

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD DE FABRY EN
PACIENTES EN LISTA DE TRASPLANTE Y POST-
TRASPLANTE RENAL EN FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
BOGOTÁ**

AUTORES:

Daniel Humberto Ducuara Rodríguez

Isabel Cristina Saravia Bermeo

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento en Clínicas Médicas

Especialización en Nefrología-Medicina Interna

Bogotá, 15 de Julio de 2015

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Fundación Cardioinfantil. Instituto de Cardiología

Investigación de Postgrado

Daniel Humberto Ducuara Rodríguez* (Investigador principal)

Isabel C. Saravia Bermeo** (Investigadora principal)

ASESOR TEMATICO

Dra. Alejandra Molano, Nefróloga; RTS FCI

Dr. Benjamín Wancjer, Nefrólogo; RTS FCI

Dr. Carlos Andrés Benavides; Cirugía de Trasplante; RTS FCI

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Oscar Mauricio Pérez F., Especialista en Medicina Interna y Epidemiología.

FCI

*Médico Residente Nefrología. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil. Instituto de
Cardiología, Bogotá, DC. Médico Especialista en Medicina Interna

*Médico Residente en Medicina Interna. Fundación Cardioinfantil. Instituto de Cardiología, Bogotá, DC

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos:

A todo el personal del servicio de Trasplante Renal y Nefrología de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, que contribuyeron en gran medida en la finalización de esta investigación.

Al Doctor Oscar Pérez por su interés y su valioso apoyo para la orientación y realización de este trabajo

Guía de Contenido	Página
Resumen	7
Introducción	9
Pregunta De Investigación	10
Justificación Científica	11
Marco Teórico	13
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	18
Metodología	19
Tipo y diseño general del Estudio	19
Población a Estudio	20
Tamaño de la Muestra	
Procedimiento para la recolección de la información	21
Variables	23
Control de sesgos y errores	24
Plan de análisis	25
Aspectos Éticos	26
Cronograma	27
Presupuesto	28
Resultados	29
Discusión	31
Conclusiones	33
Recomendaciones	34
Referencias Bibliográficas	35
Anexos	39
Consentimiento Informado	39
Carta Aprobación Comité De Ética	41

LISTA DE TABLAS

Tabla No. 1: Población a Estudio

Tabla No. 2: Características clínicas de los pacientes incluidos

Tabla No. 3: Prevalencia de la enfermedad de Fabry

Tabla No. 4: Pacientes positivos para tamizaje

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Fabry (EF), es una enfermedad multisistémica de almacenamiento lisosomal ligada al cromosoma X que afecta principalmente a hombres, pero también puede causar significativa morbilidad en las mujeres heterocigotas (1–5). La deficiencia de la enzima α -galactosidaseA (α -Gal A,) provoca acumulación de glicosfingolípidos que afectan diferentes tipos celulares entre ellos el endotelio vascular en vasos de pequeño calibre, células epiteliales y Músculo liso en el sistema cardiovascular (cardiomiocitos), sistema nervioso y células epiteliales tubulares del riñón (6,7). Complicaciones como la falla renal es la causa de muerte más frecuente en la EF (7,8). La incidencia se ha calculado en 1 de cada 117.000 nacidos vivos. (9).

Objetivos: Determinar la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en pacientes con Insuficiencia renal terminal que se encuentren en lista de trasplante y Post-trasplante Renal en Fundación Cardioinfantil Bogotá.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional en donde se evaluó la prevalencia de la EF en todos los sujetos mayores de 18 años que se encuentren en lista de trasplante y post-trasplante renal.

Resultados: La prevalencia de Enfermedad de Fabry en 98 pacientes con enfermedad renal crónica fue de 7.1% para la muestra general y 12.9% para la muestra con etiología idiopática

Conclusiones: La Enfermedad de Fabry es una importante casusa de Enfermedad Renal Crónica Terminal principalmente en el grupo de etiología idiopática.

Palabras Clave: Enfermedad de Fabry (FA)

Introduction: Fabry disease (EF) is a multisystemic lysosomal storage disease linked to the X chromosome which mainly affects men, but can also cause significant morbidity in heterozygous females (1-5). The deficiency of α -galactosidaseA Enzima (α -Gal A) causes accumulation of glycosphingolipids that affect various cell types including vascular endothelium in small vessels, epithelial cells and smooth muscle in the cardiovascular system (cardiomyocytes), nervous system and kidney tubular epithelial cells (6,7). Complications

such as kidney failure is the most common cause of the EF (7.8) death. The incidence is estimated at 1 in 117,000 live births. (9).

Objective: To determine the prevalence of Fabry disease in patients with end-stage renal failure who are on the transplant list and after renal transplantation in Bogota Cardioinfantil Foundation.

Materials and Methods: An observational study in which the prevalence of FD in all subjects older than 18 who are on the transplant list and post-renal transplant was performed was evaluated.

Results: According to this population screening in all 98 patients was 7.1% positive subjects

Conclusions: Fabry disease is an important casus Terminal Chronic Renal Disease mainly in the group of idiopathic etiology.

Keywords: Fabry disease (FD)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Fabry, es una enfermedad multisistémica de almacenamiento lisosomal ligada al cromosoma X que afecta principalmente a hombres, pero también puede causar significativa morbilidad en las mujeres heterocigotas. (1–5)

La deficiencia de la enzima α -galactosidaseA (α -Gal A,) provoca acumulación de dos glicoesfingolípidos neutros: globotriaosilceramida (GL-3) y digalactosylceramide con la consiguiente acumulación de glicolípidos en tejidos y fluidos corporales. Estas alteraciones iniciales llevan a procesos metabólicos celulares que conducen a muerte celular y como consecuencia disfunción progresiva de órganos vitales. (3,9–13). La acumulación de GL-3 afecta diferentes tipos celulares entre ellos el endotelio vascular en vasos de pequeño calibre, células epiteliales y de musculo liso en el sistema cardiovascular (cardiomiocitos), sistema nervioso y células epiteliales tubulares del riñón (6,7). Clínicamente se caracteriza por acroparestesias, alteraciones gastrointestinales, lesiones características de la piel (angioqueratomas), daño renal progresivo, cardiomiopatía hipertrófica y accidentes cerebrovasculares (5,14–29). La incidencia de la enfermedad se ha calculado en 1 de cada 117.000 nacidos vivos(9). Generalmente las complicaciones renales anuncian la etapa terminal de la enfermedad, la azoemia ocurre entre la tercera y quinta década de la vida, siendo la falla renal la causa de muerte más frecuente en la Enfermedad de Fabry. (7,8)

Nuestro estudio tiene el objetivo de buscar la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en un grupo poblacional importante, en pacientes en lista de trasplante y post-trasplante renal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en pacientes con Enfermedad Renal Terminal que se encuentran en lista de espera o en post-trasplante renal en Unidad de Trasplante Renal en la Fundación Cardioinfantil Bogotá?

JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad de Fabry es considerada una enfermedad rara. En Colombia las enfermedades raras se encuentran dentro del grupo de enfermedades huérfanas definidas por la ley 1392 de 2010 como aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 2.000 personas (esta prevalencia fue modificada según la ley 1438 de 2011, a 1 por cada 5.000 personas); y que comprenden, las enfermedades raras, las ultrahuérfanas y las olvidadas.

La Enfermedad de Fabry no constituye una causa a descartar de insuficiencia renal crónica terminal dentro de la comunidad nefrológica, por considerarla como una enfermedad extremadamente rara. Sin embargo se reportó una prevalencia del 1.2% de pacientes con EF en una muestra de 514 hombres que se encontraban en el programa de hemodiálisis (30). Con estos datos se estima que la prevalencia en Colombia podría ser de aproximadamente 200 pacientes masculinos en diálisis con Enfermedad de Fabry, que no tienen diagnóstico o tienen un diagnóstico erróneo.

Con la disponibilidad de la terapia de reemplazo enzimático, eficaz en la disminución de signos y síntomas que impactan la calidad de vida y la supervivencia en enfermedad de Fabry, el diagnóstico puede considerarse como prioritario dentro del marco legal y ético. Es éticamente apropiado preguntar qué se puede hacer por estas personas y considerar intervenciones que aunque sean costosas ofrezcan una oportunidad real de salvar vidas y mantener o restaurar la capacidad para funcionar en sociedad (31). En este sentido el impacto del diagnóstico de Enfermedad de Fabry se extiende también a las familias de los pacientes al considerar la regla del rescate que describe e impulso moral para salvar vidas identificables en peligro inmediato (32), como serían en este caso los otros miembros de la familia que se encuentren afectados y que aún no hayan sido diagnosticados.

Con base en estas consideraciones el presente estudio determino la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal terminal que se encuentren en lista de espera y post-trasplante renal. En los pacientes que se detecto la enfermedad se dejo a criterio del médico tratante la decisión de iniciar terapia enzimática para prevenir o tratar las

complicaciones cardiacas o neurológicas. De igual manera, se informo al paciente y medico, la posibilidad de hacer tamizaje dentro del grupo familiar del afectado con el ánimo de hacer diagnóstico temprano, evitando así complicaciones derivadas de la falta de tratamiento oportuno y que por ende mejoren la sobrevida de los pacientes a cinco años.

MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Fabry, es una enfermedad multisistémica de almacenamiento lisosomal ligada al cromosoma X que afecta principalmente a hombres, pero también puede causar significativa morbilidad en las mujeres heterocigotas (1–5).

La deficiencia de la enzima α -galactosidaseA (α -Gal A,) provoca acumulación de dos glicosfingolípidos neutros: globotriaosilceramida (GL-3) y digalactosylceramide con la consiguiente acumulación de glicolípidos en tejidos y fluidos corporales. Estas alteraciones iniciales llevan a procesos metabólicos celulares que conducen a muerte celular y como consecuencia disfunción progresiva de órganos vitales (3,9–13). La acumulación de GL-3 afecta diferentes tipos celulares entre ellos el endotelio vascular en vasos de pequeño calibre, células epiteliales y de musculo liso en el sistema cardiovascular (cardiomiocitos), sistema nervioso y células epiteliales tubulares del riñón (6,7). A nivel renal, la acumulación de Gb3 conlleva a cambios celulares e histológicos. Se ha encontrado que promueve la proliferación de la célula vascular e incrementa el estrés oxidativo. Un modelo podocitario humano evidencio que la acumulación de Gb3 fue acompañada de un incremento en los autofagosomas, sugiriendo que la autofagia desregulada está involucrada en la patogénesis de EF (33).

Un amplio rango de hallazgos histopatológicos son encontrados en la enfermedad de Fabry debido a que todos los tipos celulares dentro del riñón pueden ser afectados. Sin embargo los cambios de la microscopia de luz muchas veces son de difícil reconocimiento, por lo cual es necesario coloraciones especiales como el azul de tolúeno y la microscopia electrónica (ME) para evidenciarlos. La vacuolización de los podocitos y de células epiteliales es característica de la Enfermedad de Fabry, aunque también se ha observado expansión mesangial y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Adicionalmente en la ME se observa la acumulación de Gb3 en podocitos y células tubulares. Lo importante de este recurso diagnóstico, es que algunos autores sugieren que la evidencia de acúmulos de Gb3 en la biopsia es indicación para inicio de terapia de remplazo enzimático (TRE) (33).

Clínicamente se caracteriza por acroparestesias, alteraciones gastrointestinales, lesiones características de la piel (angioqueratomas), daño renal progresivo, cardiomiopatía hipertrófica y accidentes cerebrovasculares(5,14–29). La incidencia de la enfermedad se ha calculado en 1 de cada 117.000 nacidos vivos. (9)

El 70% de las mujeres portadoras experimentan síntomas de la enfermedad, inclusive eventualmente desarrollan las mismas complicaciones que los hombres afectados. La mayoría de los pacientes hombres con enfermedad de Fabry tienen una corta esperanza de vida, falleciendo alrededor de la cuarta o quinta década de la vida. (24,25,30,34,35)

Las lesiones renales resultan de la acumulación glicosfingolípidos nivel glomerular y tubular, manifestándose las por proteinuria, hematuria, lipiduria y alteraciones de la función tubular (7,8). La mayoría de los pacientes con EF desarrollan alteraciones renales como proteinuria al final de la adolescencia, que más tarde progresa a insuficiencia renal crónica requiriendo diálisis y/o trasplante en el 30% de los casos. (8)

La Enfermedad de Fabry no constituye una causa a descartar de insuficiencia renal crónica terminal dentro de la comunidad nefrológica, por considerarla como una enfermedad extremadamente rara. Sin embargo se reportó una prevalencia del 1.2% de pacientes con EF en una muestra de 514 hombres que se encontraban en el programa de hemodiálisis (30). Con estos datos se estima que la prevalencia en Colombia podría ser de aproximadamente 200 pacientes masculinos en diálisis con Enfermedad de Fabry, que no tienen diagnóstico o tienen un diagnóstico erróneo (36).

Generalmente las complicaciones renales anuncian la etapa terminal de la enfermedad, la azoemia ocurre entre la tercera y quinta década de la vida, siendo la falla renal la causa de muerte más frecuente en la Enfermedad de Fabry (7,8).

Se reportaron la coexistencia de Enfermedad de Fabry y DM en dos pacientes que se encontraban en diálisis y cuyo diagnóstico había sido Nefropatía Diabética (prevalencia del 0,24%) (37). Así mismo, ya se han publicado coexistencias con otras enfermedades más comunes que muchas veces confunden el diagnóstico real de la insuficiencia renal. (37,38)

Según la organización europea para las enfermedades raras (EURORDIS) (39), la primera batalla a la que se enfrentan los pacientes y sus familias es la de obtener un diagnóstico. El diagnóstico preciso normalmente se hace tarde, cuando el paciente ya ha sido tratado durante meses o incluso años de otra enfermedad más común. El registro Fabry Outcome Survey (FOS) ha mostrado un exagerado periodo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Es así como en los hombres esta brecha promedia 14 años y en las mujeres 19 años (33). Con frecuencia, solo se reconocen y tratan algunos de los síntomas. Se describe un caso cuyos primeros síntomas de carácter neurológico condujeron al diagnóstico de Enfermedad de Moyamoya; 21 años después debido a la aparición de proteinuria y los elevados niveles de creatinina se logró el diagnóstico correcto de enfermedad de Fabry (34). Los autores concluyeron que sin los signos y síntomas típicos como el dolor neuropático y el angioqueratoma la enfermedad de Fabry puede confundirse, por lo que aconsejaron incluirla en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad neurológica. (34)

Con respecto a la enfermedad renal crónica en las guías de práctica clínica de la *National Kidney Foundation* (40), se recomienda el estudio de la función renal y de la neuropatía por separado en pacientes con riesgos adicionales de neuropatía como la diabetes y la amilodiosis. Así mismo se recomienda descartar otras enfermedades que también afectan el sistema nervioso central (SNC) como el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nodosa, la falla hepática y los desórdenes congénitos que afectan tanto el riñón como el SNC, entre los que se encuentra la enfermedad de Fabry (National Kidney Foundation 2002) (40). La European Renal Best Practice (ERBP) recomienda hacer prueba de tamizaje de EF a pacientes masculinos con ERC de origen no claro menores de 50 años o mujeres de cualquier edad con ERC inexplicable asociado síntomas de EF (38).

De acuerdo con EURORDIS (39), las consecuencias del retraso del diagnóstico son trágicas: otros niños nacidos con la misma enfermedad dentro de la misma familia; ayuda inadecuada a los miembros de la familia; empeoramiento clínico de los pacientes en términos de condición intelectual, psicológica y física, que conducen incluso a la muerte y; la pérdida de confianza en el sistema sanitario (EURORDIS 2005). (39)

La falta de conocimiento de las patologías raras pone a menudo en riesgo la vida de los pacientes y da como resultado una enorme pérdida: retrasos inútiles, consultas médicas múltiples y prescripciones de medicamentos y tratamientos que son inadecuados o incluso perjudiciales (EURORDIS 2005).(39)

La terapia de reemplazo enzimático con la infusión de la enzima α -galactosidasa A, disminuye consistentemente los depósitos de Gl3 en el plasma y disminuye las inclusiones lisosomales de las células endoteliales vasculares así como de los podocitos a nivel renal. (1,10). Dos productos de TRE están disponibles para tratar la EF: Agalsidase alfa (Replagal) y Agalsidase beta (Fabrazyme). Las guías UK indican que no hay ensayos que especifiquen el tiempo apropiado o el grupo de pacientes que se beneficia de TRE. Sin embargo consideran que al ser una enfermedad crónica y progresiva, se beneficia del tratamiento para prevenir esta progresión o estabilizar la enfermedad. Es así como recomiendan iniciar TRE en pacientes con compromiso renal, definido como TFG <80cc/min y proteinuria > 300mg/día o si la biopsia renal muestra depósitos de Gb3. Esta terapia ha demostrado estabilización de la función renal y reducción del dolor neuropático. No es claro el beneficio a nivel cardíaco en cuanto a prevención de muerte súbita o reversión de HVI (hipertrofia ventricular izquierda), pero en todos los contextos el beneficio es más marcado en los estadios tempranos de la enfermedad(33).

La ley 1392 de 2010 contempla que el Gobierno Nacional implementará las acciones necesarias para la atención en salud de los enfermos que padecen enfermedades huérfanas, con el fin de mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes, (en la Enfermedad de Fabry se ha descrito que la calidad de vida de los pacientes es extremadamente inferior con respecto a la población general) (41), en condiciones de disponibilidad, equilibrio financiero, accesibilidad, aceptabilidad y estándares de calidad, en las fases de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación e inclusión social.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la prevalencia de la enfermedad de Fabry en pacientes con Insuficiencia renal terminal que se encuentren en lista de trasplante y Post-trasplante Renal en Fundación Cardioinfantil Bogotá

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de edad y género de los pacientes que sean diagnosticados con Enfermedad de Fabry.
- Describir las características de tiempo en terapia de reemplazo renal y causa aparente de la enfermedad renal crónica en los pacientes que sean diagnosticados con enfermedad de Fabry.
- Establecer la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en pacientes con Enfermedad Renal Terminal y según resultados remisión a los servicios de consejería genética.
- Describir la actividad de la α -galactosidasa en los pacientes tamizados en lista de trasplante y post-trasplante renal para determinar la prevalencia de la enfermedad

METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio Observacional y Descriptivo (Corte transversal)

Se realizó un estudio observacional y descriptivo (corte transversal) en conjunto con el grupo de Trasplante Renal de la Fundación Cardioinfantil Bogotá, para evaluar la prevalencia de Enfermedad de Fabry en todos los sujetos mayores de 18 años que se encuentren en lista de trasplante y post-trasplante renal.

Después de la obtención del consentimiento informado se tomaron muestras de sangre venosa para medir la actividad de la enzima alfa galactosidasa por la técnica de papel de filtro, descrita por Chamoles et al en el año 2001 (42). En aquellos pacientes cuyo resultado se encuentre por debajo de 1 picomol/hora/disco de 1.2mm se confirmará el diagnóstico midiendo la actividad de la enzima alfa galactosidasa en leucocitos, los valores por debajo de 20 nanomoles/mg de proteína/hora confirman el diagnóstico de Enfermedad de Fabry. Estas pruebas se realizaron en la División de genética y genómica del departamento de laboratorio médico del Boston Children's hospital. Los datos demográficos y de enfermedad renal terminal se obtuvieron mediante entrevista directa al paciente por parte del personal entrenado para la realización del estudio.

Los resultados de las pruebas se enviaron al director médico del Grupo de Nefrología de la Fundación Cardioinfantil Bogotá, quien se encargó de informarlos. Los pacientes con resultado positivos fueron remitidos a consejería genética de sus respectivas entidades prestadoras de servicios de salud; además se llevó una estadística de los resultados para posterior evaluación. Este estudio tuvo una duración de 8 meses. Iniciados el 01 de Octubre de 2014 y culminado el 15 de junio de 2015.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Los sujetos de este estudio fueron todos los pacientes mayores de 18 años que se encontraban en lista de trasplante y post-trasplante renal de la Fundación CardioInfantil y que cumplían los criterios de elegibilidad. El grupo de Trasplante Renal de la Fundación CardioInfantil participó en el estudio.

Tabla No. 1: Población a estudio

Grupo Trasplante Renal FCI Bogotá (Total: 234 pacientes)

Población	N
Lista Trasplante Renal	91
Post-trasplante	143

En total los pacientes disponibles para el estudio fueron 234 (Tabla No.1), sin embargo la muestra obtenida finalmente fue de 98 pacientes debido a que solo este número de sujetos autorizaron la toma de la muestra mediante consentimiento informado o fueron contactados. Aunque no se alcanzó a realizar el tamizaje a la totalidad de los pacientes si se alcanzó el tamaño de muestra requerida según el cálculo basado en estudios previos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
• Mayores de 18 años cumplidos • Enfermedad Renal Crónica terminal en lista de trasplante y post-trasplante renal • Sujetos que acepten participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado. • Datos suficientes en HC	• Pacientes niños o menores de 18 años que se encuentren con Enfermedad Renal Terminal el lista de espera o post-trasplante Renal

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó en cuenta un estudio previo en población den hemodiálisis con prevalencia del 1.2% (30), de la Enfermedad de Fabry, con una seguridad del 95% y una Precisión del 2,5%, y la proporción esperada del 1,33%, y debido a que no se conoce el total de la población, aplicando la ecuación para estimar el tamaño de la muestra de una proporción:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Donde:

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso $1,3\% = 0.013$)
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.013 = 0.987$)
- d = precisión (en este caso deseamos un 2,5%)

$$n = \frac{1,96^2 * 0,013 * 0,987}{0,025^2} = 81$$

Se obtiene, al hacer ajuste por pérdidas esperadas del 15%, que el tamaño de la muestra total es de 95 sujetos.

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron las Historias clínicas de los pacientes que se encontraban en la base de datos de la Unidad de Trasplante Renal (Lista de espera y Post-trasplante Renal) y se obtuvo la siguiente información:

- Datos demográficos: Fecha de nacimiento y género.
- Datos de la enfermedad renal crónica: Causa aparente de la enfermedad renal.

Todos los datos fueron confidenciales y se registraron en un formato de reporte de caso diseñado para este estudio. Para el procesamiento de la información dentro de la base de datos del estudio los sujetos se identificaron con un código asignado al centro y un número consecutivo que permitió su identificación.

Antes de iniciar el estudio se realizó un entrenamiento al grupo de trasplante, así como las enfermeras encargadas.

Una vez se obtuvo el consentimiento informado (Anexo 1), personal externo y entrenado preguntó al sujeto su fecha de nacimiento, grupo étnico, causa aparente de la enfermedad renal y registró los datos en el formulario diseñado para el estudio. Adicionalmente se revisaron las historias clínicas de los sujetos para completar los datos necesarios.

Posteriormente se realizó la toma de la muestra y se envió al laboratorio para su procesamiento. El laboratorio envió los resultados al director médico del Grupo de nefrología.

Los resultados se entregaron a los pacientes.

A los sujetos con resultado sospechoso, se les expuso la necesidad de realizar la prueba confirmatoria y se obtuvo la segunda muestra de sangre venosa que se envió al laboratorio para la determinación de la actividad enzimática en leucocitos.

Los resultados confirmados se enviaron al director médico del Grupo de Nefrología quien comunicó en entrevista privada los resultados al paciente y su familia y los remitió a consejería genética de su respectiva entidad prestadora de servicios de salud.

Los resultados confirmados se registraron en el formato de reporte de caso y se enviaron para su procesamiento estadístico.

VARIABLES

Tabla operacional de variables

Variables	Categoría	Descripción	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa continua	Edad desde nacimiento en años cumplidos	Años
Peso	Cuantitativa continua	Medida de masa	Kilogramos (kg)
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Diferenciación sexual según reporte en documento de identificación	Femenino o masculino
Causa de la Enfermedad renal crónica	Cualitativa nominal politómica	Enfermedad principal por la cual está en diálisis	Glomerulonefritis Hipertensión Diabetes Poliquístico Túbulo intersticial Congénita Desconocida Lupus Otras
Tipo de sangre	Cualitativa nominal	Tipo de sangre y Rh según grupos mayores ABO	A, B, AB y O
Trasplantado renal	Cualitativa nominal dicotómica	Si actualmente es receptor de trasplante renal funcional	Si/No
Resultado de tamizaje para Enfermedad de Fabry	Cualitativa nominal dicotómica	Resultado arrojado por la prueba de tamizaje	Positivo/Negativo

CONTROL DE SEGOS Y ERRORES

Errores de medición:

La evaluación y recolección de los datos fue realizada por personal médico capacitado. Cada una de las variables fue interpretada de acuerdo a la definición de variables. Dada la cantidad relativamente pequeña de variables en este estudio, se pudo realizar una doble confirmación del dato. Ante errores posibles, se reconfirmó y corrigió en caso necesario. En cuanto al análisis de laboratorio, cada muestra fue analizada en un laboratorio certificado internacionalmente con estándares requeridos asegurando un resultado confiable.

Errores de muestreo:

El muestreo realizado fue por conveniencia teniendo en cuenta el diseño del estudio y la población diana. Pueden existir sesgos de muestreo debido a la variabilidad de la enfermedad en diferentes poblaciones.

Sesgos de selección:

Se preestablecieron criterios de inclusión y exclusión muy claros, sin embargo no todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por lo tanto no se obtuvo muestra de un gran porcentaje de sujetos, la motivación para no ser incluidos en el estudio (por ejemplo: tener diagnóstico claro de la causa de la enfermedad renal crónica), esto conlleva a una posible sobrevaloración de la estimación medida. Debido a lo anterior no fue posible controlar este sesgo de selección.

Sesgos de memoria:

Es difícil de controlar, pero se realizó de forma muy rigurosa la revisión de las historias clínicas.

Sesgos de confusión:

No hay lugar debido a que es análisis univariado solamente.

PLAN DE ANALISIS:

- Debido a la naturaleza descriptiva del presente estudio, se realizó solamente análisis univariado.
- Las variables continuas se expresan como medias y desviaciones estándar, debido a que se demostró normalidad en las pruebas correspondientes para demostrarlo (Kolmogorov Smirnov). Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes.
- Para la determinación de la prevalencia de la Enfermedad de Fabry, se tomó en cuenta la proporción de resultados positivos y se calcularon los respectivos intervalos de confianza del 95% de esta proporción.
- Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, se consideró mostrar en una tabla descriptiva, las características más representativas de los resultados positivos para Enfermedad de Fabry.

Los resultados son presentados en tablas.

ASPECTOS ETICOS

Este estudio se realizó dentro de las normas éticas bajo los preceptos de la normatividad nacional plasmados en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, catalogándose como investigación con riesgo mínimo, ya que se realizó extracción de sangre por punción venosa en adultos con realización de pruebas no invasivas.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de identidad de los pacientes por parte de los investigadores, asegurando que sólo se usaron con fines investigativos.

La revisión de historias clínicas y recolección de datos fue totalmente anonimizada respetando la confidencialidad.

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado (Anexo1), aprobado por el comité de Ética y de investigación de la Fundación Cardioinfantil.

Este trabajo además fue aprobado por el comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil, habiendo considerado que no afecta la seguridad de los pacientes (Anexo2).

Adicionalmente a los pacientes que resultaron positivos en la prueba de tamizaje, se les realizó prueba confirmatoria (actividad enzimática en leucocitos). Los resultados confirmatorios se enviaron al director médico del Grupo de Nefrología, quien comunicó en entrevista privada los resultados al paciente y su familia y los remitió a consejería genética de su respectiva entidad prestadora de servicios de salud. Se informó al Nefrólogo tratante de los casos positivos para determinar el inicio del respectivo manejo con tratamiento específico de la enfermedad y la búsqueda dentro de su núcleo familiar de otros positivos.

Por lo anterior, se consideró que el presente trabajo se enmarca dentro de las consideraciones de la declaración de Helsinki y no pone en ningún riesgo a los sujetos incluidos en el estudio.

CRONOGRAMA

Año	Primer Año Junio 2012-julio 2013				Segundo año Junio2013 Junio2014				Tercer año Junio 2014 Junio 2015			
Meses	1	4	8	12	1	4	8	12	1	4	8	12
Actividades												
Planteamiento de la Pregunta de investigación.	X											
Presentación y aprobación de la pregunta de investigación.		X	X									
Construcción del Protocolo de investigación.				X	X	X						
Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo del Tutor.						X	X	X				
Recolección de información.										X	X	
Análisis de base de datos.											X	X
Análisis estadístico de datos												X
Revisión y ajustes cargo del Tutor.												X
Informe final y Conclusiones.												X
Publicación de los resultados del trabajo												X

PRESUPUESTO

Se contó con el apoyo económico de la industria farmacéutica (Laboratorios Genzyme) para la toma de muestras para el tamizaje y prueba confirmatoria.

RUBROS	
Muestra tamizaje por persona	\$20.000
Enzima y secuencia gen GAL Hombre	\$680.000
Enzima y secuencia gen GAL mujer	\$1.070.000
Auxiliar Enfermería	\$3.000 por cada muestra tomada
Materiales	\$100.000
Publicaciones y patentes	\$500.000

INVESTIGADOR semana	Formación académica	Función	Horas
Daniel Ducuara	Residente de Nefrología	Investigador principal	12
Isabel Saravia	Residente de Medicina Interna	Investigador principal	12

RESULTADOS

En total se tamizaron 98 pacientes de 234 disponibles debido a no autorización de realización de la prueba de tamizaje. Las características clínicas de la población analizada se presentan en la (tabla No. 2).

Se encontró 7.1% de casos positivos de adultos tamizados para Enfermedad de Fabry (Tabla No. 3).

En los pacientes con enfermedad renal crónica de causa idiopática (31 sujetos), 4 (12,9%) fueron positivos para el tamizaje de Enfermedad de Fabry.

Análisis univariado:

Tabla No. 2: Características clínicas de los pacientes incluidos

VARIABLES	
Edad, años (media $\pm$ DE)	46,08 $\pm$ 13,19
Peso, kg (media $\pm$ DE)	65,75 $\pm$ 13,69
Genero	
Femenino, n/N (%)	50/98 (51)
Masculino, n/N (%)	48/98 (49)
Causas de ERC	
Idiopática, n/N (%)	31/98 (31,6)
Glomerulonefritis, n/N (%)	23/98 (23,5)
Hipertensión, n/N (%)	18/98 (18,4)
Diabetes mellitus , n/N (%)	14/98 (14,3)
Enfermedad poliquística, n/N (%)	6/98 (6,1)
Nefritis tubulointersticial , n/N (%)	2/98 (2,0)
Congénita, n/N (%)	2/98 (2,0)
Nefritis lúpica, n/N (%)	1/98 (1)
Otras, n/N (%)	1/98 (1)
Tipo de sangre ABO	
A, n/N (%)	34/98 (34,7)
AB, n/N (%)	1/98 (1,0)
B, n/N (%)	13/98 (13,3)
O, n/N (%)	50/98 (51,0)
Trasplantados renales, n/N (%)	45/98 (45,9)

Tabla No. 3: Prevalencia de la enfermedad de Fabry

Resultado de Tamización	Frecuencia	Porcentaje (%)	IC 95%
Positivo	7/98	7,1	1,95-12,05

Dentro de los pacientes positivos para tamizaje de Enfermedad de Fabry, se detalla a continuación características demográficas, inicio de enfermedad renal, causa de enfermedad renal, HLA, comorbilidades y compromiso de sistema nervioso central y cardiaco (valorando por Ecocardiograma Trastorácico: fracción de eyección e hipertrofia ventricular izquierda), órganos blancos que están comprometidos también con la deficiencia enzimática (Tabla No. 4).

Tabla No. 4: Pacientes positivos para tamizaje

CASO	TP	GÉNERO	INICIO ERC	DIÁLISIS	ETIOLOGÍA	HLA	EDAD (años)	HTA	DM	ECV	FEVI (%)	HVI
1	NO	F	01/04/2011	SI, DP	Idiopático	A 23-24; B 61-44; DR 4-7	47	SI	NO	NO	60	SI
2	NO	F	01/01/1996	SI, DP	IgA	A24-31 B 62-39;DR 4-16	38	SI	NO	NO	67	NO
3	NO	F	01/01/2001	PREDIALISIS	IgA	A 1-2; B 8-51 DR 17-4	45	SI	NO	NO	60	NO
4	SI	F	01/01/2001	PREDIALISIS	Idiopático	A 2-29;B44-57; DR 4-13	52	SI	NO	NO	60	NO
5	NO	M	24/07/2011	SI, HD	Idiopático	A 24-32;B35-52;DR4-11	39	SI	NO	NO	62	SI
6	NO	F	01/01/2009	PREDIALISIS	Idiopático	A 24-24; B 61-61; DR 1-4	49	SI	NO	NO	65	NO
7	SI	F	01/01/1978	SI, HD	HTA	Sin dato	62	SI	NO	NO	Sin dato	NO

* TP: Trasplante, HLA: Antígeno mayor de histocompatibilidad, DP: Diálisis peritoneal, HD: Hemodiálisis, HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, ECV: enfermedad cerebrovascular, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Fabry, es una enfermedad multisistémica de almacenamiento lisosomal ligada al cromosoma X que afecta principalmente a hombres, pero también puede causar significativa morbilidad en las mujeres heterocigotas (1,3–5,10).

Encontramos dentro de nuestra población tamizada de 98 pacientes adultos, 7 casos positivos (7.1%) entre los cuales, 6 casos fueron de mujeres a las cuales se le realizó prueba confirmatoria de biología molecular con 2 resultados positivos, las cuales se encuentran en consejería y estudio genético de grupo familiar.

Están pendientes resultados de biología molecular ya enviados de las otras 4 pacientes para reporte aproximadamente en dos meses (En informe adicional al presente trabajo se presentarán dichos resultados).

El estudio además mostro que dentro de la población con Enfermedad Renal Crónica terminal de causa idiopática un 12.9% fueron resultados positivos para Enfermedad de Fabry, lo cual es un valor alto comparado con lo reportado por la literatura (38).

Llamativamente solo 2 casos registraban hipertrofia del ventrículo izquierdo y ninguno presentaba compromiso del SNC, lo cual sugiere un fenotipo atípico (variante renal) de la Enfermedad de Fabry en los cuales el compromiso renal es el más importante, con escaso compromiso cardíaco, a diferencia del fenotipo clásico con compromiso simultáneo de riñón y corazón (38).

Además, 2 casos tenían como antecedente Glomerulopatía por IgA documentada por biopsia. Desafortunadamente no tenemos disponibles reportes de microscopía electrónica para evaluar los cambios propios de la enfermedad de Fabry.

En la literatura hay reportes de casos de la asociación de enfermedad de Fabry y Nefropatía por IgA, el mecanismo fisiopatológico que conectan estas entidades pareciera ser por la acumulación de glicosfingolípidos los cuales estimulan crónicamente el sistema inmune, generando una reacción autoinmune, otra hipótesis planteada es la similitud de globotriaosilceramida a la nefritogenosida, molécula que en estudios experimentales genera nefritis similar a la nefropatía por IgA (43). Lo importante del hallazgo en este estudio, es que aporta más evidencia de la asociación de estas dos enfermedades.

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar nuestra población se caracteriza por tener selección de patología, porque todos tienen diagnóstico de ERC 5, con o sin trasplante. Esto

pudo dar lugar a que la prevalencia de EF esté sobreestimada en nuestra población: 7.1%. En segundo lugar hay un posible sesgo de selección ya que no todos los pacientes disponibles de nuestra población objetivo pudieron ser tamizados, debido a que no se contó con la autorización para la toma de muestra o porque no pudieron ser contactados. La motivación para no ser partícipes del estudio pudo haber estado en relación con un diagnóstico conocido de su enfermedad renal, quedando un gran porcentaje de pacientes verdaderos negativos en el grupo no tamizado sobreestimando la prevalencia en los que se realizó la medición. Esto es reflejado en que la mayoría de pacientes incluidos en el estudio son de etiología idiopática o desconocida de la ERC.

CONCLUSIONES

- Se encontró una tasa de resultados positivos del 7.1% de Enfermedad de Fabry en pacientes en lista de trasplante y post-trasplante renal.
- Las características de la población tamizada varían con lo reportado en la literatura siendo la causa idiopática la más frecuente, lo que puede corresponder a un sesgo de selección.
- Las características de los pacientes positivos para tamizaje de Enfermedad de Fabry evidencian la variante atípica como la más frecuente, esto puede ser debido a que el estudio se realizó en pacientes con enfermedad renal crónica terminal.
- Como era de esperarse la mayoría de pacientes que dieron resultado positivo para el tamizaje de la Enfermedad de Fabry no tenían una causa establecida de su enfermedad renal crónica
- Se encontró una asociación importante con nefropatía por IgA concomitante al diagnóstico de Enfermedad de Fabry. Ya se cuenta con casos reportados en la literatura que soportan estos hallazgos.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda estudio de Enfermedad de Fabry en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) terminal, sobre todo en aquellos en los cuales no se ha establecido diagnóstico desencadenante, ya que se encontró una alta prevalencia en aquellos con ERC idiopática.

REFERENCIAS

1. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Annals of Internal Medicine*. 2003. p. 338–46.
2. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):14–25.
3. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(11):3903–7.
4. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Wevers RA, Salvayre R, Levade T. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Journal of medical genetics*. 1996. p. 682–8.
5. Hasholt L, Sørensen SA, Wandall A, Andersen EB, Arlien-Søborg P. A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: biochemical, ultrastructural, and clinical investigations. *Journal of medical genetics*. 1990. p. 303–6.
6. Pabico RC, Atancio BC, McKenna BA, Pamukcoglu T, Yodaiken R. Renal pathologic lesions and functional alterations in a man with Fabry's disease. *Am J Med*. 1973;55(3):415–25.
7. Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation*. 1976. p. 818–25.
8. Siamopoulos KC. Fabry disease: Kidney involvement and enzyme replacement therapy. *Kidney International*. 2004. p. 744–53.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–54.
10. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *The New England journal of medicine*. 1967.

11. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res.* 1989;17(8):3301–2.
12. Krawczak M, Ball E V, Fenton I, Stenson PD, Abeyasinghe S, Thomas N, et al. Human gene mutation database—a biomedical information and research resource. *Hum Mutat.* 2000;15(1):45–51.
13. Dawson G, Sweeley CC. In vivo studies on glycosphingolipid metabolism in porcine blood. *J Biol Chem.* 1970;245(2):410–6.
14. McNary WF, Lowenstein LM. A morphological study of the renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum universale (fabry's disease). *J Urol.* 1965;93:641–8.
15. Menkes DL. Images in neurology. The cutaneous stigmata of Fabry disease: an X-linked phakomatosis associated with central and peripheral nervous system dysfunction. *Archives of neurology.* 1999. p. 487.
16. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, et al. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency)--investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med.* 1990;75(277):491–507.
17. Menkes DL, O'Neil TJ, Saenz KK. Fabry's disease presenting as syncope, angiokeratomas, and spoke-like cataracts in a young man: discussion of the differential diagnosis. *Military medicine.* 1997. p. 773–6.
18. Onishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol.* 1974;31(2):120–7.
19. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology.* 1982;32(5):498–502.
20. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(4):671–6.
21. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol.* 1981;76(3):246–51.
22. Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 2:S147–9.
23. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J.* 2000;139(6):1101–8.

24. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407–11.
25. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1977;93(6):699–705.
26. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(5):1157–61.
27. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A, Ikari Y, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. *Clinical genetics*. 1991. p. 233–7.
28. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*. 1996;40(1):8–17.
29. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. p. 252–7.
30. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003;64(3):801–7.
31. Largent EA, Pearson SD. Which orphans will find a home? The rule of rescue in resource allocation for rare diseases. *Hastings Cent Rep*. 2012;42(1):27–34.
32. Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *Law Med Health Care*. 1986;14(3-4):172–4.
33. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol* [Internet]. 2014;15(1):72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4029839&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Romão EA, Lourenço CM, Júnior WM, Rolfs A, Muñoz V, Neto OMV, et al. What lies beneath: Fabry nephropathy in a female patient with severe cerebrovascular disease. *Clinical Nephrology*. 2012.
35. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):184–92.

36. Ardila Cardenas Maria Elizabeth MS. Prevalencia de la enfermedad de Fabry en hombres con Insuficiencia Renal Cronica en Unidades Renales de RTS Colombia. Cat Univ del Rosario. 2008;
37. Kalkan Uçar S, Sozmen E, Duman S, Başçi A, Çoker M. Alpha-Galactosidase A Activity Levels in Turkish Male Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2012;16(6):560–5.
38. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013. p. 505–17.
39. “Rare Diseases: understanding this Public Health Priority” [Internet]. Understanding this Public Health Priority - Eurordis. 2005. Available from: www.eurordis.org/IMG/.../princeps_document-EN.p...
40. Goolsby MJ. National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14(6):238–42.
41. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res*. 2002;11(2):127–33.
42. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, et al. Newborn screening for fabry disease in taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat*. 2009;30(10):1397–405.
43. Maixnerová D, Tesař V, Ryšavá R, Reiterová J, Poupětová H, Dvořáková L, et al. The coincidence of IgA nephropathy and Fabry disease. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013;14:6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3549770&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ANEXOS 1: INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMULARIO CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACION " PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES EN LISTA DE TRASPLANTE Y POST-TRASPLANTE RENAL EN FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL BOGOTÁ "

Lo invitamos a participar en el estudio sobre "PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES EN LISTA DE TRASPLANTE Y POST-TRASPLANTE RENAL EN FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL BOGOTÁ"

La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética de difícil diagnóstico que ocurre cuando una enzima llamada alfa-Galactosidasa encargada de procesar algunas sustancias corporales no se encuentra funcionando de manera correcta. Como no se presentan muchos casos, se confunde a veces con otras enfermedades, y puede llegar a ser la causa de muchas complicaciones incluyendo la enfermedad renal crónica que conlleva a la necesidad de realizar trasplante renal. Este estudio tiene como objetivo investigar la prevalencia de la Enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica terminal, y poder establecer las características sociodemográficas propias de esta enfermedad. Además podremos implementar medidas para el diagnóstico y seguimiento de los familiares de pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

RIESGOS Y BENEFICIOS

Si podemos establecer la prevalencia y las características sociodemográficas de la enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica terminal, lograremos mas conocimiento sobre esta entidad que es rara, avanzando en su detección temprana, con lo cual se podría implementar una terapéutica temprana, que sin duda puede prevenir la disfunción de múltiples órganos como el riñón, corazón y el cerebro

El estudio consiste en la recolección de una pequeña muestra de sangre, tomada mediante una punción digital o extracción directa de las muestras tomadas de rutina para el grupo de trasplantes, esta muestra de sangre se pondrá en contacto con una tira de papel, la cual posteriormente se procesara, es decir, no tiene ninguna interferencia, ni riesgo. Con los resultados obtenidos se harán cálculos para lograr determinar los objetivos.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones Clínicas (CEIC) de la Fundación Cardio Infantil.


FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El costo de estos exámenes correrá por cuenta del estudio, y no tendrán costo adicional para usted o para la empresa que paga por su atención médica. De esta información recogida, usted conocerá el resultado y se le explicará detalladamente si esta normal o anormal.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su decisión de participar en este estudio clínico es totalmente voluntaria, y no habrá ningún tipo de incentivo material o financiero para su participación. Si en cualquier momento o por cualquier razón decide no participar en el estudio, su registro será excluido inmediatamente, y si usted lo desea, su información le será devuelta. Esto no influirá en ningún momento sobre el cuidado de salud que usted recibe.

CONFIDENCIALIDAD

La información médica acerca de usted, será tratada confidencialmente y no estará disponible sin su consentimiento para ningún otro estudio. A partir de la inclusión de su información en la base de datos de análisis de resultados, se le identificará solamente con las iniciales de su nombre y por un número de registro, y no habrá acceso a información sobre su identidad, su teléfono o su dirección, la cual no hará parte de esta base de datos. Esta última información será guardada bajo llave en la Unidad de Investigaciones y Bioestadística de la Universidad de el Rosario. Pasados tres años desde el final del estudio esta información será eliminada.

Este estudio servirá para aumentar el conocimiento en la enfermedad de Fabry en Colombia y para que futuros pacientes que se encuentren con enfermedad renal terminal puedan beneficiarse de la creación de programas de detección de la enfermedad.

Adicionalmente las personas que en la prueba tamiz sean positivas, es decir, presenten ausencia de la enzima alfa-galactosidasa serán remitidas a su respectiva EPS para iniciar manejo y se iniciara tamizaje a su respectivo núcleo familiar.

el FUNDACIÓN CARIÓTIPO INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
COMITÉ DE ÉTICA EN
ATENCIÓN CLÍNICA

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Paciente	Nombre Firma / / Día mes año Documento de Identidad lugar	<i>Cada persona debe escribir sus <u>nombres y apellidos completos</u></i>
Testigo1 Persona que obtiene el consentimiento informado	Nombre Firma / / día mes año Documento de Identidad lugar teléfono	<i>Cada persona debe escribir sus <u>nombres y apellidos completos</u></i>
Médico Investigador	Nombre Firma / / día mes año Documento de Identidad Matrícula profesional lugar teléfono	<i>Cada persona debe escribir sus <u>nombres y apellidos completos</u></i>

FCI FUNDACION CARDIO INFANTIL
 INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
 COMITE DE ETICA EN
 INVESTIGACION CLINICA

ANEXO 2: CARTA DE APROBACION DEL COMITÉ DE ETICA

CEIC - 2190 - 2014

Bogotá, 26 de noviembre de 2014

Doctora

ALEJANDRA MOLANO

Investigadora principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

Bogotá, D.C.

Ref. Prevalencia de la enfermedad de fabry en pacientes en lista de trasplante y post-trasplante renal en Fundación Cardioinfantil Bogotá

- Consentimiento informado versión 2.

Apreciada Doctora Molano:

Una vez evaluado y discutido el trabajo de investigación en referencia, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el Acta 462 del 19 de noviembre de 2014.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro. Que usted no ha participado en la decisión de aprobación.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,

FI FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
COMITE DE ETICA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

J. SINAY AREVALO LEAL, MD

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org

IRB00007736