



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de estudios de posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS

COMPARACIÓN DE LA SOBREVIVENCIA DEL INJERTO RENAL EN
PACIENTES CON NEFROPATÍA DE FABRY VS NEFROPATÍA DIABÉTICA

PARA OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

Dra. Elizabeth Trujillo Alanis

ASESOR DE TESIS

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo

ASESORES METODOLÓGICOS

Dra. Catalina del Rosario García Ramírez

Dra. Gabriela Medina García



Ciudad de México 2023



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor Titular del curso de Medicina Interna/ Jefe de servicio de Medicina Interna
U.M.A.E Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
del centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo
Especialista en Medicina Interna.
U.M.A.E Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
del centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Elizabeth Trujillo Alanís
Médico residente del cuarto año en la especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS
Universidad Nacional Autónoma de México

Número de registro CLIS:
R-2022-3501-119

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	12
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	43

RESUMEN:

Título: Comparación de la sobrevida del injerto renal en pacientes con nefropatía de Fabry vs nefropatía diabética.

Objetivo: Comparar y definir la sobrevida del injerto renal en nefropatía de Fabry vs nefropatía diabética.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, de casos y controles anidados en una cohorte. Incluyó 11 casos post-trasplantados por nefropatía de Fabry y 18 controles por nefropatía diabética, adscritos a la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales y la Unidad de Trasplante Renal de la UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMNLR del 2005 al 2022. Se empleó estadística descriptiva con medias y medianas, frecuencias, porcentajes, rangos intercuartiles para la distribución de los datos. Chi cuadrada y análisis de Kaplan-Meier para la sobrevida del injerto renal. Prueba t de Student o U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas de acuerdo a la distribución de las variables.

Resultados: Los pacientes con enfermedad de Fabry mostraron una menor edad actual y menor edad al momento del trasplante ($p < 0.0001$), el donante cadavérico fue más frecuente en el grupo de casos ($p = 0.001$), así como el rechazo del injerto ($p = 0.019$), la prednisona fue el fármaco usado con mayor frecuencia en ambos grupos ($p = 0.002$). La sobrevida del injerto renal a 5 años fue mayor en pacientes con nefropatía diabética comparado con nefropatía de Fabry ($p = 0.033$).

Conclusiones: La supervivencia del injerto a 5 años fue mayor en los pacientes con nefropatía diabética comparado con los de nefropatía de Fabry.

Palabras clave: Nefropatía de Fabry, nefropatía diabética, trasplante renal.

ABSTRACT:

Title: Comparison of renal graft survival in patients with Fabry nephropathy vs. diabetic nephropathy.

Objective: To compare and define renal graft survival in Fabry nephropathy vs diabetic nephropathy.

Material and methods: An observational, descriptive, retrospective, longitudinal, case-control study nested in a cohort was carried out. It included 11 post-transplant cases due to Fabry nephropathy and 18 controls due to diabetic nephropathy, assigned to the National Reference Clinic for Lysosomal Diseases and the Renal Transplant Unit of the UMAE-Specialties Dr. Antonio Fraga Mouret, CMNLR from 2005 to 2022. Descriptive statistics with means and medians, frequencies, percentages, and interquartile ranges were used for data distribution. Chi square and Kaplan-Meier analysis for kidney graft survival. Student's t or Mann-Whitney U test to compare quantitative variables according to the distribution of the variables.

Results: Patients with Fabry disease showed a younger current age and younger age at the time of transplantation ($p < 0.0001$), the cadaveric donor was more frequent in the group of cases ($p = 0.001$), as well as graft rejection ($p = 0.019$), prednisone was the most frequently used drug in both groups ($p = 0.002$). Renal graft survival at 5 years was higher in patients with diabetic nephropathy compared with Fabry nephropathy ($p = 0.033$).

Conclusions: Graft survival at 5 years was higher in patients with diabetic nephropathy compared with those with Fabry nephropathy.

Key words: Fabry nephropathy, diabetic nephropathy, kidney transplantation.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno hereditario lisosomal ligado al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen GLA, produciendo una actividad deficiente o ausente de la enzima alfa-galactosidasa A, lo que provoca la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos particularmente globotriaosilceramida (Gb3) y su metabolito globotriaosilesfingosina (liso-GL3)^{1,2} en lisosomas y diferentes estirpes celulares, entre las que se incluyen células endoteliales capilares, renales, cardíacas y nerviosas³.

El gen GLA se encuentra en la posición Xq22, actualmente se han descrito más de 1000 variantes diferentes del gen, no todas producen EF, la mayoría son benignas o corresponden a polimorfismos sin implicaciones clínicas.¹ Se han identificado alrededor de 800 mutaciones de GLA, 60% son de sentido erróneo, 11% mutaciones sin sentido, 18% pérdidas, 6% inserciones y 6% defectos en el corte y empalme^{4,5}.

La EF es panétnica, pero debido a su rareza, es difícil precisar una frecuencia exacta. La incidencia en la población general oscila de 1/476 000 a 1/117 000, pero pueden subestimar la prevalencia real, debido al amplio espectro de fenotipos clínicos³. Los exámenes de cribado en recién nacidos han evidenciado una prevalencia mayor, de hasta 1 de cada 3100 en Italia, 1 de 1500 en Taiwán y 1 de 6212 en Japón, sin embargo, muchas variantes identificadas son aquellas sin relevancia clínica^{1,2}.

Se describen dos subtipos clínicos de la enfermedad: el clásico y el de inicio tardío. El fenotipo clásico ocurre en hombres con menos del 1% de actividad alfa-galactosidasa, con una prevalencia 1/8454 a 1/117.000 varones nacidos vivos, en quienes aparecen los primeros síntomas durante la infancia o la adolescencia, principalmente con acroparestesias, las crisis de dolor severo o "crisis de Fabry" y síntomas gastrointestinales, angioqueratomas, hipohidrosis y opacidades corneales ("córnea verticillata") y lenticulares. A mayor edad y progresión de los depósitos de Gb3 en los órganos diana, se producen lesiones que concluyen en insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal crónica (ERC) en torno a los 40 años de edad, siendo ésta última la principal complicación^{3,6}.

Por otro lado, los hombres con actividad enzimática mayor del 1% presentan el fenotipo de "inicio tardío" o "no clásico", en el que los signos y síntomas pueden estar ausentes o presentarse con menor severidad, mostrando afectación cardíaca o renal predominante^{3,7}. Un

fenotipo intermedio ha sido descrito en aquellos pacientes que en ausencia de signos cardinales de EF en la infancia, mostraron una variante cardíaca con miocardiopatía hipertrófica y arritmia cerca de los 40 años de edad, pero posteriormente con progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT)⁸.

En el caso de las mujeres heterocigotas, 33 al 50% con confirmación de mutación GLA tienen actividad enzimática normal o ligeramente disminuida, por lo tanto, la clínica varía desde estados asintomáticos hasta una presentación severa y agresiva indistinguible de la observada en los hombres afectados. Esta amplia variabilidad en la presentación clínica puede ser secundaria en parte a la lionización (inactivación aleatoria del cromosoma X), que tiene lugar en las células somáticas durante el desarrollo embrionario^{9,10}.

El diagnóstico de la EF se realiza con base en la sospecha clínica inicial, antecedentes familiares y pruebas bioquímicas. En hombres, se establece mediante la determinación de la actividad enzimática plasmática o leucocitos de sangre periférica o fibroblastos y estudio molecular para identificación de la mutación⁵. En contraste, en mujeres afectadas la determinación de la actividad enzimática carece de valor informativo, por lo que el diagnóstico confirmatorio es el análisis genético¹¹.

Nefropatía de Fabry

Se ha descrito la afectación renal en 48-55% de los pacientes con EF¹², con primeros hallazgos de comienzo en la niñez o adolescencia, con la presencia de microalbuminuria, posteriormente proteinuria y deterioro progresivo de la función renal¹³. De acuerdo a datos del Fabry Registry, el 11% de mujeres y 17% de los hombres tenían signos de afectación renal al momento diagnóstico, con una edad media de 31 y 23 años, respectivamente¹⁴.

En el registro Fabry Outcome Survey (FOS) señaló una prevalencia basal de nefropatía en 59% de hombres y 38% de mujeres¹⁵, presentaban proteinuria el 44% y 35%, respectivamente, el 17% de hombres en ERCT. De igual forma, se ha informado que hasta el 20% de casos pueden desarrollar proteinuria >3 g/24 h¹⁶, no obstante, mostrando una prevalencia menor, en el Fabry Registry reportó 7.3% en varones y 3.6% en mujeres¹⁷.

La acumulación de Gb3 acontece en podocitos, en el epitelio de la cápsula de Bowman, células mesangiales y endoteliales, células musculares lisas de arterias y arteriolas, células intersticiales y en túbulo distal, con menor afectación del túbulo proximal^{18,19}.

La nefropatía de Fabry (NF) es de etiología multifactorial. El depósito progresivo de Gb3 conduce al daño histológico, con liberación de mediadores inflamatorios, el aumento del estrés oxidativo y la regulación positiva de la expresión de la molécula de adhesión²⁰. Se ha descrito un incremento de citocinas como el factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos -2 (FGF-2) entre otros, también involucradas la señalización de Notch-1, la apoptosis y las vías inflamatorias relacionadas con la autofagia²¹. La angiotensina II, también contribuye a través de la vasoconstricción, así como a la extensión de la inflamación y la fibrosis²².

Las manifestaciones glomerulares son semejantes a las descritas por nefropatía diabética (ND), con hiperfiltración en las primeras etapas, albuminuria, proteinuria y el descenso progresivo de la TFG. Las alteraciones tubulares son menos frecuentes e incluyen acidosis tubular renal distal e isostenuria. También se ha descrito el síndrome de Fanconi, pero es raro¹⁸.

La NF es una nefropatía proteinúrica progresiva de origen metabólico, particularidad que comparte con la ND, en ambas la lesión de los podocitos es su característica central. La apoptosis podocitaria, la podocitopenia y el aumento de la síntesis de matriz extracelular son propiedades tempranas de la ND. Además, de modo similar a los efectos de la hiperglucemia, liso-Gb3 produce una respuesta proapoptótica y profibrótica en podocitos humanos cultivados determinada por una mayor producción de matriz extracelular mediada por TGF β -1 y un aumento de CD74, esta última molécula también se ha identificado su incremento en podocitos humanos en la ND^{23,24}. **(Ver Fig. 1).**

Histológicamente, a medida que la enfermedad avanza, se observa vacuolización de podocitos y células epiteliales, con expansión mesangial y glomeruloesclerosis segmentaria y global progresiva. Considerándose la esclerosis glomerular y la fibrosis túbulo-intersticial como las características histológicas que mejor se correlacionan con la progresión de la enfermedad renal²⁰. Por lo tanto, la biopsia renal es útil en todos los pacientes con cualquier grado de proteinuria/albuminuria y/o disfunción renal para evaluar el grado de glomeruloesclerosis y daño intersticial debido a su importancia pronóstica³.

De modo que, en torno a los 30 a 40 años de edad, cuando la esclerosis glomerular supera el 50% y progresa el daño tubulointersticial, aparece insuficiencia renal, con progresión en muchos casos a ERCT¹⁶, sobretudo en pacientes con variante clásica no tratados²⁵, en los que se estima que el deterioro de la función renal es de aproximadamente 12,2 ml/min por año².

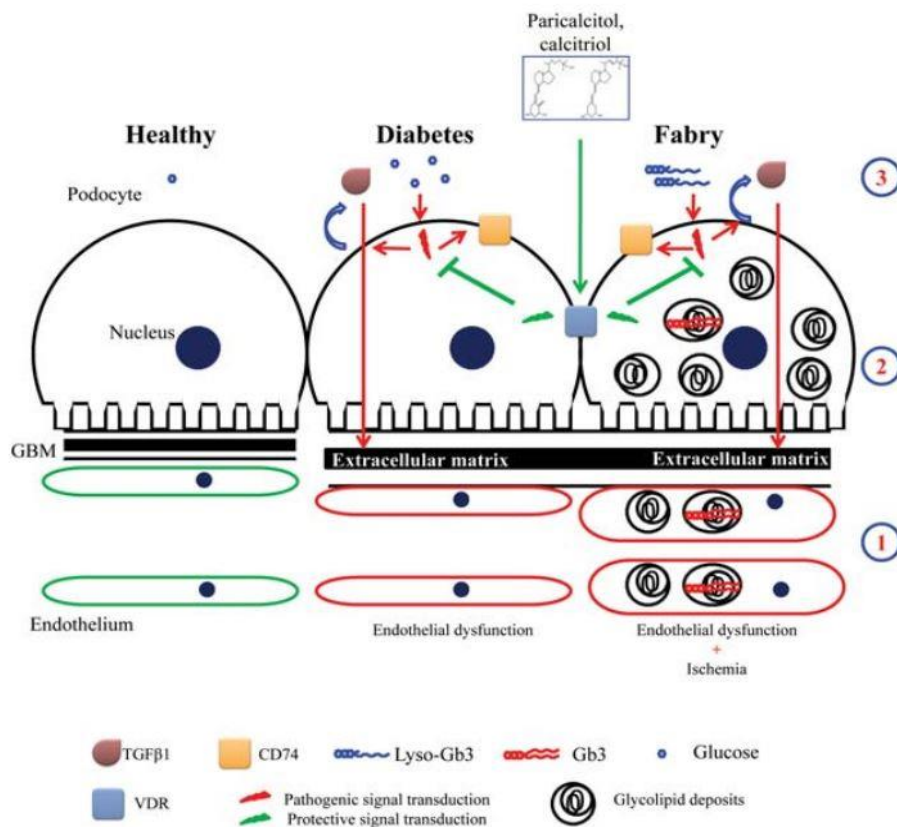


Fig. 1. Esquema de la patogénesis de la nefropatía por enfermedad de Fabry y su relación con la nefropatía diabética.

Fuente: Torra R, Ortíz A. Fabry disease: the many faces of a single disorder. Clin Kidney J 2012;5:379-82.

Schiffman *et al*⁶ informaron una reducción anual de la TFG de 3 ml/min en hombres y en mujeres de 0.9 ml/min en quienes tenían TFG >60 ml/min, mientras que en el caso de los pacientes con TFG <60 ml/min reportaron disminución de 6.8 ml/min y 2.1 ml/min, respectivamente. Los factores que se han asociado a una progresión más rápida de la enfermedad son la proteinuria basal >1 g/24 h, la TFG menor de 60 ml/min y el sexo masculino, facilitando la evolución hacia ERCT, por tal motivo, la mayoría de los pacientes culminan con necesidad de terapia sustitutiva renal¹.

Terapia de reemplazo enzimático

Desde el año 2001 se introdujo la terapia de reemplazo enzimático (TRE), es la piedra angular del tratamiento de la EF, previo a su invención de acuerdo a un estudio publicado por Branton *et al.*, de 105 pacientes masculinos hemocigotos; 80 murieron antes de los 50 años y ninguno sobrevivió después de los 60 años¹⁶.

Actualmente se dispone de 2 enzimas: Agalsidasa alfa (Replagal®) y agalsidasa beta (Fabrazyme®), que han demostrado eficacia similar en el control de la progresión de la nefropatía de Fabry¹. Se han observado mejores resultados cuando la TRE se inicia a una edad temprana, antes del desarrollo de daño multiorgánico, a pesar de ello, muchos pacientes progresan a ERCT y necesitan trasplantes de órganos, probablemente debido a un tiempo prolongado de tratamiento, un retraso en el inicio de la terapia y/o un diagnóstico tardío²⁷.

Otro tratamiento específico es la chaperona farmacológica migalastat (Galafold®), utilizada en pacientes con variantes "susceptibles", con mutaciones de tipo sin sentido y algunas deleciones pequeñas. Actúa mediante la unión selectiva y reversible con las formas mutantes de α -GAL A, facilitando su transporte a los lisosomas, donde se produce su disociación y el aumento de la función enzimática. Su uso está aprobado solo en mayores de 16 años y no se recomienda en pacientes con TFG <30 ml/min/1,73m² o quienes requieren TSFR².

En relación a la nefropatía, la terapia está dirigida para evitar el desarrollo de albuminuria o estabilizar la ya manifestada, para la prevención o disminución de la progresión de la proteinuria masiva, estabilización de la función renal y prevenir la progresión a la ERCT. Se ha comprobado también el efecto de aclaramiento de los depósitos de Gb3 de podocitos, dependiente de dosis en niños^{15,20}.

Otras medidas terapéuticas aplicables constituyen las recomendadas en cualquier nefropatía proteinúrica, como son la dieta, el control de la presión arterial, la hiperlipemia, así como la terapia reductora de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II)^{14,29}.

Terapia sustitutiva de la función renal

La progresión a ERCT resulta en la necesidad de TSFR¹⁶. Se ha notificado que en éstos pacientes persisten las manifestaciones extrarrenales, y existe un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares en comparación con pacientes con EF en general²⁰, por lo tanto, la TRE en pacientes en diálisis debe continuarse²⁸. La supervivencia de los pacientes en diálisis se ha informado del 60% a 3 años en Europa y 63% en los Estados Unidos²⁰.

Antes de la era del trasplante renal (TR) y la diálisis, la ERCT era la principal causa de muerte prematura en pacientes con EF¹⁵, actualmente la causa más común de mortalidad es la enfermedad cardiovascular²⁰.

Trasplante renal

El TR representa el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con EF y ERCT, en quienes debe ser implementado tempranamente, muchos autores han demostrado su seguridad, una mayor supervivencia y mejoría de la calidad de vida en comparación con los pacientes que se encuentran en diálisis¹³.

TRE en trasplante renal

Existen datos limitados acerca del efecto de la TRE en receptores de TR. Dos grandes series, argumentaron que ambas terapias son capaces de enlentecer la disminución del aclaramiento de creatinina y la progresión de la proteinuria a diferencia de los pacientes sin tratamiento. Ambas terapias son seguras y bien toleradas en pacientes con TR, sin observar diferencias en la farmacocinética o pérdida enzimática. Pero, estos efectos positivos se ven opacados por diversos factores de confusión, particularmente la sobrecarga de volumen, la hipertensión arterial sistémica y la uremia, condicionando resultados desfavorables³⁰.

Pineda y Moranchel³¹ en 2018, reportaron dos casos de pacientes de 42 y 45 años de edad, quienes presentaban ERCT y además daño orgánico leve, fueron tratados con algasidasa beta (1 mg/kg/quincenal) poco antes del TR cadavérico, donde ratifican el beneficio de la TRE, confirmando su eficacia en ambos pacientes al presentar mejoría clínica y una reducción notable en el índice de puntuación de severidad global Mainz (MSSI), con evidencia de injerto funcional posterior a 5 y 7 años de seguimiento, respectivamente.

Sobrevida de injerto renal

La mayoría de la literatura universal ha reportado que pacientes con NF y TR presentan tasas de sobrevida del injerto a corto plazo comparables con otras enfermedades renales: 72% vs 69%¹, sin embargo, existe evidencia muy limitada en relación a resultados a largo plazo.

Un estudio de cohorte retrospectivo publicado por Ersözlü et al³², en 2018, cuenta con la experiencia más extensa reportada hasta ahora, con seguimiento de hasta 25 años de injertos renales, con 17 pacientes (11 de donantes fallecidos, 6 de donantes vivos), los autores destacaron tasas de sobrevida del injerto a 10 y 25 años del 92% y el 22%, respectivamente,

y una tasa de supervivencia del paciente a 10 y 25 años del 100% y el 25%, respectivamente¹. La sobrevida del injerto a largo plazo parece estar mediada negativamente por la afectación cardiovascular².

González Suárez et al³¹, en 2021, realizaron una revisión sistémica y metaanálisis, incluyeron 11 estudios con 424 receptores de TR con EF, con una mediana de seguimiento de 3 a 11.5 años, informando tasas estimadas agrupadas de fracaso del injerto por todas las causas, fracaso del injerto antes de la muerte y rechazo del aloinjerto del 32.5%, 14.5% y 20.2%, respectivamente. Por otra parte, refieren que en estudios posteriores al inicio de TRE, hubo disminución de la incidencia de fracaso del injerto por todas las causas del 28.1% y fracaso del injerto censurado por muerte del 11.7%, mientras que la incidencia de rechazo del aloinjerto no mostró cambios (20.2%).

Además, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de fracaso del injerto por todas las causas ni en cuanto a la mortalidad entre los receptores con y sin EF. Con respecto a la incidencia del fracaso del injerto se determinó es claramente mayor en EF que en los diabéticos³¹.

Recurrencia de NF

Varios autores han notificado la recurrencia clínica de la nefropatía posterior al trasplante, inclusive con signos histológicos característicos de la enfermedad, pero sin impacto en la sobrevida del injerto a largo plazo². González Suárez et al, establecieron una tasa estimada combinada del 11.1% de recurrencia de la NF comprobada por biopsia renal³¹.

En consecuencia, el trasplante renal representa una opción terapéutica relevante para el tratamiento de la nefropatía de Fabry, no sustituyendo la terapia enzimática específica, siendo ésta a su vez recomendable en los receptores de trasplante renal para el manejo de síntomas extrarrenales¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo principal del presente estudio fue comparar y definir la sobrevida del injerto renal en NF vs ND.

Dentro de los objetivos secundarios se encuentran los siguientes: Describir y comparar la edad de diagnóstico de EF y Diabetes tipo 2, definir el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el injerto renal, describir y comparar la edad de trasplante renal, identificar las modalidades previas de TSFR, definir el tipo de modalidad y tiempo de TSFR, distinguir el tipo de complicaciones del injerto renal, diferenciar el tipo de terapia inmunosupresora.

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, con 11 casos de nefropatía de Fabry y 18 controles de nefropatía diabética, la población conformada por pacientes adscritos a la Clínica de referencia nacional de enfermedades lisosomales del Departamento de Medicina Interna y la Unidad de Trasplante Renal de la UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, durante el periodo de 2005 al 2022.

Los criterios de selección empleados fueron los siguientes: Criterios de inclusión en el grupo de estudio: Diagnóstico de enfermedad de Fabry, mayores de 18 años, ambos géneros (hombres y mujeres), historia de trasplante renal. Criterios de inclusión del grupo control: Diagnóstico de diabetes tipo 2, mayores de 18 años, ambos géneros (hombres y mujeres), historia de trasplante renal. Los criterios de no inclusión: Pacientes que cuenten con criterios de inclusión, pero que no se cuenten con los datos mínimos para su análisis. Finalmente, los criterios de eliminación: pérdida de seguimiento del paciente (por cambio de domicilio, adscripción, etc).

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, de casos y controles anidados en una cohorte. Se incluyeron pacientes derechohabientes del IMSS, mayores de 18 años, de ambos géneros, con enfermedad de Fabry e historia de trasplante renal identificados durante su evaluación y seguimiento dentro la clínica de referencia nacional de enfermedades lisosomales de la UMAE –Especialidades CMN La Raza y se creó un grupo control de pacientes con diabetes tipo 2, mayores de 18 años, ambos géneros e historia de trasplante renal de la Unidad de trasplante renal de la UMAE –Especialidades CMNR, al ser una población limitada de pacientes se decidió incluir la serie de 11 casos de NF y se tomó una muestra por conveniencia de 18 controles con nefropatía diabética. No se incluyeron aquellos pacientes que contaban con criterios de inclusión, pero que no se tenían los datos mínimos para su análisis y se eliminaron aquellos pacientes con pérdida de seguimiento (anexo 2). Se recabaron los datos de los expedientes electrónicos con ayuda del instrumento recolector de datos (anexo 1), el cual se estructuró con las siguientes variables: edad actual, edad de diagnóstico de la EF o diabetes tipo 2, edad de diagnóstico de la IRT, tipo y tiempo de uso de TRE previo a trasplante, tipo y tiempo de modalidad de TSFR previa, tipo de injerto (DC/DV), complicaciones del injerto renal, creatinina y depuración de creatinina más recientes, tipo de terapia inmunosupresora y los años de injerto funcional.

Análisis estadístico

Los registros capturados en la base de datos de Excel se importaron y analizaron en el software estadístico SPSS versión 20.0. Se realizó estadística descriptiva para las variables obtenidas en el instrumento de evaluación (ANEXO 1), con medias y medianas, frecuencias, porcentajes, con rangos intercuartiles, de acuerdo a la distribución de los datos. Para determinar la normalidad se realizó con Shapiro-Wilk. Chi cuadrada y análisis de Kaplan-Meier para la sobrevida del injerto renal. Se realizó prueba t de Student o U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas de acuerdo a la distribución de las variables.

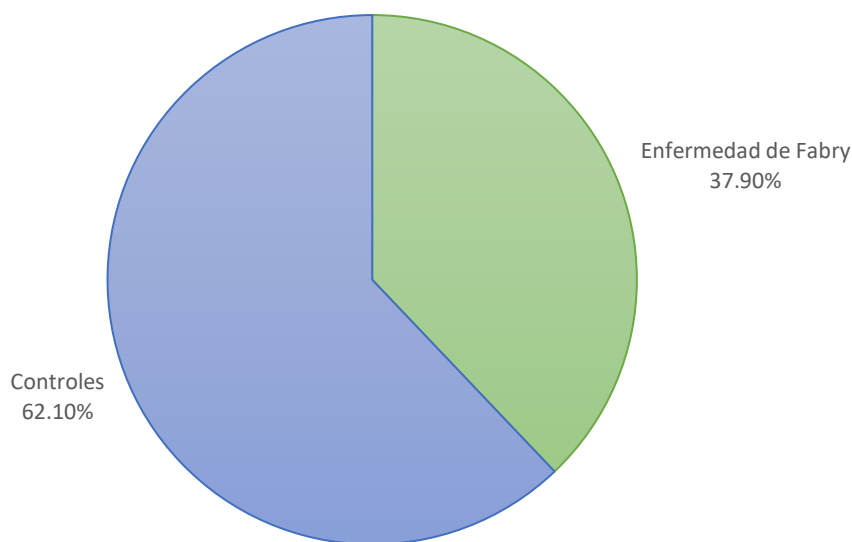
RESULTADOS

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte que incluyó 29 pacientes, conformándose un grupo de 11 pacientes con historia de trasplante renal por nefropatía de Fabry en seguimiento en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales y un grupo control de 18 pacientes trasplantados por nefropatía diabética de la Unidad de Trasplante Renal de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza, los cuales cumplieron criterios de inclusión, representando el 62.1% (18) el grupo de diabéticos tipo 2 y el 37.9% (11) los pacientes con EF.

Cuadro 1: Distribución por grupos de estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad de Fabry	11	37.9%
Controles	18	62.1%
Total	29	100.0%

Gráfica 1: Distribución por grupos de estudio



Las variables demográficas, clínicas y de laboratorio comparativas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con injerto renal con enfermedad de Fabry vs diabéticos tipo 2

	Enfermedad de Fabry	Diabetes tipo 2	Valor de p
Edad actual	42.27±7.63	57.33±8.22	<0.0001
Sexo			
Femenino	1 (9.1%)	6 (33.3%)	0.139
Masculino	10 (90.9%)	12 (66.7%)	
Edad al diagnóstico de la enfermedad	28.91±7.63	33.83±7.92	0.102
Edad al trasplante renal	32.64±5.41	51.28±8.29	<0.0001
Tiempo entre diagnóstico de enfermedad y trasplante	6.27±3.16	17.44±6.20	0.000
TSFR previa			
Diálisis peritoneal	1 (9.1%)	10 (55.6%)	0.012
FAVI	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0.193
Hemodiálisis	6 (54.5%)	4 (22.2%)	0.076
Ninguna	3 (27.3%)	4 (22.2%)	0.758
Tiempo de TSFR previa	130±50.58 meses	20.67±19.01 meses	p<0.0001
Tipo de donador			
Vivo	3 (27.3%)	16 (88.9%)	0.001
Cadáver	8 (72.7%)	2 (11.1%)	
TRE			
Agalsidasa alfa	6 (54.5%)	N/A	
Agalsidasa beta	5 (45.5%)		
Tiempo de uso TRE en años	10.55±5.05	N/A	
Complicaciones del injerto renal			
Rechazo	3 (27.3%)	0 (0.0%)	0.019
Trombosis	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0.193
Infección poliomavirus	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0.426
Ninguna	7 (63.6%)	17 (94.4%)	0.033
Nivel de creatinina actual	3.92±3.96	1.39±0.76	0.013
TFGe (CKD-EPI)	52.43±36.07	64.00±21.25	0.313
Terapia inmunosupresora			
Tacrolimus	5 (45.5%)	13 (72.2%)	0.149
Azatioprina	2 (18.2%)	4 (22.2%)	0.794
Prednisona	6 (54.5%)	18 (100.0%)	0.002
Micofenolato	5 (45.5%)	14 (77.8%)	0.076
Sirolimus	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0.426
Ciclosporina	1 (9.1%)	3 (16.7%)	0.566
Disfunción renal crónica			
Presente	4 (36.4%)	1 (9.4%)	0.033
Ausente	7 (63.6%)	17 (90.6%)	
Años de injerto funcional	7.64±6.00	6.22±1.52	0.345
Sobrevida del injerto a 5 años			
Si	7 (63.6%)	17 (94.4%)	0.033
No	4 (36.4%)	1 (5.6%)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	8 (72.7%)	12 (66.7%)	0.732
Dislipidemia mixta	0 (0.0%)	7 (38.9%)	0.018
Retinopatía diabética	0 (0.0%)	2 (11.1%)	0.252
Hipotiroidismo primario	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0.426

TRE: Terapia de reemplazo enzimático; TSFR: Terapia sustitutiva de la función renal; N/A: No aplica

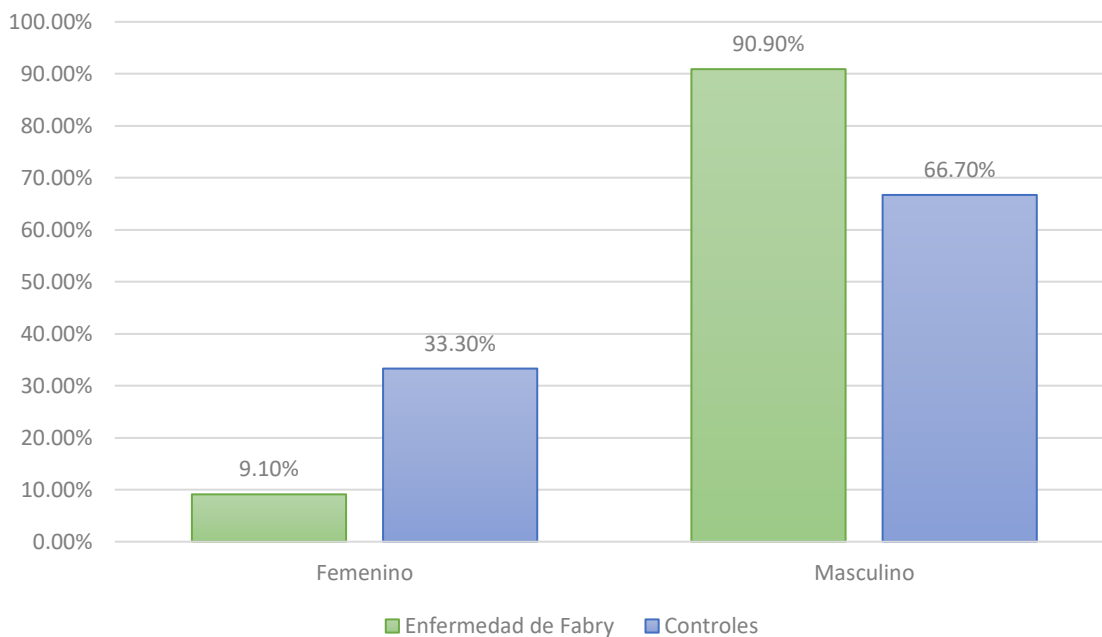
Del total de pacientes incluidos (29), 24.14% (7) eran del género femenino mientras que el 75.86% (22) pacientes eran del género masculino.

El sexo femenino predominó en el grupo de controles (33.3% vs 9.1%) y los hombres predominaron en el grupo de enfermedad de Fabry (90.9% vs 66.7%) sin mostrar significancia estadística dicha diferencia ($p=0.139$).

Cuadro 2: Comparativo del sexo de los pacientes por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Femenino	1	9.1%	6	33.3%	0.139
Masculino	10	90.9%	12	66.7%	
Total	11	100.0%	18	100.0%	

Gráfica 2: Comparativo del sexo de los pacientes por grupo de estudio

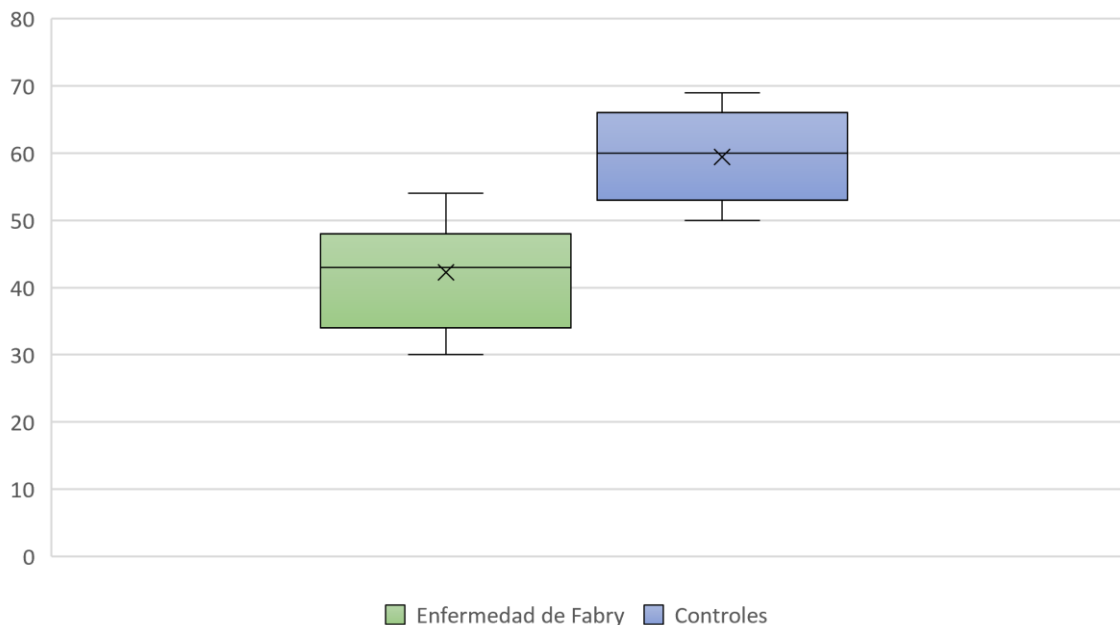


La edad actual tuvo una media de 42.27 ± 7.63 años en el grupo de enfermedad de Fabry, 3 pacientes de la cuarta década de la vida (27.27%), 6 de la quinta (54.55%), 2 de la sexta (18.18%). Por otra parte, en el grupo de controles tuvo una media de 57.33 ± 8.22 años de edad, 3 pacientes de la quinta década de la vida (16.67%), 7 de la sexta (38.89%) y 8 de la séptima (44.44%), mostrando una alta significancia estadística ($p < 0.0001$).

Cuadro 3: Comparativo de la edad actual de los pacientes por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
Edad actual	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
	42.27	7.63	57.33	8.22	<0.0001

Gráfica 3: Comparativo de la edad actual de los pacientes por grupo de estudio

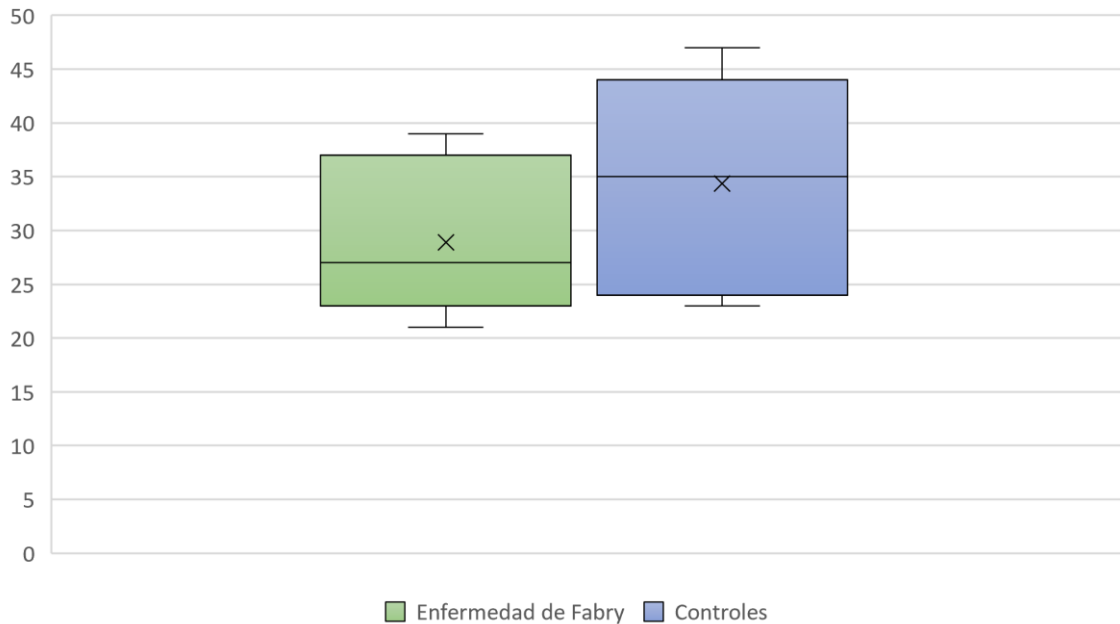


La edad media general de los pacientes al momento del diagnóstico de la enfermedad de Fabry fue de 28.91 ± 7.03 años y la media de edad de diagnóstico de diabetes tipo 2 fue de 33.83 ± 7.92 años, sin alcanzar significancia estadística ($p=0.102$).

Cuadro 4: Comparativo de la edad de diagnóstico de la enfermedad de los pacientes por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad de diagnóstico de la enfermedad	28.91	7.03	33.83	7.92	0.102

Gráfica 4: Comparativo de la edad de diagnóstico de la enfermedad de los pacientes por grupo de estudio

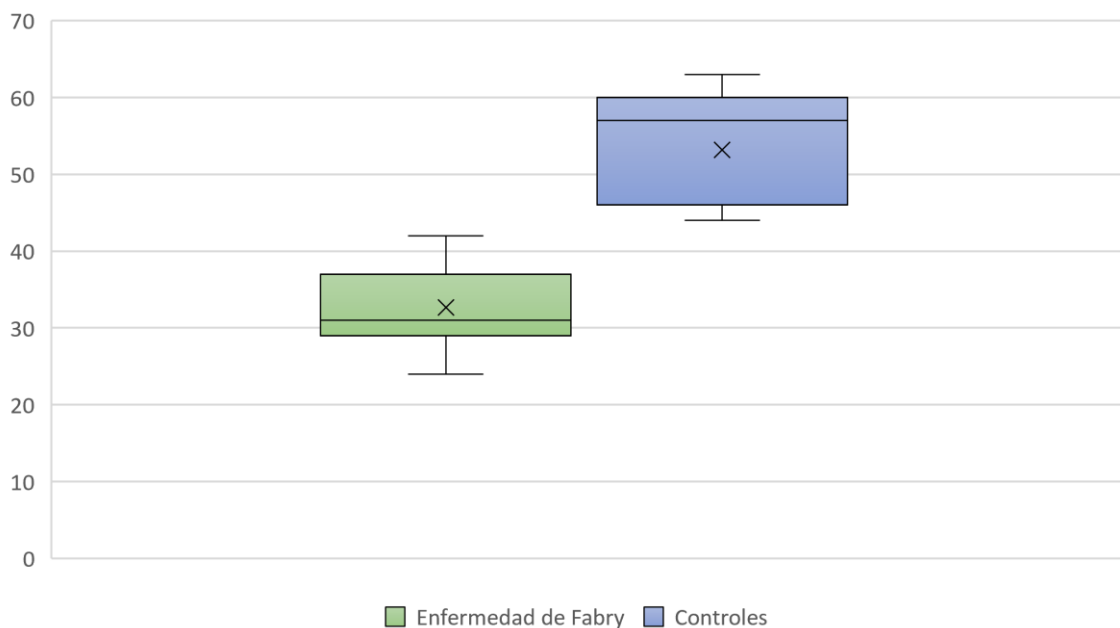


La edad al momento del trasplante renal tuvo una media mayor para los controles (51.28 ± 8.29 vs 32.64 ± 5.41) mostrando una alta significancia estadística ($p < 0.0001$).

Cuadro 5: Comparativo de la edad al momento del trasplante renal de los pacientes por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad de trasplante renal	32.64	5.41	51.28	8.29	<0.0001

Gráfica 5: Comparativo de la edad al momento del trasplante renal de los pacientes por grupo de estudio



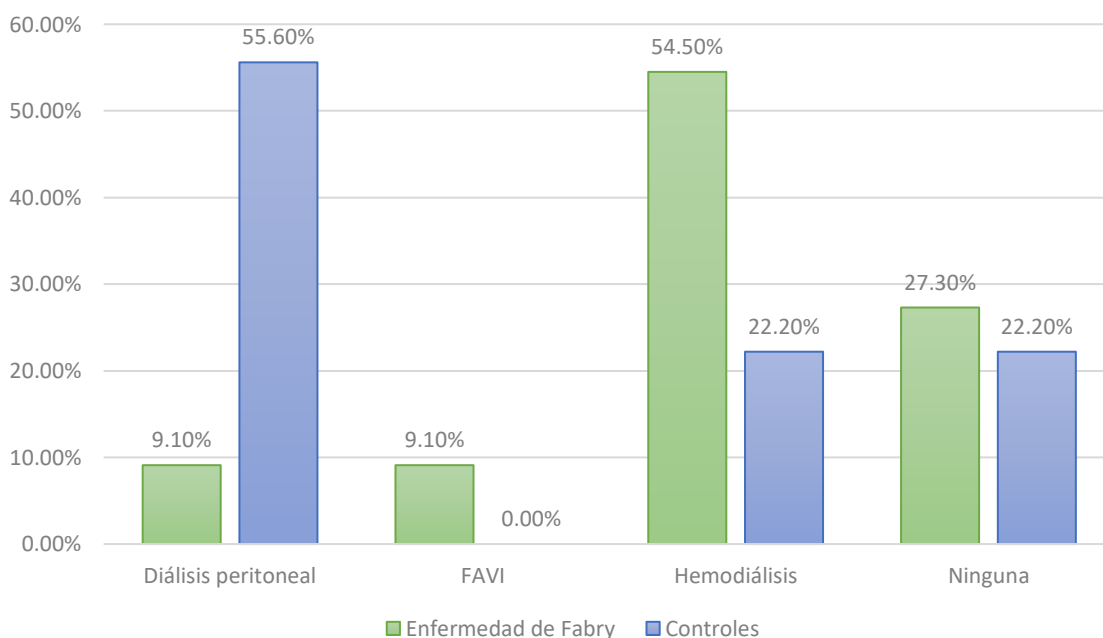
Además, se definió el tiempo en años entre el diagnóstico de la enfermedad y el trasplante renal con una media mayor en el grupo de controles (17.44 ± 6.20 vs 6.27 ± 3.16) con significancia estadística ($p = 0.000$).

Se identificaron las modalidades previas de terapia sustitutiva de la función renal (TSFR), siendo la diálisis peritoneal la más frecuente en el grupo de controles (55.6% vs 9.1%) mostrando significancia estadística ($p=0.012$). Por otro lado, la hemodiálisis representó la modalidad superior en los pacientes del grupo de enfermedad de Fabry (54.5% vs 22.2%). La FAVI se observó en los pacientes del grupo de enfermedad de Fabry (9.1% vs 0.0%). Mientras que en el 27.3% del grupo de enfermedad de Fabry y el 22.2% del grupo de controles no contaban con ningún tipo de TSFR previa al trasplante renal.

Cuadro 6: Comparativa de la TSFR previa a trasplante por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Diálisis peritoneal	1	9.1%	10	55.6%	0.012
FAVI	1	9.1%	0	0.0%	0.193
Hemodiálisis	6	54.5%	4	22.2%	0.076
Ninguna	3	27.3%	4	22.2%	0.758
Total	11	100.0%	18	100.0%	

Gráfica 6: Comparativa de la TSFR previa a trasplante renal por grupo de estudio

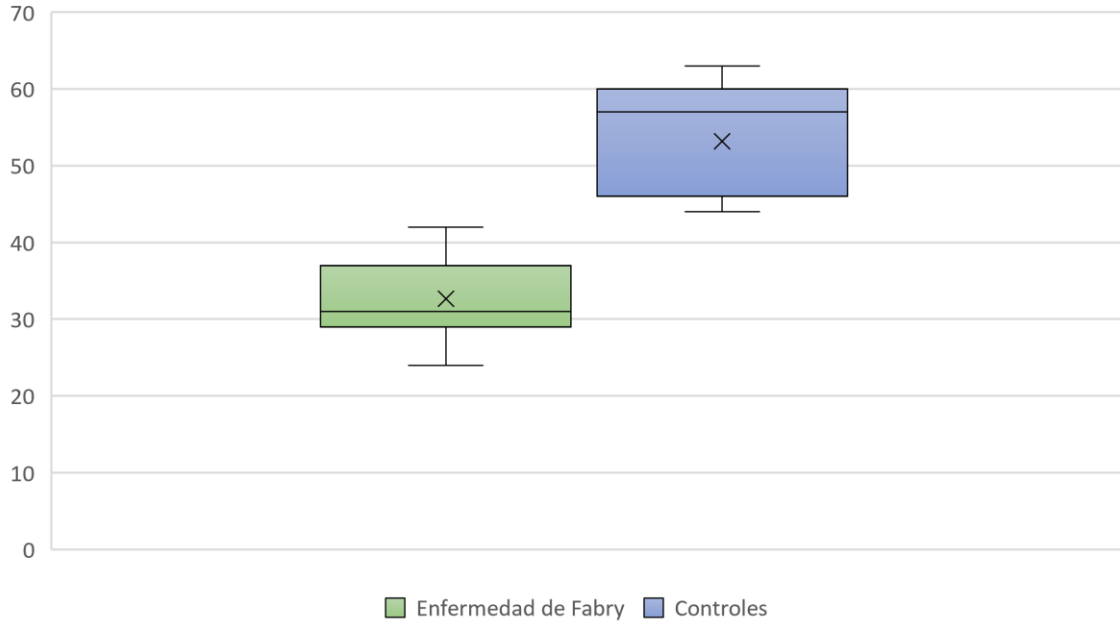


Se puntualizó el tiempo de TSFR previa al trasplante renal, el cual tuvo una media mayor para los pacientes con enfermedad de Fabry (130.00±50.58 meses vs 20.67±19.01 meses) mostrando una alta significancia estadística (p<0.0001).

Cuadro 7: Comparativo de tiempo de TSFR en los pacientes por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Tiempo de TSFR	130.00	50.58	20.67	19.01	<0.0001

Gráfica 7: Comparativo de tiempo de TSFR en los pacientes por grupo de estudio

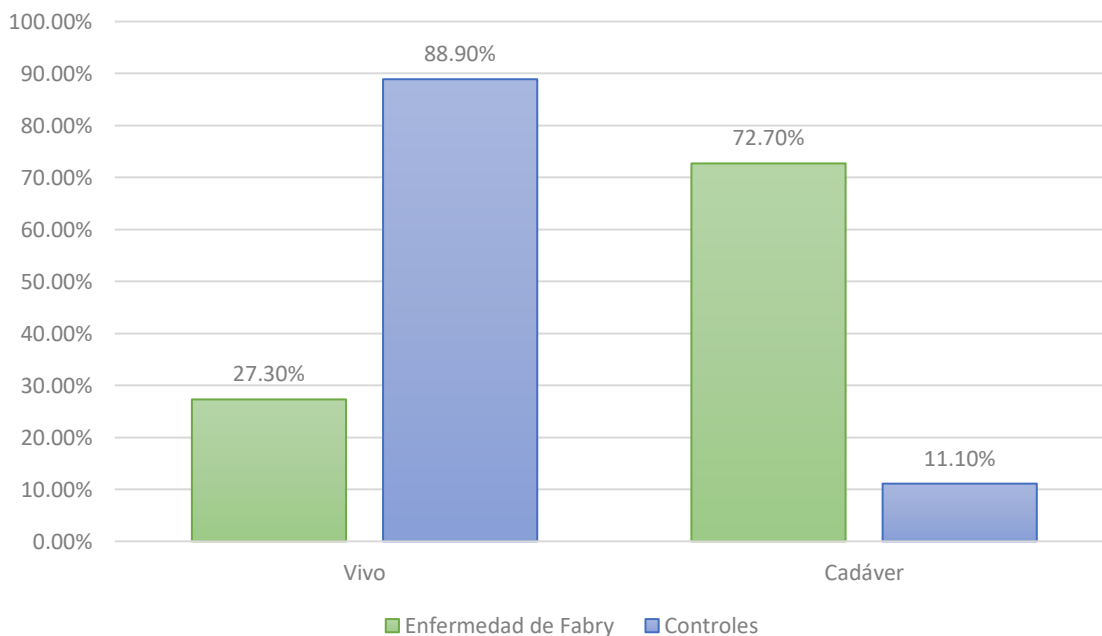


Con respecto al tipo de donante, el donante vivo fue más frecuente en el grupo de controles (88.9% vs 27.3%) y el injerto proveniente de cadáver fue más frecuente en el grupo de enfermedad de Fabry (72.7% vs 11.1%) mostrando significancia estadística la diferencia (p=0.001).

Cuadro 8: Comparativo del donador renal por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Vivo	3	27.3%	16	88.9%	0.001
Cadáver	8	72.7%	2	11.1%	
Total	11	100.0%	18	100.0%	

Gráfica 8: Comparativo del donador renal por grupo de estudio

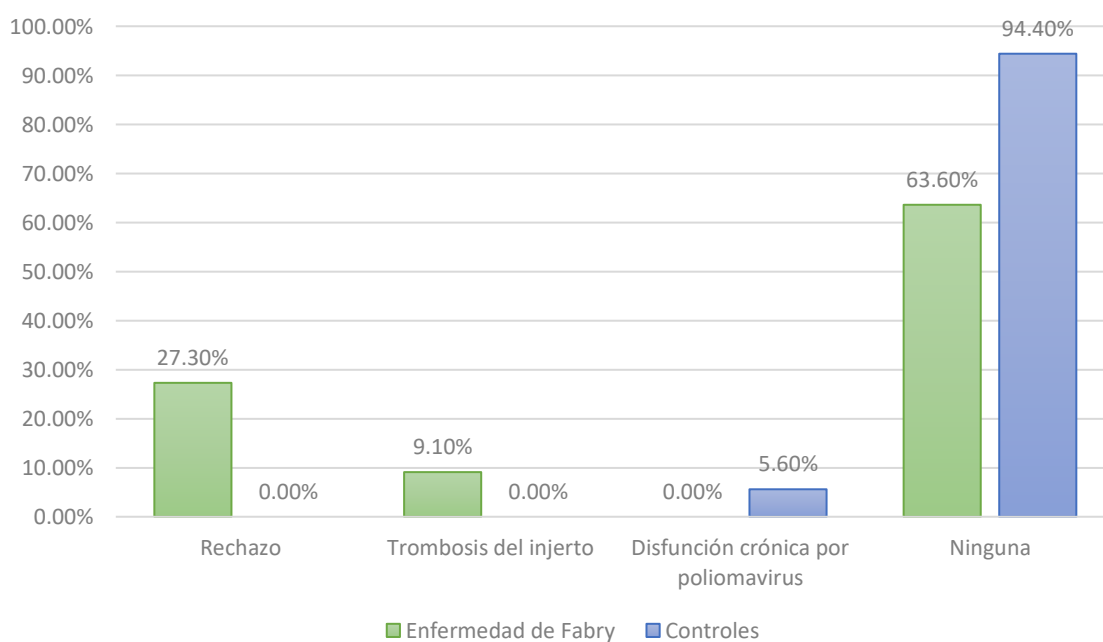


En el análisis de las complicaciones del injerto renal, se distinguió que el rechazo se presentó mayormente en el grupo de enfermedad de Fabry (27.3% vs 0.0%) mostrando significancia estadística ($p=0.019$). La trombosis del injerto fue más frecuente en los pacientes con enfermedad de Fabry (9.1% vs 0.0%) y la disfunción crónica por Poliomavirus se presentó en 1 paciente del grupo de controles (5.6%), ambas sin representar significancia estadística; por último, la ausencia de complicaciones fue más frecuente en el grupo de controles (94.4% vs 63.6%) mostrando significancia estadística ($p=0.033$).

Cuadro 9: Comparativo de las complicaciones del injerto de los pacientes por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Rechazo	3	27.3%	0	0.0%	0.019
Trombosis del injerto	1	9.1%	0	0.0%	0.193
Disfunción crónica por poliomavirus	0	0.0%	1	5.6%	0.426
Ninguna	7	63.6%	17	94.4%	0.033
Total	11	100.0%	18	100.0%	

Gráfica 9: Comparativo de las complicaciones del injerto de los pacientes por grupo de estudio

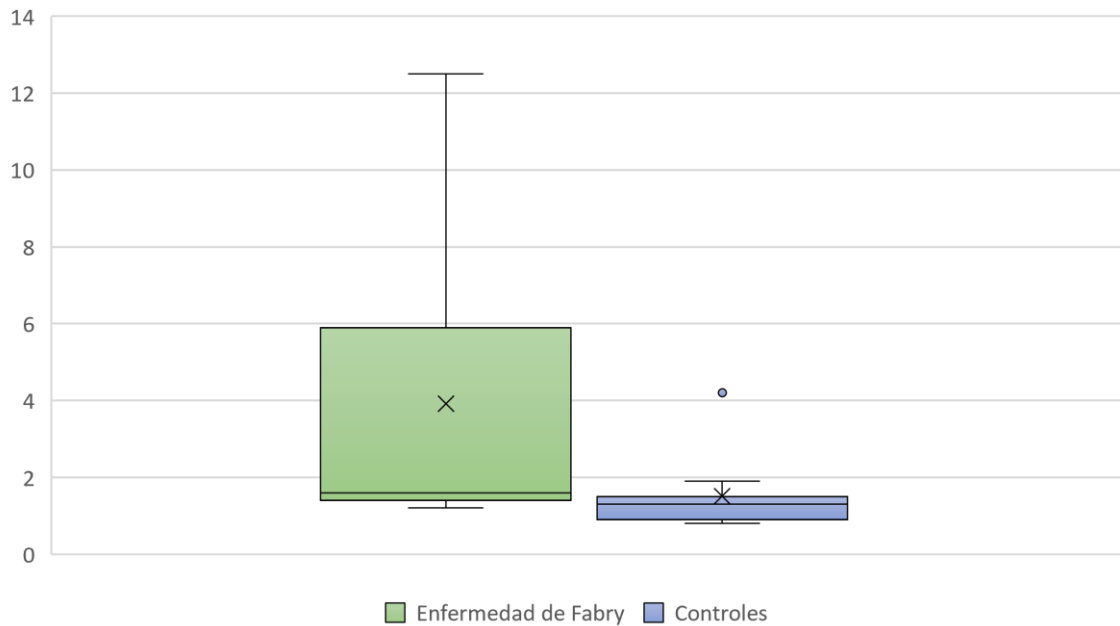


Se evaluó el nivel de creatinina actual, con hallazgo de una media mayor para los pacientes con enfermedad de Fabry (3.92 ± 3.96 vs 1.39 ± 0.76) mostrando significancia estadística ($p=0.013$).

Cuadro 10: Comparativo del nivel de creatinina actual por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Creatinina actual	3.92	3.96	1.39	.76	0.013

Gráfica 10: Comparativo del nivel de creatinina actual por grupo de estudio

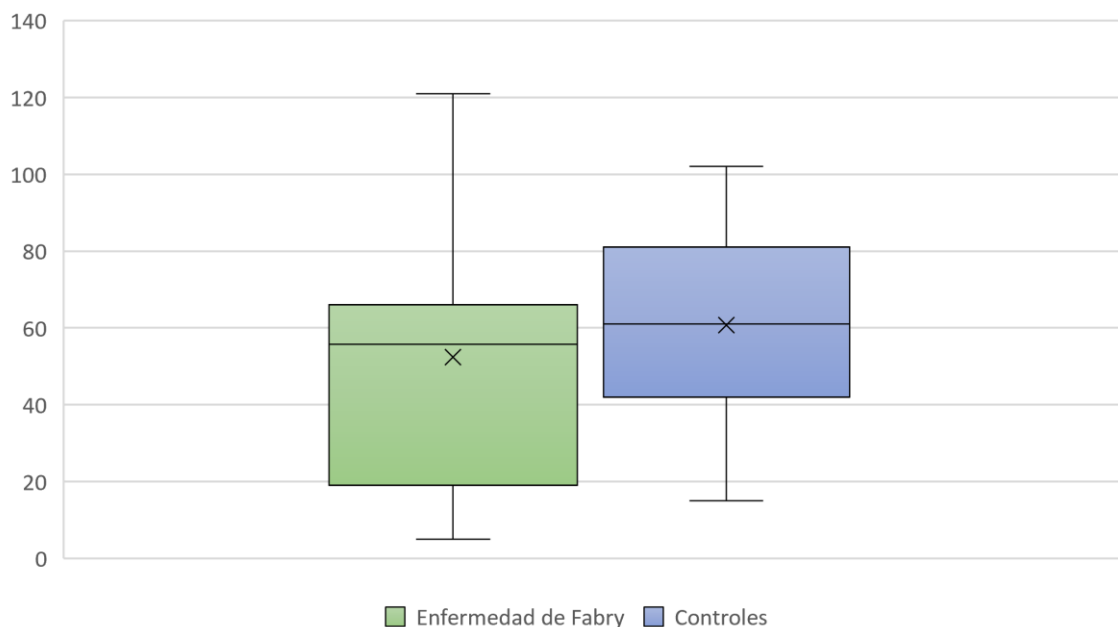


Ante la falta de registro de depuración de creatinina en la mayoría de los expedientes clínicos analizados, se realizó el cálculo de la TFG estimada por CKD-EPI, teniendo una media mayor para los controles (64.00±21.25 vs 52.43±36.07) sin alcanzar significancia estadística (p=0.313).

Cuadro 11: Comparativo de tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI	52.43	36.07	64.00	21.25	0.313

Gráfica 11: Comparativo de tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI por grupo de estudio

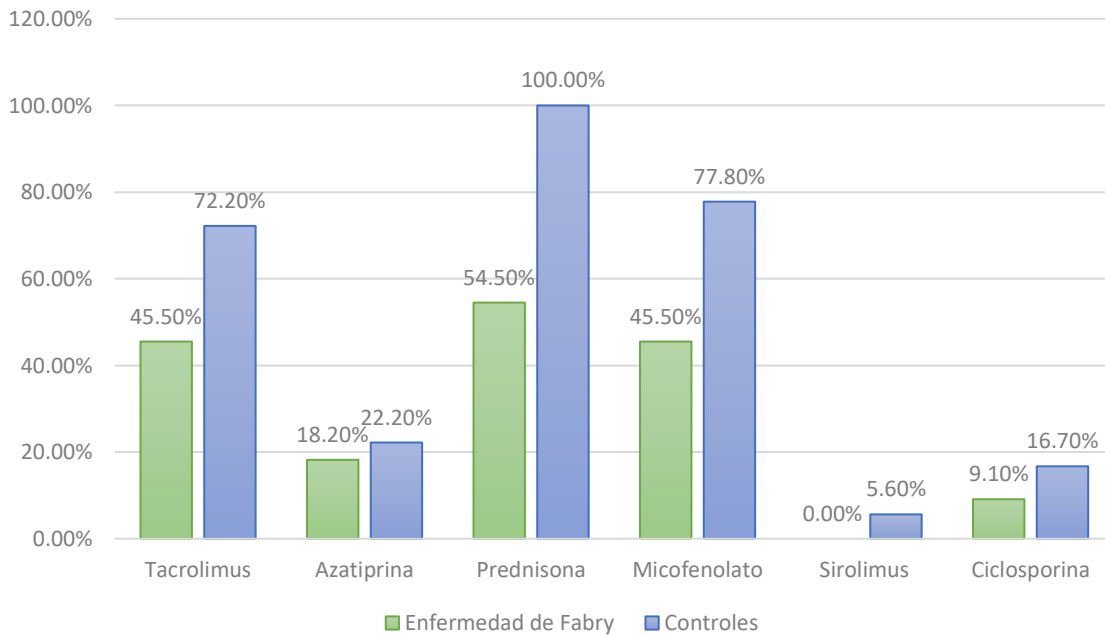


Se realizó la comparación de los diferentes agentes inmunosupresores, siendo el tacrolimus el más frecuente en el grupo de controles (72.2% vs 45.5%), el uso de azatioprina fue mayor en el grupo de controles (22.2% versus 18.2%), el tratamiento con prednisona fue superior en los controles (100% vs 54.5%) mostrando significancia estadística ($p=0.002$). Las terapias más frecuentes en el grupo control fueron micofenolato (77.9% vs 45.5%), sirolimus (5.6% vs 0.0%) y ciclosporina (16.7% vs 9.1%), ninguno sin alcanzar significancia estadística (cuadro 12).

Cuadro 12: Comparativo de la terapia inmunosupresora por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Tacrolimus	5	45.5%	13	72.2%	0.149
Azatioprina	2	18.2%	4	22.2%	0.794
Prednisona	6	54.5%	18	100.0%	0.002
Micofenolato	5	45.5%	14	77.8%	0.076
Sirolimus	0	0.0%	1	5.6%	0.426
Ciclosporina	1	9.1%	3	16.7%	0.566

Gráfica 12: Comparativo de la terapia inmunosupresora por grupo de estudio

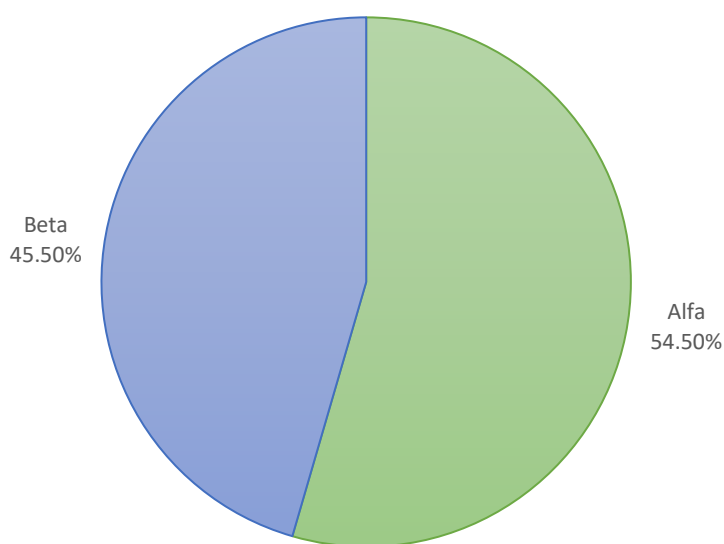


En relación a la TRE de los pacientes con EF, la totalidad de pacientes (11) se encontraba con TRE, siendo la más frecuente el tipo alfa algasidasa representando el 54.5% (6).

Cuadro 13: Distribución de TRE en los pacientes con enfermedad de Fabry

Tipo de TRE	Frecuencia	Porcentaje
Alfa	6	54.5%
Beta	5	45.5%
Total	11	100.0%

Gráfica 13: Distribución de TRE en los pacientes con enfermedad de Fabry

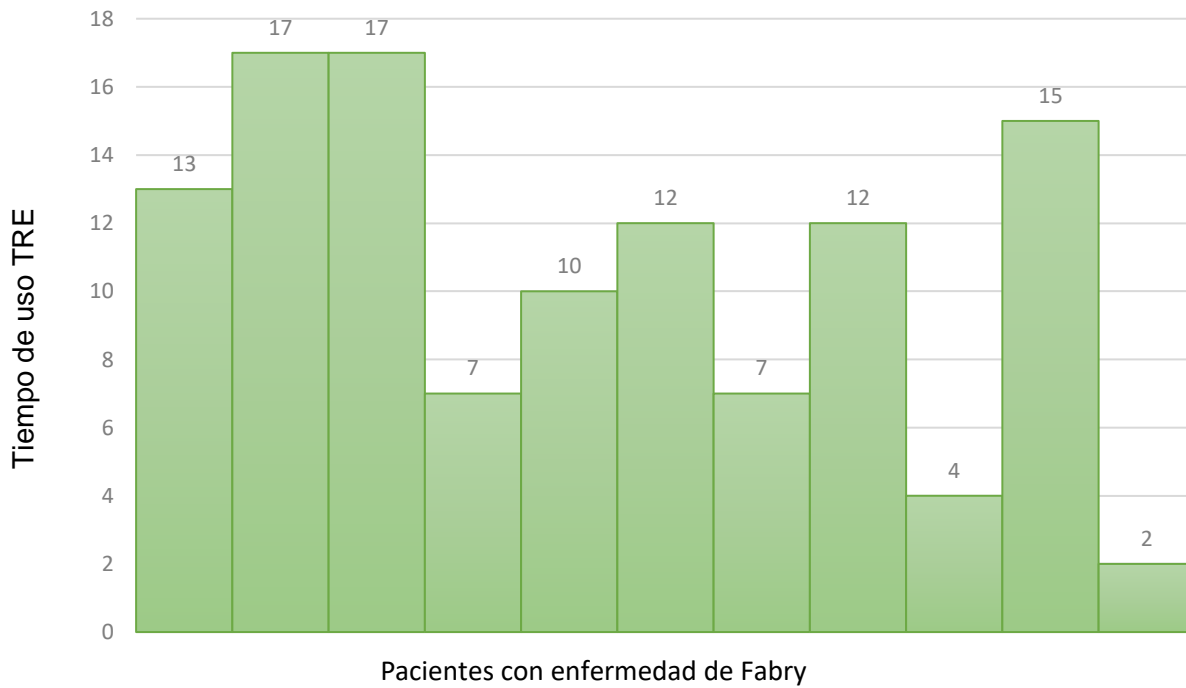


El tiempo de TRE tuvo una media de 10.55 ± 5.05 años, con un mínimo de 2 años y un máximo de 17 años, con intervalo de confianza del 95% de 7.15 a 13.93.

Cuadro 14: Resumen estadístico de tiempo de TRE en pacientes con enfermedad de Fabry

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de TRE	11	2	17	10.55	5.047

Gráfica 14: Histograma de tiempo de TRE en pacientes con enfermedad de Fabry

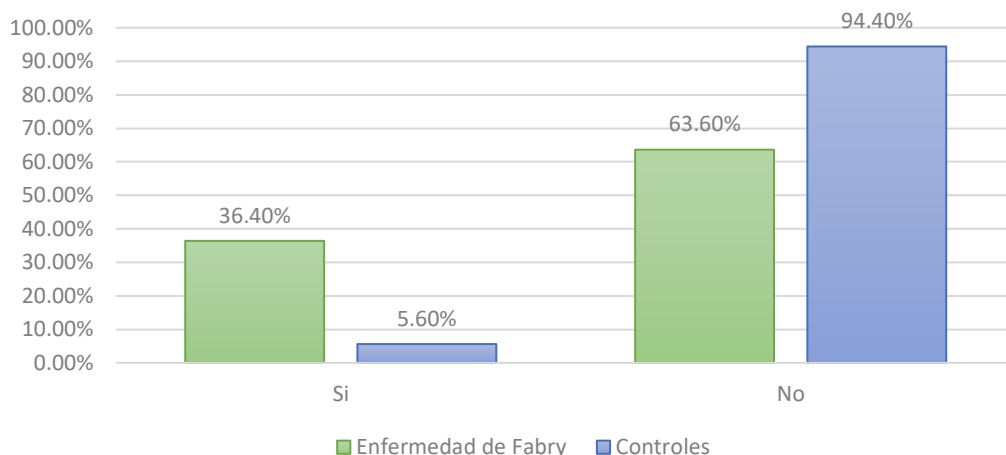


Se determinó que la disfunción renal crónica se presentó más frecuentemente en pacientes con enfermedad de Fabry (36.4% vs 5.6%) con significancia estadística ($p=0.033$).

Cuadro 15: Comparativo de disfunción renal crónica por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Si	4	36.4%	1	5.6%	0.033
No	7	63.6%	17	94.4%	
Total	11	100.0%	18	100.0%	

Gráfica 15: Comparativo de disfunción renal crónica por grupo de estudio

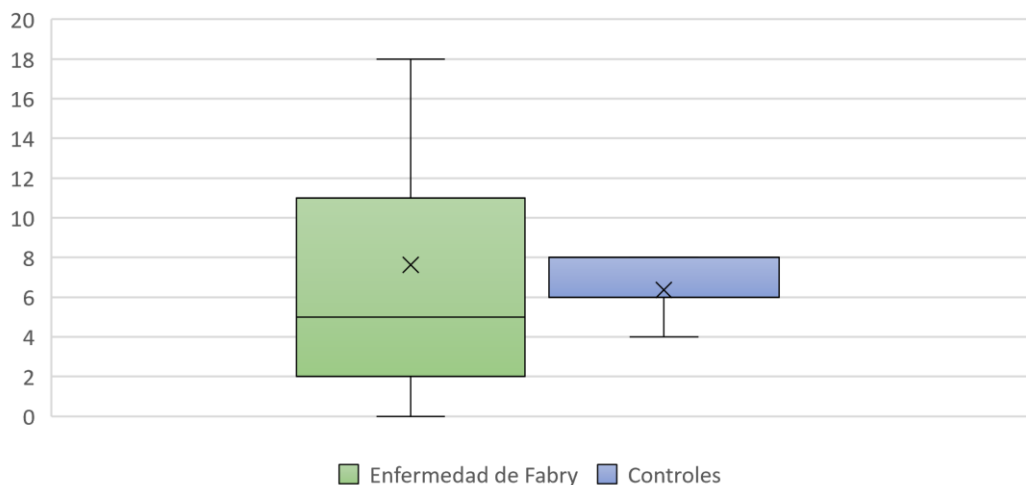


Acerca de los años de injerto funcional se observó tuvieron una media mayor para los pacientes con enfermedad de Fabry (7.64 ± 6.00 vs 6.22 ± 1.52) sin alcanzar significancia estadística ($p=0.345$).

Cuadro 16: Comparativo de años de injerto funcional por grupo de estudio

	Grupo				Valor p
	Enfermedad de Fabry		Controles		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Años de injerto funcional	7.64	6.00	6.22	1.52	0.345

Gráfica 16: Comparativo de años de injerto funcional por grupo de estudio

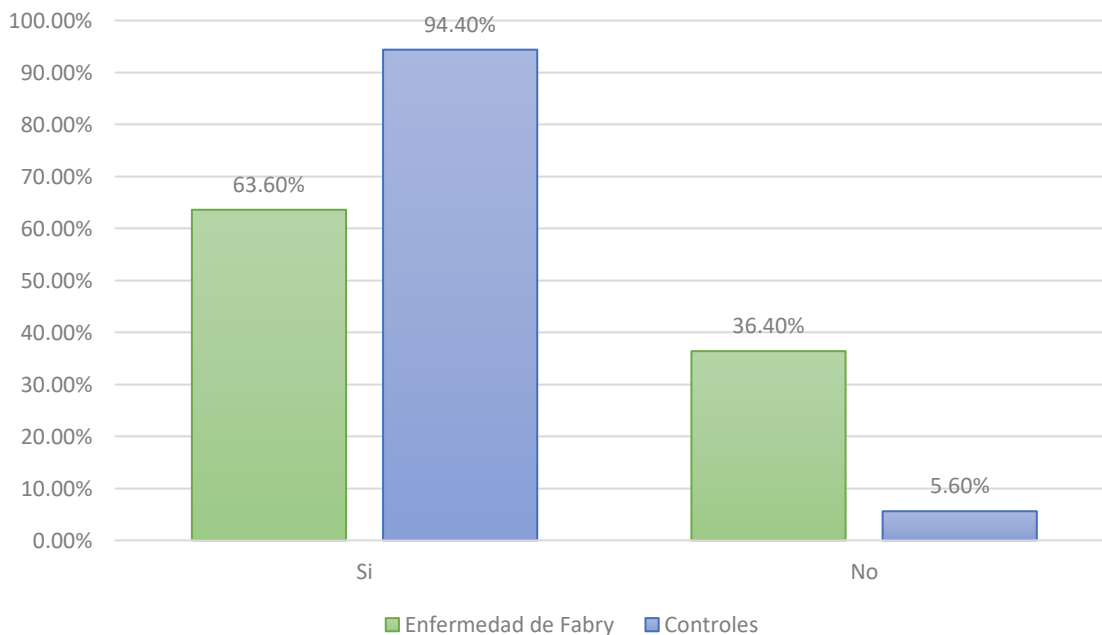


La sobrevida del injerto renal a 5 años fue más frecuente en los controles (94.4% vs 63.6%) alcanzando significancia estadística (p=0.033).

Cuadro 17: Comparativo de la sobrevida del injerto renal a cinco años por grupo de estudio

		Grupo				Valor p
		Enfermedad de Fabry		Controles		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sobrevida del injerto a cinco años	Si	7	63.6%	17	94.4%	0.033
	No	4	36.4%	1	5.6%	
	Total	11	100.0%	18	100.0%	

Gráfica 17: Comparativo de la sobrevida del injerto renal a cinco años por grupo de estudio



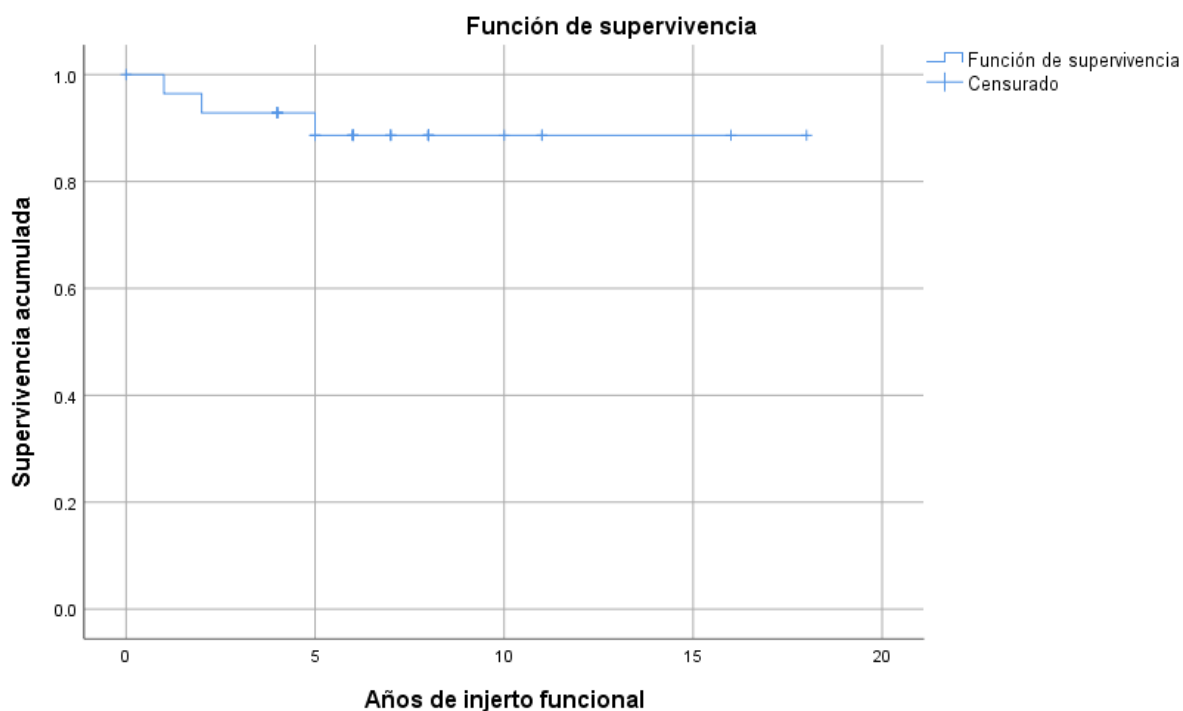
Otro aspecto que se identificó fueron las comorbilidades presentes en ambos grupos, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica en un 69% (20), correspondiendo en el 72.7% (8) en los pacientes con EF y 66.7% (12) en el grupo control, sin observar otra comorbilidad en el grupo de casos, mientras que en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 presentaron dislipidemia mixta en el 38.9% (7), retinopatía diabética en el 11.1% (2) e hipotiroidismo primario en el 5.6% (1).

De acuerdo al análisis de supervivencia de Kaplan-Meier la sobrevida del injerto renal en la población general tuvo una media de 16.27 años con un intervalo de confianza del 95% de 14.42 a 18.11.

Cuadro 18: Análisis de Kaplan-Meier de la sobrevida del injerto renal en la población general

Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
16.273	.942	14.426	18.119

Gráfica 18: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en la población general

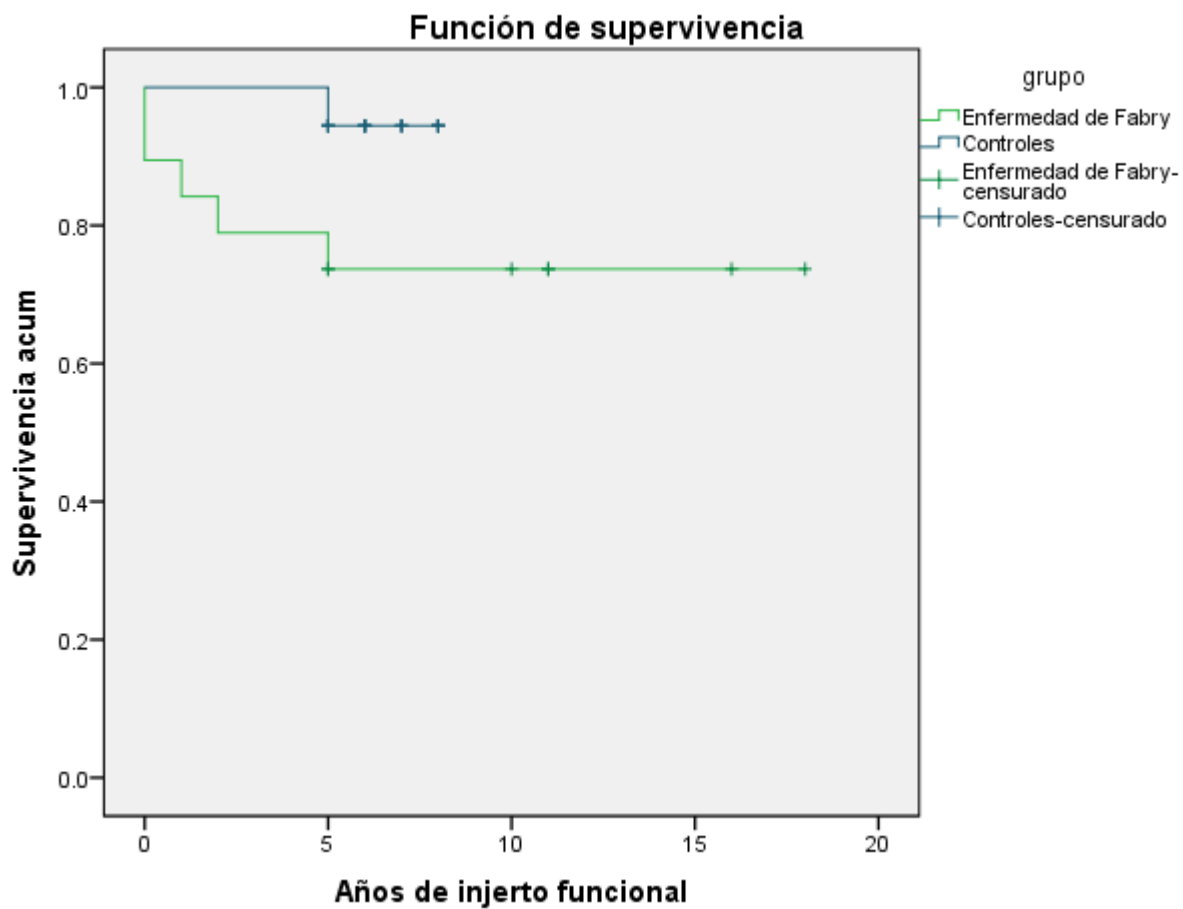


Finalmente se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier por grupo de estudio, en la población de pacientes con enfermedad de Fabry tuvo una media de 13.684 años de sobrevida del injerto renal con un intervalo de confianza del 95% del 10.40 al 16.96. En el caso del grupo de controles con una media de sobrevida del injerto de 7.83 años con un intervalo de confianza del 95% del 7.60 al 8.05. Con cálculo de Log Rank con significancia estadística ($p= 0.021$).

Cuadro 19: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier del injerto renal por grupo de estudio

Grupo	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Enfermedad de Fabry	13.684	1.671	10.409	16.96
Controles	7.833	.115	7.609	8.058

Gráfica 19: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en el grupo de pacientes con enfermedad de Fabry



DISCUSIÓN

La enfermedad de Fabry y la diabetes tipo 2 comparten la lesión podocitaria como el principal mecanismo fisiopatológico del daño renal, la nefropatía de Fabry es resultado del depósito de Gb3 en podocitos, es considerada al igual que la nefropatía diabética como una nefropatía proteinúrica progresiva de origen metabólico, conlleva a daño endotelial, respuesta proapoptótica y profibrótica de podocitos y síntesis progresiva de matriz extracelular^(20,23) que conduce a progresión de enfermedad renal crónica, sobretodo en pacientes sin TRE en los que se estima un deterioro de la función renal de aproximadamente 12.2 ml/min por año².

En México no se cuenta con estudios que comparen sobrevida del injerto renal en pacientes trasplantados por nefropatía de Fabry vs nefropatía diabética, por lo mencionado anteriormente, destaca la importancia del presente estudio de casos y controles en el que se evaluaron 29 pacientes con historia de trasplante renal, 11 casos secundarios a nefropatía de Fabry (37.9%) y el grupo control de 18 pacientes diabéticos tipo 2 (62.1%), con el objetivo principal de comparar la sobrevida de injerto renal, en nuestro estudio se encontró una sobrevida del injerto a 5 años mayor en el grupo de controles (94.4% vs 63.6%) con significancia estadística ($p=0.033$), lo que es discordante con lo descrito por Ersözlü et al en 2018 informando la sobrevida de injerto renal en 17 pacientes de EF a 5 y 10 años es del 92% y 93%, respectivamente³², mientras que Iwamoto H, et al en 2020 reporta una sobrevida de injerto renal en 71 pacientes con diabetes tipo 2 a 5 y 10 años del 93% y 70.7%, respectivamente, concluyeron que los pacientes con nefropatía diabética tenían peores resultados después del TR en comparación con aquellos con nefropatía no diabética en observación a largo plazo³³, por tal motivo se rechaza nuestra hipótesis nula, por destacar mejor sobrevida en el grupo de control vs EF.

Se implementó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para la sobrevida del injerto renal en la población general de nuestro estudio obteniendo una media de 16.27 años (IC 95% de 14.42 a 18.11); análogamente se realizó análisis de Kaplan-Meier de la sobrevida del injerto renal por grupo de estudio, se distinguió que los pacientes con enfermedad de Fabry tuvieron una media de 13.684 años de sobrevida del injerto renal con un intervalo de confianza del 95% del 10.40 al 16.96, hallazgo similar a lo encontrado por Ersözlü et al con una media de sobrevida de 14.6 años (IC 95% 11.1 - 20.2)³², en cambio el grupo de controles presentó una

media de supervivencia del injerto de 7.83 años con un intervalo de confianza del 95% del 7.60 al 8.05.

Nuestro estudio incluyó 24.14% (7) pacientes del género femenino mientras que el 75.86% (22) de pacientes fueron del género masculino, las mujeres predominaron en el grupo de los controles (33.3% vs 9.1%) y los hombres predominaron en el grupo de enfermedad de Fabry (90.9% vs 66.7%) esto debido al tipo de herencia de la enfermedad.

Sobre la edad actual de la población estudiada se presentó una media de 42.27 ± 7.63 años en el grupo de enfermedad de Fabry y una media mayor en el grupo de controles de 57.33 ± 8.22 años de edad, con alta significancia estadística ($p < 0.0001$). Por otro lado, la edad al momento de diagnóstico de la enfermedad tuvo una media de 33.83 ± 7.92 para los controles y de 28.91 ± 7.63 para los pacientes con enfermedad de Fabry, lo que se relaciona a lo informado en el Fabry Registry donde se observó una media de edad al diagnóstico de la NF de 31 años en mujeres y 23 años en hombres¹⁴. Por último, la edad al momento de trasplante renal tuvo una media mayor para los controles (51.28 ± 8.29 vs 32.64 ± 5.41) mostrando una alta significancia estadística ($p < 0.0001$), destacando de igual forma que el grupo con EF requirió de trasplante renal a menor edad que aquellos con diabetes tipo 2, a diferencia con lo descrito por Lenders et al. señalando una edad media en el momento del trasplante de 44 ± 12 años³⁴. Adicionalmente se determinó el tiempo en años entre el diagnóstico de la enfermedad y el trasplante renal con una media mayor en el grupo de controles (17.44 ± 6.20 vs 6.27 ± 3.16) con significancia estadística ($p = 0.000$).

Respecto a la modalidad de TSFR previa al TR, la hemodiálisis representó la modalidad superior en los pacientes del grupo de enfermedad de Fabry (54.5% vs 22.2%), seguida la FAVI (9.1%) y la diálisis peritoneal (9.1%). Solamente la diálisis peritoneal mostró diferencias significativas con los controles, al ser aplicada al 9.1% de pacientes con Enfermedad de Fabry y al 55.6% de controles ($p = 0.012$). Este hallazgo es similar a lo reportado por Thadhani et al. quienes describieron que en los pacientes con enfermedad de Fabry, la TSFR fue hemodiálisis en 64%, diálisis peritoneal ambulatoria continua en 22% y diálisis peritoneal cíclica continua en 12%³⁵. El tiempo de TSFR fue mayor para los pacientes con enfermedad de Fabry mostrando una media de 130 meses contra 20 meses para los controles ($p < 0.0001$). No obstante, no tuvieron TSFR previa hasta el 27.3% del grupo de EF y el 22.2% de los controles.

A propósito del tipo de donante, se observó que el injerto proveniente de cadáver fue más frecuente en el grupo de enfermedad de Fabry ($p=0.001$). Lo que es concordante al reporte de Ersözlü et al. en su serie de 17 pacientes con enfermedad de Fabry, el 64.7% recibió riñón de donante cadavérico³².

Otro hallazgo del presente estudio, fueron las complicaciones del injerto, en las que el rechazo (3 casos de 11 injertos), fue el más frecuente en el grupo de enfermedad de Fabry (27.3% vs 0.0%, $p=0.019$) comparado con el control y donde no hubo rechazos, y el resto de las complicaciones en ambos grupos fueron mínimas (1 trombosis y 1 infección) sin significancia. Este porcentaje de rechazo es similar a lo descrito por González et al quien reportó que las tasas estimadas agrupadas de falla del injerto por todas las causas, falla del injerto antes de la muerte y rechazo del aloinjerto fueron del 32.5 % (IC 95 %: 23.9 %–42.5 %), 14.5 % (IC 95 %: 8.4 %–23.7 %), y 20.2 % (IC 95 %: 15.4 %–25.9 %), respectivamente³⁶. De manera similar Suárez et al describió que con el advenimiento de la TRE mejoraron la incidencia de falla del injerto por todas las causas (28.1%), falla de injerto previo a la muerte (11.7%) mientras que la incidencia de rechazo del aloinjerto no mostró cambios (20.2%)³¹. Este efecto parece explicarse por el hecho que, en pacientes después de un trasplante de riñón, parece haber un papel protector de los medicamentos inmunosupresores sobre la aparición de anticuerpos contra la terapia de reemplazo enzimático³⁷. La literatura reporta que la pérdida del aloinjerto en receptores de trasplante renal con enfermedad de Fabry se atribuye mayormente a eventos trombóticos, infección y rechazo crónico, pero no a la recurrencia renal (en injerto) de la enfermedad metabólica sistémica³⁸.

Si bien existe poca evidencia acerca del efecto de la TRE en receptores de trasplante renal por NF, dos grandes series han señalado la eficacia de la misma para enlentecer la disminución del aclaramiento de creatinina al igual que la progresión de la proteinuria en comparación con los pacientes sin tratamiento, considerándose ambas terapias seguras y con adecuada tolerancia en pacientes con TR sin observar diferencias en la farmacocinético o pérdida enzimática³⁰. En nuestro grupo de casos se documentó que la totalidad de pacientes (11) se encontraba con TRE, siendo la más frecuente el tipo alfa algasidasa representando el 54.5% (6), con una media de tiempo de uso de 10.55 ± 5.05 años, con un mínimo de 2 años y un máximo de 17 años (IC 95% 7.15 a 13.93).

El nivel de creatinina actual tuvo una media mayor para los pacientes con enfermedad de Fabry (3.92 ± 3.96 vs 1.39 ± 0.76 , $p=0.013$), mientras que la TFG estimada por CKD-EPI no mostró diferencias significativas con los controles ($p=0.313$). Sin embargo, el grupo de casos presentó una mayor proporción de disfunción renal crónica 36.4% vs 9.4% ($p=0.033$), con una media de años de injerto funcional mayor para los pacientes con enfermedad de Fabry (7.64 ± 6.00 vs 6.22 ± 1.52) sin alcanzar significancia estadística ($p=0.345$).

En lo referente a la terapia inmunosupresora el fármaco más frecuentemente empleado fue la prednisona en el 100% de los controles vs 54.5% ($p=0.002$), el resto de inmunosupresores no mostró diferencias significativas entre grupos; le siguen en frecuencia el ácido micofenólico y el tacrolimus en el grupo control con 77.8% y 72.2%, respectivamente mientras que en los pacientes con EF ambos representando el 45.5%. Se ha descrito que la inmunosupresión de triple terapia convencional en pacientes con trasplante renal consta de un inhibidor de la calcineurina (p. ej., tacrolimus o ciclosporina que reducen la activación temprana de las células T), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetilo o azatioprina, que restringen la expansión de los linfocitos) y corticosteroides. La inducción con un bloqueador de la interleucina 2 (que reduce de manera segura el rechazo y mejora la supervivencia del injerto), o la globulina antitimocito (para receptores con mayor riesgo inmunológico, pero que causan más infecciones por citomegalovirus y nosocomiales) es común. El tacrolimus muestra una mayor potencia, una ventana terapéutica más amplia, una vasoconstricción más débil y una fibrogénesis intersticial reducida en comparación con la ciclosporina³⁹.

De igual forma se identificaron las comorbilidades presentes en los grupos de estudio, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica en un 69% (20), correspondiendo en el 72.7% (8) en los pacientes con EF y 66.7% (12) en el grupo control, sin observar otra comorbilidad en el grupo de casos, mientras que en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 presentaron dislipidemia mixta en el 38.9% (7) ($p=0.018$) y otras no significativas (2 con retinopatía diabética y 1 con hipotiroidismo primario).

Entre las limitaciones de nuestro estudio considerar que se contó con un número pequeño de muestra, al ser la EF una enfermedad rara se abordó por medio del diseño de casos y controles considerando inicialmente una relación 1:2, sin embargo, es importante resaltar que sólo se contó con 18 pacientes en el grupo de controles, lo que pudo influir en la representación de nuestros resultados. Otro elemento a resaltar es que algunos pacientes perdieron seguridad

social de forma temporal por lo que la falta de terapia inmunosupresora o en otros casos el desabasto de TRE en el Instituto Mexicano del Seguro Social, podrían ser factores determinantes en el desenlace de los injertos en estos pacientes.

CONCLUSIONES

- La supervivencia del injerto renal a 5 años es del 94.4% en pacientes con nefropatía diabética en comparación con el 63.6% en pacientes con nefropatía de Fabry.
- Existe mayor rechazo de injerto renal en los pacientes con enfermedad de Fabry que en los pacientes diabéticos tipo 2.
- Este hallazgo puede sentar las bases de futuras investigaciones que exploren el impacto en la calidad de vida de los pacientes postrasplante renal por enfermedad de Fabry y diabéticos tipo 2, así como diversos análisis que examinan la supervivencia del injerto renal del paciente post-trasplantado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, Comai G, Corradetti V, Ravaioli M, et al. Kidney transplant in Fabry disease: a revision of the literature. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:284.
2. Silva CAB, Moura-Neto JA, Dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC. Renal manifestations of Fabry disease: a narrative review. *Can J Kidney Health Dis* 2021;8:2054358120985627.
3. Germán DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
4. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017;19:430-8.
5. Gutiérrez-Amavizca BE, Figueroa LE. Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry. *Med Int Mex* 2012;28:177-81.
6. Klingelhöfer D, Braun M, Seeger-Zybok RK, Quarcoo D, Brüggmann D, Groneberg DA. Global research on Fabry's disease: demands for a rare disease. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1163.
7. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1631-41.
8. Germain DP. A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant. *Contrib Nephrol* 2001;136:234-40.
9. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005;353(1-2):201-3.
10. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44-54.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención. México: IMSS; 16/03/2017. Disponible en: URL: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/165GER.pdf>

12. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol* 2020;52:2113-22.
13. Jaurrette SPA, Cabrera G. Evaluación pre trasplante renal en el paciente con Enfermedad de Fabry. *Diál traspl* 2016;37(2):9–17.
14. Herrero Calvo J. Nefrología al día. Nefropatía de la Enfermedad de Fabry. Disponible en: URL: <https://www.nefrologiaaldia.org/268>
15. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J. Med. Genet* 2009;46:548–552.
16. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122-38.
17. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-27.
18. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042-9.
19. Rozenfeld PA, de Los Angeles Bolla M, Quieto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: the pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab* 2020;129:132-41.
20. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review—how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol* 2014;15:72.
21. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel, Costales-Collaguazo C, Politei J, Stern A, et al. Increased urinary CD80 excretion and podocyturia in Fabry disease. *J Transl Med* 2016; 14:289.
22. Madsen CV, Granqvist H, Petersen JH, Rasmussen ÅK, Lund AM, Oturai P, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1525-33.
23. Torra R, Ortíz A. Fabry disease: the many faces of a single disorder. *Clin Kidney J* 2012;5:379-82.

24. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ihalmo P, Lassila M, Holthofer H, Mezzano S, et al. The MIF receptor CD74 in diabetic podocyte injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:353-62.
25. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015;52:860-6.
26. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-11.
27. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M; FOS Investigators. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60-9.
28. Malte Lenders, Eva Brand. Precision medicine in Fabry disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021;36(2):14–23.
29. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c43-8.
30. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breunig F, Oliveira JP, Ruggenti P, et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010;5(2):379–85
31. Suarez MLG, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Medaura J, Vaitla P, Mao MA, et al. Outcomes of kidney transplantation in Fabry disease: a meta-analysis. *Diseases* 2020;9:2.
32. Ersözlü S, Desnick RJ, Huynh-Do U, Canaan-Kühl S, Barbey F, Genitsch V, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in Fabry Disease. *Transplantation* 2018;102:1924-33.
33. Iwamoto H, Okihara M, Akashi I, et al. An evaluation of kidney transplant with diabetic nephropathy. *Transplantation* 2020; 104(S3):S389–S389
34. Lenders M, Oder D, Nowak A, et al. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *Journal of Internal Medicine*, 2017; 282:241–253
35. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney International* 2002; 61:249–255

36. Gonzalez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease: A Meta-Analysis. *Diseases* 2021; 9(2)
37. Suarez MLG, Thongprayoon C, Hansrivijit P, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease: A Meta-Analysis. *Diseases* 2021; 9(2)
38. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Chronic Renal Failure, Dialysis, and Renal Transplantation in Anderson-Fabry Disease. *Semin Nephrol* 2004; 24:532-536
39. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011; 378:1428–1437



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“COMPARACIÓN DE LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DE FABRY VS NEFROPATÍA DIABÉTICA”

PACIENTE DEL GRUPO EF				
Nombre		Edad actual		
NSS		Sexo		
Edad de diagnóstico de enfermedad de Fabry		Comorbilidades:		
Edad al momento del trasplante renal				
TRE previo a trasplante	Sí () No ()	Tipo	Tiempo	
Terapia sustitutiva de función renal previa	Sí () No ()	Tipo	Diálisis peritoneal ()	Hemodiálisis()
		Tiempo		
Tipo de donante injerto renal	Donador cadavérico ()		Donador vivo ()	
Complicaciones del injerto renal				
Creatinina actual				
Depuración de creatinina más reciente				
Tipo de terapia inmunosupresora				
Años de injerto funcional				
Proteinuria en 24 h				
PACIENTE 1 DEL GRUPO CONTROL DE DIABETES TIPO 2				
Nombre		Edad actual		
NSS		Sexo		
Edad de diagnóstico de Diabetes tipo 2		Comorbilidades:		
Edad al momento del trasplante renal				
Terapia sustitutiva de función renal previa	Sí () No ()	Tipo	Diálisis peritoneal()	Hemodiálisis()
		Tiempo		
Tipo de donante de injerto renal	Donador cadavérico ()		Donador vivo ()	
Complicaciones del injerto renal				
Creatinina actual				
Depuración de creatinina más reciente				
Tipo de terapia inmunosupresora				
Años de injerto funcional				
Proteinuria en 24 h				
PACIENTE 2 DEL GRUPO CONTROL DE DIABETES TIPO 2				
Nombre		Edad actual		
NSS		Sexo		
Edad de diagnóstico de Diabetes tipo 2		Comorbilidades:		
Edad al momento del trasplante renal				
Terapia sustitutiva de función renal previa	Sí () No ()	Tipo	Diálisis peritoneal ()	Hemodiálisis()
		Tiempo		
Tipo de donante de injerto renal	Donador cadavérico ()		Donador vivo ()	
Complicaciones del injerto renal				
Creatinina actual				
Depuración de creatinina más reciente				
Tipo de terapia inmunosupresora				
Años de injerto funcional				
Proteinuria en 24 h				

Comparar la sobrevida del injerto renal en pacientes con nefropatía de Fabry vs nefropatía diabética

