



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

Que deberían saber los nefrólogos Fabry desde el punto de vista cardiológico

sanofi



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
COPAC
sanofi

Conferencista:

Dr. Gustavo Cabrera

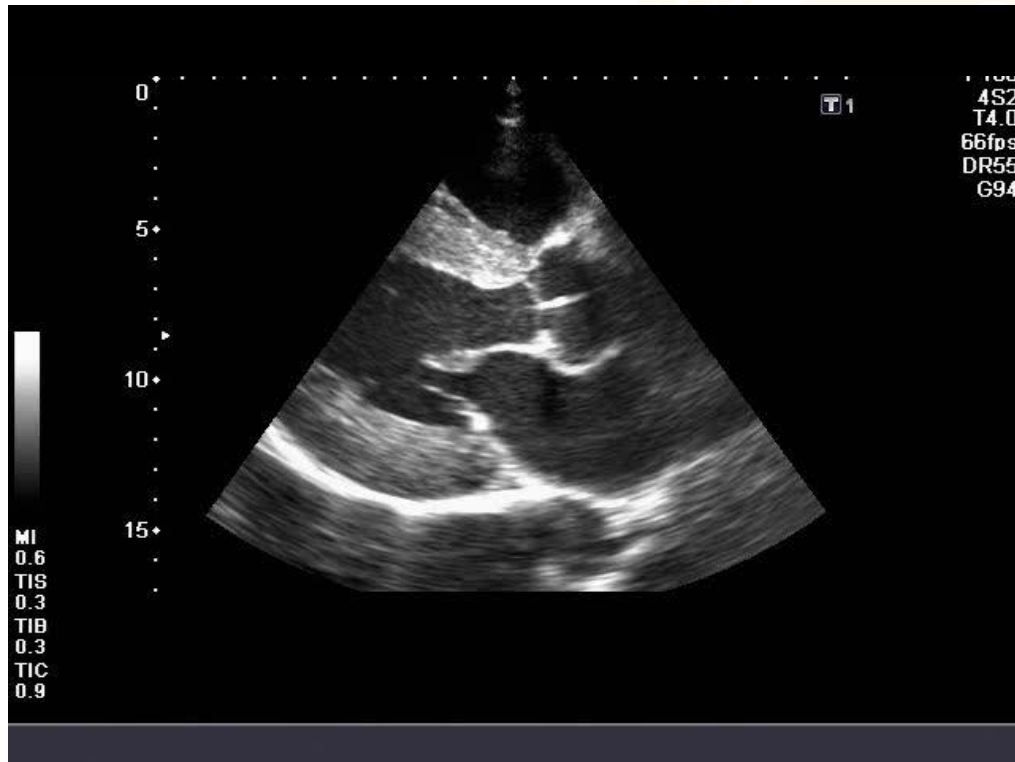
- Información Doctor CV
- Estudios
- Trabajos de importancia

sanofi

Conflictos de Interés

- Recibe honorarios y costos de viajes por parte de Sanofi/Genzyme, Pint Pharma, Biomarin, Shire/Takeda por disertaciones relacionadas con enfermedades lisosomales
- No presenta otras afiliaciones o compromisos financieros con otra organización o entidad con interés o conflicto financiero con el material de esta presentación
- No recibió asistencia en la producción de esta presentación

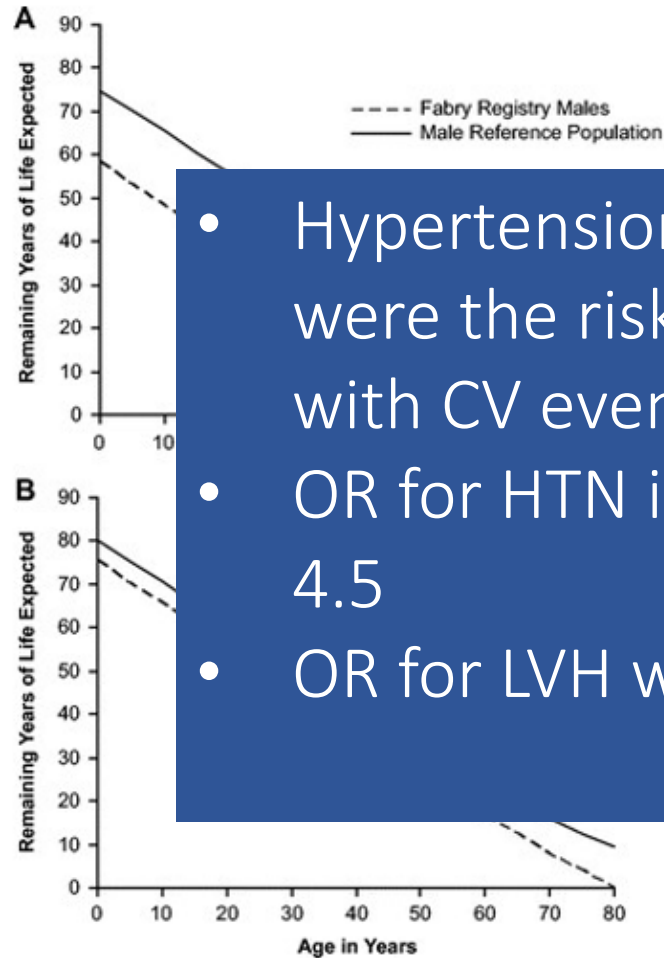
Cardiopatía Fabry



- Síntomas
- Arritmias
- Hipertrofia ventricular
- Insuficiencia Cardíaca
- Infarto de miocardio
- Muerte prematura

Imágen propiedad del Dr. Cabrera con autorización de paciente

Pronóstico

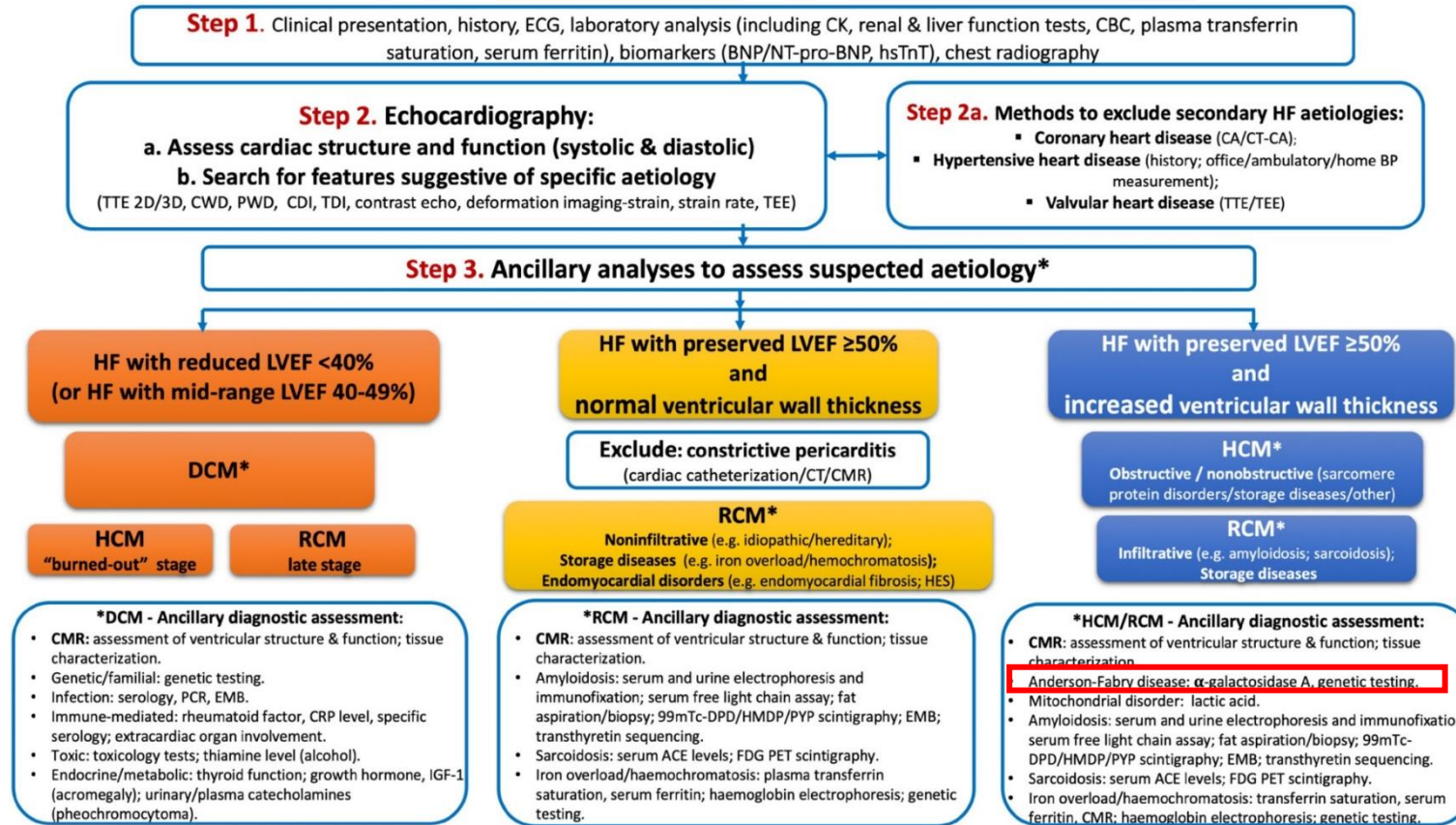


- Hypertension and left ventricular hypertrophy were the risk factors most strongly associated with CV events
- OR for HTN in men was 7.8 and in women was 4.5
- OR for LVH was 4.8 in men and 8.2 in women.

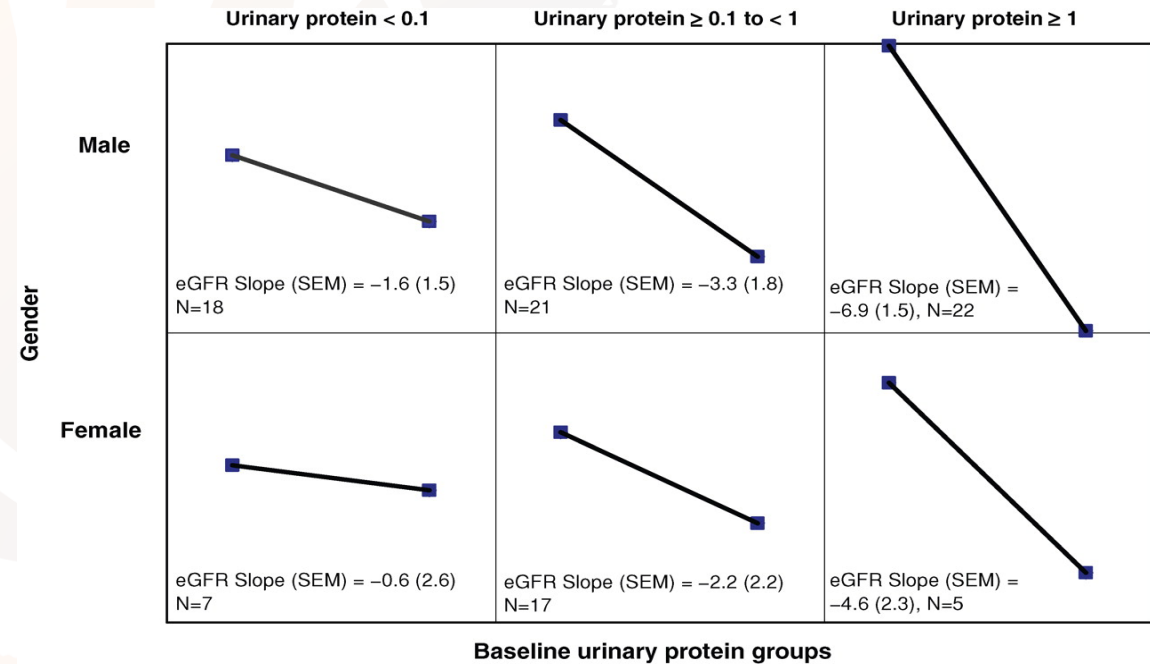
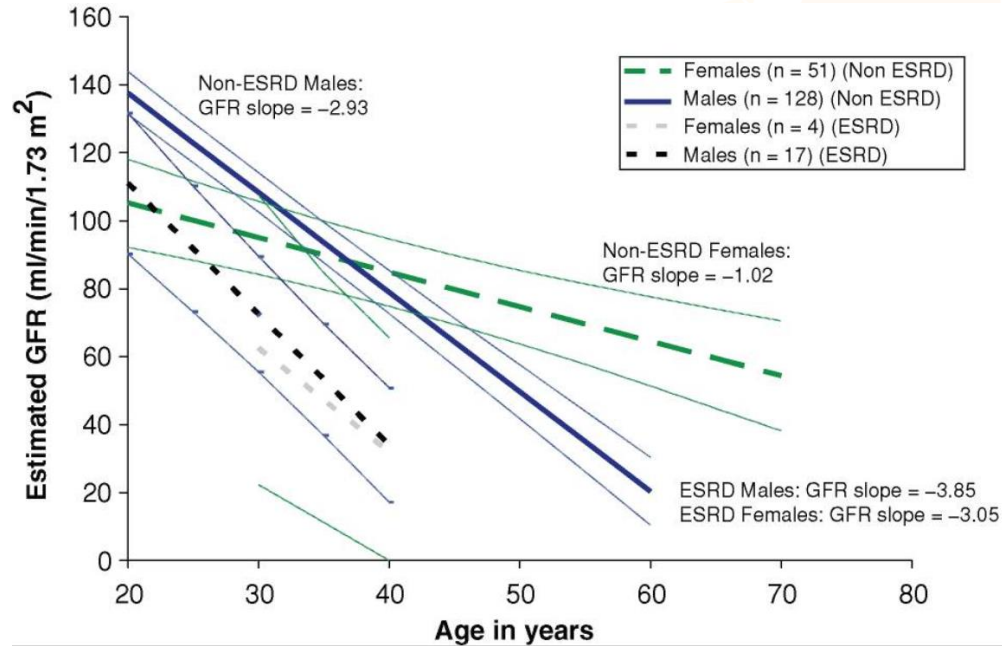
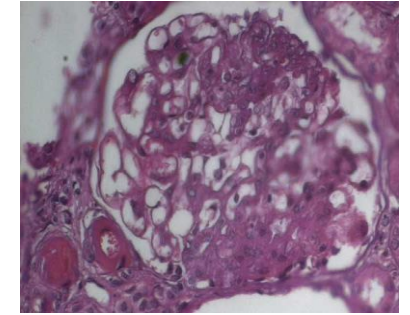
Patel et al. JACC Vol. 57, No. 9, March 1, 2011:1093-9

Waldek S et al. Genet Med 2009;11(11):790-796

Insuficiencia Cardíaca

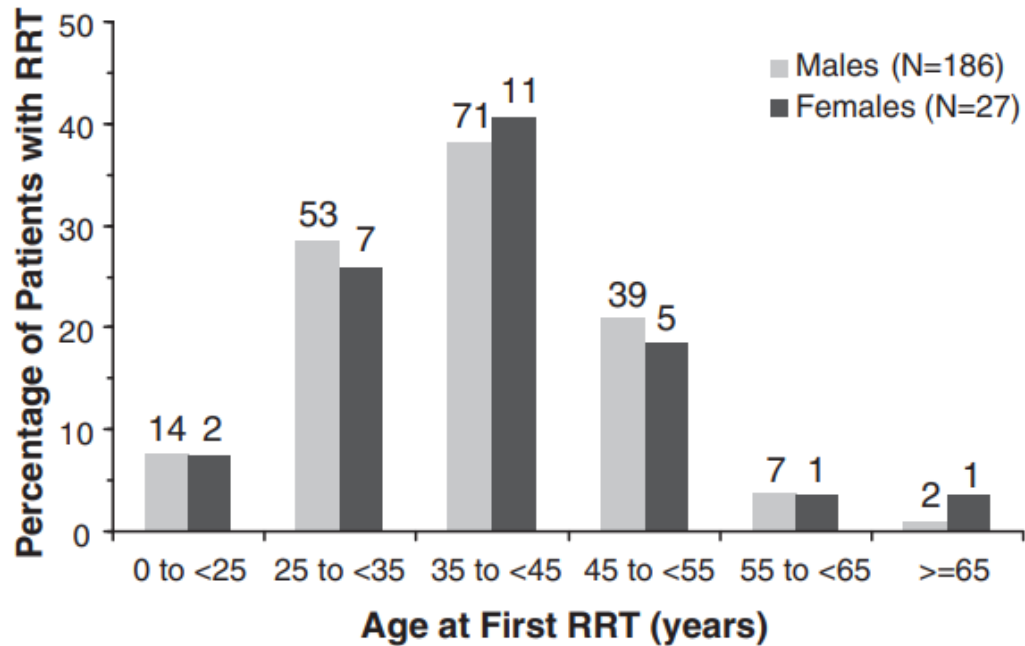


Evolución Renal- Historia Natural

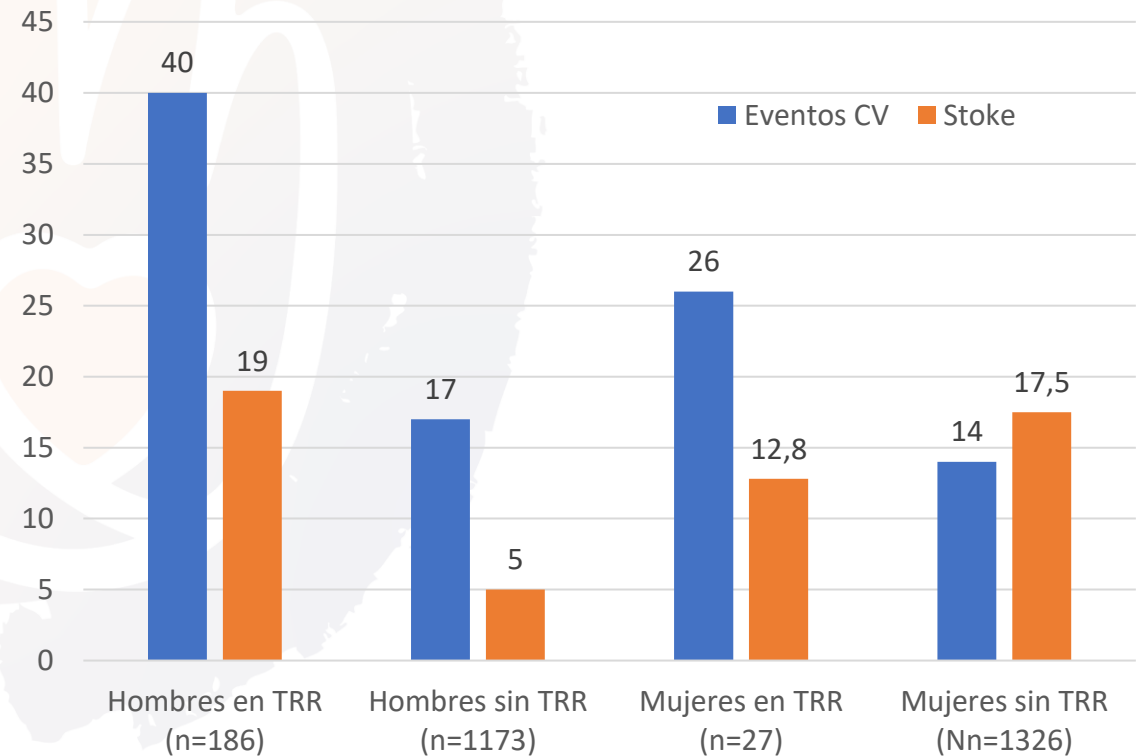


Terapia de Reemplazo Renal en Pacientes del Registro Internacional Fabry

n=2712 (hombres 50%)

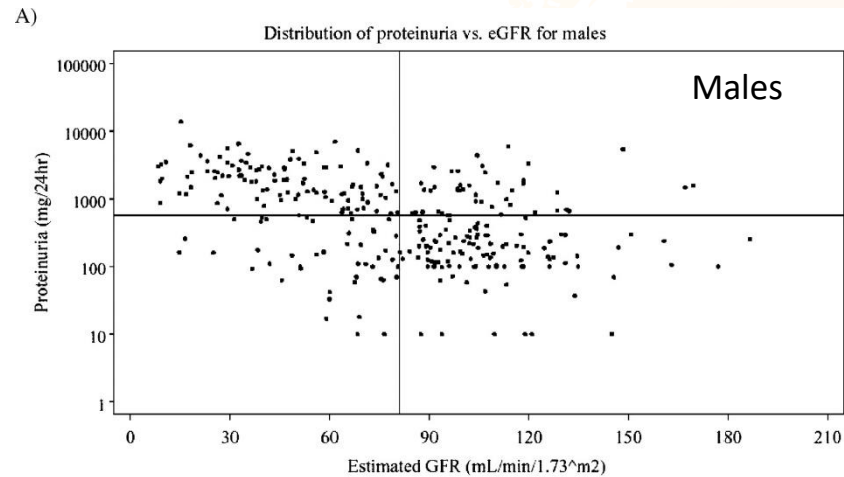


Porcentaje de eventos según status de TRR



TRR: hombres 14% y mujeres 2%
Edad : 38 años en ambos géneros

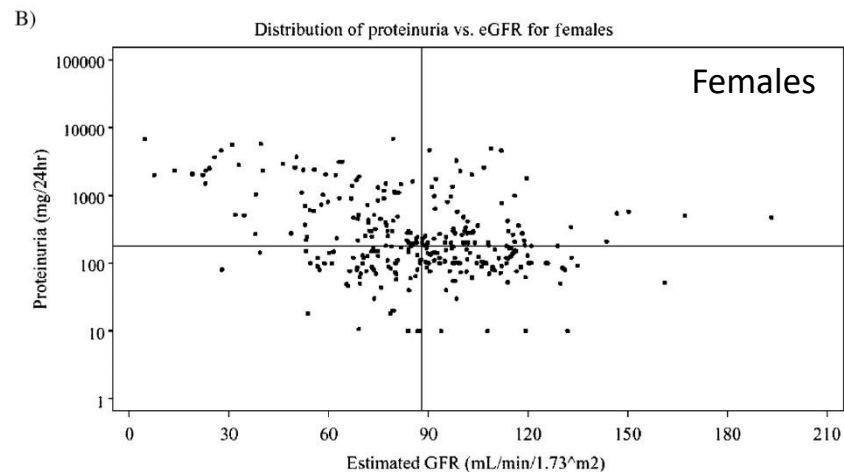
Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy



- n=1262 (♂: 585)

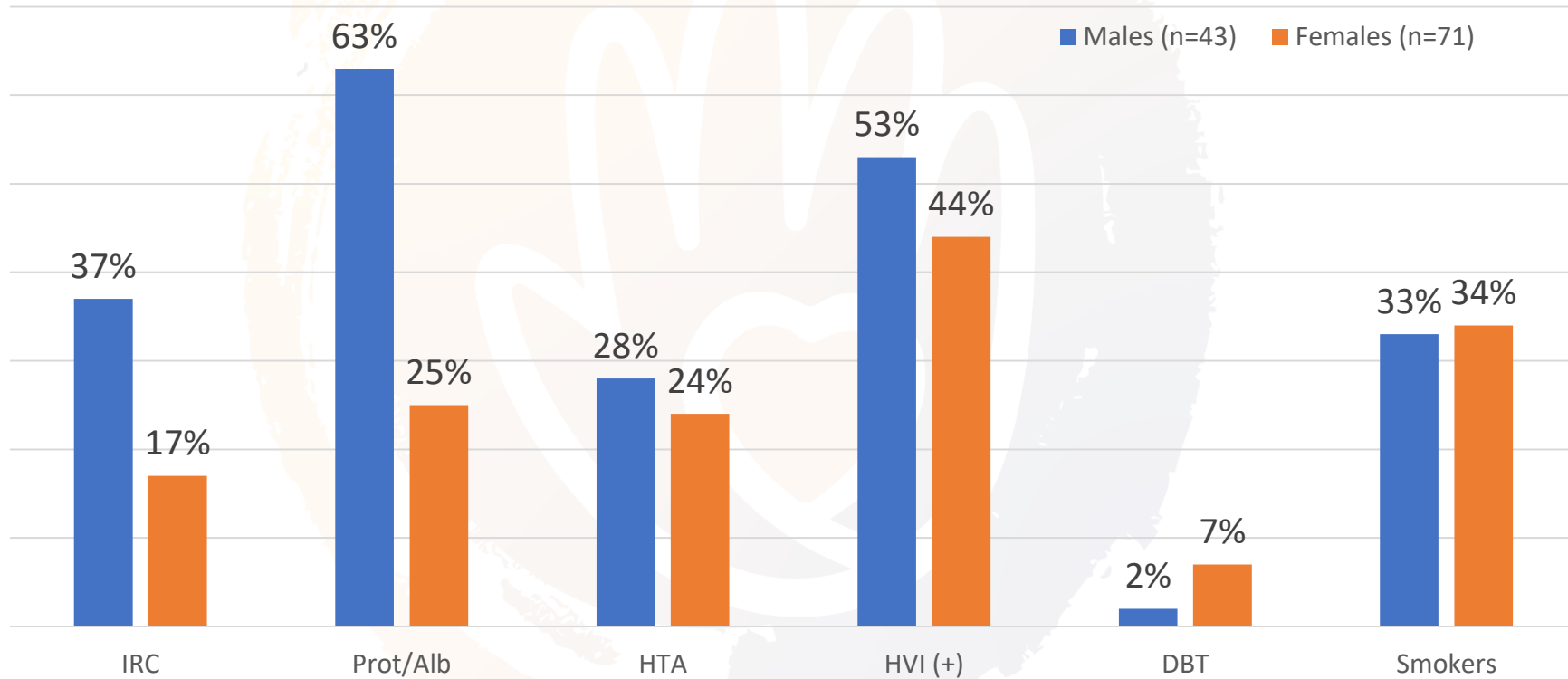
- IFGe ≥ 60 sin proteinuria con albuminuria > 30 mg/24h

- Hombres 55%
- Mujeres 35%.



Compromiso Orgánico Cohorte Argentina

Diálisis: H: 16% vs. M: 1.4%
Tx renal: H: 4.7% vs. M: 0%

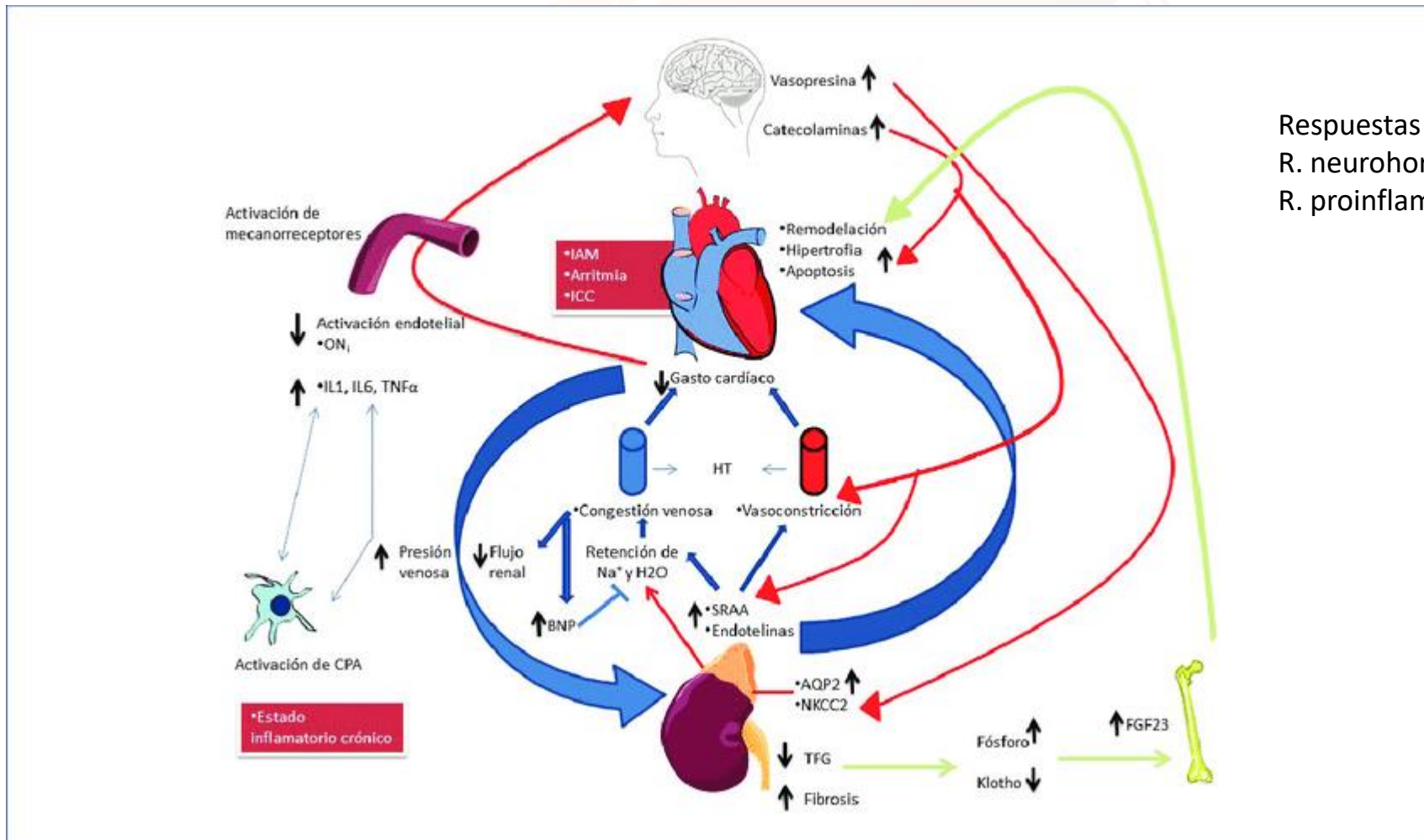


Edad: H: 30 años vs. M: 38 años

Síndrome Cardiorrenal

- Conferencia de Consenso bajo el auspicio de la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) en 2008
- Serie de “desórdenes del corazón y riñón en los que la disfunción aguda o crónica en un órgano induce la disfunción aguda o crónica del otro”
- La coexistencia de enfermedad cardíaca y renal se ha relacionado con peor pronóstico a mediano y largo plazo
- Factores hemodinámicos, mediadores neurohumorales y mecanismos inflamatorios

Fisiopatología



Clasificación y Características del Síndrome Cardiorrenal

Tipo	Mecanismo	Marcadores	Desencadenantes
SCR1	Cardiorrenal agudo: disfunción cardíaca aguda que provoca lesión renal aguda	BNP /NT-pro-BNP Líneas B en USP USC NGAL Cistatina C	IAM Arritmias Choque cardiogénico Taponamiento cardíaco
SCR2	Cardiorrenal crónico: disfunción cardíaca crónica que provoca enfermedad renal crónica	BNP/NT-pro-BNP FEVI <40% Disfunción diastólica ACR	Enfermedad coronaria Miocardiopatía dilatada Valvulopatía
SCR3	Renocardiaco agudo: lesión renal aguda que provoca IC aguda	Cilindros granulosos Acantocitos en orina NGAL USC	Sobrecarga hídrica Glomerulonefritis primaria HT renovascular
SCR4	Renocardiaco crónico: ERC que provoca IC crónica	BNP /NT-pro-BNP Creatinina ACR USC	ERC (uremia, sobrecarga hídrica, hipertensión)
SCR5	Afección sistémica que causa disfunción renal y cardíaca aguda o crónica	Específicos de cada enfermedad	Sepsis Cirrosis hepática DM Amiloidosis

Caso Clínico



- Edad: 38 años
- Alfa-GAL: 0,1 nmol/h/L (≥ 4)
- Mutation: L415P

Imágenes propiedad del Dr. Cabrera con autorización del paciente

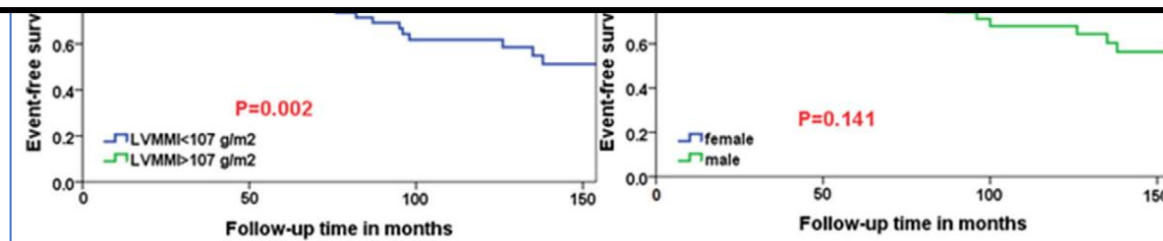
Fabry's disease: an example of cardiorenal syndrome type 5

Cardiorenal syndrome type 5 (CRS-5) includes conditions where there is a simultaneous involvement of the heart and kidney from a systemic disorder. This is a bilateral organ cross talk. Fabry's disease

Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up

	All patients (n = 104)	Males (n = 40)	Females (n = 64)	Patients with cardio-renal involvement ^a (n = 29; males n = 14)
Age (years)	45 ± 16	48 ± 14	44 ± 17	60 ± 10
Phenotype				
Classic n (%)	89 (86)	33 (83)	56 (88)	28 (97)
Later-onset n (%)	15 (14)	7 (17)	8 (12)	1 (3)

In conclusion, cardio-renal involvement in Fabry disease is a potential marker of disease progression bearing an increased risk of mortality and cardiovascular events. Multidisciplinary care provided by cardiologists, nephrologists, general physicians and other specialists is important in treating the Type 5 cardio-renal syndrome seen in Fabry disease.





Prevalence of Hypertension in a Large Cohort of Fabry Patients from Argentina

Gustavo Cabrera MD*, Norberto Antongiovanni MD, Sebastian Jaurretche MD, Fernando Perretta MD, Ricardo Cutrona MD and Juan Politei MD
on behalf GADYTEF (Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry)

*Santa María de la Salud Echocardiography Department



Table 1 – General characteristics of the patients studied

Sex	Males	Females
n	43	71
Age	30.5±12	38±16
HTN	12 (27.9)	17 (23.9)
CKD	16 (37.2)	12 (16.9)
G1	27 (62.8)	59 (83.1)
G2	5 (11.6)	10 (14.1)
G3A	2 (4.7)	0 (0)
G3B	0 (0)	1 (1.4)
G4	0 (0)	0 (0)
G5	7 (16.3)	1 (1.4)
Tx	2 (4.7)	0 (0)
Uprot	27 (62.8)	18 (25.4)
LVH	23 (53.5)	24 (33.8)
Smokers	14 (32.6)	24 (33.8)
DT	1 (2.3)	5 (7.0)

- La mayoría de los pacientes con HTA eran aquellos con IRC
 - Hombres: 92%
 - mujeres: 35%
- La mayoría de estos con HTA no controlada
 - Hombres: 75%
 - mujeres: 94%

Síndrome Cardiorenal 5

- Hombres: 37%
- Mujeres: 11%

Potencial Error



Molecular Genetics and Metabolism Reports

Volume 17, December 2018, Pages 16-17

open access



Case Report

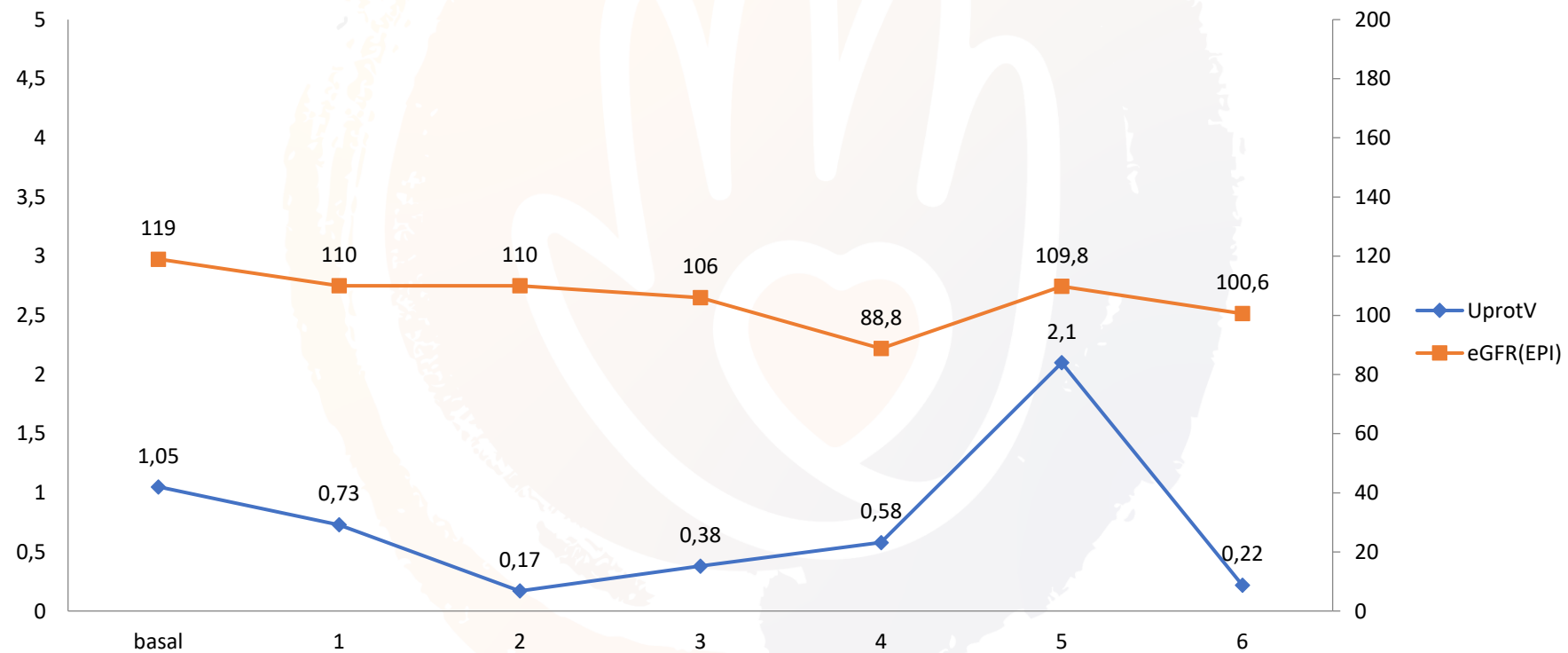
Fabry disease. A potential pitfall A family with a novel intronic mutation

Gustavo Cabrera ^a  , Fernando Perretta ^b

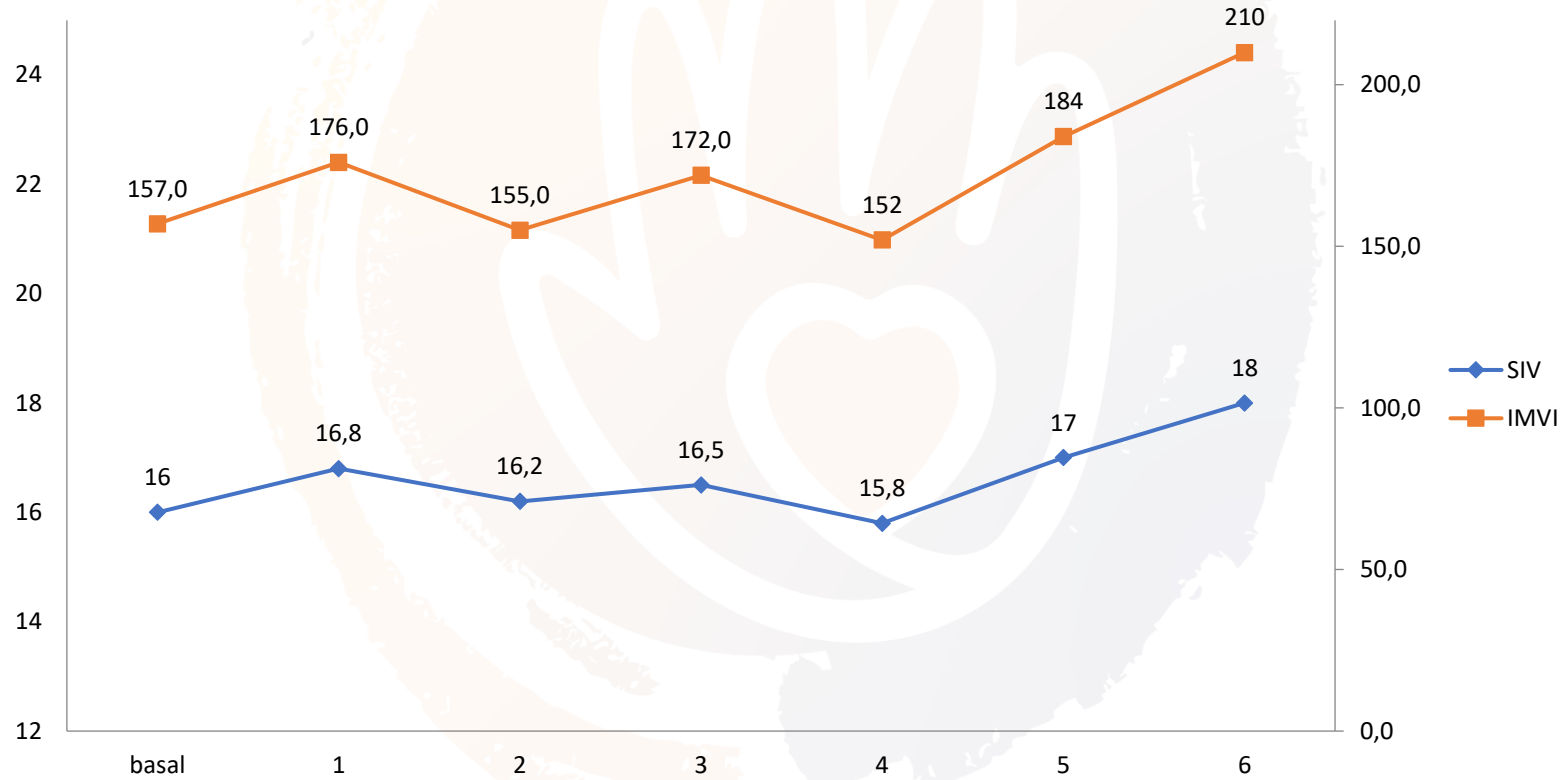
Enfermedad Familiar



Respuesta Nefrológica a la TRE



Respuesta Cardiológica a la TRE



Tratamiento de largo plazo

- Control de la presión arterial: PS > 130- 140 mmHg eleva el riesgo de muerte y episodios cardiorrenales graves. ¹
- iSRAA: en pacientes con IC y FEVI baja, reducen la mortalidad, a pesar de la mayor incidencia de empeoramiento de la función renal ^{2 3}
 - Subgrupo del estudio SPRINT de pacientes con ERC (38% con IC) → el control intensivo de la PA y el uso de iSRAA no elevan los marcadores de daño tubular o fibrosis a pesar de la disminución de la TFGc ⁴

1. Jung HH. JAMA Netw Open. 2019 ago 23;2(8):e199307

2. Clark H, et al. Eur J Heart Fail. 2013 dic 11;16(1):41-8

3. Beldhuis et al. Circ Heart Fail. 2017 feb;10(2)

4. Malhotra R,, et al. Am JI of Kidney Diseases. 2019 ene;73(1):21-30

Tratamiento de largo plazo (cont.)

- Sacubitril/Valsartán:
 - En pacientes con IC y FEVr: reducción de muerte cardiovascular, hospitalizaciones por IC y menor incidencia de aumento de Creat $> 0.3\text{mg/dl}$ en comparación con el empleo de un IECA (metaanálisis) ¹
 - Menor ritmo de pérdida anual de TFGe en comparación con ENL. Reducción del 50% en el riesgo de ERC terminal o pérdida $\geq 50\%$ de la IFGe basal ²
- Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) :
 - Metaanálisis: incluyó a 58.165 pacientes con DBT → disminución del riesgo de ERC terminal, el riesgo de progresión de albuminuria y la evolución de ERC en comparación con placebo y otros fármacos antidiabéticos ³

1. Solomon SD, et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:1238-43 Metanálisis (IMPRESS (n = 573), OVERTURE (n = 5770), and PARADIGM-HF (n = 8399))

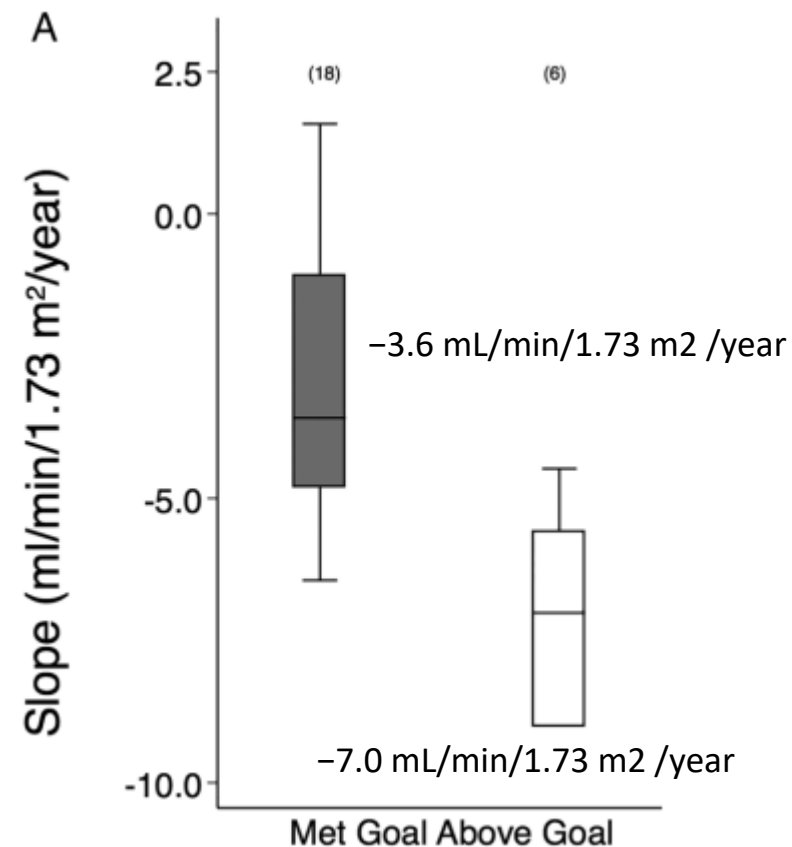
2. Damman K, et al. JACC: Heart Failure 2018; 6(6):489-98 PARADIGM-HF.

3. Bae JH, et al. Sci Rep. 2019;9(1):13009

FAACET Study

- Fabrazyme+Arbs+ACE inhibitor Treatment
- N= 15 hombres y 9 mujeres; edad: 43.1 años
- TRE: 3.1 años

Conclusions This study documents the effectiveness of agalsidase-beta (1 mg/kg/2 weeks) and antiproteinuric therapy with ACE inhibitors and/or ARB in patients with severe Fabry nephropathy. Patients had preservation of kidney function if agalsidase-beta treatment was initiated at a younger age, and UPCR maintained at or below 0.5 g/g with antiproteinuric therapy.



Sacubitril/Valsartan; i_SGLT2



Mensaje para llevarse a casa

- La enfermedad de Fabry clásica afecta riñón y corazón → SCR tipo 5
- La presencia de SCR en la EF incrementa el mal pronóstico
- La cardiopatía Fabry amerita una evaluación cuidadosa, pues el diagnóstico oportuno conlleva a tratamiento temprano con mejor pronóstico
- Es importante la estratificación de estadio y riesgo de eventos
- Objetivos Terapéuticos: control de la HTA, Reducción de Alb/Proteinuria, evitar progresión de daño orgánico (TRE)
- Se desconoce la utilidad del Sacubitril/Valsartan y de los inhibidores del canal SGLT2 en la enfermedad de Fabry



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

¡GRACIAS!

La información contenida en esta presentación está dirigida exclusivamente al cuerpo médico, con la intención de brindar información científica de interés y deja las consideraciones del autor y no las de SANOFI. Cualquier indicación OFF LABEL mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda indicaciones que no estén contenidas en la información para prescribir aprobada de sus productos en Colombia. MAT-CO-2202962

sanofi