacinas. De hecho, el varón se encontraba en tratamiento con amiodarona.

Por otra parte, 25 de los 42 pacientes fueron explorados por un especialista en Otorrinolaringología. En la valoración mediante audiometría se describe hipoacusia en diez de ellos, si bien en la mayoría de ellos se describe como leve, y en ningún caso grave. Todos ellos tienen más de 52 años, salvo una mujer de 17 años en la que se describe una hipoacusia leve en un oído. Ello obliga a realizar diagnóstico diferencial especialmente con la presbiacusia, que es la causa más frecuente de hipoacusia, y que llega a afectar a más del 50% de los mayores de 65 años¹⁶⁰.

Respecto a la posible afectación del sistema nervioso central (SNC), comentar que en 11 pacientes se realizó una prueba de imagen, ya sea una tomografía computarizada o una resonancia magnética. En sólo tres casos, mujeres, se describen alteraciones que pueden tener relación con la enfermedad, pero dado el perfil clínico descrito y la edad de presentación, se plantean dudas razonables sobre su relación. En cualquier caso, comentar que el porcentaje de afectación cerebrovascular también puede variar incluso dentro de un mismo registro según la procedencia de los casos. Esto se puede apreciar en el registro FOS. Mientras que para el conjunto⁸³ de pacientes incluidos en el registro existe una prevalencia de afectación cerebrovascular del 25 y 21% según se trate de varones o mujeres, en el caso de los enfermos de procedencia española¹⁴⁸ dicho porcentaje tan sólo alcanza el 7% en varones y el 0,4% en mujeres.

Se describe clínica compatible con acroparestesias en únicamente dos pacientes, una mujer de 50 años y en un varón de 16 años. Este tipo de clínica también se describe en otras situaciones al margen de la EF, como por ejemplo en neuropatías por otras causas, en el déficit de vitamina B12 y en el síndrome del túnel carpiano.

En ninguno de los pacientes afectados de EF por la mutación S238N en esta población se describe afectación cutánea con la presencia de angioqueratomas. Tampoco se describe ningún caso de alteración de la sudoración, ya sea anhidrosis o hipohidrosis, ni sintomatología gastrointestinal que pueda atribuirse a la enfermedad.

En cuanto a la valoración de la severidad de la enfermedad usando escalas, se ha completado el score MSSI, tanto en su versión clásica, como en su versión para el FOS. Dado que la afectación orgánica en la EF causada por la mutación S238N es principalmente cardíaca y en menor grado renal, es en los scores cardiovascular y renal donde se obtienen mayores puntuaciones. En cualquier caso, el uso del score MSSI como escala de valoración de la severidad parece más adecuado en la forma clásica de la enfermedad¹⁶¹.

7.2.3. MARCADORES ANALÍTICOS.

Se ha valorado la determinación de NT-proBNP en plasma. Ésta se ha realizado en 13 de los 42 pacientes, encontrándose elevada en 8 de ellos, lo que supone el 61,5%. Su presencia elevada es más destacada en varones que en mujeres, y es necesario comentar que en todos los pacientes con enfermedad renal crónica en los que se determinó el NT-proBNP (n=7) éste se encontró elevado. Los péptidos natriuréticos son hormonas con efecto diurético y vasodilatador, secretados fundamentalmente en el ventrículo izquierdo como un mecanismo compensador ante una sobrecarga de presión, por lo que sus concentraciones están aumentadas en pacientes con insuficiencia cardíaca y en otras cardiopatías. En cualquier caso, la edad, el deterioro de la función renal y otras enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica también son causas de elevación de los péptidos natriuréticos¹⁶².

Como posible marcador más específico de la EF se ha realizado medición de liso-Gb3 en plasma en 29 de los 42 pacientes, encontrándose elevado en 26 de ellos, lo que supone el 89,7%. Los varones presentan niveles superiores frente a las mujeres, hecho que también sucede en el grupo de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo enzimático frente al resto, si bien este grupo es conformado únicamente por varones. Destacar que los varones que reciben tratamiento presentan niveles de liso-Gb3 en plasma disminuidos frente a los que no lo reciben, si bien dichos niveles no se normalizan ni tampoco llegan a alcanzar a los de las mujeres, hallazgos compatibles con lo descrito en otros estudios¹¹⁶. Únicamente se han realizado tres determinaciones de liso-Gb3 en un grupo inferior de pacientes, y en un breve periodo de tiempo, por lo que

de dicha información no se pueden extraer conclusiones, salvo que los niveles están elevados, ni relacionar con ningún parámetro de los valorados.

7.2.4. HTA. DIABETES MELLITUS. DISLIPEMIA.

Respecto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular y de afectación renal se ha valorado la presencia de hipertensión arterial, con una prevalencia del 45,2%, la de diabetes mellitus, con una prevalencia del 16,7%, y la de dislipemia, presente en el 45,2% de los casos. La mayoría de los pacientes hipertensos presentan hipertrofia ventricular izquierda (84,2%). Además, el 57,9% de los hipertensos presenta criterios para ERC. Por último, 10 pacientes, el 23,8% del total de la población, son hipertensos y presentan hipertrofia ventricular y enfermedad renal crónica. Es bien conocida la relación entre la hipertensión arterial y la afectación de corazón y riñón como órganos diana¹⁶³, así como la de diabetes con la función renal alterada¹⁶⁴, pero cabe destacar el alto porcentaje de hipertrofia en hipertensos de esta cohorte frente a lo publicado en población general con hipertensión no complicada, que puede variar entre un 32% y un 72%, según los diversos estudios¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Además, la coexistencia de varios factores de riesgo cardiovascular hace que se puedan potenciar entre sí¹⁶⁸.

7.2.5. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO ENZIMÁTICO.

Once pacientes, el 26,2% de la población, reciben o han recibido tratamiento sustitutivo enzimático (TSE), todos mediante agalsidada alfa (Replagal®, Shire), que es el tratamiento aprobado para su uso en esta enfermedad en el Departamento de Salud de Elda desde el año 2006.

Como se ha podido comprobar en los resultados, en los pacientes que lo reciben, su inicio se indica dentro del año posterior al diagnóstico de la EF. Sin embargo, sí se aprecia que existe un retraso entre el hallazgo de cardiopatía o de afectación renal y el inicio de TSE que alcanza algo más de cinco años, periodo en el que puede perderse un potencial efecto beneficioso del tratamiento. Reisin et al.¹⁶⁹ analizan los datos del FOS para el periodo 2007-2013 y describen un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de EF de $14,9 \pm 15,1$ años y desde el diagnóstico de EF al inicio de TSE de $1,2 \pm 1,0$ años.

Además, la edad media de inicio del TSE, 55,3 años, contrasta con la descrita en el Fabry Registry⁸⁴ (35,5 años en varones y 43,7 años en mujeres), si bien, el que la EF causada por la mutación S238N sea una forma de inicio tardío puede justificar, en buena parte, tal diferencia de edad en el inicio de TSE.

El tiempo medio que han recibido TSE desde el inicio del mismo es de 1570 días, habiendo cumplido ya los diez años de tratamiento el primer paciente al que se le indicó. Comentar que no hay evidencia suficiente en la literatura sobre si existe un periodo límite o una edad máxima para finalizar su administración.

El presente estudio no está diseñado para evaluar posibles efectos del tratamiento sobre el curso de la enfermedad. Además, ninguna de las pruebas complementarias o determinaciones realizadas fue indicada bajo un protocolo de evaluación de la terapia, por lo que no se pueden extraer conclusiones al respecto.

En el año 2014 se constituyó en el Departamento de Salud de Elda el Grupo de Trabajo de EF, en la que participa un facultativo especialista en Cardiología, un facultativo especialista en Nefrología, un facultativo de Farmacia, y Dirección Médica del Departamento. En dicho grupo de trabajo, en función de la evolución clínica de los pacientes y las evidencias científicas existentes, se discuten, y en caso oportuno se aprueban, aquellas indicaciones de inicio de tratamiento sustitutivo que hayan sido solicitadas.

7.3. COMPARACIÓN DE RESULTADOS CON OTROS ESTUDIOS.

La EF es una enfermedad rara, con una baja prevalencia, y se han descrito cientos de mutaciones distintas causantes de la enfermedad, en muchos casos mutaciones presentes en una única familia.

Existen muy pocas referencias a pacientes con la mutación S238N en la literatura. Únicamente en cuatro artículos es nombrada dicha mutación. Es el caso de dos pacientes en una de las publicaciones¹⁹, y un paciente en cada una de las tres publicaciones restantes¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. La información más relevante de dichos artículos se comenta a continuación.

Un varón de 56 años fue diagnosticado de EF en el estudio etiológico de insuficiencia renal al realizar una biopsia renal. Se determinó la actividad de α -Gal A en leucocitos, observándose un 6,9% de actividad respecto al control. Se confirmó el diagnóstico genético detectándose la mutación S238N. Se amplió el estudio a otros órganos, comprobándose la existencia de hipertrofia concéntrica moderada del ventrículo izquierdo, así como un pequeño angioqueratoma de 2mm. La exploración oftalmológica y neurológica fueron normales. Se inició TSE con agalsidasa beta, observándose, tras 18 meses de terapia, un enlentecimiento en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal crónica. En el estudio familiar se detectó la mutación en la madre y en dos hermanas¹⁴⁶.

En un estudio de cribado de la EF en una población de 86 pacientes con enfermedad renal crónica grados 1-5 seguidos en una consulta de Nefrología en Madrid, se detectó actividad de α -Gal A disminuida al 12,2% en un paciente varón de 75 años. Se realizó estudio genético que halló la mutación S238N en el exón 5, confirmándose la EF. Además de insuficiencia renal, presentaba hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada 19 años antes y era portador de un marcapasos por síncope de repetición y bloqueo aurículoventricular de tercer grado. Presentaba además hipertensión arterial de 20 años de evolución y había sido diagnosticado de diabetes mellitus un año antes. En el estudio familiar se demostró la presencia de la mutación en dos hijas (de 34 y 39 años), con niveles de actividad de enzima superiores al 50%, asintomáticas, y sin hipertrofia ventricular en el ecocardiograma, y en un sobrino (de 58 años; su madre, hermana del paciente, no pudo estudiarse al estar fallecida), en el que la actividad de enzima era del 10,6%, con hipertrofia leve en el ecocardiograma, un aclaramiento de creatinina de 79 ml/min/1,73 m² y sin proteinuria¹⁴⁷.

En una población de 508 pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica se realizó cribado de la EF obteniéndose finalmente cinco pacientes con mutación del gen GLA, tres varones y dos mujeres, estableciéndose una prevalencia de EF en dicha población del 1%. Dos varones, de 46 y 48 años, con actividad enzimática en plasma del 9 y 20% del control respectivamente, presentaban la mutación S238N. Uno era portador de un marcapasos y el otro de un DAI. Ninguno de los dos presentaba enfermedad renal. Se realizó estudio familiar para la presencia de EF. En uno de los

casos, de 46 años, se diagnosticó la EF en dos hermanos varones, uno con enfermedad renal e hipertrofia ventricular, y en otro con alteración de la conducción aurículoventricular, y en la madre, portadora de un marcapasos. En el otro caso, de 48 años de edad, el estudio familiar permitió el diagnóstico de la enfermedad en una hermana de 42 años, que presentaba ligera hipertrofia ventricular, y en un hermano de 38 años. Asimismo, se pudo detectar la presencia de la mutación en una hija de 24 años y en dos sobrinas de 8 y 2 años¹⁹.

En otro estudio de cribado de la enfermedad en una población de 427 pacientes con miocardiopatía hipertrófica realizado en una región de China, se diagnosticaron cinco pacientes con mutaciones en el gen GLA, lo que implica una prevalencia del 1,2% de EF en dicha población. Uno de los varones diagnosticados presentaba la mutación S238N, mientras que otros tres varones y una mujer presentaban mutaciones distintas¹⁴⁵.

De esta forma, la escasa información disponible sobre la mutación S238N está en línea con los hallazgos principales del presente estudio. La EF causada por dicha mutación es principalmente de afectación cardíaca, renal o ambas, y es de presentación tardía. Cabe destacar que en tres de los estudios el diagnóstico se realiza dentro de un programa de cribado de la enfermedad, ya sea en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, ya sea en pacientes con enfermedad renal crónica, mientras que en el cuarto caso el diagnóstico se alcanza como consecuencia de una biopsia renal dentro del estudio etiológico para la insuficiencia renal. Con ello queda reflejado como, a pesar de existir ya un diagnóstico de enfermedad para el órgano afectado, dicho diagnóstico es erróneo para su causa última, y se produce un retraso en el diagnóstico final de EF.

En cualquier caso, se trata de escasos casos aislados, sin aportarse mucha más información que la ya comentada. El presente estudio, sin embargo, con una población que se puede considerar significativa (n=42) para una enfermedad rara, y una mutación concreta, aporta más datos que pueden ser de utilidad en el manejo de estos pacientes.

No se han encontrado otros datos publicados en España para una población de similar tamaño y con una misma mutación causante. De los datos conocidos, la mayor familia española descrita hasta la actualidad es la publicada por San Román et al.¹⁷⁰ en

2014. Se trata de una familia española con 4 varones y 12 mujeres afectados de una misma mutación, y cuyo fenotipo se caracteriza por miocardiopatía en el 60% de los casos y enfermedad renal temprana en el 26%, pero también con afectación significativa en otros órganos, como un 40% de afectación cerebrovascular, o un 100% de córnea verticillata en los pacientes con exploración ocular realizada.

7.4. FORTALEZAS DEL ESTUDIO. LIMITACIONES Y DEBILIDADES.

7.4.1. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

Pese a tratarse de una enfermedad rara, con una prevalencia muy baja, en el presente estudio se ha conseguido reunir información de un número importante de pacientes (n=42), con la principal virtud que es que todos presentan la misma mutación del gen GLA, lo que le confiere ser una población genéticamente homogénea. Habitualmente los datos sobre la EF se recogen de poblaciones de pacientes que incluyen distintas mutaciones, y cuando se cita a una única mutación la cohorte suele ser bastante pequeña.

El hecho de que todos los pacientes residan y sean atendidos en el Departamento de Salud de Elda ha permitido un acceso más fácil a la información necesaria para el estudio, haciendo uso de las herramientas habituales.

Dado que no se produce intervención en el presente estudio, toda la información es producto de la práctica médica habitual, lo que permite conocer la situación real de la enfermedad y su manejo, sin interferencia.

La revisión sistemática de las historias clínicas y la información médica disponible ha sido realizada por un mismo operador, de forma ordenada y repetitiva, evitando así posibles discrepancias en la recogida de datos por diferente interpretación de las variables, y reduciendo el sesgo de medición.

El periodo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad de Fabry en el primer paciente del Departamento hasta el momento de incluir los datos del estudio es amplio, mayor de diez años, lo que aporta información sobre la posible evolución de la enfermedad.

Así pues, como principal fortaleza del estudio se considera la capacidad para contestar a la pregunta clínica que se plantea de forma previa a su realización, porque de su conocimiento se pueden establecer intervenciones que ayuden al manejo de la enfermedad y a establecer prioridades.

7.4.2. LIMITACIONES Y DEBILIDADES.

El número de pacientes incluidos, al mismo tiempo que es elevado para lo habitual en el estudio de enfermedades raras, es un número reducido para poder establecer con alta seguridad conclusiones, así como para poder realizar un análisis estadístico con la suficiente potencia que evite el error beta. En cualquier caso, este hecho se trata de un factor inherente a las propias enfermedades consideradas raras.

Se trata de un estudio de tipo observacional retrospectivo. Como bien es sabido en este tipo de estudios, la información se recoge de la historia clínica de los pacientes, de tal forma que todos aquellos datos que no hayan sido reflejados en la misma quedan perdidos o desconocidos, lo que supone un sesgo de medición. Este hecho debe ser tenido en cuenta especialmente en la medición de las variables síntomas, pues en su consideración es determinante cómo se hayan reflejado en la historia clínica.

En cuanto a las variables valoradas se ha planteado que fueran lo más objetivas posibles. Comentar en este punto que la valoración de la hipertrofia cardíaca mediante ecocardiograma conlleva una posible variabilidad interobservador e intraobservador. Además, hay que señalar que las pruebas han sido realizadas en distintos aparatos de ecocardiografía y sin seguir ningún protocolo de estudio determinado. En cualquier caso, se ha podido comprobar, en aquellos pacientes donde también se realizó una resonancia magnética cardíaca, una buena correlación entre el grosor medido mediante esta técnica y el grosor medido por ecocardiograma.

Señalar que la determinación de la masa ventricular mediante la fórmula de Devereux et al.¹³⁸, por sus propias particularidades, puede llevar a errores en la medición, pues incluso pequeños errores en la medición de las dimensiones del ventrículo influyen en la precisión del resultado. Además, puede sobreestimar la masa del ventrículo izquierdo, y es un método impreciso en presencia de hipertrofia

asimétrica o en enfermedades en general que conlleven variaciones en el grosor parietal.

Por último, comentar que los distintos laboratorios donde se han realizado las determinaciones tanto de la actividad enzimática de alfa-galactosidasa A, como de liso-Gb3, o el estudio genético, presentan sus particularidades, y pueden variar en sus parámetros de control.

7.5. LÍNEAS FUTURAS DE ACTUACIÓN E INVESTIGACIÓN.

Este trabajo abre el camino para un estudio en mayor profundidad de esta población con enfermedad de Fabry debida a la mutación S238N.

Es necesario identificar a aquellas personas que presentan la mutación pero que todavía no han sido diagnosticadas, con el objetivo principal de mejorar su pronóstico, previniendo complicaciones y la muerte prematura. Esto se puede llevar a cabo mediante varias medidas.

En primer lugar, continuar realizando cribado familiar, no solo en familiares directos, sino también mediante el estudio de las raíces familiares, con lo que se podrán identificar enfermos que, salvo por dicho estudio, no parecerían tener relación familiar.

Otra opción es realizar cribado en la población de enfermos diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica. Como se ha comprobado, varios de los enfermos de Fabry de nuestra población estaban diagnosticados previamente de tal enfermedad. De esta forma, un correcto diagnóstico permitiría un manejo adecuado para la EF y podría mejorar su pronóstico. Ya se ha realizado cribado de la enfermedad en los pacientes sometidos a hemodiálisis, conforme se ha indicado, pero también se podría plantear su realización a los de nueva inclusión.

Dada la escasa participación en otros órganos, no parece rentable el realizar cribado de forma rutinaria en otras áreas, sino únicamente realizar estudio guiado por signos y síntomas. Sería el caso, por ejemplo, de estudiar aquellos pacientes que presenten una córnea verticillata en la exploración oftalmológica realizada por otro motivo, o bien hipoacusia sin causa justificada en pacientes jóvenes.

Dado que se trata de una enfermedad con afectación de más de un órgano, estos pacientes precisan de la valoración de varios especialistas. Se considera que una opción interesante sería la de disponer de un protocolo estandarizado de pruebas a realizar junto con su correspondiente calendario. Una medida que parece recomendable, por ejemplo, es la de establecer un protocolo de estudio mediante ecocardiografía, siempre realizado con el mismo dispositivo, y que pueda ser reproducible.

Ante la principal afectación cardíaca y renal se pueden plantear nuevos estudios prospectivos, con mayor población de estudio, en los que se recoja información sobre características particulares en ambos órganos. Una opción que también parece interesante es la valoración a largo plazo de la liso-Gb3 como posible marcador en este tipo concreto de EF causada por la mutación S238N.

Es adecuado mostrar especial interés en estudiar a aquellos pacientes que presenten a su vez hipertrofia ventricular y enfermedad renal crónica, pues como se ha visto, es la principal afectación orgánica debida a la mutación S238N.

Para ampliar la cohorte de pacientes con la enfermedad debida a la mutación S238N se puede plantear el incluir información sobre aquellos casos con la misma mutación que puedan residir en zonas próximas al Departamento de Salud de Elda, y que acepten su participación, siempre de acuerdo con sus especialistas responsables.

Dadas las particularidades del tratamiento de la enfermedad, con administración hospitalaria y elevado coste, parece adecuado que dicho tratamiento sea consensuado de forma conjunta por varios expertos en la materia y teniendo en cuenta la evidencia científica disponible, siempre de forma individualizada para cada paciente. Es recomendable mantener y potenciar, si cabe, el grupo de trabajo sobre la EF en el Departamento de Salud de Elda.

No obstante, sería interesante el plantear opciones para estudiar el posible efecto del tratamiento sustitutivo enzimático recibido por este tipo de pacientes. Esto sería especialmente importante en aquellos pacientes cuyo tratamiento sea indicado de novo, con la intención de obtener datos antes de su inicio y poder compararlos tras un periodo con el mismo.

Por último, dado el carácter hereditario de la enfermedad se hace indispensable el consejo genético. Es necesario explicar las implicaciones genéticas de la enfermedad, describiendo el riesgo de su transmisión a la descendencia conforme al tipo de herencia. En cualquier caso, ello debe de ser realizado explicando asimismo las características clínicas de la enfermedad y sus implicaciones pronósticas.

De esta forma, y en resumen, los objetivos que se plantean para el futuro son optimizar los recursos disponibles para diagnosticar a aquellos pacientes que aún permanecen sin diagnóstico, y que son potenciales beneficiarios, adecuar los recursos a los que ya están en seguimiento, ampliar el conocimiento sobre la enfermedad de Fabry, especialmente a la debida por la mutación S238N, y finalmente, poner dicha información a disposición de los potenciales beneficiarios, que son otros pacientes y los especialistas encargados de su atención.





8. CONCLUSIONES.



8. CONCLUSIONES.

Tras el análisis de los resultados y la discusión de los mismos, se alcanzan las siguientes conclusiones:

8.1. CONCLUSIONES DEL OBJETIVO PRINCIPAL.

1. La enfermedad de Fabry causada por la mutación S238N es de afectación fundamentalmente cardíaca y renal.

2. A nivel cardíaco la afectación principal es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, siendo severa, y habitualmente concéntrica.

3. Se aprecia con frecuencia afectación del sistema de conducción cardíaco, siendo preciso en algunos casos el implante de un marcapasos.

4. De forma poco frecuente se detectan arritmias ventriculares, siendo indicado en algún caso el implante de un desfibrilador automático.

5. La taquiarritmia que se detecta con más frecuencia es la fibrilación auricular.

6. En un porcentaje bajo de casos existe disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

7. La afectación renal puede presentarse en distintos grados, siendo progresiva, y pudiendo ser necesaria en algunos casos la indicación de diálisis o el trasplante renal.

8.2. CONCLUSIONES DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.

8. La prevalencia de casos conocidos de enfermedad de Fabry causada por la mutación S238N es elevada en el Departamento de Salud de Elda, y sobretodo en la población de Petrer.

9. La población de enfermos de Fabry en el Departamento de Salud de Elda es genéticamente homogénea.

10. En la enfermedad de Fabry por la mutación S238N existe una actividad enzimática de α -Gal A residual en varones, mientras que la mayoría de mujeres presentan una actividad enzimática normal.

11. Todas las mujeres son diagnosticadas como consecuencia de un cribado familiar.

12. El cribado familiar de EF permite un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

13. La expresión de la enfermedad es tardía, probablemente como consecuencia de existir actividad enzimática residual.

14. Existe un retraso entre la detección de la afectación cardíaca y renal y el diagnóstico de la enfermedad de Fabry.

15. Los varones presentan mayor grado de afectación y a una edad más temprana que las mujeres, tanto a nivel cardíaco como renal.

16. La afectación de otros órganos, al margen del corazón y riñón, es baja.

17. Todos los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo enzimático son varones, todos presentan afectación cardíaca, y la mayoría también la presentan renal.

18. Los niveles de globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) en plasma se encuentran elevados, especialmente en varones. Los niveles son menores en varones que reciben terapia de sustitución enzimática, pero no están normalizados.

8.3. CONCLUSIÓN FINAL.

La enfermedad de Fabry causada por la mutación S238N presenta una elevada prevalencia en el Departamento de Salud de Elda, manifestándose como una forma no clásica de la enfermedad, de expresión tardía, y fundamentalmente con afectación cardíaca y renal, afectando a los varones de forma más temprana y con mayor grado de severidad que a las mujeres.



9. BIBLIOGRAFÍA.



9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Desnick, R.J, Iannou, Y.A., Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease, in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (Eds.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed., McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 3733–3774.
2. Wanner C. Fabry disease model: A rational approach to the management of fabry disease. *Clin Ther Elsevier*; 2017;29:S2–S5.
3. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis Netherlands*; 2001;24 Suppl 2:3–7.
4. Anderson W. A case of 'angiokeratoma'. *Br J Dermatol* 1898;10:113–117.
5. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatologie und Syph* 1898;43:187–200.
6. Pompen AWM, Ruiters M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Med Scand Blackwell Publishing Ltd*; 1947;128:234–255.
7. Scriba K. Zur Pathogenese des Angiokeratoma Corporis diffusum Fabry mit Cardio-vasorexalem Symptomenkomplex. *Verhandl deutsch Gesellsch Path* 1950;34:221.
8. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's Disease: Classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem United States*; 1963;238:3148–3150.
9. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Gemmingen GR Von, Kierland RR, Cross EG, Groot WP De. The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus. *Am J Hum Genet United States*; 1965;17:325–342.
10. Hers HG. Inborn lysosomal diseases. *Gastroenterology United States*; 1965;48:625–633.
11. Kint JA. The enzyme defect in Fabry's disease. *Nature England*; 1970;227:1173.
12. Brady RO. Enzymatic Abnormalities in Diseases of Sphingolipid Metabolism. *Clin Chem*. 1967; 13: 565–577.
13. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res England*; 1989;17:3301–3302.
14. Comisión Europea. Las enfermedades raras: un desafío para Europa. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf.
15. European Commission. Useful information on rare diseases from an EU perspective. http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.p

df.

16. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA United States*; 1999;281:249–254.
17. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31–40.
18. Hwu W-L, Chien Y-H, Lee N-C, Chiang S-C, Dobrovolny R, Huang A-C, Yeh H-Y, Chao M-C, Lin S-J, Kitagawa T, Desnick RJ, Hsu L-W. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat United States*; 2009;30:1397–1405.
19. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, Fernández X, de Nicolas R, de la Morena G, Payá E, Yagüe J, Egido J. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 508 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2399-403.
20. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA. Prevalence of Anderson–Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson–Fabry Disease Survey. *Heart* 2011;97:1957 LP-1960.
21. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez ALD, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a ‘renal variant’ phenotype. *Kidney Int United States*; 2003;64:801–807.
22. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, Pagliardini S, Spada M, Demmelbauer K, Lorenz M, Hauser A-C, Kofler H-J, Lhotta K, Neyer U, Pronai W, Wallner M, Wieser C, Wiesholzer M, Zödl H, Födinger M, Sunder-Plassmann G. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol United States*; 2004;15:1323–1329.
23. Linthorst GE, Hollak CEM, Korevaar JC, Manen JG Van, Aerts JMFG, Boeschoten EW. alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant England*; 2003;18:1581–1584.
24. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupetova H, Dobrovolny R, Rysava R, Maixnerova D, Bultas J, Motan J, Slivkova J, Sobotova D, Smrzova J, Tesar V. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant England*; 2007;22:179–186.
25. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K. Identification of Fabry’s disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol Germany*; 2005;64:281–287.
26. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry’s disease. *Lancet Elsevier*; 2017;372:1427–1435.

27. García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, Luna E de, Lemus P, Pérez de Ferran C, Posadas R, Quintanilla de Sánchez L, Ramos G, Rivera de Castillo E, Rodríguez S, Saborío M, Valdes RA, Vásquez C. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam* 2017;14:27–38.
28. Knol IE, Ausems MG, Lindhout D, Diggelen OP van, Verwey H, Davies J, Ploos van Amstel JK, Poll-The BT. Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation. *Am J Med Genet United States*; 1999;82:436–439.
29. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, Elleder M, Karetova D, Pavlikova M, Hrebicek M. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med (Berl) Germany*; 2005;83:647–654.
30. Marguery MC, Giordano F, Parant M, Samalens G, Levade T, Salvayre R, Maret A, Calvas P, Bourrouillou G, Cantala P. Fabry's disease: heterozygous form of different expression in two monozygous twin sisters. *Dermatology Switzerland*; 1993;187:9–15.
31. Hasholt L, Sorensen SA, Wandall A, Andersen EB, Arlien-Soborg P. A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: biochemical, ultrastructural, and clinical investigations. *J Med Genet England*; 1990;27:303–306.
32. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J. Med. Genet. England*; 2001. p. 769–775.
33. Romero B, Hughes DA, Kampmann C, Beck M, Deegan PB, Baehner AF. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43:347–352.
34. Lyon MF. Some milestones in the history of X-chromosome inactivation. *Annu Rev Genet United States*; 1992;26:16–28.
35. Women AH. The Relationship of Vascular Glycolipid Storage to Clinical Manifestations of Fabry Disease Affected Heterozygous Women. *Medicine.* 2005;84:261–268.
36. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, Winchester B. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl Norway*; 2005;94:51–58.
37. Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ van, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, Mannens MMAM, Aerts JMFG, Hollak CEM. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis Netherlands*; 2007;30:68–78.
38. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, Kuiper S, Bergh Weerman MA Vd, Groener JEM, Poorthuis BJ, Hollak CEM, Aerts JMFG. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Netherlands*;

- 2010;1802:741–748.
39. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JTR, Warnock DG, Oliveira JP, Young SP, Millington DS, Bichet DG, Sirrs S, West ML, Casey R, Hwu W-L, Keutzer JM, Zhang XK, Gagnon R. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta Netherlands*; 2010;411:1906–1914.
 40. Tsutsumi O, Sato M, Sato K, Sato K, Mizuno M, Sakamoto S. Early prenatal diagnosis of inborn error of metabolism: a case report of a fetus affected with Fabry's disease. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol Japan*; 1985;11:39–45.
 41. Vedder AC, Strijland A, Bergh Weerman MA vd, Florquin S, Aerts JMFG, Hollak CEM. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis Netherlands*; 2006;29:106–111.
 42. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, Ledvinova J, Belohlavek, Kral V, Dorazilova V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol Germany*; 1990;417:449–455.
 43. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dutsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology United States*; 2004;62:1066–1072.
 44. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol United States*; 2002;19:575–586.
 45. Ohnishi A, Dyck P. Loss of small peripheral sensory neurons in fabry disease: Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974;31:120–127.
 46. Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K, Fujita T, Ueda K. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci Netherlands*; 1998;18:109–117.
 47. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol United States*; 1981;76:246–251.
 48. Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an update. *Dermatology Switzerland*; 1996;193:275–282.
 49. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ, O'Callaghan M. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int United States*; 2002;62:1933–1946.
 50. Sessa A, Meroni M, Battini G, Maglio A, Brambilla PL, Bertella M, Nebuloni M, Pallotti F, Giordano F, Bertagnolio B, Tosoni A. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis Netherlands*; 2001;24 Suppl 2:66–70; discussion 65.
 51. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG. Fabry disease : Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8:5–8.

52. Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R, Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol Germany*; 2002;91:786–795.
53. Linhart A, Magage S, Palecek T, Bultas J. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl Norway*; 2002;91:15–20.
54. Kaye EM, Kolodny EH, Logigian EL, Ullman MD. Nervous system involvement in Fabry's disease: clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol United States*; 1988;23:505–509.
55. deVeber GA, Schwarting GA, Kolodny EH, Kowall NW. Fabry disease: immunocytochemical characterization of neuronal involvement. *Ann Neurol United States*; 1992;31:409–415.
56. Altarescu G, Moore DF, Pursley R, Campia U, Goldstein S, Bryant M, Panza JA, Schiffmann R. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke United States*; 2001;32:1559–1562.
57. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutiere B, Altarescu G, McCarron R, Schiffmann R. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol United States*; 2000;47:229–233.
58. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A, Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr Germany*; 2003;162:767–772.
59. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis Netherlands*; 2007;30:184–192.
60. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med United States*; 1995;333:288–293.
61. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation United States*; 2004;110:1047–1053.
62. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation United States*; 2002;105:1407–1411.
63. Ishii S, Chang H-H, Kawasaki K, Yasuda K, Wu H-L, Garman SC, Fan J-Q. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J England*; 2007;406:285–295.
64. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Investig Med England*; 2000;48:227–235.

65. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr United States*; 2004;144:S20-6.
66. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Norway*; 2006;95:86–92.
67. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest England*; 2004;34:236–242.
68. Beck M. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl Norway*; 2006;95:43–46.
69. Giugliani R, Niu D-M, Ramaswami U, West M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Nicholls K, Schenk J-M, Beck M. A 15-Year Perspective of the Fabry Outcome Survey. *J Inborn Errors Metab Screen SAGE Publications Inc*; 2016;4:2326409816666298.
70. Hughes DA, Malmenas M, Deegan PB, Elliott PM, Ginsberg L, Hajioff D, Ioannidis AS, Orteu CH, Ramaswami U, West M, Pastores GM, Jenkinson C. Fabry International Prognostic Index: a predictive severity score for Anderson-Fabry disease. *J Med Genet England*; 2012;49:212–220.
71. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, Beck M, Bichet DG, Brady RO, West M, Germain DP, Wanner C, Waldek S, Clarke JTR, Mengel E, Strotmann JM, Warnock DG, Linhart A. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab United States*; 2010;99:283–290.
72. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, Young EP, Crawford MD, Bannister R. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency)--investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med England*; 1990;75:491–507.
73. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol New Zealand*; 2003;4:189–196.
74. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol England*; 2007;91:210–214.
75. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) United States*; 1979;97:671–676.
76. Tol L van der, Sminia ML, Hollak CEM, Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol England*; 2016;100:3–8.
77. Franceschetti AT. Fabry disease: ocular manifestations. *Birth Defects Orig Artic Ser United States*; 1976;12:195–208.
78. Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*

- Norway; 2003;92:31–2; discussion 27.
79. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* England; 2002;3:10.
 80. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* England; 2006;36:654–662.
 81. Hoffmann B, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr* Norway; 2007;96:84–86.
 82. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* United States; 2009;11:790–796.
 83. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* England; 2009;46:548–552.
 84. Fabry RADAR 2007: The Fabry Registry Aggregate Data Annual Report. [http://www.fabry.org/fsig.nsf/PDFs/PDFsR/\\$File/2007_RADAR.pdf](http://www.fabry.org/fsig.nsf/PDFs/PDFsR/$File/2007_RADAR.pdf).
 85. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* United States; 2002;40:1668–1674.
 86. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* England; 2003;19:263–268.
 87. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadli S, Steinmann B, Burnier M, Palecek T, Bultas J, Hayoz D. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* United States; 2006;26:839–844.
 88. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* England; 2003;24:2151–2155.
 89. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* England; 2006;8:479–482.
 90. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, Elleder M, Aschermann M. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* Netherlands; 2001;24 Suppl 2:75–83; discussion 65.
 91. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, Wiethoff CM, Trubel H, Beck M. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*

- Norway; 2005;94:10–15.
92. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, Mangieri E, Critelli G, Gaudio C, Russo MA, Frustaci A. Angina in fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* United States; 2008;1:161–169.
 93. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* United States; 2007;116:e350-1.
 94. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* England; 2007;28:1228–1235.
 95. Eckart RE, Kinney KG, Belnap CM, Le TD. Ventricular fibrillation refractory to automatic internal cardiac defibrillator in Fabry's disease. Review of cardiovascular manifestations. *Cardiology* Switzerland; 2000;94:208–212.
 96. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* United States; 2005;96:842–846.
 97. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* England; 1992;68:323–325.
 98. Sheppard MN, Cane P, Florio R, Kavantzias N, Close L, Shah J, Lee P, Elliott P. A detailed pathologic examination of heart tissue from three older patients with Anderson-Fabry disease on enzyme replacement therapy. *Cardiovasc Pathol* United States; 2010;19:293–301.
 99. Scheidt W von, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, Christomanou H, Kandolf R, Bishop DF, Desnick RJ. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* United States; 1991;324:395–399.
 100. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. Characterization of a mutant alpha-galactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* United States; 1993;197:1585–1589.
 101. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, Abe T, Sato T, Nagashima K, Ohkawa S. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Hum Pathol* United States; 1990;21:1067–1073.
 102. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, Lorenzo AG de, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* United States; 2006;19:782–787.
 103. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* United States; 2002;13 Suppl 2:S139-43.
 104. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Natural history of Fabry disease. *Fabry*

- Dis Perspect from 5 years FOS Oxford PharmaGenesis 2006*;Chapter 19.
105. Grewal RP. Stroke in Fabry's disease. *J Neurol Germany*; 1994;241:153–156.
 106. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol United States*; 1996;40:8–17.
 107. Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl Norway*; 2005;94:10–24.
 108. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand Denmark*; 2012;126:77–97.
 109. Marti-Martinez S, Climent V, Pampliega-Perez A, Martin-Estefania C, Leiva-Santana C. [Fabry disease from the neurologist's point of view: is it a rare cause of strokes?]. *Rev. Neurol. Spain*; 2015. p. 93–95.
 110. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Lohr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet England*; 2005;366:1794–1796.
 111. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Bottcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese A-K, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke United States*; 2013;44:340–349.
 112. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med United States*; 1993;23:307–312.
 113. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis England*; 2010;5:30.
 114. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science United States*; 1970;167:1268–1269.
 115. Liu H-C, Lin H-Y, Yang C-F, Liao H-C, Hsu T-R, Lo C-W, Chang F-P, Huang C-K, Lu Y-H, Lin S-P, Yu W-C, Niu D-M. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) might not be a reliable marker for monitoring the long-term therapeutic outcomes of enzyme replacement therapy for late-onset Fabry patients with the Chinese hotspot mutation (IVS4+919G>A). *Orphanet J Rare Dis England*; 2014;9:111.
 116. Breemen MJ van, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, Breunig F, Wanner C, Aerts JM, Hollak CE. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta Netherlands*; 2011;1812:70–76.
 117. Smid BE, Tol L van der, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet England*; 2015;52:262–268.
 118. Replagal. Autorización de la comercialización. Agencia Europea del Medicamento. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medi>

cines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

119. Fabrazyme. Autorización de la comercialización. Agencia Europea del Medicamento.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human_med_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
120. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry Disease : Preclinical Studies Demonstrate the Effectiveness of a - Galactosidase A Replacement in Enzyme-Deficient Mice. *Am J Hum Genet.* 2001;14–25.
121. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon JT, Brodie S, Stacy CB, Mehta D, Parsons R, Norton K, Callaghan MO, Desnick RJ. A Phase 1 / 2 Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease : Pharmacokinetic , Substrate Clearance , and Safety Studies. *Am J Hum Genet.* 2001;711–722.
122. Dib R El, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane database Syst Rev* England; 2016;7:CD006663.
123. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* United States; 2001;345:9–16.
124. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* United States; 2001;285:2743–2749.
125. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* Netherlands; 2003;26:787–794.
126. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* United States; 2003;28:703–710.
127. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* United States; 2005;85:255–259.
128. Moore DF, Altarescu G, Ling GSF, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* United States; 2002;33:525–531.
129. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* United States; 2007;18:1547–1557.
130. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-

- Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart England*; 2008;94:153–158.
131. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci M V, Procaccini D, Surdo N Lo, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet Denmark*; 2004;66:158–165.
 132. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Lorenzo AG de, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest England*; 2004;34:838–844.
 133. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, Hahn D, Wanner C, Strotmann J, Sandstede J. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol United States*; 2006;97:1515–1518.
 134. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, Kalliokoski R, Viikari JS, Engblom E, Penttinen M, Knuuti J, Mononen I, Kantola IM. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit Metab Dis Netherlands*; 2008;31:432–441.
 135. Lorenzo D. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. *Med Clin*. 2011;137:178–183.
 136. Memoria Anual 2015. Departamento de Salud de Elda. <http://www.elda.san.gva.es/documents/6521643/6573733/Memoria+de+Gesti+on+2015.pdf?version=10>.
 137. Bois D Du, Bois EF Du. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition United States*; 1989;5:303.
 138. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol United States*; 1986;57:450–458.
 139. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr United States*; 2015;28:1–39.e14.
 140. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Meer P van der. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J England*; 2016;37:2129–2200.
 141. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron

- BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* United States; 2003;348:295–303.
142. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass. *Little, Brown Co* 1994;253–256.
143. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Morena JS, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernández-moreno J, Llisterri-caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-olivas F, Muñoz-torres M, Pablos-velasco P De, De A, Sánchez-celaya M, Suárez C, Tranche S. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:243.
144. Instituto Nacional de Estadística.
<http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=517>.
145. Zhao Qian, An Feng-shuang AG. Prevalence of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Shandong Univ (Health Sci)* 2010;48:116–119.
146. Alvarez L, Pozo C del, Trigueros M, Sanchez L, Albero MD, Lopez-Menchero R, Ortega E. [Enzyme replacement therapy in Fabry's disease]. *Nefrologia Spain*; 2005;25:322–327.
147. José M, Núñez A, Herrero JA, Carmen C, Serrano J, Clínico H, Carlos S, Directora S. Programa de detección de enfermedad de Fabry desde la consulta de enfermería nefrológica. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol* 2007;10:328–331.
148. Barba-Romero M-A, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pract* England; 2011;65:903–910.
149. Toro R, Perez-Isla L, Doxastakis G, Barba MA, Gallego AR, Pintos G, Barbados F-J, Mangas A, Zamorano JL. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol* Netherlands; 2009;132:38–44.
150. Niemann M, Breunig F, Beer M, Hu K, Liu D, Emmert A, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Takenaka T, Tei C, Weidemann F. Tei index in fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr* United States; 2011;24:1026–1032.
151. Zamorano J, Serra V, Perez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, Torras J, Hernandez S, Herrera J, Herrero JA, Pintos G. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr* England; 2011;12:671–677.
152. Gruner C, Verocai F, Carasso S, Vannan MA, Jamorski M, Clarke JTR, Care M, Iwanochko RM, Rakowski H. Systolic myocardial mechanics in patients with Anderson-Fabry disease with and without left ventricular hypertrophy and in comparison to nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* United States; 2012;29:810–817.
153. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, Gagliardi JA, Caceres GL, Quarin AE, Kisinovsky

- I, Rozenfeld PA, Reisin RC. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial damage in young patients with Fabry disease. *Echocardiography United States*; 2013;30:1069–1077.
154. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, Zeman J, Ledvinova J, Poupetova H, Elleder M, Aschermann M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J United States*; 2000;139:1101–1108.
155. Pieroni M, Chimenti C, Cobelli F De, Morgante E, Maschio A Del, Gaudio C, Russo MA, Frustaci A. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol United States*; 2006;47:1663–1671.
156. Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, Voigtlander T, Mannhalter C, Sunder-Plassmann R, Paschke E, Fauler G, Sunder-Plassmann G. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr England*; 2011;12:744–749.
157. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J England*; 2014;35:2010–2020.
158. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, Bruzzese D, Feriozzi S, Imbriaco M, Tedeschi E, Cocozza S, Rosa D De, Mignani R, Veroux M, Battaglia Y, Concolino D, Sestito S, Pieruzzi F, Caroti L, Manna R, Zizzo C, Santangelo M, Sabbatini M, Riccio E. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant England*; 2017;
159. Pino MD, Ortiz A, Torra R, Hernandez D. Special article PrEFiNe Plan : Strategic plan for Fabry ' s diseases in Nephrology. *Nefrol (English Ed) Sociedad Española de Nefrología*; 2016;36:376–380.
160. Melgarejo Moreno PJ, Latorre Lopez JF, Fuentes Botargues A, Melgarejo Moreno C. [Prevalence of age-related hearing loss in a primary care clinic]. *Acta Otorrinolaringol Esp Spain*; 1996;47:213–215.
161. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Measurement of disease severity and progression in Fabry disease. *Fabry Dis Perspect from 5 years FOS Oxford PharmaGenesis* 2006;Chapter 32.
162. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed) Spain*; 2012;65:613–619.
163. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G De, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the

- management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* England; 2013;34:2159–2219.
164. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H-P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen M-R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* England; 2013;34:3035–3087.
165. Coca A, Gabriel R, la Figuera M de, Lopez-Sendon JL, Fernandez R, Sagastagoitia JD, Garcia JJ, Barajas R. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens* England; 1999;17:1471–1480.
166. Martinez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Anton JL, Torre A, Palau J, Seguido P, Gallo J, Saenz I, Polo E, Torres R, Oliver J, Puig JG. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* United States; 2003;16:556–563.
167. Dalfo A, Bayo J, Gil M, Campillo M, Botey A, Vila MA, Pou R, Nunez B, Florensa E, Fernandez MJ. [Left ventricular hypertrophy in a general hypertensive population in Barcelona]. *Med Clin (Barc)* Spain; 1995;105:361–366.
168. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochan M-L, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Worp HB van der, Dis I van, Verschuren WMM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* England; 2016;37:2315–2381.
169. Reisin R, Perrin A, Garcia-Pavia P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract* England; 2017;71.
170. San Román-Monserrat I, Moreno-Flores V, López-Cuenca D, Rodríguez-González-Herrero E, Guillén-Navarro E, Rodríguez-González-Herrero B, Alegría-Fernández M, Poza-Cisneros G, Piñero-Fernández JA, Sornichero-Martínez J, Gimeno-Blanes JR. Comprehensive clinical evaluation of a large Spanish family with Anderson-Fabry disease, novel GLA mutation and severe cardiac phenotype. *Med Clin (Barc)* 2017;148:497–504.



10. ANEXOS.



10. ANEXOS.

Anexo 1. Ejemplos de tarjetas de recogida de gotas de sangre seca para el análisis de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A y el análisis genético del gen GLA.

Análisis solicitado: Confirme la obtención del consentimiento para pruebas genéticas
 Fabry
 MPS II
 Gaucher

DATOS DEL PACIENTE

Apellidos: _____ Sexo: H M
 Nombre: _____ Segundo nombre: _____
 Número de hospital: _____ Fecha de nacimiento: _____ Fecha de recogida de la muestra: _____

DATOS DEL HOSPITAL/MEDICO

Hospital en el que se ha recogido la muestra: _____
 Ciudad: _____ Código postal: _____ País: _____
 Médico responsable: _____
 Dirección de correo electrónico: _____

Las instrucciones sobre cómo acceder a los resultados por Internet se enviarán a esta dirección de correo electrónico.

Firma del médico
 Asegúrese de enviar esta muestra a CENTOGENE AG en el sobre que se proporciona con la dirección impresa. Centogene AG, Schillingallee 68, D-18057 Rostock, Alemania
 Responda a todas las preguntas y marque todas las casillas de forma clara en el formulario.

¡No arrancar!

SPES2076883
 LOT 104568 / 515045
 PerkinElmer 226

Figura 53. Ejemplo de tarjeta de recogida de gotas de sangre seca.

Patient Surname¹: _____ Patient Forename²: _____
 Date of Birth³: DDMMYY Sex⁴: M F Date of Collection⁵: DDMMYY
 Patient Identification Number⁶: _____
 Requesting Physician⁷: _____
 Hospital Name⁸: _____
 Address: _____
 Country⁹: _____
 Telephone: _____
 E-mail: _____
 Test Requested:¹⁰ Fabry Disease Pompe Disease Gaucher Disease MPS I

10436785

Do not touch sample area.¹²
Do not use if damaged.¹³

REF: 1053950 Rev AD
 CMC Chirono Langlo N18
 530 Old Superior Springs Rd
 Greenville, SC 29607, USA

Figura 54. Ejemplo de tarjeta de recogida de gotas de sangre seca.

Anexo 2. Laboratorios para la determinación de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A, niveles de liso-Gb3, y/o análisis genético del gen GLA.

Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid
Laboratorio de Nefrología Experimental y Patología Vasculard
Edificio de Investigación, 4ª planta
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid

Vall d'Hebron Hospitals

Centre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular
08035 Barcelona

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Servicio de Bioquímica Clínica
Av. Manuel Siurot
41013 Sevilla

Instituto de Investigación Biomédica de Vigo

Servizo Galego de Saúde

Clínic Barcelona Hospital Universitari

Centre de Diagnòstic Biomèdic
Villaroel, 170
08036 Barcelona

Health in Code, S.L.

Edificio O Fortin
As Xubias, s/n
15006 A Coruña

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Diagnostik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Alemania

Archimed Life Science GmbH

Leberstrasse 20/2
1110 Vienna
Austria

Centogene AG

Schillingallee 68
18057 Rostock
Alemania

Anexo 3. Ejemplos de electrocardiograma (ECG).

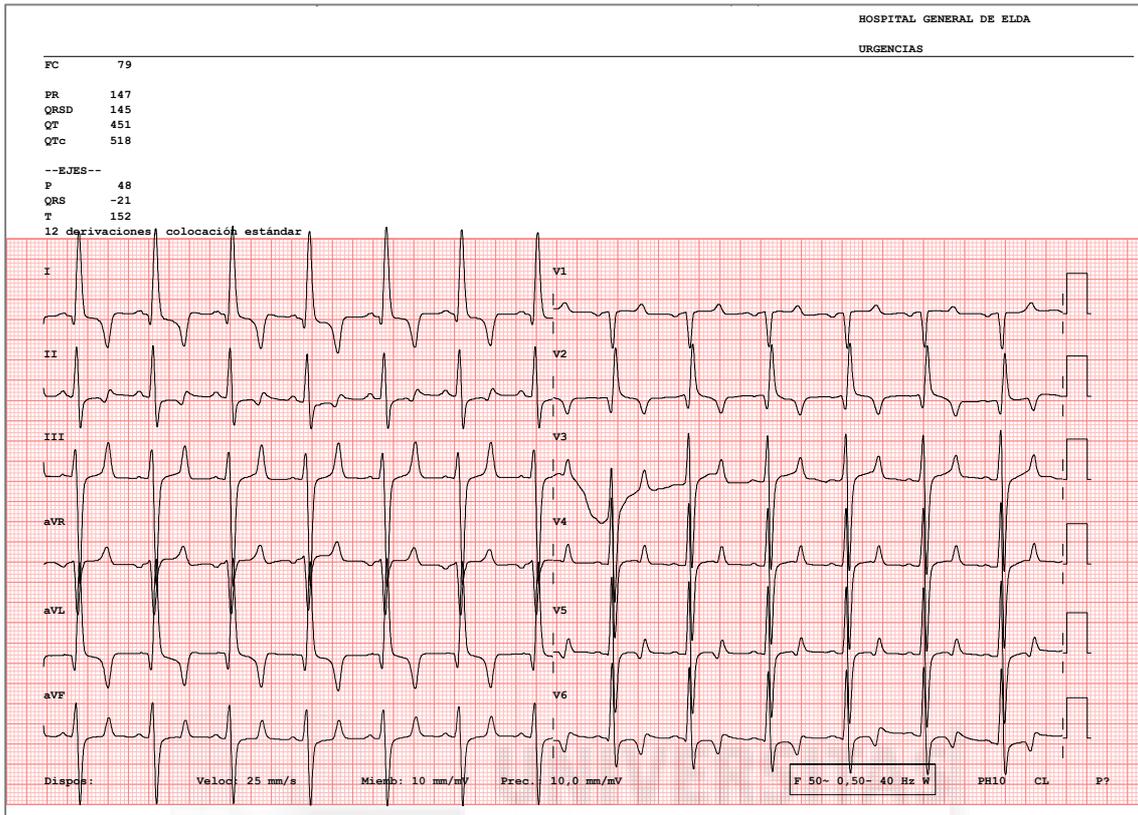


Figura 55. ECG de 12 derivaciones de un varón de 50 años con signos de crecimiento ventricular izquierdo y alteración de la repolarización.

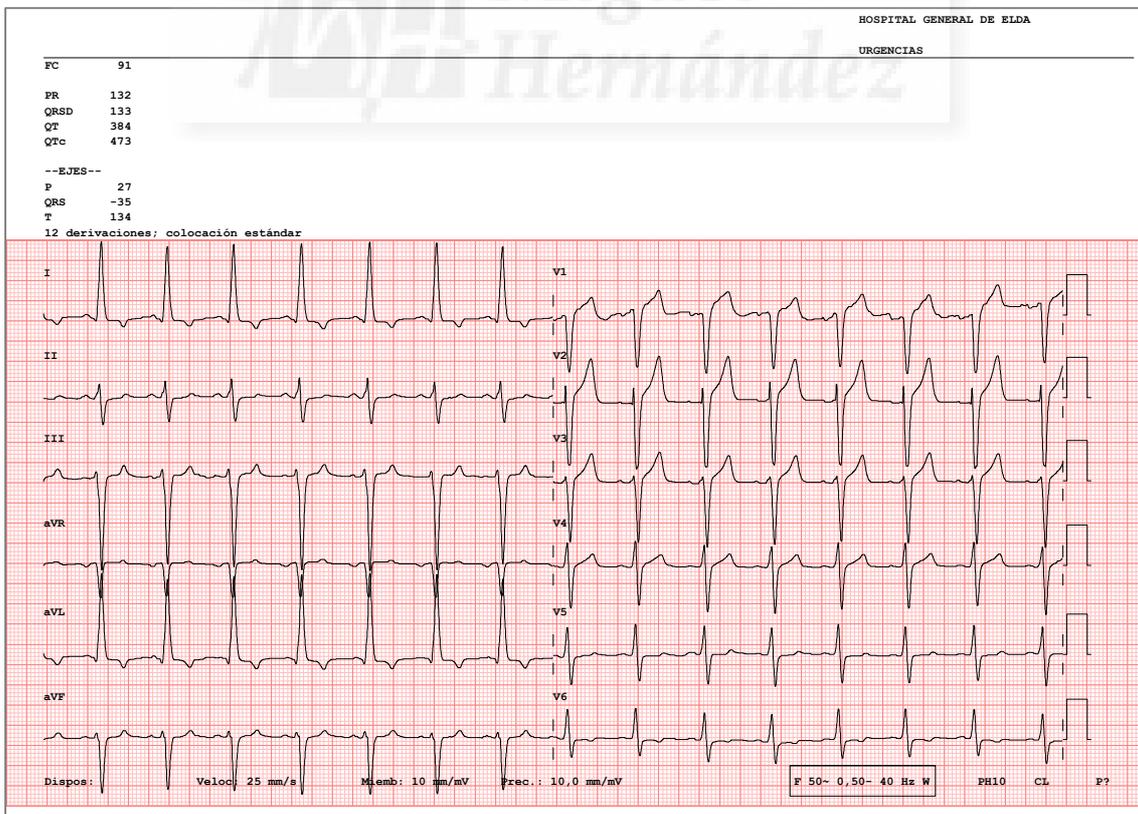


Figura 56. ECG de 12 derivaciones de un varón de 52 años con signos de crecimiento ventricular izquierdo y alteración de la repolarización.

Anexo 4. Ejemplos de hipertrofia ventricular en ecocardiograma.

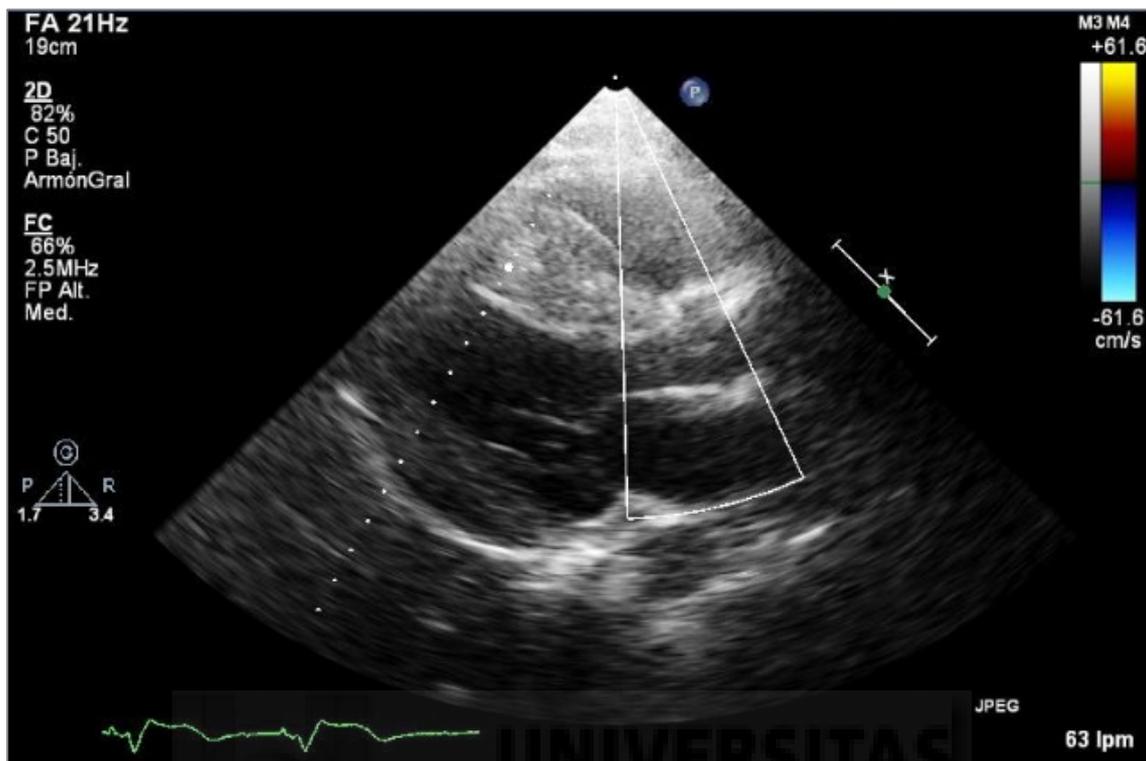


Figura 57. Plano paraesternal eje largo. Varón de 71 años con hipertrofia ventricular.

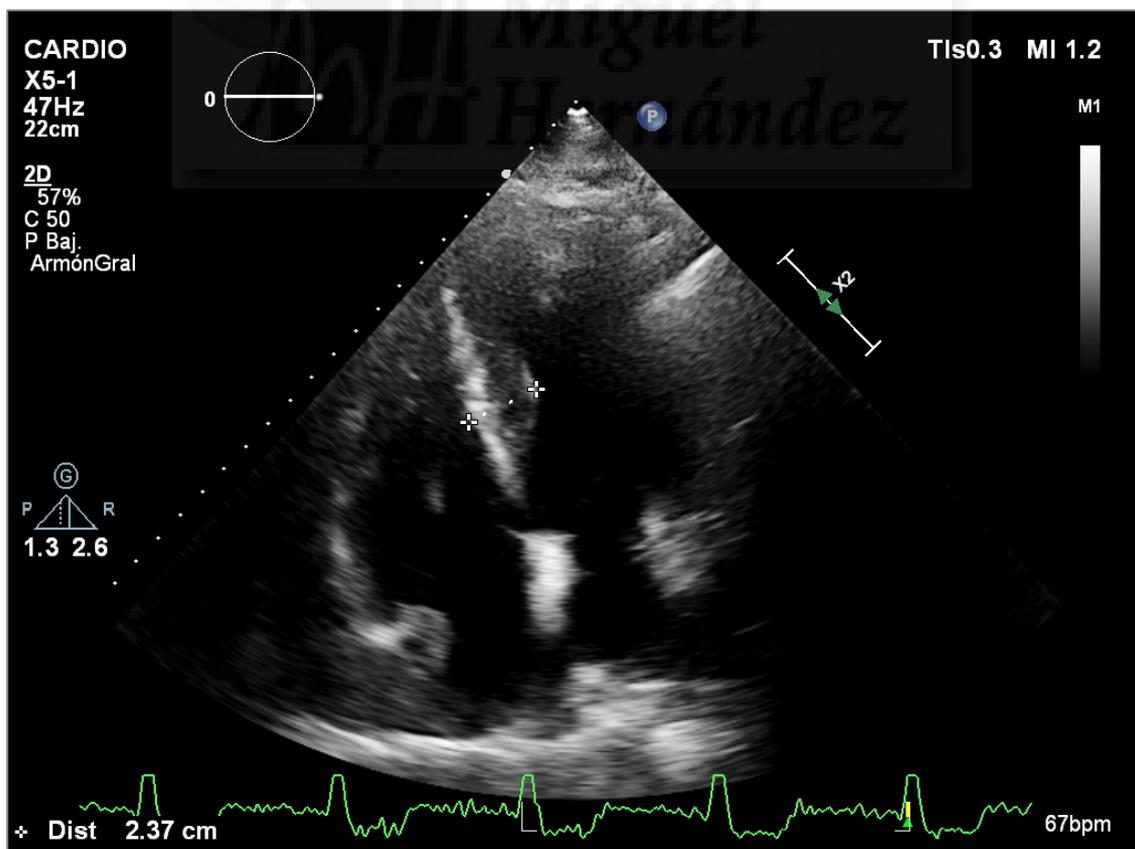


Figura 58. Plano apical de 4 cámaras. Varón de 63 años portador de marcapasos con hipertrofia ventricular.

Anexo 5. Índice de severidad de la enfermedad Mainz Severity Score Index (MSSI) y su adaptación al Fabry Outcome Survey (FOS)¹⁶¹.

Sign/symptom	Rating	General score			Sign/symptom	Rating	Neurological score		
		MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms			MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms
Characteristic facial appearance	No	0	–		Tinnitus	No	0	0	
	Yes	1	–			Mild	1	1	Any
Angiokeratoma	None	0	0		Vertigo	Severe	2	–	
	Some	1	1.5	Any		Mild	1	1	Any
Oedema	Extensive	2	–		Acroparaesthesia	Severe	2	–	
	No	0	0			No	0	0	
Musculoskeletal	Yes	1	1		Occasional	3	4	Pain attacks	
	No	0	0			Chronic	6	6	Chronic pain
Cornea verticillata	Yes	1	1		Fever pain crisis	No	0	–	
	No	0	0			Yes	2	–	
Diaphoresis	Normal	0	0		Cerebrovascular	No	0	0	
	Hypo/hyper	1	1			Ischaemic lesions (in MRI/CT)	1	3	
Abdominal pain	Anhidrosis	2	2		Stroke	TIA/migraine etc.	3	6	TIA, PRIND
	No	0	0			5	–		
Diarrhoea/constipation	Yes	2	2		Psychiatric/psychosocial	Depression	No	0	0
	No	0	0			Yes	1	1	
Haemorrhoids	Yes	1	1		Fatigue	No	0	–	
	No	0	0			Yes	1	–	
Pulmonary	Yes	2	2	Breathing difficulties	Reduced activity level	No	0	–	
	No	0	0			Yes	1	–	
New York Heart Association (NYHA) classification*	No	0	0						
	Class I	1	–						
	Class II	2	2	Angina					
	Class III	3	–						
	Class IV	4	–						
Maximum score		18	13.5		Maximum score		20	15	

Sign/symptom	Cardiovascular score				Sign/symptom	Renal score			
	Rating	MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms		Rating	MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms
Changes in cardiac muscle thickness	No	0	0		Evidence of renal dysfunction	No proteinuria	0	0	
	Thickening of wall/septum	1	–			Proteinuria	4	4	Haematuria/proteinuria
	LVH seen on ECG	6	6			Tubular dysfunction/low GFR or creatinine clearance	8	8	Renal failure
	Cardiomyopathy (< 15 mm)	8	10	Heart failure		End-stage renal failure (serum creatinine levels > 3.5 mg/dl)	12	–	
	Severe cardiomyopathy (> 15 mm)	12	–			Dialysis	18	18	Dialysis/transplantation
Valve insufficiency	No	0	0						
	Yes	1	1	Valve disease					
ECG abnormalities	No	0	0						
	Yes	2	2	Conduction abnormalities and arrhythmia					
Pacemaker	No	0	0						
	Yes	4	4	Surgery					
Hypertension	No	0	0						
	Yes	1	1						
Maximum score		20	18		Maximum score		18	18	

Anexo 6. Ejemplo de árbol genealógico de familia con enfermedad de Fabry.

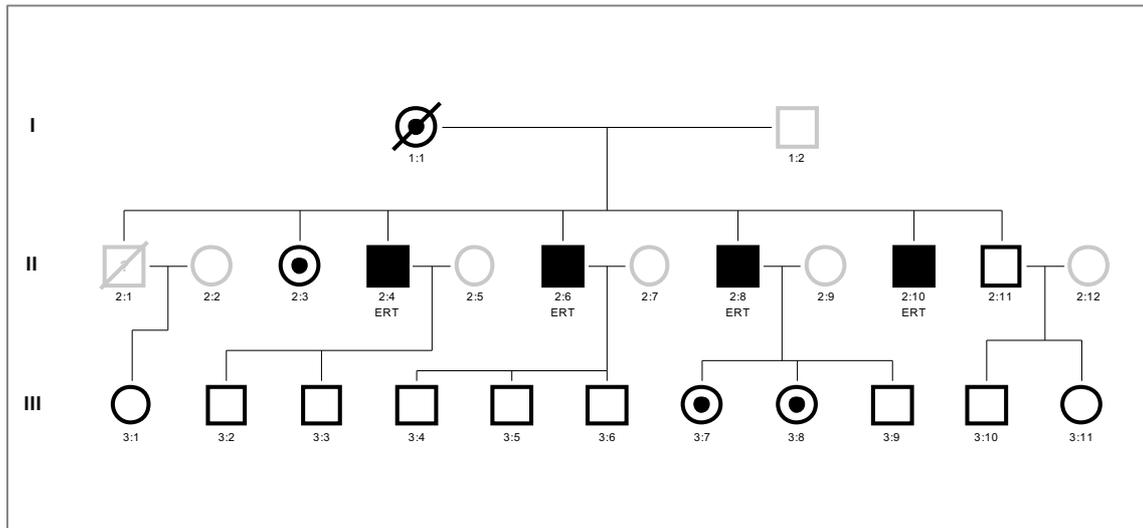


Figura 59. Ejemplo de árbol genealógico de familia con EF. Círculo: mujer. Cuadrado: varón. Relleno negro: varón enfermo. Relleno punto negro: mujer enferma. Sin relleno: sano. Círculo o cuadrado gris: no estudiado. Círculo o cuadrado negro: sano. Línea oblicua: fallecido. ERT: Recibe tratamiento de sustitución enzimática.

