



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIO DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

FRECUENCIA DE VARIANTES GÉNICAS EN EL GEN DE ALFA GALACTOSIDASA IMPLICADO EN ENFERMEDAD DE FABRY (EF) MEDIANTE TAMIZAJE EN GOTAS DE PAPEL FILTRO EN UNA MUESTRA DE PACIENTES VARONES EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL (TSFR) EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD Y HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS EN EL PERIODO DE JUNIO DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2015.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:
DR. RAMIRO ASCENCIO ARENAS.

TUTOR DE TESIS:
DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS

ASESOR DE TESIS:
DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
Directora

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación.

DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS
Jefe de Servicio y Profesor Titular del Curso

I. ÍNDICE.....	3
II. TÍTULO.....	4
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	5
IV. MARCO TEÓRICO.....	6
V. JUSTIFICACIÓN.....	15
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
VII. HIPÓTESIS.....	16
VIII. OBJETIVO GENERAL.....	16
IX. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
X. TIPO DE ESTUDIO.....	17
XI. DISEÑO.....	17
A. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	18
B. CRITERIOS.....	18
C. MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	18
D. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	18
E. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
XIII. RESULTADOS.....	24
XIV. DISCUSIÓN.....	29
XV. CONCLUSIONES.....	30
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
XVIII. ANEXOS.....	36

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica (ERC) es la resultante de diversas enfermedades crónicas degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus, y la hipertensión arterial sistémica, como causas principales. La incidencia es similar en todo el mundo su evolución natural es hacia el deceso del paciente. Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes; en México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. (1,2) Está considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución.

La enfermedad de Fabry (EF) Una de las causas poco estudiadas y de la cual como el resto de las enfermedades se desconoce su incidencia.

En un estudio realizado en España el cual incluyo 911 pacientes de ambos sexos que estaban en hemodiálisis, se encontraron 7 casos de EF con actividad enzimática baja y 2 con mutaciones de Novo, lo que demuestra que muchos casos quedan sin diagnóstico, suponiendo que en estos pacientes la afección renal se debe a Diabetes Mellitus y/o Hipertensión Arterial.

Existe una latencia de aproximadamente de diez años entre la instalación del daño renal y la insuficiencia terminal, la cual se presenta ocurre entre los 40 y los 50 años, con rango entre 15 y 62. Entre los 50 y los 60 años aparece la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía coronaria, lo cual limita la posibilidad de ser sometidos a un trasplante renal.

La diálisis y el trasplante no mejoran la cardiopatía, ni la sintomatología como lo es el dolor neuropático, fiebre, sudoración, fatiga, etc. que presenta la que sigue su historia natural. La sobrevida de los pacientes con EF en diálisis es menor que la de los demás pacientes: 86%, 60% y 41% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, a pesar de la terapia de sustitución renal. (24,25, 26,27)

Debido a esto una detección de la enfermedad e instauración de tratamiento en pacientes con hemodiálisis de conseguir una mejoría la sintomatología clínica propia de la EF, una mejoría de la calidad de vida y una reducción de las consecuencias sobre otros órganos y sistemas afectados. Con la presente investigación se pretende conocer la prevalencia de la enferme EF en esta unidad así como el impacto en la calidad de vida al instaurar tratamiento.

IV. MARCO TEORICO

INTRODUCCION; La enfermedad renal crónica (ERC) es la resultante de diversas enfermedades crónico degenerativas entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. La ERC es un fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que, lamentablemente, conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes; en México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias (1).

Es una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, a los altos costos de salud, a la limitación de recursos de infraestructura y humanos disponibles para su manejo, a la detección tardía, a las altas tasas de morbilidad y

mortalidad en programas de sustitución de la función renal y al bajo índice de Trasplantes. La población mexicana registrada en el Censo Nacional de Población 2010 fue de: 112'337,000 habitantes (3). Hasta el momento se carece de un registro nacional de pacientes con ERC por lo que se desconoce el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios, los grupos de edad y sexo más afectados, así como el comportamiento propio de los programas. (4)

De acuerdo a un análisis retrospectivo llevado a cabo en México en 127 diferentes hospitales generales del IMSS, se estudiaron 31,712 pacientes, de los cuales el 66 % se encontraban en diálisis peritoneal y el 34 % en Hemodiálisis (1).

Los servicios de salud en México son proporcionados primordialmente por la seguridad social, que está compuesta por los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que proporcionan atención al 62,2% de los mexicanos, el Seguro Popular al 15.1%, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) al 11.9%, el sector privado al 3.9%, los hospitales militares al 2% y otros al 4,9% (3).

De acuerdo al informe anual realizado en el 2015 por el Centro Nacional De Trasplantes se llevó a cabo 2770 trasplantes renales, de los cuales el 70 % fueron de donador vivo. El 57 % se llevó a cabo en pacientes con seguridad social, el 25 % en sector público, y el 18 % en medio privado (2).

La ERC se define como la existencia de lesión renal o filtrado glomerular (FG) <60 ml/min por 1.73 m² de superficie corporal durante un período de tres meses.

En las guías clínicas publicadas por la National Kidney Foundation se establece el concepto de ERC, su estratificación según el filtrado glomerular, los factores de riesgo acompañantes y las actuaciones propuestas en cada fase.

La distinción entre ERC e IRC pretende alertar del riesgo de progresión de la insuficiencia renal, cuando existe lesión renal crónica y factores predisponentes, aún con función renal normal. En sentido estricto, toda disminución del FG inferior a la normalidad podría considerarse como insuficiencia renal. Para efectos prácticos se entiende por insuficiencia renal un FG <60 ml/min 1,73 m², que corresponde a las fases 3, 4 y 5 de la clasificación KDOQI (Anexo Tabla 1).^{42,43}

El nivel de creatinina sérica (Cr_s) depende de otros factores además de la tasa de filtrado, esto son: edad, sexo, raza o tamaño corporal. Por ello, se aconseja medir el FG, bien con la fórmula del aclaramiento o el estimado según las fórmulas de Cockcroft- Gault, MDRD o CKD EPI. (Anexo Cuadro 1). La EF es una de las causas de insuficiencia renal crónica poco estudiadas en México y de la cual como el resto de las enfermedades se desconoce su incidencia como causal de Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) en los pacientes que se encuentran en Tratamiento Sustitutivo de la Función Renal (TSFR) mediante cualquier tipo de tratamiento, sea Diálisis, Hemodiálisis o Trasplante Renal.

La EF es una enfermedad por depósito lisosomal, ligada al cromosoma X. Descrita por primera vez en 1898 por dos trabajos independientes de dermatólogos, Johannes Fabry en Bonn y William Andersson en Londres, quienes describiendo los angioqueratomas clásicos en la piel. (31,32)

INCIDENCIA; Su prevalencia se estima entre 1/40.000 hombres y 1/117.000 nacidos vivos. Si bien la prevalencia e incidencias están subestimada debido a su variada e inespecífica sintomatología, diagnóstico erróneo inicial y lo tardío de su verdadero diagnóstico (6).

El sustrato fisiopatológico es la ausencia total o parcial de la enzima lisosómica alfa galactosidasa A. Esto conduce al acúmulo patológico de globotriaosilceramida o Gb3 a nivel celular, con preferencia en las células endoteliales, a nivel renal pudiendo provocar fallo multiorgánico y muerte prematura, más frecuentemente y con décadas de antelación en los varones. (4,30)

En un estudio realizado en España el cual incluyó 911 pacientes de ambos sexos que estaban en hemodiálisis, se encontraron 7 casos de enfermedad de Fabry con actividad enzimática baja y 2 con mutaciones de Novo, lo que demuestra que muchos casos quedan sin diagnóstico, suponiendo que en estos pacientes la afección renal se debe a Diabetes Mellitus y/o Hipertensión Arterial. (4)

No existen muchos datos sobre los pacientes con Fabry en diálisis. Las primeras estimaciones sobre la presencia de pacientes Fabry en diálisis fueron hechas a finales del siglo pasado y mostraban una prevalencia de 42 casos/250.000 (0,0167% del total) en el registro americano (USRDS), comenzando diálisis 10-20 pacientes nuevos por año y 83 casos/440.000 (0,0188% del total) en Europa (EDTA-ARA), comenzando diálisis 4-14 pacientes nuevos por año y una edad media de entrada en diálisis de 35 y 44 años respectivamente. Un 12% eran mujeres en ambos casos y 10 % afroamericanas (4,5).

Muchos de los pacientes en diálisis carecían de biopsia renal por lo que posiblemente habría una infraestimación de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EF condiciona un estado inflamatorio vascular y protrombótico. De hecho, los eventos cardiovasculares, principalmente cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares son una causa importante de morbi-mortalidad en estos pacientes.

Las manifestaciones clínicas más importantes están relacionadas con el sistema nervioso periférico, aparato digestivo, corazón, riñón y piel. La disfunción renal es la complicación más importante en los varones con EF. (4,5).

En los últimos años se ha constatado la diversidad de presentación clínica, con formas parciales de manifestación tardía diagnosticadas de manera casual o bien mediante estudios dirigidos, que han puesto de manifiesto que aunque es una enfermedad considerada «rara» por su baja frecuencia, la prevalencia es superior a la que se suponía, y por tanto, existe la sospecha que una cantidad indeterminada de familias afectas no son diagnosticadas.

VARIANTES EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA

La EF se manifiesta con una gran variabilidad en el fenotipo, no sólo dentro de una misma mutación, sino incluso dentro de una misma familia (35,36).

Además de factores ambientales y quizá la participación de otros genes, la intensidad o grado de afectación se ha puesto en relación con la actividad residual de la enzima α -GAL A.

La forma clásica de la enfermedad o enfermedad de Fabry tipo I se suele caracterizar por el déficit absoluto de la actividad enzimática (inferior al 1%), con participación multisistémica, de comienzo en la infancia, para llegar a la afectación severa en la tercera o cuarta década de la vida (tabla I). 37

Defectos en las mutaciones dan una disminución de la actividad enzimática a veces no tan severa (1-30%) dando lugar a enfermedad de comienzo tardío (a partir de los 20-30 años), con afectación predominantemente cardíaca y/o renal, y escasez o ausencia de las manifestaciones clásicas de la enfermedad. En este sentido, han sido descritas la «variante cardíaca» en la que predominaría la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la «variante renal» manifestada por proteinuria e insuficiencia renal progresiva, a menudo acompañada también de HVI.

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

	Forma clásica	Cardíaca	Renal
Edad de comienzo (años)	4-8	> 40	> 20
Afectación severa (edad, años)	> 30	> 60	> 45
Angioqueratomas	Sí	–	–
Acroparestesias	Sí	–	ocasional
Hipo o anhidrosis	Sí	–	ocasional
Opacidades corneales/lenticono	Sí	–	–
Síntomas gastrointestinales	Sí	–	–
Corazón	HVI/CI	HVI	HVI
Sistema nervioso central	ACVA/TIA	–	–
Riñón	Proteinuria-IRC	Proteinuria leve	Proteinuria-IRC
Actividad α -GAL	< 1%	1- 30%	1- 30%

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

En el riñón se produce depósito de Gb3 en los podocitos, mesangio, endotelio del capilar glomerular, epitelio tubular, células endoteliales y de la capa muscular de arterias y arteriolas, y en las células intersticiales. 38, 39.

Los depósitos son progresivos y conducen a la glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. Los datos iniciales de afectación renal son la isostenuria, microalbuminuria y ocasionalmente signos de disfunción del túbulo proximal; posteriormente aparece proteinuria que en el 20% de los casos puede ser superior a 3g en 24 h y la insuficiencia renal, con o sin hipertensión arterial. ^{38,39} Por otro lado, ha sido referido que hasta un 10% de los pacientes con enfermedad de Fabry tienen asociadas lesiones glomerulares por otras causas ⁽⁴⁰⁾.

No se conoce bien la velocidad de progresión de la nefropatía desde los estadios iniciales. En la forma clásica se suele llegar a la enfermedad renal crónica (ERC) severa (grado 5 de NKFDOQI) entre la tercera y quinta década de la vida. ⁽⁵⁾ Mientras que en las formas incompletas puede ocurrir en edades avanzadas:

Las manifestaciones renales más frecuentes consisten en microhematuria, hematuria, microalbuminuria y proteinuria. Esta última está presente en el 85% de los varones afectados, siendo de rango nefrótico en el 18% de los casos y desarrollando en el 6% un completo Síndrome Nefrótico. Una latencia prolongada de aproximadamente diez años entre la instalación del daño renal y la insuficiencia terminal, ocurre entre los 40 y los 50 años, con rango entre 15 y 62.

Pueden presentar diferentes grados de insuficiencia renal, hipertensión (25-30% de los pacientes), hipostenuria, y Síndrome de Fanconi en los casos de afectación importante del túbulo contorneado proximal.

Alguno o algunos de estos síntomas o signos se hayan presentes en más del 51% de los pacientes menores de 35 años y en todos los varones mayores de 55 años, terminando antes de los 60 años en un programa de diálisis/trasplante.

Aproximadamente el 3% de las mujeres desarrollaran una insuficiencia renal terminal. En el 20-25% de los niños y el 15-20% de las niñas menores de 10 años encontramos ya algún tipo de manifestación renal.

En México no existe estudio alguno que haya determinado la prevalencia de esta enfermedad en pacientes en Hemodiálisis (HD), Diálisis Peritoneal (DP) o Trasplante Renal (TR). Sin embargo encontramos estudios en Europa, y Estados Unidos (EU) en donde si los comparamos encontramos que los estudios europeos, las comorbilidades fueron ligeramente más bajas en la población estudiada en EU, ya que las complicaciones asociadas a Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), causas cardiovasculares, como son arritmias, infarto de miocardio, isquemia cerebral, y claudicación fueron de 79%, 5%, 74% y 10 % respectivamente (5).

En cuanto a su pronóstico tenemos que a los 5 años la supervivencia era del 41% frente al 68% de otras nefropatías primarias. Las complicaciones cardiovasculares (48%) y la caquexia (17%) eran las principales causas de muerte. El pronóstico de estos pacientes es malo debido a que entre los 50 y los 60 años aparece la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía coronaria, por lo que el ambiente no es muy favorable para el trasplante. La diálisis y el trasplante no mejoran la cardiopatía, ni la sintomatología como lo es el dolor neuropático, fiebre, sudoración, fatiga, etc. que presenta la que sigue su historia natural.

Los estudios histopatológicos de las biopsias renales en este grupo de pacientes muestran que la sobrevida de los pacientes con enfermedad de Fabry en diálisis es menor que la de los demás pacientes: 86%, 60% y 41% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, a pesar de la terapia de sustitución renal. (17)

En la encuesta final de pacientes con Fabry (FOS) y la información sobre Enfermedad de Fabry (FIRE), del 2001 al 2005, contiene datos sobre 752 pacientes de 11 países y es el más completo del mundo. Para Diciembre del 2008 FOS incremento el reclutamiento de pacientes se realizó en 132 centros en 21 países han aportado datos a y un total 1.616 pacientes fueron incluidos. 47.2 % son Hombres, y 52.8 % Mujeres. En esta recolección estaban incluidos 270 niños.

Estos se fusionaron recientemente y la base de datos ampliada ahora contiene amplia información sobre 1.230 pacientes (604 mujeres, 626 hombres) de 107 centros clínicos de 18 países. Se llevó a cabo el presente análisis de la base de datos FOS ampliado para evaluar la compatibilidad de las dos bases de datos independientes originales y para explorar las diferencias que puedan existir en las poblaciones de pacientes de diferentes regiones. La edad de los pacientes fue de $36,0 \pm 17,1$ y $36,9 \pm 15,2$ años (media \pm DE) en FOS y el FIRE, respectivamente. En FOS, el 48,1% de los pacientes eran varones frente a 56,7% en el FIRE. Insuficiencia renal en etapa terminal estaba presente en el 13,4% (IC 95%, 10,2-17,1%) de los varones y el 0,7% (0,1-2,0%) de las mujeres en FOS y en el 14,3% (10,0-19,6%) de los varones y el 1,2% (0,1-4,2%) de las mujeres en el FIRE.

La hipertrofia ventricular izquierda se informó en el 41,1% (IC 95%, 36,2-46,2%) de los varones y el 25,1% (21,0-29,6%) de las mujeres en FOS y en el 25,1% (19,6-31,3%) de los varones y el 15,9% (10,7 -22,3%) de las mujeres en el FIRE. En FOS, accidente cerebrovascular había ocurrido en el 9,2% (06.06 a 12.04%) de los varones y 5.8% (3.8 a 8.4%) de las mujeres; en FIRE, accidente cerebrovascular

había ocurrido en 7.6% (4.5 a 11.9%) de los varones y el 2,9% (1,0-6,7%) de las mujeres.

Los ataques isquémicos transitorios fueron reportados en 8.4% (5.9 a 11.6%) de los varones y el 7,1% (4,9 a 10,0%) de las mujeres en FOS y en 7.2% (4.2 a 11.4%) de los varones y el 3,5% (1.3 a 7.5%) de las mujeres en el FIRE.

DIAGNÓSTICO

En cuanto el diagnóstico, actualmente existen múltiples guías de diagnóstico y tratamiento, incluyendo la guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en la EF publicada en el 2009 y la European Renal Best Practice en donde se recomienda realizar screening para los pacientes Menores de 50 Años con ERCT en donde no se tenga diagnóstico (14,15,16).

El diagnóstico se realiza al confirmar la ausencia o deficiencia de la α galactosidasa en plasma, suero, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos cutáneos. Con estos se describen variantes como son la Clásica, Incompleta, cardiaca, Renal y formas atípicas.

La variante a la que nos enfocaremos en este estudio será la variedad Tardía (VT), en donde hay una deficiencia enzimática parcial con progresión lenta a la ERCT. Existen Biomarcadores específicos en la EF, estos son GL3 en el plasma y en la orina. Sin embargo el Gb3 Urinario y el Gb3 en plasma no son marcadores ideales, y se puede superponer con niveles normales especialmente en las mujeres heterocigotos. El nuevo biomarcador liso-Gb3 es prometedor y se correlaciona con

la actividad de la enfermedad en algunos pacientes, pero no en todos (por ejemplo, algunos pacientes con inicio tardío y en los heterocigotos (15,33,34).

El diagnóstico en hombres se realiza mediante análisis enzimático de α -Gal A en leucocitos o en plasma y en DNA analizando el gen α -Gal A, sin embargo en mujeres solo se realiza con la búsqueda del gen α -Gal A. En cuanto a las Biopsias renales en pacientes con Fabry suelen mostrar depósitos de Gb3 en diversas células renales en desarrollo desde los primeros años de vida (2-5 años). Es importante destacar que la enfermedad es un trastorno multisistémico, y el curso natural del fenotipo clásico conduce a la muerte prematura por falla renal, cardiaca o cerebral, pero por lo general a la edad de 40-50 años (26, 27,28).

La edad media de entrada en diálisis es actualmente 10 años más tardía, debido posiblemente a la instauración del Tratamiento Enzimático Sustitutivo (TES). El TES se autorizó en Europa en 2001. Se comercializan dos preparados producidos mediante ingeniería genética en una línea celular humana (agalsidasa Alfa. Replagal®. Shire HGT) o en células de ovario de hámster chino (agalsidasa Beta. Fabrazyme®. Genzyme). A las dosis autorizadas en ficha técnica, ambos parecen similarmente eficaces. (26, 27,28)

V. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) es una causa de daño renal poco estudiada de la cual se desconoce su incidencia. En México la mayoría de los pacientes llegan tardíamente a los programas de sustitución de la función renal (diálisis y trasplante renal) por lo que se carece de un diagnóstico etiológico.

Sin embargo se ha observado que la evolución de estos pacientes en diálisis es diferente en parte por el estado nutricional y daño cardiovascular, existiendo correlación con la enfermedad de Fabry, por lo que identificar a estos pacientes modificaría la calidad de vida y el desenlace cardiovascular que finalmente presenta. Por otra parte en México no existen estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia en pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuál es la Frecuencia de las variantes génicas en el gen de alfa galactosidasa implicado enfermedad de Fabry (ef) mediante tamizaje en gotas de papel filtro en una muestra de pacientes varones en tratamiento sustitutivo de la Función Renal (TSFR) en el Hospital Central Sur Alta Especialidad y Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

VII. OBJETIVO GENERAL:

Conocer la Frecuencia de variantes génicas en el gen de alfa galactosidasa implicado enfermedad de Fabry (EF) mediante tamizaje en gotas de papel filtro en una muestra de pacientes varones en tratamiento sustitutivo de la Función Renal (TSFR) en el Hospital Central Sur Alta Especialidad y Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

VIII. TIPO DE ESTUDIO.

Transversal, prospectivo, descriptivo y analítico.

IX. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Prospectivo.

A. Definición del Universo:

Pacientes masculinos mayores de 18 años que se encuentren el tratamiento sustitutivo de la función renal en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad y hospital Central Norte.

B. Criterios:

a. INCLUSIÓN:

Todos los pacientes masculinos mayores de 18 años de edad que se encuentren el tratamiento sustitutivo de la función renal y que desean participar en el estudio

b. EXCLUSIÓN:

Aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal que no acepten participar en el estudio.

c. ELIMINACIÓN:

Aquellos pacientes que desean ser eliminados del estudio y muerte.

d. MÉTODOS DE LA SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Pacientes masculinos que se encuentren el tratamiento sustitutivo de la función renal ya sea en HD, DP o TR.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

ERCT; En el año 2002 la National Kidney Foundation de Estados Unidos en las guías K/DOQI definió a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) como la presencia de daño renal con una duración igual o mayor a tres meses, caracterizado por anomalías estructurales o funcionales con o sin descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) a menos de 60ml/min/1.73m².

HEMODIÁLISIS; La hemodiálisis consiste en utilizar un circuito extracorpóreo para eliminar sustancias tóxicas y exceso de líquido. Los tres componentes principales de la diálisis son: el dializador, el sistema de transporte y la composición del líquido de diálisis. La sangre se pone en contacto con el líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable. El movimiento de sustancias y agua ocurre por procesos de difusión, convección y ultrafiltración.

DIÁLISIS PERITONEAL; La diálisis permite la separación de moléculas en función de su tamaño al pasar a través de una membrana dializante (peritoneo).

TRASPLANTE RENAL; El trasplante renal es la terapia sustituta de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia renal crónica terminal porque mejora la calidad de vida y la supervivencia frente a la diálisis.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA; La Hipertensión Arterial Sistémica es un Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ ml/Hg.

HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO; La hipertrofia ventricular izquierda es una respuesta mal adaptativa a la sobrecarga de presión crónica, que ocasiona crecimiento de cavidad.

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL; El término hace referencia a cualquier alteración, transitoria o permanente, de una o varias áreas del encéfalo como consecuencia de un trastorno de la circulación cerebral

GB3 O GLOBOTRIAOSILCERAMIDA; Es una Molécula constituido por una cerámida unida a una cadena de azúcares formada por una glucosa y dos galactosas

MATERIAL Y MÉTODOS: Identificar la población potencialmente de ser incluido en el estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Se incluyeron los pacientes masculinos mayores de 18 años de edad que se encuentran en tratamiento sustitutivo de la función renal y que desean participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: se excluyeron los pacientes que se encuentran en tratamiento sustitutivo de la función renal que no aceptaron participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Se eliminaron aquellos pacientes que así lo desearon, y aquellos que fallecieron durante el estudio.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio cumplieron además con los siguientes puntos;

1. Aceptaron ingresar al de estudio mediante consentimiento informado
2. Se les realizó Historia clínica completa a los pacientes en tratamiento substitutivo de la función renal
3. Se revisaron los estudios de laboratorio y gabinete como son Ecocardiograma, Ultrasonido Renal, Placa de tórax, previamente realizados.
4. Se tomaron muestra de sangre en papel filtro para medir actividad enzimática (alfagalactosidasa A) y en caso de ser positivo se hará análisis genético.
5. La sangre se tomó en ayunas en tubo con EDTA y se colocaron 5 gotas en papel filtro para medir actividad enzimática. La prueba se realizó usando el método Sanger usando dioxi-secuenciación o secuenciación de terminación de cadena (Sanger et al., 1977). Se enriquecen segmentos genómico de ADN de 100-500 nucleótidos (conteniendo exones de interés además de 20 pares de bases de la unión intrón-exón). Se enriquecen con reacción en cadena de polimerasa. Los productos de esta reacción de amplificación (amplicones) son secuenciados bi-direccionalmente.
6. Análisis de los resultados. Los resultados positivos encontrados en este estudio fueron enviados al servicio de genética para continuar con su estudio y tratamiento.
7. Se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

X. RECURSOS.

Recursos Materiales: Las pruebas de detección fueron llevadas a cabo en forma gratuita.

Recursos Humanos:

Ninguno adicional al personal de la Unidad de hemodiálisis (Médicos Especialistas y Médicos Residentes) y Genética (Médicos especialistas).

Recursos Financieros

Ninguno.

XI. CONSIDERACIONES ETICAS

1. Al término del estudio, la bases de datos que contenían datos confidenciales fueron borrados.
2. El reclutamiento de los pacientes, se realizó de acuerdo al censo actual en ese momento de la unidad de hemodiálisis del Hospital Central Norte y Hospital Central Sur y aquellos que se encuentren en diálisis peritoneal y trasplante renal.
3. En el apartado de acciones a realizar en caso de reacciones adversas, no aplicó debido a que no se administró ningún fármaco.
4. El siguiente punto en donde se debía especificar el plan para interrumpir o negar terapias convencionales, para la investigación propuesta y la justificación para tal acción no aplica.
5. En los pasos que deberán llevarse a cabo en caso de que los participantes se retiren voluntariamente durante el curso de esta, será criterio de eliminación del protocolo y eliminación de sus datos.
6. En el punto de lo adecuado de las medidas para compensación, tratamiento en el caso de daño, invalidez, muerte del participante, atribuible a su participación en la investigación, no aplica.

7. En el punto de los procedimientos para terminación ordenada de la participación del paciente, el paciente terminara su participación, al egreso hospitalario que así lo decida o muerte.

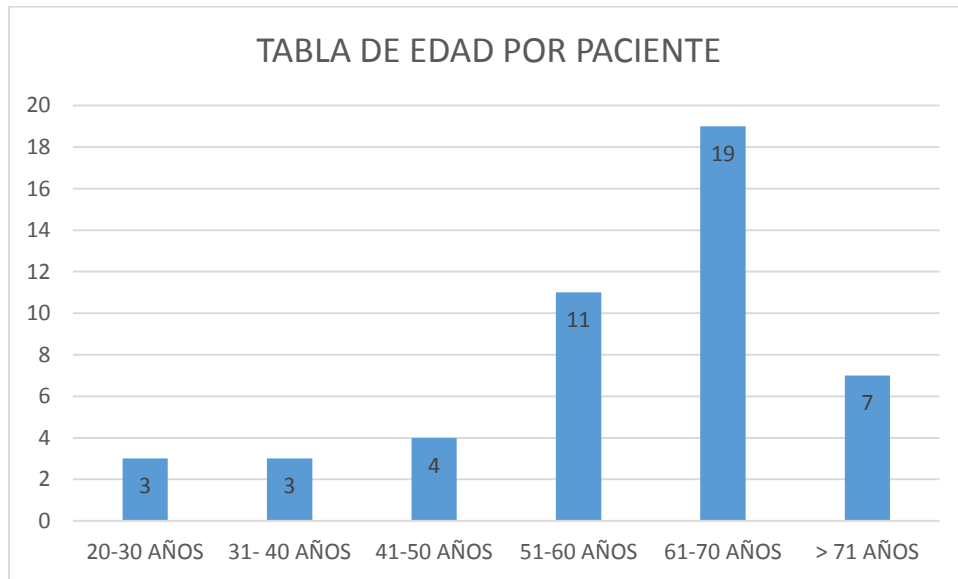
8. No existió compensación alguna para este estudio ya que es parte de la atención integral brindada en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

9. Los participantes del estudio tiene la seguridad de que no se identificaron como parte del mismo y que se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con mi privacidad

10. Las bases de datos que contenían datos confidenciales fueron borradas.

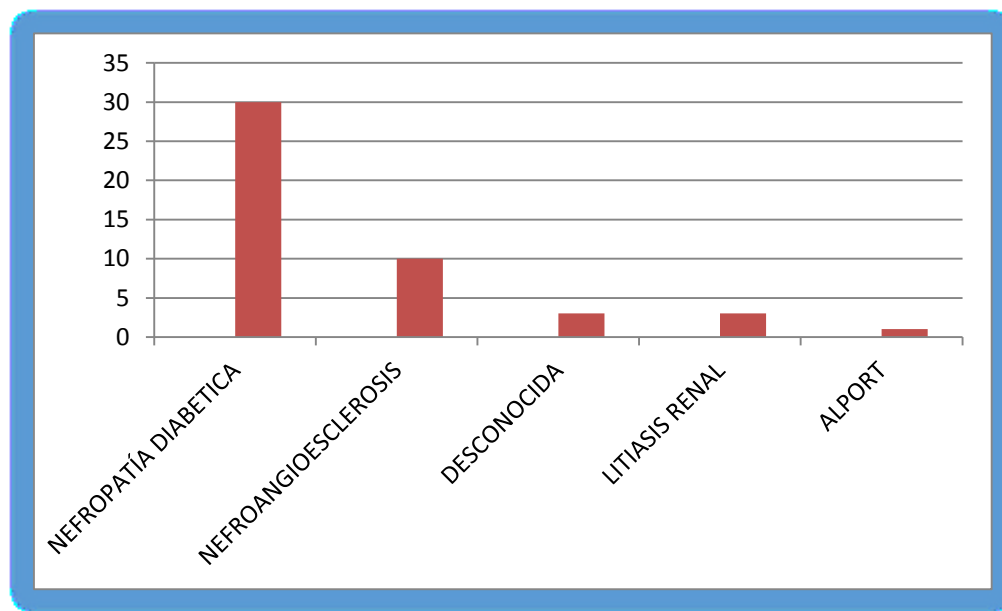
XII.-RESULTADOS;

En el estudio se incluyeron 47 pacientes que tenían un rango de edad de 20 a 81 años, con un promedio de 59 años.



GRAFICA 1

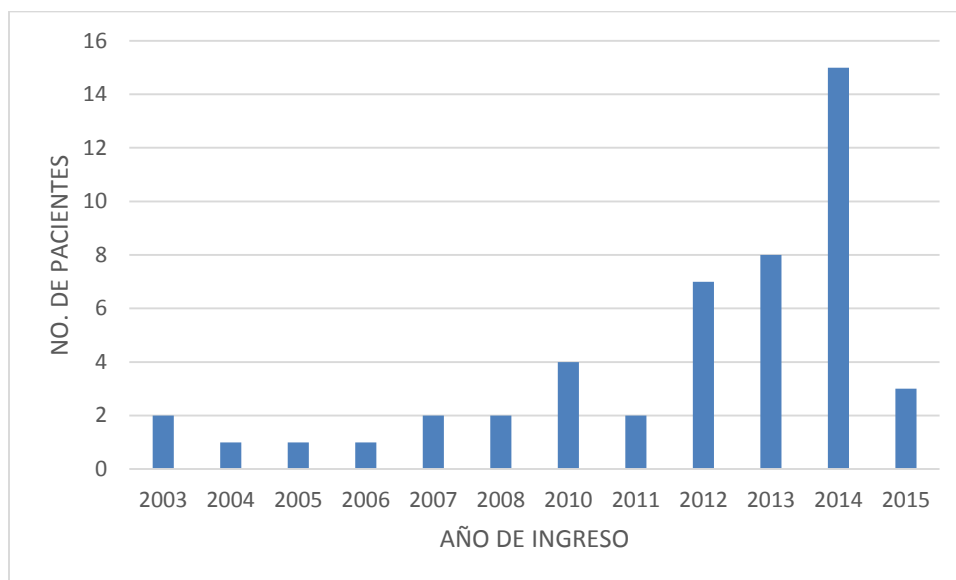
Dentro las posibles causas de enfermedad renal crónica dentro de la población estudiada tenemos. **GRAFICA 2**



En la gráfica 2 podemos observar que dentro de las posibles causas de enfermedad renal crónica predomina diabetes mellitus con un 78 %, seguida de la nefroangioesclerosis, con 17.2 %, y con menos del 5 % otras causas.

Los pacientes que tenían Diabetes Mellitus tenían un promedio de edad de 62 años, y de diagnóstico de Diabetes 23 años. El mayor número de pacientes ingresó a tratamiento sustitutivo en el año 2014, de estos el 3.7 % eran Diabéticos.

Gráfica 3. AÑO DE INICIO DE SUSTITUCIÓN RENAL.

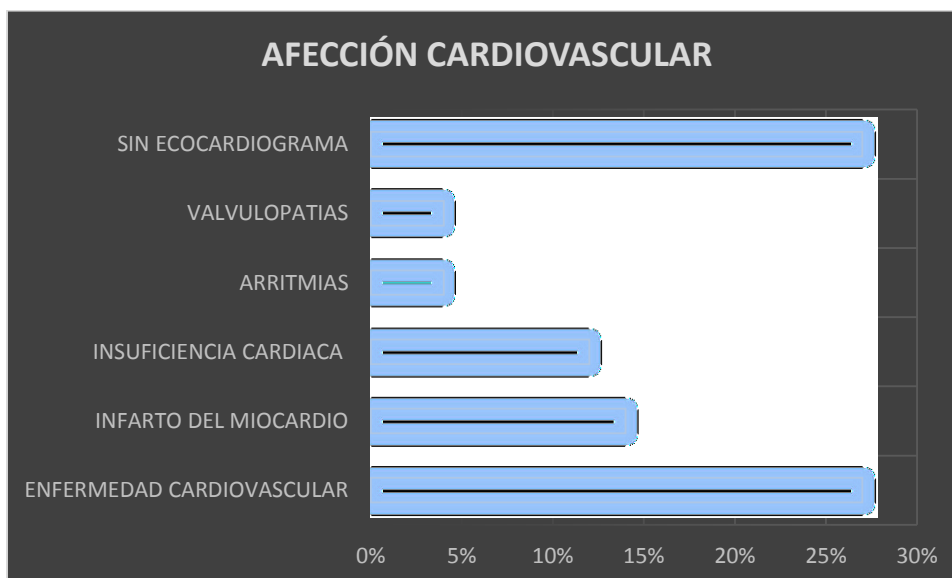


HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial sistémica se encuentra presente en el 66 % de los pacientes tamizados, con un tiempo de evolución en promedio de 12 años, +/- 10 años.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular entre los pacientes tamizados en el estudio se presentó en el 27 % de los pacientes, presentándose como primera causa de afección infarto del miocardio con un 14 %, seguida de insuficiencia cardiaca en un 12 %, definida como una FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) menor del 35 %, y con un 4 % valvulopatías más arritmias. Cabe mencionar que el 27% no tenía valoración cardiológica ni ecocardiograma.



AFECCION CEREBRAL

En este rubro se encontró que el 23 % de los paciente presentaron algún tipo de afección, predominando eventos vasculares en un 10 % seguido de corea en un 4.25 %. Sin embargo un 77 % de la población estudiada no presentó ningún tipo de afección.

NEUROPATÍA

La afección neuropática es una de las más comunes encontradas en nuestro estudio, ya que el 36 % de los paciente las presentaban, y de estas la más común en la neuropatía periférica en un 31 % del total de los pacientes y un 88 % de los pacientes afectados. Un 12 % pertenece a neuralgias postherpeticas.

AFECCIÓN OLFTALMICA Y AUDITIVA

La afección oftalmológica se presentó en un 74.4 %, con un predominio de retinopatía diabética en un 47 % de los casos. En cuanto a la afección auditiva, se presentó con más frecuencia hipoacusia en un 23 % de los pacientes, y vértigo en un 4 %.

AFECCION DERMATOLOGICA

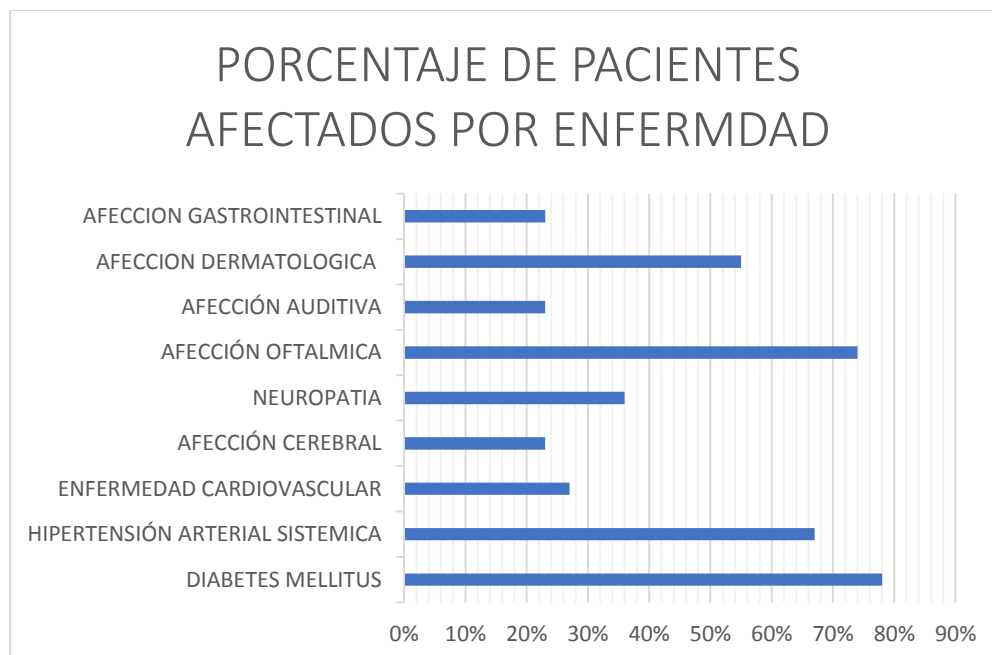
No se encontraron angioqueratomas característicos de enfermedad de Fabry, sin embargo el 63 % de los pacientes presento prurito, el 20 % onicomicosis y dermatitis en un 17%.

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

La afección gastrointestinal estuvo presente en el 23 % de los pacientes incluidos en el estudio, siendo más frecuente la gastropatía erosiva en un 63 %, la acantosis nigricans e un 27 % de los casos. Y Hepatitis C en 10 % de los casos.

ENFERMEDAD DE FABRY

A pesar de que los pacientes incluidos en el estudio presentaban múltiples alteraciones, el déficit de alfa-galactosidasa se encontró en un paciente, el cual tiene el antecedente de presentar trasplante previo y reingreso a hemodiálisis. Debido a la muestra poblacional el encontrar 1 paciente constituye el 2 % de los pacientes tamizados, que se corresponde con lo reportado mundialmente. Entonces posterior al tamizaje encontramos la siguiente distribución de afección por enfermedades.



XIII.-DISCUSIÓN;

En nuestra revisión encontramos una frecuencia de 2.1 % que se corresponde con otros reportes; sin embargo este resultado puede estar infraestimada en pacientes que se encuentran en diálisis ya que los síntomas como hipohidrosis y la alteración estructural como es la cardiomegalia son frecuentes en pacientes con enfermedad de Fabry (44).

En cuanto al tratamiento, los grupos de expertos han elaborado directrices sobre la evaluación y gestión de la enfermedad de Fabry. Estas guías establecen criterios menores y mayores, entre los cuales se encuentra la proteinuria (> 300 mg/24 h in adultos o > 5 mg/kg/día en niños) y filtrado glomerular < 80 mL/min/1.73 m² son criterios mayores y el criterio menor es la microalbuminuria (45). Mientras que otras guías no establecen tiempo de inicio de tratamiento independientemente del estadio de la enfermedad renal (46).

En pacientes en tratamiento dialítico, el inicio de terapia sustitutiva se encuentra indicado para prevenir las complicaciones extrarrenales (47).

XIV.- CONCLUSIONES;

La frecuencia de la enfermedad de Fabry es relativamente baja, oscilando del 0.5 % al 1.2 % en los pacientes que se encuentran en TSFR.

La mayor parte de los pacientes estudiados presentaban antecedente de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial sistémica, por lo que se infirió que la enfermedad renal es secundaria a estos padecimientos.

Las manifestaciones que normalmente se presentan en Fabry como son las alteraciones cardiovasculares y neurológicas son comunes en pacientes TSFR, lo que hace mas complicado su diagnóstico.

El tamizaje con papel filtro es el ideal para realizar detección de la enfermedad de Fabry en los pacientes TSFR, pero deberá de ser comprobada por estudios de medicina molecular

El tratamiento temprano evitará presentación de las complicaciones extra renales, por lo que un diagnóstico oportuno es necesario.

Aunque la frecuencia de la los pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento sustitutivo de la función renal es baja, proponemos que como parte del protocolo de trasplante renal tanto en estudio del receptor como potencial donador se realice pruebas de escrutinio, ya que en nuestro medio sigue siendo el trasplante de donador vivo relacionado la principal fuente de obtención de riñones.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Antonio Méndez-Durán a, J. Francisco Méndez-Bueno, Teresa Tapia-Yáñez, Angélica Muñoz Montes y Leticia Aguilar Sánchez. **Epidemiology of chronic kidney failure in Mexico. DialTraspl. 2010;31(1):7-11.**
2. Centro Nacional de Trasplantes http://cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/informe_anual_2015 (consultado el 1° de Febrero del 2016)
3. Censo de población y vivienda 2010. Población total por entidad federativa, sexo y grupos quinquenales de edad según condición de derechohabencia a servicios de salud y tipo de institución. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), 2010
4. Herrera J. Enfermedad de Fabry en pacientes en hemodialisis valoración del tratamiento enzimático sustitutivo Dial Traspl. 2012;33(3):71---74
5. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States *Kidney Int.* 2002;61:249---55.
6. Gaspar P, Herrera J, Cerezo S, Delgado R, Fernandez-Andrade C, Forascepi R, et al. Prevalence of Fabry disease in male and female hemodialysis patients. *BMC Medical Genetics.* 2010;11:19---26
7. Gabor E. Linthorst, Carla E. M. Hollak, Johanna C. Korevaar, Jeanette G. van Manen. -Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease *Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 1581–1584.*
8. Björn Öqvist, Barry M. Brenner, João Paulo Oliveira, Alberto Ortiz. Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations *Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 1736–1743.*
9. José A. Herrero Calvo Fabry's disease: a form of chronic renal disease that may be diagnosed and treated *Nefrología 2008; 28 (1) 13-19*
Nefrología 2008; 28 (1) 13-19.

10. Ilyas Okur, FatihEzgu, GurselBiberoglu, LeylaTumer, YaseminErten, MuzeyyenIsitman ,Fatma TubaEminoglu a, Alev Hasanoglu. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: Identification of new case with novel mutation. *Gene* 527(2013)42–47
11. Vanessa I. Rasaiah, John P, Underwood, Dimitrios G, Oreopoulos, Jeffrey A. Medin. Implementation of high-throughput screening for Fabry disease in Toronto dialysis patients. *NDT Plus* (2008) 2: 129
12. Jeong-Yup Kim, Young-Youl Hyun, Ji-Eun Lee, Hye-Ran Yoon, Gu-Hwan Kim, Han-Wook Yoo. Serum Globotriaosylceramide Assay as a Screening Test for Fabry Disease in Patients with ESRD on Maintenance Dialysis in Korea. *kjim.2010.25.4.415*
13. Miroslav Merta, Jana Reiterova, Jana Ledvinova, Helena Poupeřtova , Robert Dobrovolny. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 179–186.
14. Jason Andrade, Paula J. Waters, R. Suneet Singh, Adeera Levin, Bee-Chin Toh, Hilary D. Vallance, and Sandra Sirrs. Screening for Fabry Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: Limitations of Plasma Galactosidase Assay as a Screening Test. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 139–145, 2008
15. Hiroki Maruyama, Takuma Takata, Yutaka Tsubata, Ryushi Tazawa, Kiyoe Goto, Jun Tohyama, Ichiei Narita, Hidekatsu Yoshioka, and Satoshi Ishii. Screening of Male Dialysis Patients for Fabry Disease by Plasma Globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 629–636, 2013
16. Wim Terry, Pierre Cochat, Roseline Froissart, Alberto Ortiz, Yves Pirson, Bruce Poppe, Andreas Serra, Wim Van Biesen, Raymond Vanholder and Christoph Wanner. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 1–11
17. Renzo Mignani, Sandro Feriozzi, Roland M. Schaefer, Frank Breunig. Dialysis and Transplantation in Fabry Disease: Indications for Enzyme Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 379–385, 2010

18. **Majid Alfadhel, Sandra Sirrs. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. Therapeutics and Clinical Risk management 2011;7 69–82.**
19. **Renzo Mignani, Sandro Feriozzi, Antonio Pisani, Antonio Cioni, Cristina Comotti. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 1628–1635.**
20. **Maryam Banikazemi, MD; Jan Bultas, MD, PhD; Stephen Waldek, MB, BCh; William R. Wilcox, MD, PhD; Chester B. Whitley. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2007;146:77-86.**
21. **Maryam Banikazemi. Fabry disease and new advances in treatment. Genetics in the 3rd millennium, Vol. 4, No. 3 , Autumn 2006**
22. **Jonay Poveda Nuñez, Alberto Ortiz, Ana Belen Sanz and Maria Dolores Sanchez Niño. Fabry Disease: A Metabolic Proteinuric Nephropathy. Advances in the Study of Genetic Disorders ISBN 978-953-307-305-7**
23. **Peter J.Meikle. prevalence of lysosomal storage disorders. Jama 1999. 281;249-254**
24. **Shoichiro nakao, Chihaya kodama, Toshihiro takenaka. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype1. Kidney International, Vol. 64 (2003), pp. 801–807**
25. **Javier Arrieta, Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía, Gonzalo Gutiérrez Ávila, Inmaculada Moreno Alía, Informe de Situación de Diálisis y Trasplante en España, 2005. Nefrología 2008; 28 (2) 151-158.**
26. **Y. Eto¹, T. Ohashi¹, Y. Utsunomiya, M. Fujiwara, A. Mizuno, K. Inui, N. Sakai, Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: The results of a phase 2 bridging study. J. Inherit. Metab.Dis. 28 (2005) 575^583.**
27. **Raphael Schiffmann, MD Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease A Randomized Controlled Trial JAMA. 2001;285:2743-2749.**

28. Michael West, Kathy Nicholls, Atul Mehta, Joe T.R. Clarke, Robert Steiner, Michael Beck, Bruce A. Barshop, William Rhead, Robert Mensah, Markus Ries, and Raphael Schiffmann Agalsidase. Alfa and Kidney Dysfunction in Fabry Disease *J Am Soc Nephrol* 20: 1132–1139, 2009.
29. M. Beck, J. Clarke, A. Linhart, A. Mehta, G. Sunder-Plassmann. FOS - the Fabry Outcome Survey - a newly expanded global outcomes database for patients with Fabry disease.
30. Desnick, RJ, Ioannou, Y.A., Eng, C.M.: Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill: 3733-3774, 2001.
31. Fabry, J: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph*, 43: 187-200, 1898
32. Anderson, W: A case of "angio-keratoma". *Br J Dermatol*, 10: 113-117, 1898.
33. Vedder, AC, Linthorst, GE, van Breemen, MJ, Groener, JE, Bemelman, FJ, Strijland, A, Mannens, MM, Aerts, JM & Hollak, CE: The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis*, 30: 68-78, 2007.
34. Rombach, SM, Dekker, N, Bouwman, MG, Linthorst, GE, Zwinderman, AH, Wijburg, FA, Kuiper, S, Vd Bergh Weerman, MA, Groener, JE, Poorthuis, BJ, Hollak, CE & Aerts, JM: Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta*, 1802: 741-8, 2010
35. Desnick RJ, Brady R, Barraguer J y cols. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 138: 338-346, 2003.
36. Torra R, Ballarín J. La enfermedad de Fabry. *Nefrología* 23 (Supl. 1): 84-89, 2003.)
37. José A Herrero Calvo. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología* 2008; 28(1):13-19)
38. Meroni M, Sessa A, Battini G y cols. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 178-184, 1997.

39. Galicia MA, Vallés M, Carrera M y cols. Afectación renal en la enfermedad de Fabry. Un nuevo Caso. *Nefrología* 2: 393-395, 1987.
40. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 2): 134-138, 2002).
41. Nakao S, Takenata T, Maeda M y cols. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 333: 288-193, 1995
42. Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, and cols. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
43. Andrew S. Levey, MD; Juan P. Bosch, MD; Julia Breyer Lewis, MD; Tom Greene, PhD. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
44. Utsumi K, Kase R, Takata T et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 1999; 4: 49–51.
45. García de Lorenzo A, Barbado Hernández FJ y Grupo de Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GETEF): Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry basadas en un Conferencia de Consenso. *Rev Clin Esp* 206 (Supl. 2): 23-27, 2006.
46. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 8: 539- 548, 2006.
47. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 46: 120-127, 2005

XVI. ANEXOS

Tabla 1. Estratificación de la enfermedad renal crónica NKF-K/DOQI

Fase	Descripción	FG (ml/min/1,73 m2)	Actuación
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	>90	Diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de la comorbilidad, enlentecer la progresión, reducir el riesgo cardiovascular
2	Disminución leve del FG	60-89	Estimar la progresión
3	Disminución moderada del FG	30-59	Evaluar y tratar las complicaciones
4	Disminución grave del FG	15-29	Preparación para el tratamiento sustitutivo
5	Insuficiencia	<15	Tratamiento sustitutivo (si hay fallo renal o uremia)

Cuadro 1. Determinación del filtrado glomerular.

1. Aclaramiento de creatinina endógena (con recolección de orina de 24 horas):

$$FG = \text{Vol orina (ml/min)} \times (\text{Creatinina orina} / \text{Creatinina sérica})$$

El resultado se debe estandarizar a la superficie corporal (SC), multiplicando por $1,73/SC$

2. Fórmula de Cockcroft-Gault:

$FG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} / 72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$ o bien (si el resultado de la creatinina se expresa en $\mu\text{mol/l}$):

$$FG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} / 0,81 \times \text{Creatinina sérica } (\mu\text{mol/l})$$

En las mujeres multiplicar el resultado por 0,85

3. Fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study):

$$FG = 170 \times (\text{Creatinina s} \times 0,0113)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times 0,762 \text{ (si mujer)} \times 1,18 \text{ (si raza negra)} \times (\text{Urea s} \times 2,8)^{-0,17} \times (\text{Albúmina s})^{0,318}$$

Cuando el filtrado glomerular es bajo ($<30 \text{ ml/min}$), el aclaramiento de creatinina o la fórmula de Cockcroft-Gault lo sobrestiman. Se aconseja utilizar la fórmula MDRD, o bien la media aritmética del aclaramiento de creatinina y el de urea con recogida de orina de 24 horas.