



## Artículo especial

# Plan PrEFiNE: Plan estratégico para la enfermedad de Fabry en Nefrología

M.D. del Pino<sup>a,\*</sup>, A. Ortiz<sup>b</sup>, R. Torra<sup>c</sup> y D. Hernandez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología, Fundación Puigvert, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Regional, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2016

Aceptado el 30 de marzo de 2016

On-line el 23 de abril de 2016

#### Palabras clave:

Proyecto PrEFiNE

Enfermedad de Fabry

Enfermedad renal crónica

Diálisis

Trasplante renal

### R E S U M E N

**Justificación:** La enfermedad renal es una de las principales causas de muerte entre los pacientes con enfermedad de Fabry (EF). Al tratarse de una enfermedad de baja prevalencia, se realizan con frecuencia diagnósticos erróneos y retrasados, que a menudo se dan cuando ya se ha producido daño orgánico. El reconocimiento temprano de la enfermedad permitiría evitar las complicaciones graves y la muerte prematura en estos pacientes.

**Objetivo:** Presentamos en este artículo un resumen del plan PrEFiNE, que incluye un abanico amplio de actividades con el objetivo de mejorar el conocimiento y reconocimiento de la EF entre los nefrólogos.

Este proyecto está patrocinado por Shire Ibérica (<http://shireiberica.com/>).

**Métodos:** Desde enero de 2016 y hasta finales del 2017 se iniciarán distintas actividades, comenzando por una evaluación del grado de conocimiento que existe actualmente sobre la EF. Se incluyen 3 estudios de prevalencia de la EF, que abarcan el espectro de los pacientes con enfermedad renal crónica (pacientes en diálisis, pacientes trasplantados renales y un estudio piloto en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3-5 prediálisis) y un estudio farmacoeconómico, centrado en el impacto de la carga de la enfermedad. Paralelamente, se realizarán actividades formativas tanto presenciales como *on line*, y un amplio plan de comunicación mediante publicaciones y difusión a medios. El proyecto culminará con la publicación de un libro blanco de la EF en Nefrología, que recoja el resultado de todas las actividades y que proponga recomendaciones en respuesta a los resultados y a las necesidades detectadas.

El plan PrEFiNE estará coordinado por distintos comités científicos, uno nacional y 10 regionales que garantizarán el desarrollo de las acciones con el máximo rigor científico y será supervisado por un comité asesor.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mdpinoypino@gmail.com](mailto:mdpinoypino@gmail.com) (M.D. del Pino).

URL: <http://www.prefine.es> (M.D. del Pino).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.009>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Discusión:** El plan PrEfiNE nos permitirá evaluar la utilidad de un proyecto dirigido a mejorar el conocimiento de una enfermedad minoritaria como la EF a nivel nacional, y a partir del cual se podrán establecer las recomendaciones necesarias para mejorar su reconocimiento, además de planes enfocados a mejorar las necesidades no cubiertas detectadas durante su desarrollo.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## PrEfiNE Plan: Strategic plan for Fabry diseases in Nephrology

### A B S T R A C T

#### Keywords:

PrEfiNE Project  
Fabry disease  
Chronic kidney disease  
Dialysis  
Kidney transplant

**Background:** Renal failure is one of the main causes of death in patients with Fabry disease (FD). Due to the low prevalence of FD, delayed diagnosis and misdiagnosis, often the correct diagnosis is made when organ damage is already present. Early recognition of the disease would allow the prevention of severe complications and the premature death of patients with FD.

**Objective:** We present here the PrEfiNE project, which includes a wide spectrum of activities with the aim of improve knowledge and diagnosis of FD.

The project is sponsored by Shire Iberia (<http://shireiberica.com/>)

**Methods:** From January 2016 to the end of 2017 several activities will be carried out, starting with a survey to evaluate current FD knowledge among nephrologists; in addition some studies to assess prevalence of this disease will be performed. One study will include patients receiving dialysis, another study will cover kidney transplant patients, and a pilot study in chronic kidney disease in stage 3-5 predialysis. Also planned is a pharmaco-economic study to focus on burden of FD. At the same time medical education activities will be conducted both on line and on site. Plan for dissemination will include medical publications and diffusion to media. PrEfiNE Project will finish with the publication of a compilation book on FD in Nephrology including all planned activities and proposing recommendations based on results and detected unmet needs.

PrEfiNE Plan will be coordinated by several scientific committees, one at national level and 10 other regional committees, that will be responsible to ensure the maximum scientific quality of proposed activities. An advisory board will supervise the project.

**Discussion:** PrEfiNE project will evaluate an action plan focused on improving FD knowledge to make necessary recommendations for an early recognition of the disease. In addition will generate a plan to improve previously undetected needs.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad lisosomal que se caracteriza por el déficit de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, lo que origina depósito de glicoesfingolípidos principalmente globotriaosilceramida (Gb3), en el endotelio vascular y en otros tejidos. Es una enfermedad progresiva que causa manifestaciones a nivel renal, cardíaco, neurológico, cutáneo, ocular y de otros sistemas<sup>1,2</sup>.

Se considera una enfermedad rara, que afecta a 1 de entre 40.000 a 238.000 varones<sup>2-4</sup>. Sin embargo, en los estudios realizados mediante cribado neonatal se ha observado una incidencia mayor, de entre 1/3.100 y 1/4.100 nacidos vivos para las formas de comienzo tardío y de 1/37.000 para los fenotipos clásicos<sup>5,6</sup>. Obviamente, la frecuencia es mayor en la población de alto riesgo como en la afectada por enfermedad renal crónica (ERC) que requiere diálisis o entre los afectados

de hipertrofia ventricular izquierda o ictus<sup>7</sup>. La esperanza de vida se acorta normalmente 20 años en los varones<sup>8</sup> y 15 años en las mujeres<sup>9</sup>. Una de las principales causas de muerte en pacientes con EF es fallo renal y ocurre muy tempranamente, en la cuarta o quinta décadas de la vida, particularmente en los varones<sup>10,11</sup>.

En un análisis de los pacientes con EF se determinó que más del 25% se habían diagnosticado mal inicialmente<sup>12</sup> y que el diagnóstico tarda una media de 12 años en confirmarse<sup>13</sup>. El diagnóstico suele diferirse un mínimo de 3 años, pero a menudo tarda 20 años después del inicio de los signos y síntomas, e incluso algunos pacientes han sufrido retrasos de más de 50 años<sup>12</sup>. Los pacientes con EF y con la función renal ya afectada tienen un pronóstico más desfavorable que aquellos que no la tienen<sup>14</sup>.

No existe en la práctica clínica un acuerdo unánime para la inclusión de la EF como parte del diagnóstico diferencial de

los pacientes con ERC en cualquier estadio, lo que dificulta el diagnóstico precoz y la identificación de familiares en riesgo e impide evitar otras complicaciones secundarias y potencialmente mortales de la enfermedad.

Parte del problema radica, posiblemente, como ocurre en general con las enfermedades minoritarias, en la falta de concienciación sobre la enfermedad, que hace que no se considere el diagnóstico de la EF como parte del algoritmo diagnóstico de los pacientes con ERC.

El Plan PrEFiNE nace con el objetivo de mejorar el conocimiento y reconocimiento de la EF entre el colectivo de nefrólogos, lo que permitiría un diagnóstico precoz y un abordaje temprano de los pacientes con la enfermedad. Los objetivos de este plan son múltiples y abarcan desde evaluar el actual conocimiento de la EF y establecer su prevalencia en los pacientes con ERC (diálisis, trasplante y ERC estadio 3-5 prediálisis), evaluar el impacto de la EF desde un punto de vista sanitario, sociológico y económico, mejorar el conocimiento de la EF mediante formación específica en la enfermedad, detectar las posibles necesidades no cubiertas en el abordaje de la EF hasta, finalmente, desarrollar un plan de acción priorizado para mejorar las necesidades detectadas y reducir las repercusiones de la enfermedad.

Por tanto, se plantea este proyecto multicéntrico, que abarca todo el territorio español, a través de una amplia campaña formativa e informativa, con educación continuada y potenciación de distintos estudios de investigación.

La intención de este artículo es difundir el diseño y algunas de las actividades de este proyecto para ofrecerlo como una plataforma que facilite y estimule la investigación y conocimiento de la EF entre los nefrólogos españoles.

## Metodología

### Diseño general

El proyecto tendrá un comité asesor liderado por el presidente de la SEN que se encargará de impulsar, promover, revisar el proyecto, asesorar sobre los objetivos planteados e involucrar a todos los participantes de una forma efectiva.

Un comité científico validará el planteamiento general del proyecto y de las acciones y estudios a llevar a cabo; asesorará sobre el modo en que se realizará cada una de las acciones, garantizando el máximo rigor científico, seleccionará y generará materiales formativos necesarios (presenciales y *on line*), revisará los resultados obtenidos y propondrá y consensuará líneas futuras de investigación.

Los comités regionales coordinarán e impartirán las actividades formativas necesarias para mejorar el conocimiento de la EF en su región; asesorarán sobre el modo en que se realizarán cada una de las acciones en las regiones, garantizando el máximo rigor científico, revisarán los resultados obtenidos en la zona, y propondrán y consensuarán líneas futuras de investigación.

Se plantean las siguientes acciones (fig. 1):

- Tres estudios de prevalencia, multicéntricos, que se llevarán a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki para la investigación con seres

humanos, las guías de buena práctica epidemiológicas de la Internacional Conference of Harmonization y la normativa existente en España y que serán aprobados por comités de ética de referencia:

- En pacientes en diálisis, tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal, con criterios de inclusión no restrictivos.
- En pacientes trasplantados renales.
- En pacientes con ERC en estadios 3-5 prediálisis; en este caso el estudio se plantea como piloto.
- Los protocolos de los estudios estarán disponibles en la página web habilitada para el proyecto. Para el acceso y participación de cualquier socio de la SEN se requerirá previa aprobación del proyecto por el comité científico.
- Estudio del árbol familiar entre los pacientes con EF diagnosticados.
- Se cuantificará el grado de conocimiento de la EF entre los nefrólogos antes y después del desarrollo del plan mediante una breve encuesta, de este modo se detectarán las necesidades formativas del colectivo en relación con la enfermedad.
- Cursos universitarios enfocados en la EF y en genética clínica, y formaciones presenciales regionales.
- Revisión basada en la evidencia con análisis de toda la información disponible sobre la EF en el campo de la Nefrología.
- Estudio farmacoeconómico de la carga económica de la EF para la sociedad, el individuo y para el sistema sanitario.
- Finalmente, y recogiendo los resultados obtenidos de los proyectos y las actividades realizadas, se elaborará un libro blanco sobre la EF que pueda servir de base para elaborar recomendaciones para el diagnóstico precoz de la enfermedad en Nefrología.

### Seguimiento

Durante el desarrollo del proyecto los distintos comités analizarán la marcha de las actividades y estudios, y propondrán acciones para mejorar aquellas actividades que así lo requieran. Se prevén al menos 3 reuniones anuales de cada uno de los comités.

### Metodología de los estudios epidemiológicos

En los estudios de prevalencia y en el de análisis de los familiares de los casos diagnosticados de EF, tras obtener consentimiento informado de todos los participantes, se cumplimentará un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD-e) específico para cada estudio; todos estarán disponibles para uso restringido de los investigadores en la página web del proyecto ([www.prefine.es](http://www.prefine.es)). En el CRD-e se incluirán variables sociodemográficas, eventos clínicos de la enfermedad, complicaciones y afectaciones de órganos o sistemas que presente el paciente, así como las fechas en que las que el paciente comenzó con sintomatología sugerente de EF. Al tratarse de proyectos epidemiológicos de prevalencia en población de riesgo, se pretende hacer cribado al mayor número posible de pacientes, estimando alcanzar 10.000 pacientes en diálisis, 3.000 en trasplante. No se ha estimado el número de pacientes en el estudio en ERC al tratarse de un proyecto piloto. La selección de los pacientes se realizará mediante muestreo consecutivo de los pacientes que llegan

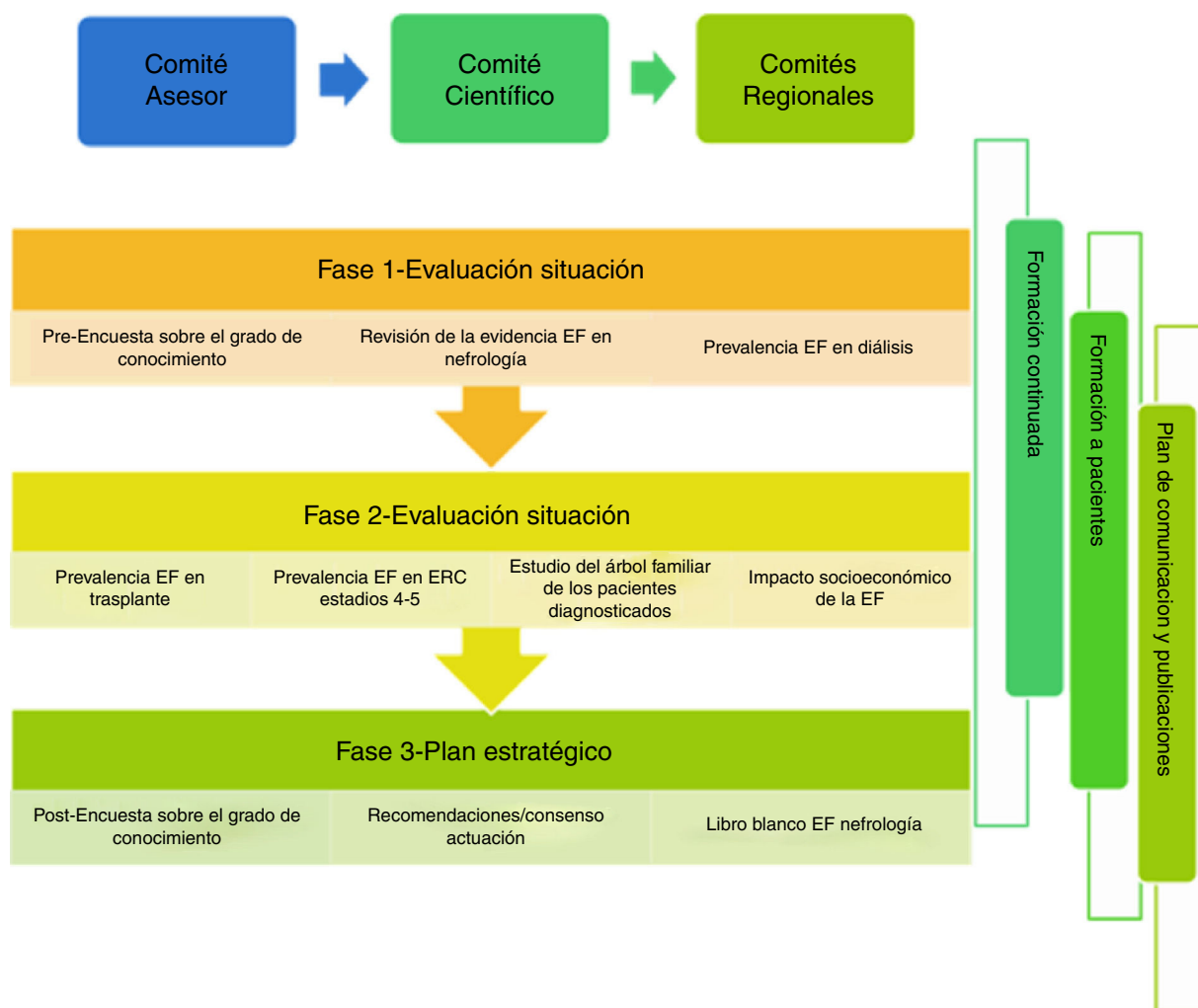


Figura 1 – Acciones.

a las consultas ambulatorias de Nefrología o estén atendidos en centros de diálisis. Se aceptarán pacientes de ambos sexos y sin límite de edad y que cumplan con los criterios de inclusión de cada estudio. El protocolo del estudio de diálisis ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Clinic de Barcelona, el de trasplante por el Hospital de Bellvitge en L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). El protocolo de ERC se encuentra en espera para ser evaluado por el CEIC del País Vasco.

A todos los pacientes seleccionados para participar se les realizará análisis en gota de sangre seca; a los pacientes varones se les determinará la actividad enzimática de la  $\alpha$ -galactosidasa A, y cuando esté por debajo del rango de normalidad, se les realizará estudio genético del gen *GLA*; en el caso de las mujeres, independientemente del resultado de la actividad enzimática, se les realizará estudio genético. A todos los pacientes se les determinará el valor de la liso-Gb3.

Se extraerá una muestra de sangre, previo consentimiento del paciente, que será almacenada en el biobanco del RedinRen y que permitirá realizar futuras investigaciones en estas poblaciones.

Los pacientes con resultado positivo para EF serán evaluados según la práctica clínica habitual en cada centro o

serán derivados a centros especializados con experiencia en el manejo de la enfermedad, a criterio de cada investigador.

Para el análisis de los datos se utilizará el programa estadístico SPSS. Se realizará análisis estadístico descriptivo de las variables. Se utilizará un nivel de significación estadística del 0,05. Se utilizarán técnicas estadísticas preliminares a la realización de las pruebas de contraste de hipótesis para asegurar el cumplimiento de los supuestos estadísticos. En el caso de que no se cumplan los supuestos establecidos se utilizarán pruebas equivalentes que no presenten dichas limitaciones, como por ejemplo pruebas no paramétricas.

## Discusión

El proyecto PRFiNE es el primer plan integral para mejorar el conocimiento de una enfermedad rara en el ámbito de una especialidad médica, que puede servir como experiencia piloto para mejorar el conocimiento de las enfermedades raras en especialidades diana.

Nuestra hipótesis es que el abanico de actividades dirigidas al colectivo de nefrólogos permitirá mejorar el conocimiento

y reconocimiento de la EF y establecer recomendaciones que faciliten el manejo de estos enfermos.

Por lo tanto, mediante este proyecto, se espera cambiar el paradigma actual en el diagnóstico de la enfermedad, disminuyendo el tiempo hasta el diagnóstico y permitiendo una disminución de las complicaciones que a largo plazo tiene estos enfermos.

Los resultados obtenidos serán de gran utilidad, tanto para su comparación entre los diferentes estadios de la ERC como para su posterior comparación con los obtenidos en futuros estudios.

Sin embargo, para lograr los objetivos propuestos, este proyecto requiere la participación mayoritaria de los Servicios de Nefrología, que se involucrarán tanto en las actividades formativas como en las líneas de investigación propuestas. Los datos generados durante el proyecto seguirán las normas de utilización de datos de la SEN y serán cedidos a ella una vez cumplidos todos los objetivos propuestos.

Las normas de autoría serán marcadas por el comité científico del proyecto.

Nos gustaría que este estudio fuera considerado una empresa común de los nefrólogos de la SEN. Pretendemos también que este artículo en el que se exponen de manera las actividades a realizar estimule las colaboraciones para conseguir el objetivo deseado.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
2. 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. *Ann Intern Med*. 2003;138:338-46.
3. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1-2):151-6.
4. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvorská L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: Comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):387-96.
5. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, de Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: Feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012;379(9813):335-41.
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40. Epub 2006 Apr 28.
7. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: A systematic review. *J Med Genet*. 2010;47:217-22.
8. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001;38(11):750-60.
9. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38(11):769-75.
10. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539-48.
11. Sessa A, Meroni M, Battini G, Maglio A, Brambilla PL, Bertella M, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:66-70.
12. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-42.
13. Beck M. En: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editores. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006; 4. Mehta. *Hosp Med*. 2002;63:347-350.
14. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: A review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014;15:72.