

ARTÍCULO ORIGINAL**ENFERMEDAD VASCULAR EN PACIENTES VARONES CON ENFERMEDAD DE FABRY EN HEMODIÁLISIS: ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO EN ARGENTINA***VASCULAR DISEASE IN MALE PATIENTS WITH FABRY DISEASE ON HEMODIALYSIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN ARGENTINA*Sebastián Jaurretche^{1,2}, Norberto Antongiovanni³, Fernando Perretta⁴

1) Centro de Neurociencias los Manantiales, Grupo Gamma Rosario, Santa Fe, Argentina

2) Cátedra de Biofísica y Fisiología, Instituto Universitario Italiano de Rosario. Santa Fe. Argentina

3) Centro de Infusión y Estudio de Enfermedades Lisosomales, Instituto de Nefrología Clínica Pergamino, Buenos Aires, Argentina

4) Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Dr. Enrique Erill de Escobar, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (2): 101-7

RESUMEN

Introducción: Los eventos vasculares (EV) tanto cardiovasculares (ECV) como cerebrovasculares (ACV) son la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad de Fabry (EF). El objetivo de este estudio fue describir la aparición de EV en pacientes con EF y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en hemodiálisis durante el seguimiento. **Material y métodos:** estudio de cohorte retrospectivo realizado en tres centros de Argentina entre enero de 2010 y enero de 2017. Se incluyeron pacientes con EF y ERT en hemodiálisis. Se recopiló información sobre aspectos demográficos, clínicos y EV. **Resultados:** Se incluyeron ocho pacientes varones adultos (40 ± 4.2 años) con ERCT en hemodiálisis (tiempo medio en diálisis 39.1 ± 20.6 meses), con un tiempo medio de seguimiento de 55 ± 12 meses. Cinco pacientes recibieron terapia de reemplazo enzimático durante el seguimiento. Cuatro pacientes (50%) tuvieron EV durante el seguimiento. En tres de ellos el evento cardiovascular fue fatal. El tiempo medio desde el ingreso a diálisis hasta la aparición

del EV fue de 38 ± 8 meses. **Conclusión:** 50% de los pacientes con EF y ERCT presentaron un EV en un tiempo medio de 38 meses aproximadamente desde su ingreso en diálisis.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Fabry; enfermedad renal terminal; epidemiología; Argentina

ABSTRACT

Introduction: Vascular events (VE), both cardiovascular (CVD) and cerebrovascular (CVA), are the main cause of death in patients with Fabry disease (FD). The aim of this study was to describe the occurrence of VE in patients with FD and end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis during follow-up. **Methods:** a retrospective, cohort study was carried out at three centers in Argentina between January 2010 and January 2017. Hemodialysis patients with FD and ESRD were included. Information was collected regarding demographic, clinical and VE aspects. **Results:** Eight adult (40 ± 4.2 year-old) male patients with ESRD on

hemodialysis (mean time on dialysis: 39.1 ± 20.6 months) were included; the mean follow-up time was 55 ± 12 months. Five patients received enzyme replacement therapy during follow-up. Four patients (50%) had VE during follow-up. In three of them the cardiovascular event was fatal. The mean time from admission to dialysis until the onset of VE was 38 ± 8 months. **Conclusion:** 50% of the patients with FD and ESRD presented a VE in a mean time of approximately 38 months since their admission to dialysis.

KEYWORDS: Fabry disease; terminal kidney disease; epidemiology; Argentina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF, OMIM # 301500) es una enfermedad por depósito lisosomal progresiva, ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima alfa-galactosidasa A (α -gal-A, EC 3.2.1.22). La deficiencia o ausencia de la actividad enzimática provoca la acumulación intracelular de globotriaosilceramida (Gb3) y metabolitos asociados.⁽¹⁾

Las manifestaciones clínicas principales de la EF suelen aparecer durante la infancia y la adolescencia e incluyen acroparestesias, hipohidrosis, angioqueratomas, opacidades corneales y lenticulares y malestar gastrointestinal. Más tarde, muchos pacientes desarrollan complicaciones que ponen en peligro la vida, incluida la enfermedad renal crónica (ERC) que progresa hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad cardíaca. Aunque las manifestaciones clínicas de la EF son generalmente más tempranas y graves en los hombres hemocigotos, muchas mujeres heterocigotas pueden tener manifestaciones clínicas debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X.⁽¹⁾ En 2009 fue reportado que los eventos vasculares (EV) tanto cardiovasculares (ECV) como cerebrovasculares (ACV) son la principal causa de muerte en pacientes con EF, produciendo un

aumento de la morbimortalidad y acortamiento de la expectativa de vida en pacientes afectados de ambos géneros.⁽²⁻³⁾ En varones, los ECV fueron la causa de muerte en el 40.00% de los casos y los ACV del 9.3% de los casos, mientras que en mujeres los ECV y ACV produjeron el 41.7% y 8.3% de los fallecimientos, respectivamente.⁽²⁾ Se observó además que los pacientes fallecidos por ECV tenían dos características: 1) presentaban ERC avanzada, y 2) habían sido diagnosticados tardíamente.⁽²⁾ Los pacientes que desarrollan ERC tienen un mayor riesgo de EV. La supervivencia de los pacientes en diálisis con EF y ERCT es pobre.⁽⁴⁾

En 2001, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con α -galactosidasa humana recombinante estuvo disponible para tratar la EF.⁽⁵⁻⁶⁾ La TRE ha demostrado ser eficaz para retrasar la progresión de la nefropatía asociada a la EF.⁽⁷⁻¹¹⁾ Sobre las células endoteliales, ha sido descrito que la enfermedad vascular puede progresar a pesar de la reducción de los depósitos de Gb3 en células endoteliales que produce la TRE.⁽¹²⁾ Esta característica fundamenta la hipótesis de que existirían otros mecanismos responsables de la vasculopatía, independientemente del sustrato anormalmente acumulado en células vasculares.⁽¹²⁻¹³⁾ Un aumento del espesor íntima-media en los territorios arterias carótidas, braquiales y radiales con alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo en diversos tejidos ha sido demostrado en pacientes afectados por EF.⁽¹²⁾ Los mecanismos implicados en la enfermedad vascular precoz de los pacientes con EF descritos en la actualidad son: 1) acumulación de productos de glicosilación avanzada,⁽¹²⁾ 2) daño directo de células vasculares por globotriaocilesfingosina (Lyso-Gb3), metabolito tóxico de Gb3;⁽¹³⁾ 3) disfunción de la óxido-nítrico sintetasa en células endoteliales;⁽¹³⁾ iv) alteraciones en las vías de stress oxidativo celular y de recambio de matriz extracelular mediado por metaloproteinasas.⁽¹³⁾

Los pacientes con EF y ERCT en hemodiálisis representan un grupo de pacientes con comorbilidades específicas que podrían afectar la eficacia de la TRE.⁽¹⁵⁾ La incidencia de ECV

y ACV en varones con EF que reciben terapias de reemplazo de función renal (TRFR) es del 50.00% mientras que en varones con EF que no reciben TRFR es del 20.00%, similar a los ocurrido en mujeres, de 37.00% versus 17.00% respectivamente.⁽¹⁴⁾

El objetivo de este estudio fue describir la aparición de EV en pacientes con EF y ERCT en hemodiálisis durante el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte retrospectivo realizado en tres centros de Argentina entre enero de 2007 y enero de 2017. Los tres centros incluidos fueron: Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Dr. Enrique Erill, ciudad de Escobar, provincia de Buenos Aires; Centro de Neurociencias Los Manantiales, Grupo Gamma, Ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe; y Centro de Infusión de Enfermedades Lisosomales, Instituto de Nefrología de Pergamino, provincia de Buenos Aires. Todos los pacientes con EF confirmada seguidos en cada centro se incluyeron en el estudio. El diagnóstico de EF se realizó por manifestaciones clínicas o antecedentes familiares de la enfermedad, confirmación biológica (actividad de α -gal-A) y mutación genética por Multiplex Ligations Probe Amplification (MLPA) y secuenciación directa (Medical Genetics Laboratories-Baylor College of Medicine, Houston, TX, EE. UU.).

El estudio fue aprobado por cada comité de ética local y los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito previo al ingreso al estudio. El estudio se realizó en cumplimiento de la Declaración de Helsinki.

Recolección de datos

Una vez que los pacientes consintieron, se obtuvieron los siguientes datos de la historia clínica de los pacientes: aspectos demográficos, características clínicas de la enfermedad, fecha de inicio de ERCT, aparición de EV (ECV y ACV) desde el comienzo de la ERCT hasta el fin del seguimiento y otras complicaciones relacionadas. La ERCT se definió en aquellos pacientes que requerían diálisis crónica o

trasplante. Solo se incluyó en el estudio los pacientes con ERCT en hemodiálisis.

Se recolectaron otras variables clínicas tales como el índice de masa corporal, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el hábito tabáquico, la dislipidemia y el sedentarismo como factores de riesgo de EV.⁽¹⁶⁾ La anemia, la enfermedad hepática, la hipoalbuminemia y los trastornos del metabolismo óseo mineral (incluidas las calcificaciones vasculares) se registraron como factores de riesgo de morbilidad y mortalidad asociados.⁽¹⁷⁾ La presencia de ACV clínico o por imágenes (lesiones típicas de EF en la imagen de resonancia magnética cerebral) y la presencia de ECV fueron determinadas durante el seguimiento de los pacientes.

Para definir ERC se utilizó la clasificación de Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline 2013 (KDIGO).⁽¹⁸⁾

Cardiopatía por EF fue definida por: a) arritmia: presencia de alteraciones electrofisiológicas en electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones; b) cardiopatía estructural: presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en ecocardiograma Doppler color y/o imágenes típicas en resonancia nuclear magnética (RMN) cardíaca con gadolinio.⁽¹⁾ El compromiso del sistema nervioso central (SNC) por EF se definió por el antecedente de Stroke y/o imágenes típicas en RMN cerebral asintomáticas.⁽¹⁾ Se consideró ECV fatal a la aparición de un evento de origen cardíaco que provocó el fallecimiento de un paciente. Se definió ACV fatal a la aparición de una complicación del SNC que provocó el fallecimiento del paciente. Cuando un ECV o ACV no provocaron la muerte del paciente fueron considerados no fatales.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables continuas como media \pm desviación estándar (DE). La aparición de eventos en el tiempo fue descripta mediante técnicas descriptivas convencionales. El análisis estadístico se realizó mediante el programa

GraphPad Prism 2.0 (GraphPad, San Diego, EE. UU.).

RESULTADOS

Se incluyeron ocho pacientes varones adultos (40 ± 4.2 años) con ERCT en hemodiálisis (tiempo medio en diálisis 39.1 ± 20.6 meses), con un tiempo medio de seguimiento de 55 ± 12 meses. Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. Todas las mutaciones detectadas corresponden a mutaciones clásicas del gen GLA. Cinco pacientes recibieron TRE que consistió en

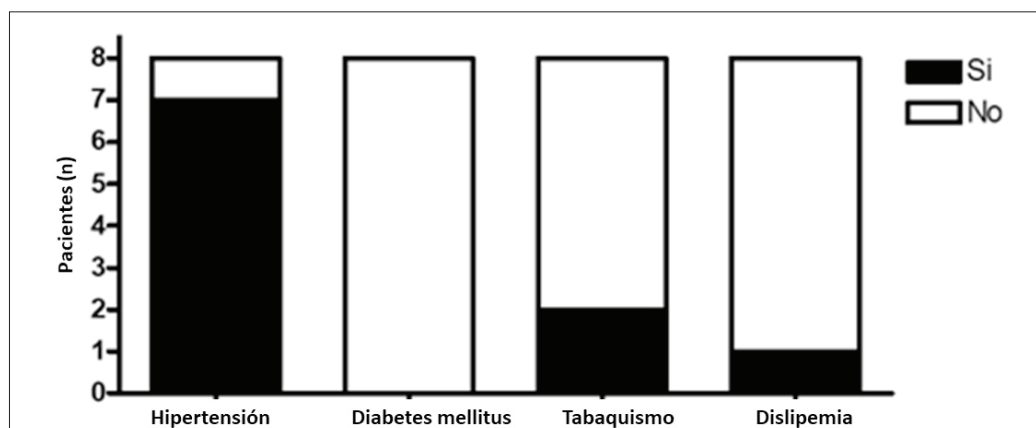
infusión intravenosa de α -Gal A recombinante durante las sesiones de diálisis. Cuatro pacientes recibieron agalsidasa beta (1 mg/kg cada 14 días) y un paciente fue tratado con agalsidasa alfa (0,2 mg/kg cada 14 días). Tres pacientes no recibieron tratamiento (uno se negó y en los otros dos el diagnóstico fue retrospectivo, por estudio del árbol familiar, posterior a su fallecimiento). El índice de masa corporal de los pacientes incluidos fue de 20.6 ± 3.6 kg/m², 7 pacientes eran hipertensos y no hubo pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. (**Figura 1**)

Tabla 1. Características principales de los pacientes con EF (n = 8)

Gén.	Genot.	Edad/dx	ERC/dx	Cardiopatía	Compromiso de SNC	TRE	DOSIS	Meses en TRE
M	del 3 & 4	44	Si	Si	No	No	-	0
M	p.L415P	41	Si	Si	Si	No	-	0
M	p.L415P	37	Si	Si	No	No	-	0
M	p.L415P	44	Si	Si	No	Si	0.2	31
M	C382Y	32	Si	Si	Si	Si	1	79
M	del 3 & 4	41	Si	Si	No	Si	1	18
M	p.W81X	41	Si	Si	Si	Si	1	26
M	E398X	19	No	Si	No	Si	1	111

Gén: género; M: masculino; Genot: genotipo; ERC/dx: presencia de enfermedad renal crónica al momento del diagnóstico de la enfermedad de Fabry; SNC: Sistema nervioso central; TRE: terapia de reemplazo enzimático; EA: eventos adversos relacionados a la administración de terapia de reemplazo enzimático.

Figura 1. Presencia de factores de riesgo cardiovascular convencionales

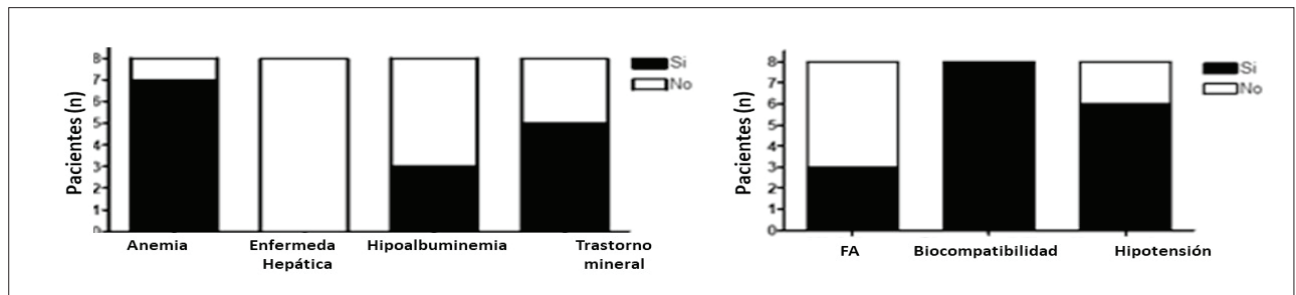


Con respecto a los factores de morbilidad y mortalidad considerados en pacientes con ERC, observamos la presencia de anemia en 7, hipoalbuminemia en 3 y trastornos del metabolismo óseo mineral, incluidas calcificaciones vasculares, en 5. La **Figura 2** muestra la presencia de factores específicos relacionados a pacientes que reciben tratamiento hemodialítico. No se encontró asociación estadística entre factores

de morbilidad y mortalidad considerados en pacientes con ERC y los EV ni entre factores específicos relacionados a pacientes que reciben tratamiento hemodialítico y los EV.

Cuatro pacientes (50%) tuvieron EV durante el seguimiento. En tres de ellos el evento cardiovascular fue fatal (**Tabla 2**). El tiempo medio desde el ingreso a diálisis hasta la aparición de eventos fue de 38 ± 8 meses.

Figura 2. *Izquierda:* Presencia de factores de morbilidad y mortalidad asociados a enfermedad renal crónica. *Derecha:* Presencia de factores de riesgo morbilidad y mortalidad asociados al tratamiento con hemodiálisis



Abreviaturas. Trastorno mineral: alteraciones del metabolismo óseo mineral; FA: falla de acceso vascular; biocompatibilidad: utilización de membranas biocompatibles para hemodiálisis; hipotensión: episodios de hipotensión durante hemodiálisis

Tabla 2. Eventos vasculares en pacientes tratados y no tratados

	N=8		
	Sin TRE (n=3)	Con TRE (n=5)	
		0.2 mg/kg/b.w (n=1)	1 mg/kg/b.w (n=4)
EV	66.6%	100%	25%
EV fatal	66.6%	100%	0%

EV: evento vascular; TRE: terapia de reemplazo enzimático; 0.2 mg/kg/b.w: 0.2 miligramos cada 15 días; 1 mg/kg/b.w: 1 miligramo cada 15 días

DISCUSIÓN

En el presente estudio describimos la aparición de EV en pacientes con EF y ERCT. Encontramos que un 50% de los pacientes tuvieron EV en el lapso de 38 meses desde el ingreso a diálisis, siendo fatales en tres de ellos.

La nefropatía es una de las principales complicaciones de la EF e incluye principalmente la proteinuria y la reducción en la tasa de filtrado glomerular.⁽¹⁹⁾ Los varones con mutaciones clásicas

del gen GLA desarrollan proteinuria manifiesta y deterioro renal progresivo desde la segunda década de la vida.^(2,4)

El sexo masculino y la hipertensión arterial también son factores de riesgo significativos para el desarrollo de insuficiencia renal.⁽²⁰⁾ En 2009, Ortiz mostró que 92 de 186 hombres con EF y ERC avanzada tuvieron un EV durante el seguimiento.⁽¹⁴⁾ Existe incertidumbre acerca de si la TRE produce una reducción en la incidencia de

EV en pacientes con ERCT. Kosch et al. en 2004, demostraron que la TRE se puede administrar durante la diálisis sin pérdida de eficacia, incluso con membranas de diálisis de alto flujo y que esta podría impactar en reducir la tasa de EV.⁽²¹⁾

Nuestros hallazgos coinciden con los resultados del estudio epidemiológico que incluyó el mayor número de pacientes con EF y ERCT, en el cual fue reportado que el 49% de los varones con EF tratados con TRFR experimentan un EV, tanto ECV como ACV.⁽¹⁴⁾ En el mismo estudio se observó que los varones con EF bajo TRFR pueden desarrollar un EV con una probabilidad del 50% a la edad promedio de 49 años; y que esa probabilidad es significativamente mayor que en varones con EF sin ERCT y que la población general.⁽¹⁴⁾

Los pacientes varones con fenotipo severo de la EF presentan: 1) aumento del grosor íntima-media arterial en territorio carotídeo, y 2) disminución de la velocidad de flujo mediado por vasodilatación, un parámetro de disfunción endotelial, en territorio braquial comparado con controles.⁽¹²⁾ En esta población de pacientes con EF ha sido descrita la enfermedad vascular más temprana y severa, asociada a mayor morbimortalidad y mayor acortamiento de la expectativa de vida, incluso comparado con otras poblaciones de pacientes con EF, como mujeres o pacientes con fenotipos menos severos.^(1-2,12) El aumento del grosor íntima-media carotídeo y la disminución de la velocidad de flujo braquial son parámetros de enfermedad arteriosclerótica, sin embargo en los pacientes con EF no existe enfermedad arteriosclerótica significativa comparada con controles.⁽¹²⁾

Lyso-Gb3, una molécula de glicosfingolípidos circulante en plasma anormalmente acumulada en la EF, ha sido directamente relacionada a ambos parámetros en pacientes afectados.⁽¹²⁾ La severidad del fenotipo de la EF se correlaciona de manera directa con los niveles plasmáticos de Lyso-Gb3.⁽²²⁾ La TRE ha demostrado disminuir los niveles plasmáticos de Lyso-Gb3 con mayor eficacia cuando se inicia tempranamente. Además de la utilidad de Lyso-Gb3 como biomarcador

diagnóstico en la EF se podría plantear la hipótesis de su utilidad como objetivo terapéutico por su participación en la fisiopatología de la enfermedad vascular de los pacientes afectados.

Si bien nuestro estudio se realizó en centros especializados con un seguimiento estricto de los pacientes, existen varias limitaciones que deben reconocerse: 1) se evaluó un pequeño número de pacientes con EF y ERCT; 2) el diseño retrospectivo del estudio puede limitar la recolección de ciertas variables de interés. A pesar de estas consideraciones, nuestro estudio, amplía el conocimiento respecto a la posibilidad de EV en pacientes con EF y ERCT.

En conclusión, observamos que un 50% de los pacientes con EF y ERCT presentaron un EV en un tiempo medio de 38 meses aproximadamente. Futuros estudios con un mayor número de pacientes y seguimiento contribuirán a confirmar estos hallazgos.

Conflicto de intereses: El Dr. Sebastián Jaurretche recibió honorarios de orador de SANOFI-Genzyme, SHIRE y BIOMARIN. No recibió tarifas de oradores de Genzyme y Shire ni becas de viaje de Genzyme, Shire y Protalix. El Dr. Fernando Perretta recibió honorarios de orador de Genzyme.

Fondos: La investigación fue financiada (programación estadística y soporte de redacción médica) por Sanofi Genzyme, Argentina. El patrocinador no tuvo ningún papel en la recopilación de datos y el análisis de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- 2) Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11(11):790-6.
- 3) Mehta A, Clarke JT, 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(8):548-52.
- 4) Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol.* 2014;15:72.
 - 5) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16.
 - 6) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DE, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743-9.
 - 7) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):77-86.
 - 8) Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1547-57.
 - 9) West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1132-9.
 - 10) Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron.* 2015;129(1):16-21.
 - 11) Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016;53(7):495-502.
 - 12) Rombach SM, van den Bogaard B, de Groot E, Groener JE, Poorthuis BJ, Linthorst GE, et al. Vascular aspects of Fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine. *Hypertension.* 2012;60(4):998-1005.
 - 13) Loso J, Lund N, Avanesov M, Muschol N, Lezius S, Cordts K, et al. Serum Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Fabry Associated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:108.
 - 14) Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):769-75.
 - 15) Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002;61(1):249-55.
 - 16) O'Donnell CJ1, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310.
 - 17) Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:713-22.
 - 18) Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
 - 19) Jaurretche S, Antogiovanni N, Perretta F. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:41-43.
 - 20) 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(7):2102-11.
 - 21) Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2004;66(3):1279-82.
 - 22) Maruyama H, Miyata K, Mikame M, Taguchi A, Guili C, Shimura M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med.* 2019;21(1):44-52.

Recibido en su forma original: 23 de abril de 2019

En su forma en corregida: 2 de mayo de 2019

Aceptación final: 15 de mayo de 2019

Dr. Sebastián Jaurretche

Centro de Neurociencias los Manantiales, Grupo Gamma Rosario, Santa Fe, Argentina

e-mail: sebastianjaurretche@hotmail.com