



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
OOAD MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA NO DETERMINADA”

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

Dra. Marisol Karina Campos Madrigal  
UMF. 80 Morelia, Michoacán  
Matrícula 97174734  
CAMM920130MMNMDR05

Dra. Itzia Ileri Corona Candelas  
Asesora de Tesis  
Médico Familiar  
MCS y MEDI  
UMF 85 Morelia, Michoacán  
Matrícula 99176474

Dr. Saúl Barajas González  
Co-asesor de tesis  
Médico nefrólogo  
HGR 1 Morelia, Michoacán  
Matrícula 99173859

Dr. Javier García González  
Colaborador de tesis  
Médico Familiar  
HGSZ No. 17 Los Reyes, Michoacán  
Matrícula 97171773

Número de registro ante el comité: R: 2018-1602-017  
Morelia, Michoacán, México a octubre del 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
OOAD MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA NO DETERMINADA”

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

Dra. Marisol Karina Campos Madrigal  
UMF. 80 Morelia, Michoacán  
Matrícula 97174734  
CAMM920130MMNMDR05

Dra. Itzia Ileri Corona Candelas  
Asesora de Tesis  
Médico Familiar  
MCS y MEDI  
UMF 85 Morelia, Michoacán  
Matrícula 99176474

Dr. Saúl Barajas González  
Co-asesor de tesis  
Médico nefrólogo  
HGR 1 Morelia, Michoacán  
Matrícula 99173859

Dr. Javier García González  
Colaborador de tesis  
Médico Familiar  
HGSZ No. 17 Los Reyes, Michoacán  
Matrícula 97171773

Número de registro ante el comité: R: 2018-1602-017  
Morelia, Michoacán, México a octubre del 2021.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
OOAD MICHOACÁN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80**

**Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui**  
Coordinador de Planeación y Enlace Institucional

**Dra. Anel Gómez García**  
Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

**Dra. Wendy Lea Chacón Pizano**  
Coordinador Auxiliar Médico de Educación en Salud

**Dr. Sara Elena Santillán Carrasco**  
Directora de la Unidad de Medicina Familiar No. 80

**Dr. Gerardo Muñoz Cortés**  
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

**Dra. Laura Miriam Pérez Flores**  
Profesora Titular de la Residencia de Medicina Familiar



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Dr. Javier Santacruz Varela**

Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar  
División de Estudios de Posgrado

**Dr. Isaías Hernández Torres**

Coordinador de Docencia de la Subdivisión de Medicina Familiar  
División de Estudios de Posgrado

**Dr. Geovani López Ortiz**

Coordinador de Investigación de la Subdivisión de Medicina Familiar  
División de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

Al **Instituto Mexicano del Seguro Social** que por medio de la Unidad de Medicina Familiar No. 80 me abrió las puertas y me cobijó bajo sus alas para formar parte de esta gran institución que me dio los medios para formar al Médico Familiar que ahora soy.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por ser mi máxima casa de estudios de la cual ahora formo parte.

A los doctores; **Dra. Itzia Ireri Corona, Dr. Saúl Barajas González y Dr. Javier García González** por hacer posible este proyecto.

## **DEDICATORIA**

A mi mamá Ofelia, gracias por haberme formado como la persona y médico que soy en la actualidad, por estar conmigo siempre en cada uno de mis tropiezos y de mis logros. Por siempre apoyarme y estar ahí para mí, desde el primer minuto de mi vida.

A mi familia porque cada uno de ustedes han contribuido en la formación de mi persona, me han aportado conocimientos y consejos que me han ayudado a lo largo de mi vida personal y en mi sueño de realizar una especialidad.

A mi abuelo, Don Antonio, aunque físicamente no se encuentra con nosotros, sé que siempre está aquí guiándome y cuidándome.

A Perla, Martha, Ana Cecilia, Annel, Gina y Luis, se convirtieron en más que amigos, en mi segunda familia durante esta aventura llamada especialidad, gracias por siempre estar ahí, por siempre apoyarnos y darnos ánimos de continuar adelante, esta aventura de ser médicos familiares nos unió.

# ÍNDICE

Página

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>III. ABREVIATURAS.....</b>	<b>3</b>
<b>IV. GLOSARIO.....</b>	<b>4</b>
<b>V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>5</b>
<b>VI. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>VII. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
<b>ENFERMEDAD DE FABRY.....</b>	<b>7</b>
<b>HISTORIA.....</b>	<b>7</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>10</b>
<b>DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>12</b>
<b>DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO.....</b>	<b>13</b>
<b>DIAGNÓSTICO GENÉTICO.....</b>	<b>13</b>
<b>TRATAMIENTO.....</b>	<b>13</b>
<b>PRONÓSTICO.....</b>	<b>15</b>
<b>VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>16</b>
<b>IX. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>X. HIPÓTESIS.....</b>	<b>19</b>
<b>XI. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>XII. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
<b>XIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>XIV. VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>22</b>
<b>XV. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>23</b>
<b>XVI. DESCRIPCIÓN OPERATIVA.....</b>	<b>26</b>
<b>XVII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>27</b>
<b>XVIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>28</b>
<b>XIX. RECURSOS: FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>29</b>
<b>XX. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>



<b>XXI. DISCUSIÓN</b> .....	34
<b>XXII. CONCLUSIONES</b> .....	36
<b>XXIII. RECOMENDACIONES</b> .....	37
<b>XXIV. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	38
<b>XXV. ANEXOS</b> .....	42
<b>APROBACION DEL SIRELCIS</b> .....	42
<b>XXVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	43
.....	44
<b>ANEXO 1</b> .....	44
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	44
<b>ANEXO 2</b> .....	47
<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....	47

## I. RESUMEN

### PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA NO DETERMINADA

Campos Madrigal Marisol Karina<sup>1</sup>, Corona Candelas Itzia Ileri<sup>2</sup>, Barajas González Saúl<sup>3</sup>, García González Javier<sup>4</sup>.

1. UMF 80. 2. UMF 85. 3. HGR No. 1. 4. HGSZ No. 17

**Introducción:** La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, causada por déficit de enzima alfa-galactosidasa A, puede afectar a hombres y mujeres.

**Objetivo:** Identificar la prevalencia de pacientes con enfermedad de Fabry en enfermedad renal de causa no determinada demostrando actividad enzimática ausente en gotas de sangre seca en papel filtro. **Material y Métodos:** Estudio cuantitativo, transversal, prospectivo, con

g

diagnóstico de enfermedad renal crónica de causa no determinada y hemodializados en el Hospital General Regional No. 1 Morelia, realizadas durante el periodo de marzo 2019 - mayo 2020. Mediante tamizaje enzimático en muestra sanguínea, la cual se colocó en un papel filtro y enviado a TAKEDA (Alemania). Se empleó estadística descriptiva media  $\pm$  desviación estándar y porcentaje. **SIRELCIS: R: 2018-1602-017. Resultados:** De 46 pacientes estudiados, 29 hombres (63%) y 17 (37%) mujeres, de los cuales 2 resultaron positivos para la deficiencia de la enzima, con prevalencia de enfermedad de Fabry del 4.3% en los adultos mayores de 18 años. **Conclusiones:** La enfermedad de Fabry tiene una prevalencia de 4.3% en los pacientes hemodializados con Enfermedad Renal de etiología no determinada.

**Palabras clave:** Enfermedad renal, enfermedad de Fabry, etiología no determinada, hemodiálisis, alfa-galactosidasa A, tamizaje.

## II. ABSTRACT

### **PREVALENCE OF FABRY'S DISEASE IN HEMODIALYZED PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF UN DETERMINED ETIOLOGY**

Campos Madrigal Marisol Karina<sup>1</sup>, Corona Candelas Itzia Ileri<sup>2</sup>, Barajas González Saúl<sup>3</sup>, García González Javier<sup>4</sup>.

1. UMF 80. 2. UMF 85. 3. HGR No. 1. 4. HGSZ No. 17

**Introduction:** Fabry disease is an X-linked lysosomal disease, caused by a deficiency of alpha-galactosidase A enzyme, it can affect men and women. **Objective:** To identify the prevalence of patients with Fabry disease in kidney disease of undetermined cause, demonstrating absent enzyme activity in drops of dried blood on filter paper. **Material and Methods:** Quantitative, cross-sectional, prospective study, with a non-probabilistic convenience sample, in 46 patients older than 18 years with a diagnosis of chronic kidney disease of undetermined cause and hemodialysis at Hospital General Regional No. 1 Morelia, carried out during the period of March 2019 - May 2020. Through enzymatic screening in a blood sample, which was placed on a filter paper and sent to TAKEDA (Germany). Descriptive statistics mean  $\pm$  standard deviation and percentage were used. **SIRELCIS: R: 2018-1602-017. Results:** Of 46 patients studied, 29 men (63%) and 17 (37%) women, of which 2 were positive for enzyme deficiency, with a prevalence of Fabry disease of 4.3% in adults over 18 years of age. **Conclusions:** Fabry disease has a prevalence of 4.3% in hemodialysis patients with Renal Disease of undetermined etiology.

**Key words:** Kidney disease, Fabry disease, undetermined etiology, hemodialysis, alpha-galactosidase A, screening.

### III. ABREVIATURAS

**$\alpha$ -GAL:** Alfa galactosidasa

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**GB3:** receptor glicolípido / globotriaosilceramida

**GSL:** Glucoesfingolípido.

**HGR No. 1:** Hospital General Regional No. 1

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social

**SIRELCIS:** Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud.

**UMF:** Unidad de Medicina Familiar

**UNAM:** Universidad Nacional Autónoma de México

#### IV. GLOSARIO

**Angioqueratoma:** lesión caracterizada por la presencia de vasos sanguíneos ectásicos en la dermis superficial, de paredes delgadas, cubiertos por epidermis hiperqueratósica.

**Diagnóstico:** procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado de salud o enfermedad.

**Enfermedad de Fabry:** enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, causada por el déficit de alfa galactosidasa A.

**Enfermedad Renal Crónica:** pérdida de la función renal.

**Enzima:** catalizador biológico, acelera la velocidad de una reacción química específica en la célula.

**Globotriasilceramida:** enzima lisosomal cuya función es la degradación de lípidos complejos como los glucoesfingolípidos.

**Hemodiálisis:** tratamiento de sustitución de la función renal que consiste en filtrar la sangre periódicamente.

**Prevalencia:** proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población de estudio.

## V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

Imagen I. Herencia recesiva ligada al sexo.....	09
Tabla I. Variables sociodemográficas de pacientes con ERC.....	31
Tabla II. Deficiencia de enzima en pacientes y distribución de género.....	32
Tabla III. Distribución por género de la deficiencia de enzima.....	32
Tabla IV. Duración de la terapia de reemplazo renal.....	33
Gráfico 1. Deficiencia de enzima en pacientes.....	32

## VI. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, causada por el déficit de la enzima alfa-galactosidasa A, que puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Se caracteriza por el depósito de globotriaosilceramida (Gl3 o Gb3) en diferentes órganos y tejidos. Es una enfermedad progresiva que causa manifestaciones derivadas de la disfunción del órgano afectado por dichos depósitos, siendo principalmente afectados riñón, corazón, sistema nervioso, tracto gastrointestinal y piel, aunque puede participar cualquier órgano y sistema. La incidencia de enfermedad de Fabry en hombres es de un caso por cada 117,000 nacidos vivos, con variación desde 1 en 40,000 hasta 1 en 400,000.

La enfermedad de Fabry se presenta típicamente en la infancia, con una edad media de inicio de 6-10 años en los hombres y en las mujeres 8.1-14 años. Las manifestaciones se pueden dividir en clásica (95%) y atípica (5%; cardíaca, renal y neurológica).

En la actualidad, en México se dispone de la terapia de reemplazo enzimático que, si bien es costosa, sus ventajas son decisivas para mejorar la condición del paciente y de su familia, puesto que, modifica el curso de la enfermedad, incluyendo la reversión del daño celular y mejoras significativas en los síntomas y la calidad de vida.

## VII. MARCO TEÓRICO

### ENFERMEDAD DE FABRY

Es una enfermedad lisosomal ligada al cromosoma X, causada por un déficit de la enzima alfa-galactosidasa A, y que puede afectar por igual a hombres como a mujeres. Además, se caracteriza por el depósito de globotriaosilceramida (Gl3 o Gb3) en diferentes órganos y tejidos (1).

Es una enfermedad progresiva que causa manifestaciones derivadas de la disfunción del órgano que está siendo afectado por estos depósitos, de los cuales los principalmente afectados son riñón, corazón, sistema nervioso, tracto gastrointestinal y piel, aunque puede participar cualquier otro órgano o sistema; la cual se comporta como una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva, que deteriora la calidad de vida y disminuye la supervivencia del paciente (2).

### HISTORIA.

En 1898, los dermatólogos Johannes Fabry (en Alemania) y William Anderson (en Gran Bretaña), publicaron y describieron de manera independiente el caso de los primeros pacientes con lesiones cutáneas generalizadas a las que llamaron angioqueratomas corporales difusos; sin embargo, se desconocía la etiología de la patología, así como su involucro multisistémico (3). Durante los siguientes 100 años se realizaron grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y en la forma de herencia de esta enfermedad.

Siendo hasta el año 1947, cuando por primera vez, se sugirió que se trataba de una enfermedad por acúmulo o depósito, esto debido a que en los órganos afectados se encontraban vacuolas intracelulares de aspecto espumoso (3).

En el año de 1963, el material acumulado en esas vacuolas fue identificado como un GSL. Cuatro años después, se identificó que la causa de la enfermedad era un déficit de la enzima responsable del catabolismo de la GL-3, la  $\alpha$ -galactosidasa ( $\alpha$ -GAL). Hasta este momento este descubrimiento permitió realizar por primera vez el diagnóstico de la enfermedad mediante la determinación de los niveles plasmáticos de la  $\alpha$ -GAL (4).



Sin embargo, no fue sino hasta el año 1989 cuando se identificó y secuenció el gen que codifica la  $\alpha$ -GAL; este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). Este descubrimiento permitió realizar el estudio molecular de la enfermedad, lo que culminó en el desarrollo de la terapia de reemplazo con enzima recombinante, hecho que ha sido el gran parteaguas en la historia natural de esta enfermedad (4).

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

La incidencia de enfermedad de Fabry en hombres es de un caso por cada 117,000 nacidos vivos, con variación desde 1 en 40,000 hasta 1 en 400,000, para la forma clásica (1). La prevalencia de la variante renal es de 0.2-1.2% en pacientes con enfermedad renal crónica. En pacientes con cardiomiopatía hipertrófica idiopática, la prevalencia de la variante cardíaca es de 1-6.3%, mientras que la prevalencia de la variante cerebrovascular de enfermedad de Fabry en pacientes jóvenes con evento vascular cerebral criptogénico es 4.9% en varones y 2.4% en mujeres (3).

En Latinoamérica no se cuenta con datos epidemiológicos precisos, pero se estima que la incidencia podría ser similar a la reportada en otras poblaciones debido a que se tiene una distribución pan étnica. Teniendo en cuenta que los varones afectados y sin tratamiento alguno mueren alrededor de los 50 años edad debido en su mayoría a complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares (3).

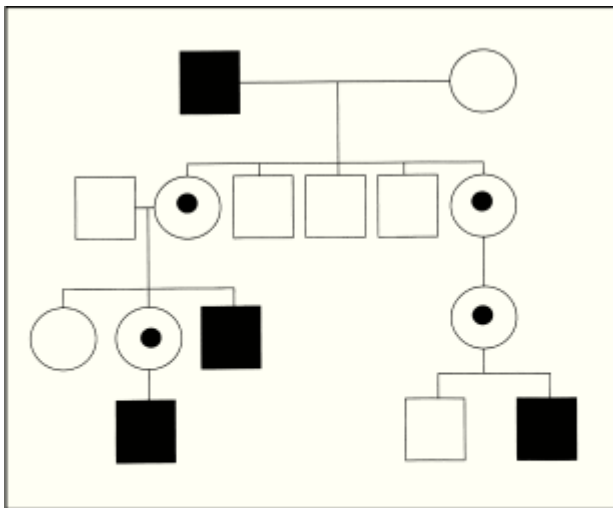
La nefropatía es una característica dominante de la enfermedad de Fabry avanzada siendo la edad promedio para el desarrollo de la misma, alrededor de los 27 años de edad, con un máximo de la mitad de los pacientes con enfermedad renal crónica en el momento en que llegan a los 50 años, de los cuales sólo unos pocos sobreviven más allá de la edad de 60 años (5).

En México se desconoce la prevalencia de esta enfermedad y se considera que puede ser subestimada y es de utilidad el análisis molecular para caracterizar las mutaciones genéticas y su relación con la actividad funcional de la enzima  $\alpha$ - GAL-A (6).

## GENÉTICA.

La construcción y el análisis de un árbol genealógico de la familia es una poderosa herramienta que permite el diagnóstico oportuno, el establecimiento de un patrón de herencia, y la detección temprana de los familiares potencialmente afectados esto con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la enfermedad (7).

La enfermedad de Fabry se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X. Un varón enfermo nunca tendrá hijos afectados, pero todas sus hijas serán portadoras. Las mujeres portadoras suelen tener pocos síntomas, pero pueden presentar una forma clásica de la enfermedad, debido a la inactivación no aleatoria, de uno de los cromosomas X (8).



*Fig. 2.—Herencia recesiva ligada al sexo. No existe transmisión varón-varón. Los varones afectados (en negro) tienen hijas portadoras (con un punto negro en el centro) y las mujeres portadoras pueden tener hijos sanos, afectados o hijas sanas o portadoras.*

Torra R, Ballarín J.(2003).Recuperado de “La enfermedad de Fabry. Enfermedades Renales Hereditarias. [figura] recuperado de <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699503028591>

Las mujeres tienen en cada célula uno de los dos cromosomas X inactivados y esto, en principio, ocurre de forma aleatoria, de manera que 50 % de las células deberían tener inactivado el cromosoma X paterno y 50 % el materno. Por motivos que aún son desconocidos esto no es siempre así y se registra una inactivación preferencial de uno de los dos cromosomas. El abordaje genético de la enfermedad de Fabry es muy importante, ya que permite la identificación temprana de pacientes para tratamiento oportuno, o de portadoras para asesoramiento genético y, posteriormente, detección oportuna en su descendencia. El diagnóstico molecular es muy importante para la confirmación del padecimiento, para así correlacionar el fenotipo-genotipo (8).

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Se creía que la enfermedad sólo afectaba a los hombres y que las mujeres sólo eran portadoras asintomáticas; sin embargo, se ha observado que también pueden manifestar signos y síntomas y ser tan severos como en los varones (3).

La enfermedad de Fabry se presenta típicamente en la infancia, con una edad media de inicio de 6-10 años en los hombres y en las mujeres 8.1-14 años. Las manifestaciones se pueden dividir en clásica (95%) y atípica (5%); cardíaca, renal y neurológica (7).

Los primeros síntomas se manifiestan habitualmente como dolor tipo neuropático de las extremidades, principalmente a nivel distal, así como síntomas gastrointestinales. Debido a la rareza de la enfermedad y la presentación clínica no específica, las consideraciones de diagnóstico potenciales van a menudo en otras direcciones (9).

Las manifestaciones clínicas son progresivas y se divide en dos grupos:

- 1) Clásica: las cuales se inician en la infancia o adolescencia y alcanzan una afectación grave en la tercera o cuarta décadas de la vida y son las siguientes:
  - **Neurológicas**: caracterizadas por acroparestesias, que es un dolor tipo intermitente presente en las extremidades el cuál es urente, intenso, con localización especialmente en las palmas de las manos y plantas de los pies. A los episodios de dolor agudo con una duración de horas a días se le llama “crisis de Fabry”. El dolor

es uno de los síntomas tempranos de enfermedad, frecuentemente las crisis de dolor son desencadenadas por el ejercicio, fiebre, fatiga, estrés o cambios de condiciones atmosféricas (15).

Las alteraciones en el sistema nervioso autonómico incluyen: disminución de la sudoración (hipohidrosis) o ausencia (anhidrosis), dificultad en la deglución, anormalidades del ritmo cardíaco y motilidad gastrointestinal.

- **Dermatológicas:** aparecen angioqueratomas, los cuáles son lesiones angiectásicas de color rojo azulado, localizadas, preferentemente, en la región infra umbilical, así como en los flancos abdominales y los genitales, que pueden aumentar de tamaño y número con la edad.
- **Oftalmológicas:** siendo la lesión ocular más típica la córnea verticilata, la cual consiste en la presencia de opacidades radiadas en la córnea, las cuales no afectan la visión, y sólo se observan por medio de la lámpara de hendidura. Se encuentra en todos los pacientes masculinos con enfermedad de Fabry, y en 70-90% de las mujeres portadoras.
- **Otológicas:** siendo el tinnitus un signo temprano de enfermedad de Fabry; sin embargo, también puede aparecer vértigo e hipoacusia neurosensorial.
- **Cardíacas:** caracterizadas por la probable aparición de hipertrofia ventricular izquierda, sin hipertensión arterial sistémica, valvulopatías siendo principalmente insuficiencia mitral, dilatación de la aorta ascendente, enfermedad arterial coronaria que puede conducir a una insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e infarto de miocardio.
- **Renales:** siendo una de las mayores complicaciones la cual se inicia en la segunda década de la vida, e inevitablemente conlleva a un estadio renal terminal, lo que requiere sustitución de la función renal o trasplante renal. Esto sucede debido a que en los riñones se depositan Gb3 en los podocitos, el mesangio, el endotelio capilar glomerular, el epitelio tubular, las células endoteliales e intersticiales, y glomeruloesclerosis en etapas tempranas. Dentro de los factores de mal pronóstico

para progresión de enfermedad renal crónica se encuentran sexo masculino, proteinuria y deterioro de la función glomerular (16).

- **Gastrointestinales:** se presenta dolor abdominal recurrente, tipo cólico, localizado a la mitad del abdomen inferior. Los pacientes suelen padecer, además: náuseas, vómito, distensión abdominal y diarrea.
- **Cerebrovasculares:** evento vascular cerebral prematuro, ataque isquémico transitorio, lesiones en la materia blanca, hemiparesia, vértigo o mareos.

2) Formas atípicas: ocurren tardíamente, con síntomas de menor severidad y las complicaciones por lo general sobrevienen después de los 40 años de edad.

- **Variante cardíaca:** aparece en la quinta o sexta décadas de la vida, con afectación cardíaca, incluida la hipertrofia del ventrículo izquierdo, cardiomegalia y anormalidades en la conducción.
- **Variante renal:** se inicia en la tercera o cuarta décadas de la vida. Se caracteriza por micro albuminuria, proteinuria e insuficiencia renal de inicio tardío, sin manifestaciones de tipo clásico.
- **Variante cerebrovascular:** aparece en la quinta década de la vida con evento vascular cerebral idiopático, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracraneal y dolicoectasia vertebrobasilar (3, 10, 15).

## **DIAGNÓSTICO.**

Para el diagnóstico de enfermedad de Fabry es indispensable la sospecha clínica inicial. Los antecedentes familiares son de gran ayuda; sin embargo, en muchas ocasiones no son evidentes. En pacientes masculinos, con fenotipo clásico o alguna variante, el diagnóstico bioquímico se establece mediante la determinación de la actividad de  $\alpha$ -Gal A en leucocitos de sangre periférica o fibroblastos y diagnóstico molecular para identificar la mutación. En contraste, las portadoras pueden tener concentraciones normales o muy disminuidas de la actividad de  $\alpha$ -Gal A, por lo que esta prueba es poco confiable en ellas y se debe realizar el

estudio molecular (3).

### **DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO.**

Esta se realiza mediante la determinación de niveles de  $\alpha$ -galactosidasa deficiente en plasma, leucocitos u otros grupos celulares (15).

Recientemente se ha logrado la determinación de actividad en gotas de sangre seca en papel filtro, prueba que facilita la preservación y transporte de la muestra; sin embargo, esta última reduce notablemente la sensibilidad y especificidad de la misma, por lo cual deberá evaluarse cuidadosamente el resultado en el contexto del paciente. Esta prueba se puede realizar mediante inmunología, radiometría o espectrometría. La prueba enzimática solamente es confirmatoria en ausencia o con niveles bajos de actividad enzimática; particularmente en las mujeres los niveles de actividad enzimática son variables y por ende no puede considerarse confirmatoria, por lo que deberá procederse al diagnóstico genético (15).

### **DIAGNÓSTICO GENÉTICO.**

Consiste en determinar la presencia de mutaciones del gen específico. Se documentan a la fecha más de 300 mutaciones (deleciones, inserciones, etcétera). Dicha prueba se realiza en laboratorios genéticos muy específicos (8).

Las biopsias de corazón o riñón no siempre son necesarias para el diagnóstico de esta condición, aunque los patrones de almacenamiento en biopsias pueden sugerir un diagnóstico de la enfermedad de Fabry en un individuo afectado. El diagnóstico prenatal de la enfermedad de Fabry es posible con el uso de amniocitos y vellosidades coriónicas usando pruebas enzimáticas y moleculares, aunque sólo las pruebas moleculares se llevan a cabo de forma rutinaria en los Estados Unidos (11).

### **TRATAMIENTO.**

El alivio de los síntomas, la reducción del daño tisular y la prevención de las complicaciones tardías son los objetivos terapéuticos fundamentales del tratamiento en la enfermedad de Fabry. En la afectación renal han de ser establecidas las medidas generales de cualquier

nefropatía proteinúrica, como son la dieta, el control de la hipertensión y de la hiperlipidemia, y el empleo de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de la angiotensina (ARA II) (2).

La terapia de reemplazo enzimático  $\alpha$ - galactosidasa A recombinante humana está disponible comercialmente en dos formas.: agalsidasa alfa (Replagal) se produce a partir de una línea transfectada estable de fibroblastos de piel humana cultivada. Se aplica en infusión intravenosa a una dosis de 0,2 mg / kg cada dos semanas. Y la agalsidasa beta (Fabrazyme) se produce por la expresión de humana  $\alpha$  ADN galactosidasa en células de ovario de hámster chino y se administra como una infusión intravenosa a una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas. Ambas proteínas tienen la misma secuencia de aminoácidos que la enzima humana nativa. Los estudios que compararon las dos enzimas han proporcionado datos para apoyar cualquier diferencia significativa entre las dos preparaciones, dadas sus propiedades biológicas similares (10).

El trasplante renal es generalmente exitoso en pacientes con enfermedad de Fabry, aunque los pacientes trasplantados siguen corriendo el riesgo de eventos cardiovasculares graves y/o eventos cerebrovasculares (12).

Los resultados de la Agalsidasa beta en fase IV (1 mg / kg) en un ensayo clínico en pacientes con falla renal crónica leve demostró los efectos beneficiosos de la Agalsidasa beta, ya que puede retardar la progresión del daño renal, en particular si se inicia la terapia cuando el filtrado glomerular es todavía por encima de 55 ml /min. La Fase III del estudio de extensión con Agalsidasa beta (4,5 años de terapia en 1 mg / kg) ha proporcionado más pruebas de que la función renal puede ser preservada y la falla renal se puede prevenir si la terapia de reemplazo enzimático se introduce de forma temprana, quizás incluso tan temprano como en la infancia. Si se inicia demasiado tarde, no se puede esperar para revertir la glomeruloesclerosis y la fibrosis renal y la progresión a enfermedad renal terminal puede ser inevitable (13).

## **PRONÓSTICO.**

A mayor edad, el daño progresivo a los órganos llegará a desarrollarse en algún momento y comenzará el deterioro de la función de órganos vitales, como es el caso de la enfermedad renal en etapa terminal y de las complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares.

Aunque se espera que la terapia enzimática a largo plazo puede detener la progresión de la enfermedad, la importancia de las terapias adyuvantes debe tenerse en cuenta y la posibilidad de desarrollar nuevas terapias, incluso por vía oral, es un panorama prometedor en la investigación médica (14).



## VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Fabry es un padecimiento grave, progresivo, que deteriora la calidad de vida y lleva a una muerte temprana, casi siempre diagnosticada cuando la afectación está muy avanzada, y el daño orgánico y tisular es irreversible. Los pacientes con enfermedad de Fabry enfrentan grandes dificultades que implican la visita a varios especialistas antes de tener un diagnóstico correcto, lo que puede tardar años. El diagnóstico temprano, si bien resulta un reto, es la clave para un buen pronóstico en enfermedad de Fabry.

En la actualidad, en México se dispone de la terapia de reemplazo enzimático que, si bien es costosa, sus ventajas son decisivas para mejorar la condición del paciente, modifica el curso de la enfermedad, incluyendo la reversión del daño celular y mejoras significativas en los síntomas y la calidad de vida.

El diagnóstico precoz mejora la capacidad de proporcionar un asesoramiento genético apropiado, y para prevenir o tratar las complicaciones con las intervenciones y el seguimiento oportuno. Además, proporciona un diagnóstico temprano para miembros de la familia en situación de riesgo.

Debido a la naturaleza no específica de los primeros signos de la enfermedad, el diagnóstico a menudo se retrasa comúnmente durante más de 15 años después de la aparición de los primeros síntomas clínicos. También en pacientes con enfermedad renal crónica, incluso en pacientes sometidos a hemodiálisis, el diagnóstico de la nefropatía de Fabry se puede perder. Esto es preocupante, en particular porque la enfermedad de Fabry ahora representa una de las formas de enfermedad renal proteinúrica que específicamente se pueden tratar con la terapia de reemplazo de enzimas en combinación con tratamientos auxiliares <sup>[5]</sup>.

De ahí el propósito de este estudio debido la gran incidencia que existe en el estado de Michoacán de Ocampo de casos de insuficiencia renal de origen no determinado, y que ayudaría a manejar y descubrir de manera precoz los tamizajes positivos para enfermedad de

Fabry.

Es por lo anterior que nos hicimos la siguiente pregunta:

- ¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad de Fabry en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis de causa no determinada?

## **IX. JUSTIFICACIÓN**

En el estado de Michoacán de Ocampo, en su región oriente se ha observado una mayor incidencia (más del 60%) de insuficiencia renal de etiología no determinada en pacientes en edad productiva; siendo parte del protocolo la realización del tamizaje para determinar el porcentaje de pacientes que poseen enfermedad de Fabry, además se ha descubierto a familias donde más de 2 integrantes son afectados con insuficiencia renal de causa desconocida, sugiriendo así una probable causa genética como lo es la enfermedad de Fabry.

Los pacientes diagnosticados mejorarían su calidad de vida e incrementaría la supervivencia con el tratamiento específico, considerando que el nivel socioeconómico de nuestros pacientes les impide solventar el costo elevado de la prueba diagnóstica, esta estrategia de diagnóstico tiene una gran trascendencia para nuestra sociedad, puesto que, con el conocimiento de familias afectadas nos permitirá evitar complicaciones graves y muerte temprana de los pacientes afectados.

## **X. HIPÓTESIS**

La prevalencia de enfermedad de Fabry es superior al 1.2% en pacientes hemodializados con enfermedad renal crónica de etiología no determinada.

## **XI. OBJETIVOS**

- Objetivo general:

Conocer la prevalencia de enfermedad de Fabry en pacientes hemodializados con enfermedad renal crónica de etiología no determinada en el HGR No.1.

- Objetivos específicos:

1. Identificar el porcentaje de deficiencia de alfa-galactosidasa A en la población estudiada del HGR No. 1
2. Identificar la distribución de género en la población estudiada en el HGR No. 1
3. Identificar familias portadoras de pacientes con enfermedad de Fabry del HGR No.1

## **XII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

1. Tipo de estudio: Cuantitativo
2. Control de asignación a los factores de estudio: observacional.
3. Secuencia temporalidad: Transversal, se realizará una sola evaluación del fenómeno de interés.
4. Método de observación: descriptivo.
5. Cronología de la recolección de datos: Prospectivo, se recabará la información a partir del momento de inicio del estudio. Los datos se recogen a medida que van sucediendo.

### **Población de estudio.**

Pacientes masculinos o femeninos mayores de 18 años hemodializados a causa de enfermedad renal crónica de etiología aún no determinada, cuyas sesiones de hemodiálisis fueron realizadas en el HGR1 de Morelia, Michoacán.

### **Estimación del tamaño de la muestra.**

Puesto que la prevalencia de la variante renal a nivel mundial es de 0.2 al 1.2%, se realizó el tamizaje para enfermedad de Fabry a todos los pacientes que acuden a sesión de hemodiálisis con el diagnóstico de enfermedad renal crónica de etiología no determinada y que decidieron participar de forma voluntaria habiendo firmado libremente y por duplicado el formato de consentimiento informado en el periodo de reclutamiento de junio 2019 a junio 2020.

### **Tipo de muestreo.**

Por conveniencia / no probabilístico.

### **XIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes masculinos o femeninos mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad renal crónica de etiología no determinada
3. Pacientes hemodializados en el HGR-1
4. Paciente que otorgaron su consentimiento informado por escrito

#### **Criterios de no inclusión:**

1. Pacientes hemodializados a causa de nefropatía diabética
2. Pacientes hemodializados a causa de nefropatía hipertensiva
3. Pacientes hemodializados debido a otra causa determinada

#### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que por cualquier razón decidieron abandonar el estudio en cualquier momento
2. Paciente que por cualquier causa fallecieron en el curso del estudio.

#### **XIV. VARIABLES DEL ESTUDIO**

- **Variable Dependiente:** Enfermedad renal crónica en hemodiálisis de causa no determinada
- **Variable Independiente:** Enfermedad de Fabry
- **Variables Sociodemográficas:** Género, edad, estado civil, escolaridad, ocupación.

## XV. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Medición
Enfermedad de Fabry	La enfermedad de Fabry es una patología hereditaria ligada al cromosoma X, causada por una actividad deficiente de la enzima GAL que ocasiona depósito lisosomal progresivo y potencialmente mortal.	El diagnóstico se establece al demostrar la deficiencia o ausencia de la actividad de la enzima en leucocitos aislados de sangre periférica. La determinación enzimática se realizó con gotas de sangre seca en papel filtro (10 círculos cubiertos en su totalidad) y manteniéndolos a temperatura ambiente	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positiva</li> <li>2. Negativa</li> </ol>
Enfermedad renal crónica	Es la pérdida progresiva (por más de 3 meses) e irreversible de las funciones renales, donde los riñones pierden su capacidad para eliminar desechos, concentrar orina y	Estadio V: daño renal establecido, inminente terapia de reemplazo renal , $TFG < 15\text{ml}/7\text{min}/71.73\text{ m}^2$	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>



	conservar los electrolitos en la sangre.			
Género	Sexo biológico con el que se nace	<p>1. Femenino: Persona que posee órganos reproductores femeninos.</p> <p>2. Masculino: Persona que posee órganos reproductores masculinos</p>	Cualitativa	<p>1. Femenino</p> <p>2. Masculino</p>
Edad	Mención al tiempo que ha ocurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos	Cuantitativa	Años
Escolaridad	El grado más elevado de estudios que tiene una persona.	<p>1. Analfabeta: Incapacidad de leer y escribir</p> <p>2. Primaria: Educación básica o elemental.</p> <p>3. Secundaria: Educación nivel medio</p> <p>4. Preparatoria: Educación media</p>	Cualitativa	<p>1. Analfabeta</p> <p>2. Primaria completa</p> <p>3. Primaria incompleta</p> <p>4. Secundaria completa</p> <p>5. Secundaria incompleta</p>

		superior. 5. Licenciatura: Carrera universitaria.		6. Preparatoria completa 7. Preparatoria incompleta 8. Licenciatura 9. Mayor a una licenciatura
Tiempo de reemplazo renal	Tiempo transcurrido desde que al paciente se le realiza hemodiálisis.	1. Menos de un año 2. Más de un año	Cuantitativa	1. Menos de un año 2. Más de un año
Ocupación	Toda actividad donde una persona es contratada para ejecutar una serie de tareas específicas, por lo cual percibe una remuneración económica.	1. Directores y jefes 2. Profesionistas y técnicos 3. Administrativos 4. Comerciantes 5. Vigilancia 6. Agricultura y ganadería 7. Operadores y conductores 8. Ama de casa / desempleo	Cualitativa	1. Directores y jefes 2. Profesionistas y técnicos 3. Administrativos 4. Comerciantes 5. Vigilancia 6. Agricultura y ganadería 7. Operadores y conductores 8. Ama de casa / desempleo

## **XVI. DESCRIPCIÓN OPERATIVA**

Previa autorización del protocolo por el comité de ética e investigación, los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica de causa no determinada y hemodializados en el HGR-1 en Morelia, Michoacán fueron invitados a participar en el protocolo por el investigador principal de acuerdo a los criterios establecidos, los pacientes debieron cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, una vez que fueron explicados todos los procedimientos a realizar, así como, los posibles riesgos y beneficios, se otorgó el tiempo suficiente para que el paciente tomará la decisión de participar voluntariamente en el proceso de selección, y se le permitió realizar todas las preguntas que consideró necesarias, una vez confirmada su participación se firmó un formato de consentimiento informado por duplicado y en presencia de 2 testigos imparciales.

Se citó al paciente en el área destinada para la flebotomía dentro de la sala de hemodiálisis y previo a su sesión para realizar la extracción de muestra sanguínea, en donde se le extrajeron 10 gotas de sangre del antebrazo izquierdo o derecho, el sitio de obtención fue elegido de acuerdo al mejor acceso venoso del paciente, se obtuvo 1ml de sangre con jeringa y aguja de insulina y fueron colocadas en papel filtro, el cual fue patrocinado por el laboratorio, para demostrar mediante actividad enzimática la deficiencia o la ausencia de la alfa-galactosidasa A en leucocitos aislados de sangre periférica, de ésta forma, la sangre seca posibilitó el envío de muestras a distancia para el tamizaje poblacional.

Se procedió al envío de muestras colocadas en papel filtro al país de Alemania donde fueron analizados por el laboratorio Centogene con los métodos: fluorimetría, cromatografía líquida de alta resolución, NGS Illumina. Una vez recibido el reporte vía electrónica, se procedió a informar el resultado a los participantes, y en caso necesario referirlos para tratamiento indicado y realizar la revisión para llegar a las conclusiones

## **XVII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se empleó estadística descriptiva según el tipo de variables:

- Para las cuantitativas continuas medias  $\pm$  desviación estándar
- Para las variables discretas o cualitativas en frecuencia con su respectivo porcentaje.
- Para el procesamiento de los datos se empleará el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 23.0).

## **XVIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio respetó las condiciones éticas internacionales vigentes, atendiendo principalmente a la Declaración de Helsinki y de la Norma Oficial Mexicana NOM -112-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Esta investigación se clasificó como riesgo mínimo, ya que se trató de un procedimiento común rutinario, en el que se involucró la extracción de sangre por punción venosa en adultos (1ml en una sola ocasión) como se establece en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, ya que se realizó solo la recolección por escrito de datos personales, realización de cuestionarios y entrevistas, sin representar riesgo para su integridad física.

A todo aquel paciente que expresó su deseo de participar en el estudio se le otorgó la Carta de Consentimiento Informado la cual firmaron voluntariamente, en dicha carta se explicó en lenguaje claro para el paciente cual fue la metodología de la investigación, así como su participación en el estudio, además, se explicaron los posibles riesgos para su salud, y los beneficios que obtuvieron al completar el protocolo. Cualquier paciente que considero ya no participar en el estudio, aun habiendo firmado el consentimiento informado, se excluyó inmediatamente, sin que esto representara algún agravante para la solicitud de servicios por parte del IMSS.

Todos los datos obtenidos de las encuestas realizadas, así como sus datos personales, fueron tratados con total confidencialidad; teniendo acceso a los mismos solo los investigadores con el fin de completar los objetivos de estudio establecidos.

Este protocolo de estudio fue sometido a evaluación ética por parte del comité del SIRELCIS, quienes dieron el visto bueno a lo antes descrito, autorizando finalmente que se llevará a cabo la investigación, y hasta ese momento se pudo iniciar dicho proyecto.

## **XIX. RECURSOS: FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos.**

Investigadores:

- ***Itzia Ileri Corona Candelas.*** Asesora de tesis. Especialista En Medicina Familiar y Maestra en Ciencias de la Salud. Responsable de la asesoría, proporcionó apoyo en el seguimiento del estudio, análisis e interpretación de resultados.
- ***Saúl Barajas González.*** Coasesor de tesis. Especialista en Nefrología. Tutor del alumno. Responsable de la conducción del estudio, se encargó de proporcionar apoyo al alumno en forma de asesoría metodológica, del seguimiento del estudio y del análisis de los resultados.
- ***Dr. Javier García González.*** Colaborador de tesis. Contribuyó a la realización del protocolo de tesis, así como a la invitación y posterior participación del laboratorio Centogene.
- ***Marisol Karina Campos Madrigal.*** Investigador principal, quien se encargó de realizar el proceso de consentimiento informado, revisión de todos los criterios de inclusión y exclusión, y realizó el procedimiento de tamizaje para los participantes, así como, el envío de muestras al laboratorio para su análisis.

### **Recursos materiales.**

- Una computadora.
- Una impresora.
- Copias de la carta de consentimiento informado y de los cuestionarios a aplicar.

- Insumos de papelería: hojas, lápices, plumas.

**Recursos económicos.**

- Impresiones de cartas de consentimiento informado y de los cuestionarios.
- Copias de carta de consentimiento informado y cuestionarios.

El recurso que se utilizó para el tamizaje, fue el papel filtro patrocinado por Centogene, el material médico utilizado: alcohol, torniquetes, torundas, agujas y jeringas fue proporcionado por el investigador principal, se utilizó la infraestructura del HGR No. 1 para la realización de los procedimientos establecidos en el protocolo. Las muestras fueron enviadas al país de Alemania donde se analizaron por el laboratorio Centogene, el cual cubrió el costo del papel filtro DBS, su recolección, análisis y posterior envío de resultados.

## XX. RESULTADOS

En la tabla I se puede observar las características sociodemográficas de la población estudiada, donde se incluyeron el total de los 46 pacientes, podemos observar que la mayoría de la población pertenece al género masculino (63%), la mayor cantidad de participantes se encuentran en un rango de edad promedio de los 30-40 años (34.8%), el 26.1% de la población tiene escolaridad media superior y por último con 26.1% de la población se encuentra ejerciendo una carrera técnica o se encuentran en el rubro de desempleo o ejercen como ama de casa.

**Tabla I. Variables sociodemográficas de pacientes con ERC de etiología no determinada.**

Variable	Frecuencia (%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	29 (63)
Mujer	17(37)
<b>Edad</b>	
20-30 años	10 (21.8)
30-40 años	16 (34.8)
40-50 años	12 (26.1)
50-60 años	4 (8.7)
60-70 años	2 (4.3)
más de 70 años	2 (4.3)
<b>Escolaridad</b>	
Analfabeta	0
Primaria completa	4 (8.7)
Primaria incompleta	0
Secundaria completa	9 (19.5)
Secundaria incompleta	7 (15.2)
Preparatoria completa	12 (26.1)
Preparatoria incompleta	9 (19.5)
Licenciatura	5 (11)
Posgrado	0
<b>Ocupación</b>	
Directores y jefes	0
Profesionistas y técnicos	12 (26.1)
Administrativos	0
Comerciantes	8 (17.4)
Vigilancia	4 (8.7)
Agricultura y ganadería	4 (8.7)
Operadores y conductores	6 (13)
Desempleado/ ama de casa	12 (26.1)



En el gráfico número 1 podemos observar la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en la población estudiada, encontrándose el 4.34% de los pacientes con una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, mientras que el 95.66% restante se encontró no patológico su resultado de tamizaje.

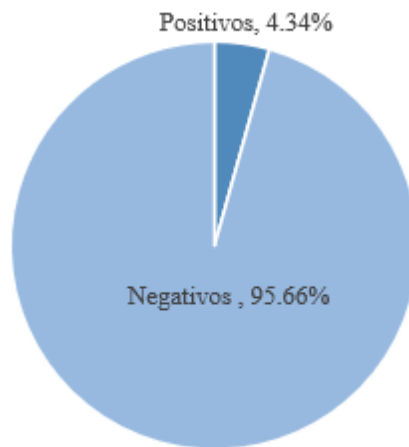


Gráfico 1. Deficiencia de enzima en pacientes

En la tabla II, se puede observar la distribución de género de los pacientes con ERC de etiología no determinada y que fueron confirmados con deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A.

Tabla II. Deficiencia de enzima en pacientes	
	No. de Pacientes
Sí	2
No	44

En la tabla III, podemos observar la distribución por género de la ausencia de la enzima alfa-galactosidasa A, donde observamos 50% de los pacientes corresponden al género femenino y el restante al género masculino.

Tabla III. Distribución por género de la deficiencia de enzima	
	Masculino
Femenino	1
Masculino	1

En la tabla IV, se puede observar que nuestros 46 pacientes han tenido durante más de un año terapia de reemplazo renal en las instalaciones del HGR No. 1

Tabla IV. Duración de la terapia de reemplazo renal	
	Pacientes
Menos de un año	0
Más de un año	46

Nuestro último objetivo fue identificar familias portadoras de enfermedad de Fabry, y hasta la realización de este protocolo no se han identificado familiares directos o indirectos que sean positivos a enfermedad de Fabry o que en algún punto de la realización de este protocolo hayan presentado signos o síntomas propios de la enfermedad.

## XXI. DISCUSIÓN

La enfermedad de Fabry es una patología lisosomal ligada al cromosoma X, la cual está causada por una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A, y que puede afectar por igual a hombres como a mujeres. Además de que se caracteriza por el depósito de globotriasilceramida (GB3) en diferentes órganos y tejidos (1).

Dentro del objetivo general de este protocolo fue conocer la prevalencia de enfermedad de Fabry en los pacientes que son hemodializados y cuya causa de enfermedad renal es hasta el momento desconocida.

Durante la realización de este, se detectaron dos pacientes positivos para deficiencia de alfa-galactosidasa A, la cual evidencia en una prevalencia del 5.2% en los pacientes hemodializados en el HGR 1 de etiología no determinada, los cuales son resultados parecidos al estudio realizado por Herrero-García y cols. los cuales en su estudio realizado en España reportan una incidencia del 1% (17), mientras que en estudio realizado en Turquía con una mayor cantidad de muestra y participantes, los cuales fueron 5,657 en total y realizado por Yalin y cols. <sup>[18]</sup> se llegó al 0.3% de incidencia en tal estudio.

Así pues, debemos recordar que la prevalencia de Enfermedad de Fabry en su variante renal es aproximadamente del 0.2-1.2% en pacientes con enfermedad renal crónica <sup>[3]</sup>. Mientras que en un realizado a población española por Veitez y cols. se encontraron 77 pacientes con deficiencia de enzima, en una población estudiada de 805 participantes (19).

Dentro de los objetivos que se tuvo presente, fue conocer la distribución por género en la población participante, durante la realización del mismo tuvimos un total de 46 participantes, de los cuales 17 fueron del género femenino y 29 corresponden al género masculino, siendo 2 personas positivas a la deficiencia de la enzima, las cuales corresponden una al género masculino y una al género femenino, así teniendo una distribución igualitaria en este protocolo.

Estudios referentes a la distribución de género presentan una mayor prevalencia en el género femenino, por ejemplo, un estudio realizado en Turquía por Sayilar y cols. (20) presenta un 60.2% para el género femenino y un 55.5% para el género masculino.

Mientras que en un estudio realizado en Brasil por Sodré y cols. (21), se encontró una prevalencia de 59.3% para el género masculino y un 65.1% para el género femenino, de 854 participantes estudiados.

Por último, tenemos un protocolo realizado en Argentina donde sus autores Politei y cols. (22) encontraron una incidencia mayor en el género masculino, la cual es representada por el 79% y 38% pertenecen al género femenino.

Nuestro último objetivo fue identificar familias portadoras de enfermedad de Fabry, y hasta la realización de este protocolo no se han identificado familiares directos o indirectos que sean positivos a enfermedad de Fabry o que en algún punto de la realización de este protocolo hayan presentado signos o síntomas propios de la enfermedad. Sin embargo, existen estudios donde se han identificado familias portadoras, en uno realizado en Islandia por Adalsteinsdottir y cols. (23) se identificaron 8 individuos pertenecientes a dos familias y los cuales eran portadores de enfermedad de Fabry.

En un estudio realizado en México por Gutiérrez y cols. (24) se estudiaron 65 familiares, de los cuales el 64% tenían una mutación en el gen de la GLA. Por último, en un estudio realizado en Italia por Zizzo y cols. (25) se identificó un caso previamente diagnosticado con enfermedad de Fabry realizando el hallazgo de 8 familiares directos portadores de la enfermedad y los cuales hasta el momento no habían desarrollado síntoma alguno.

Dentro de las limitantes que se encontraron en este estudio fue la cantidad de muestra obtenida, así como el tener que enviar a Alemania el papel tamiz para que pudiera ser estudiado y por consiguiente la espera de al menos 2 meses para tener los resultados finales para demostrar la ausencia o no de la enzima.

## **XXII. CONCLUSIONES**

La prevalencia de la enfermedad de Fabry en los pacientes hemodializados en el HGR 1, llegó al resultado de 4.34% de la población estudiada.

Se identificó que el 50% pertenece al género masculino y el resto pertenece al género femenino.

Hasta el momento de la realización de este protocolo no se identificaron familiares directos o indirectos positivos a enfermedad de Fabry o que en algún punto de la realización de este protocolo hubiesen presentado signos o síntomas propios de la enfermedad.

### **XXIII. RECOMENDACIONES**

Dentro de las limitantes que se encontraron al realizar este estudio fue el tamaño de la muestra, al ser una patología de menor incidencia se recomienda aumentar el tamaño de la muestra, ampliar más los criterios de inclusión para obtener más candidatos para la misma. Otra de las limitantes fue el tener que enviar la muestra a un laboratorio en el extranjero, provocando la espera de las al menos 8 semanas para tener el resultado confirmatorio de la deficiencia de la enzima.

## XXIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Cabrera G, Carmona S, et al. ARTÍCULO ESPECIAL GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO , SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY Objetivo Introducción a la enfermedad de Fabry. 2013;482–94.
2. Calvo JAH. Enfermedad de Fabry : una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. 2008;13–9.
3. Gutiérrez-amavizca BE, Figuera LE. Artículo de revisión Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry. 2012;28(2):177–81.
4. Vega-vega O, Pérez-gutiérrez A, Correa-rotter R. La enfermedad de Fabry-Anderson : estado actual del conocimiento. 2011;63:314–21.
5. Brenner BM, Oliveira P, Ortiz A, Schaefer R, Svarstad E, Wanner C, et al. Nephropathy in Fabry disease : the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations \*. 2009;(March):1736–43.
6. Ramos-kuri M, Olvera D, Morales JJ, Rodriguez-espino BA, Lara-mej A, R DDL, et al. Clinical , Histological and Molecular Characteristics of Mexican Patients with Fabry Disease and Significant Renal Involvement. 2014;45:257–62.
7. Valle Y, Figuera LE. Pedigree analysis of Mexican families with Fabry disease as a powerful tool for identification of heterozygous females. 13(3):6752–8.
8. Mexicano G, Especialistas D, Fabry D. Guía para el diagnóstico , evaluación y tratamiento de la enfermedad de Fabry. 2009;47(5):505–14.
9. Weidemann F, Störk S, Sommer C, Üçeyler N, Ertl G, Wanner C. Morbus Fabry. 2014;1–11.
10. El-abassi R, Singhal D, England JD. Journal of the Neurological Sciences Fabry disease. J Neurol Sci [Internet]. 2014;344(1–2):5–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.029>
11. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry Disease Practice Guidelines : Recommendations of the National Society of

- Genetic Counselors. 2013;
12. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease : natural history data from the Fabry Registry. 2009;1–7.
  13. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy : a nationwide study in Italy. 2008;(December 2007):1628–35.
  14. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;1–49.
  15. Torra R, Ballarín J. La enfermedad de Fabry. *Enfermedades Renales Hereditarias.* Fundació Puigvert. Barcelona.2003.
  16. Cantillo J, Rojas W. Enfermedad de Fabry, descripción y su evolución en terapia de reemplazo enzimático. *Acta médica colombiana [Internet].* 2014 [cited 14 June 2019];(Vol. 39):202-206. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n2/v39n2a17.pdf>
  17. Herrero JA, García Vinuesa MS, García Martín F y Grupo de Estudio de la Enfermedad de Fabry en los Pacientes con Enfermedad Renal Crónica: Prevalencia de la Enfermedad de Fabry en varones con enfermedad renal crónica no incluidos en tratamiento renal sustitutivo. Estudio preliminar multicéntrico (Abstract). *Nefrología* 27 (Supl. 4)
  18. Vieitez I, Souto-Rodriguez O, Fernandez-Mosquera L, San Millan B, Teijeira S, Fernandez-Martin J, Martinez-Sanchez F, Aldamiz-Echevarria LJ, Lopez-Rodriguez M, Navarro C, Ortolano S. Fabry disease in the Spanish population: observational study with detection of 77 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Apr 10;13(1):52. doi: 10.1186/s13023-018-0792-8.
  19. Yalın SF, Eren N, Sinangil A, Yilmaz VT, Tatar E, Ucar AR, Sevinc M, Can Ö, Gurkan A, Arik N, Alisir Ecder S, Uyar M, Yasar M, Gulcicek S, Mese M, Dheir H, Cakir U, Köksal Cevher Ş, Turkmen K, Guven B, Guven Taymez D, Erkalma Senates B, Ecder T, Kocak H, Uslu A, Demir E, Basturk T, Ogutmen MB, Kinalp C, Dursun B, Bicik Bahcebasi Z, Sipahi S, Dede F, Oruc M, Caliskan Y, Genc A,



- Yelken B, Altıparmak MR, Turkmen A, Seyahi N. Fabry Disease Prevalence in Renal Replacement Therapy in Turkey. *Nephron*. 2019;142(1):26-33. doi: 10.1159/000496620. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739116.
20. Sayilar EI, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol*. 2016 Mar;85(3):165-72. doi: 10.5414/CN108672. PMID: 26833297.
  21. Sodré LSS, Huaira RMNH, Bastos MG, Colugnati FAB, Coutinho MP, Fernandes NMDS. Screening for Fabry Disease in Kidney Disease: a Cross-Sectional Study in Males and Females. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1258-1265. doi: 10.1159/000485929. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29248912.
  22. Politei JM, Cabrera G, Amartino H, Valdez R, Masllorens F, Ripeau D, Antongiovanni N, Soliani A, Luna P, Cedrolla M, Fernandez S, Fainboim A. Fabry disease in Argentina: an evaluation of patients enrolled in the Fabry Registry. *Int J Clin Pract*. 2013 Jan;67(1):66-72. doi: 10.1111/ijcp.12081. PMID: 23241050.
  23. Adalsteinsdottir B, Palsson R, Desnick RJ, Gardarsdottir M, Teekakirikul P, Maron M, Appelbaum E, Neisius U, Maron BJ, Burke MA, Chen B, Pagant S, Madsen CV, Danielsen R, Arngrimsson R, Feldt-Rasmussen U, Seidman JG, Seidman CE, Gunnarsson GT. Fabry Disease in Families With Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Manifestations in the Classic and Later-Onset Phenotypes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Aug;10(4):e001639. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001639. Erratum in: *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Dec;10(6):e000039. PMID: 28798024.
  24. Gutiérrez-Amavizca BE, Gal A, Ortíz-Orozco R, Orth U, Prado Montes De Oca E, Gutiérrez-Amavizca JP, Figuera LE. Mutational analysis of the GLA gene in Mexican families with Fabry disease. *J Genet*. 2017 Mar;96(1):161-164. doi: 10.1007/s12041-017-0744-4. PMID: 28360401.
  25. Zizzo C, Testa A, Colomba P, Postorino M, Natale G, Pini A, Francofonte D, Cammarata G, Scalia S, Sciarrino S, Zoccali C, Duro G. Systematic DNA Study

for Fabry Disease in the End Stage Renal Disease Patients from a Southern Italy Area. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1344-1351. doi: 10.1159/000492593. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30099469.


## XXV. ANEXOS

### APROBACION DEL SIRELCIS

8

SIRELCIS

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

 SECRETARÍA DE SALUD

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud 1602 con número de registro 17 CI 16 022 019 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 16 CEI 002 2017033.  
H GRAL REGIONAL NUM 1

FECHA Lunes, 03 de septiembre de 2018.

**M.E. SAÚL BARAJAS GONZÁLEZ  
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA NO DETERMINADA EN HEMODIÁLISIS"**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO** con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-1002-017

ATENTAMENTE 

**JOSÉ ANDRÉS ALVARADO MACÍAS**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1602

IMSS  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## XXVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2019/2020	2019/2020	2020/2021	2020/2021	2021/2022	2021/2022
Actividades	1er Semestre	2o Semestre	3er Semestre	4to Semestre	5to Semestre	6to Semestre
Realización de Anteproyecto	X					
Envío y aprobación de Sirelcis	X					
Identificación del paciente		X				
Análisis de resultados			X			
Discusión				X		
Trabajo Final					X	
Realización de manuscrito y publicación					X	
Presentación de resultados en Foro						X
Examen de Grado						X



**ANEXO 1  
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN,  
INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE  
INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

En la ciudad de Morelia Michoacán a: \_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_ del año: 20\_\_.

Yo \_\_\_\_ he sido invitado(a) a participar en el estudio de investigación titulado “PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA NO DETERMINADA”. Registrado ante el Comité local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**JUSTIFICACION:** La insuficiencia renal crónica (falla de los riñones) es una complicación frecuente de la enfermedad de Fabry (enfermedad hereditaria que afecta riñón, corazón, cerebro, intestino y piel, o cualquier órgano) y una de las causas principales de muerte entre los pacientes que padecen la enfermedad. Al ser considerada una enfermedad poco frecuente, la enfermedad de Fabry suele tener diagnósticos equivocados y retardados. El diagnóstico temprano de la enfermedad permite evitar las complicaciones graves y la muerte temprana en estos pacientes, así mismo, mejoraría la calidad de vida de los pacientes e incrementaría la supervivencia con el tratamiento indicado, ya que existe la sospecha de una cantidad indeterminada de familias afectadas y que no son diagnosticadas oportunamente.

**OBJETIVO:** Conocer la prevalencia (que tan frecuente es) de enfermedad de Fabry mediante la determinación de la deficiencia o la ausencia de la alfa-galactosidasa A (proteína baja o ausente en pacientes con enfermedad de Fabry) en pacientes con enfermedad renal crónica (falla de los riñones) en hemodiálisis de etiología no determinada (sin causa aparente) en el HGR No.1

**PROCEDIMIENTO:** Se le citará para realizar la prueba de enfermedad de Fabry, se le extraerán 10 gotas de sangre que serán colocadas en papel filtro (papel especial para el diagnóstico), la sangre seca se enviará al país de Alemania para su interpretación.

**RIESGOS Y MOLESTIAS:** Puede experimentar dolor al ser pinchado en una vena de la mano o antebrazo por una aguja para la obtención de la muestra de sangre, éste procedimiento se realizará en una sola ocasión. Es posible que también presente náusea o mareo por el mismo procedimiento, siendo dichas molestias pasajeras y que no requieren tratamiento

**POSIBLES BENEFICIOS QUE RESIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:** En caso de ser portador de la enfermedad de Fabry, conocerá la causa del daño renal que presenta y será enviado con el médico especialista para su seguimiento, además de identificar a su familia ya que es una enfermedad que se transmite por la herencia.

**INFORMACION DE RESULTADOS:** Una vez recibido el reporte se le informará sobre el resultado, aproximadamente en un periodo de 2 a 3 semanas.

**PARTICIPACION O RETIRO:** Esta podrá realizarse en el momento que Yo lo decida, independientemente de las razones que exprese y no modificará por ninguna razón los beneficios que a menudo recibo como derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** La información que Yo proporcione, incluyendo datos de identificación personal (Nombre, teléfono, dirección o número de afiliación), será manejada de manera confidencial, así como los resultados de las pruebas que conteste, salvaguardando siempre mi privacidad. Y no serán proporcionados a nadie que no tenga relación con la investigación.

**EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO PODRA**

**DIRIGIRSE A:** Investigadores responsables Médico Residente de Medicina Familiar Marisol Karina Campos Madrigal, al teléfono (55) 31-98-38-91; Dr. Saúl Barajas, al teléfono +52 1 (443)

142 6756; Dra. Dra. Itzia Corona, al teléfono +52 1 (443) 273 1993

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69

00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL  
SUJETO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN  
OBTIENE EL CONSENTIMIENTO

TESTIGO 1

TESTIGO 2

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO 2**  
**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre				Fecha	
Sexo		Edad		NSS	

1.- Enfermedad de Fabry	1.1 Positivo	1.2 Negativo
2.- Enfermedad renal crónica	2.1 Si	5.9 No
3.- Genero	3.1 Masculino	3.2 Femenino
4.- Tiempo terapia de reemplazo renal	4.1 Menos de 1 año	4.2 Más de 1 año
5.- Escolaridad	5.1 Analfabeta	
	5.2 Primaria completa	
	5.3 Primaria incompleta	
	5.4 Secundaria completa	
	5.5 Secundaria incompleta	
	5.6 Preparatoria/bachillerato completo	
	5.7 Preparatoria/bachillerato incompleto	
	5.8 Licenciatura	
	5.9 Mayor a una licenciatura	
6.- Ocupación	6.1 Directores y jefes	
	6.2 Profesionistas y técnicos	
	6.3 Administrativos	



6.4 Comerciantes	
6.5 Vigilancia y seguridad	
6.6 Agricultura y ganadería	
6.7 Artesanos	
6.8 Operadores y conductores	