



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Utilidad de las Técnicas de Deformación Miocárdica
Mediante Ecocardiografía para el Diagnóstico Precoz
de Afectación Cardíaca en la Enfermedad
de Anderson-Fabry

D. Luis Caballero Jiménez

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Utilidad de las técnicas de deformación miocárdica mediante ecocardiografía para el diagnóstico precoz de afectación cardiaca en la enfermedad de Anderson-Fabry

D. Luis Caballero Jiménez

2015

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Utilidad de las técnicas de deformación miocárdica mediante ecocardiografía para el diagnóstico precoz de afectación cardíaca en la enfermedad de Anderson-Fabry

Doctorando: Luis Caballero Jiménez

Programa de Doctorado: Ciencias Clínicas en Medicina

Directores de Tesis: Dr. Gonzalo de la Morena Valenzuela

Dr. Vicente Climent Payá

Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes

Murcia, 2015

Agradecimientos y dedicatoria

Quisiera mostrar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en este proyecto de investigación, por su apoyo y ayuda constante, sin la que no hubiese podido llevar a cabo este trabajo. En especial a Marina Martínez, Jessica Sánchez y Antonio García-Honrubia por facilitarme la tarea en los diferentes centros hospitalarios, organizando las visitas y dedicando sus horas y tiempo fuera del horario laboral. También quiero agradecer su apoyo y enseñanzas a los que fueron mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Alicante durante mi época de formación y de la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca durante este proyecto. En especial, quisiera mencionar a Daniel Saura, por ser un incentivo diario para aprender, investigar siempre de manera ética y coherente y estar siempre dispuesto a colaborar cuando se le necesita. Este trabajo sin duda se lo debo a mis directores de tesis, por darme la oportunidad de participar en él y llevarlo a cabo. Al Dr. Juan Ramón Gimeno, por su disponibilidad y ofrecimiento para ayudarme siempre que lo he necesitado. Al Dr. Gonzalo de la Morena, al que le agradeceré siempre el haber confiado en mí de manera ciega y haberme transmitido sus conocimientos, orientación y espíritu crítico durante este proyecto. Al Dr. Vicente Climent, por introducirme en el mundo de la ecocardiografía y el Fabry en mis inicios como residente, por su amistad, paciencia y serenidad y por confiar siempre en el futuro de este proyecto. Finalmente, quiero agradecer todo el apoyo que me han brindado mis padres, mi hermana y en especial Irene, porque la odisea de realizar una tesis puede ser más llevadera cuando se comparten las ilusiones y los problemas.

Esta tesis se la dedico a mi familia.

ÍNDICES**ÍNDICE DE CONTENIDOS**

1. INTRODUCCION.....	17
1.1. Concepto y definición	17
1.2. Incidencia	18
1.3. Antecedentes históricos	18
1.4. Genética	19
1.5. Manifestaciones clínicas	21
1.6. Afectación cardiaca	22
1.6.1. Patogénesis de la afectación cardiaca	23
1.6.2. Hipertrofia cardiaca.....	28
1.6.3. Función sistólica y diastólica	33
1.6.4. Isquemia y enfermedad arterial coronaria	34
1.6.5. Arritmias y alteraciones electrofisiológicas	35
1.6.6. Afectación valvular.....	36
1.6.7. Afectación cardiaca aislada en la Enfermedad de Fabry	37
1.6.8. Nuevos métodos diagnósticos en la evaluación de la afectación cardiaca	38
1.7. Tratamiento en la enfermedad de Fabry	42
1.7.1. Tratamiento sustitutivo enzimático en la EF	43
1.8. Justificación del estudio	46
2. HIPÓTESIS	51
2.1. Hipótesis principal	51
2.2. Hipótesis secundaria	51
3. OBJETIVOS	55
Objetivos principales	55
Objetivos secundarios.....	55
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59

4.1.	Diseño del estudio.....	59
4.2.	Ámbito	59
4.3.	Población de estudio	59
4.3.1.	Clasificación de la muestra en 2 subgrupos	60
4.3.2.	Grupo control	61
4.4.	Tamaño de la muestra	61
4.5.	Aspectos éticos	62
4.6.	Datos demográficos, antropométricos y clínicos.....	62
4.7.	Datos Electrocardiográficos	66
4.8.	Ecocardiograma transtorácico 2D y Doppler.....	68
4.8.1.	Medidas bidimensionales	68
4.8.2.	Estudio Doppler	69
4.9.	Ecocardiograma transtorácico con strain 2D	71
4.10.	Cronograma	78
4.11.	Análisis y proceso de datos	79
5.	RESULTADOS	83
5.1.	Descripción clínica de los pacientes	86
5.2.	Datos de afectación cardiaca	98
5.3.	Datos ecocardiográficos convencionales	101
5.4.	Doppler Tisular del VI y VD	106
5.5.	Strain 2D longitudinal del VI	113
5.5.1.	Strain 2D longitudinal del VI en pacientes con HVI	114
5.5.2.	Strain 2D longitudinal del VI en pacientes sin HVI	115
5.6.	Strain 2D circunferencial del VI	118
5.7.	Twisting y Torsión del VI	120
5.8.	Strain rate diastólico del VI.....	121
5.9.	Strain 2D de la aurícula izquierda	125
5.10.	Strain 2D del ventrículo derecho.....	128

5.11.	Análisis de la capacidad diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos	131
5.12.	Análisis de áreas bajo la curva, sensibilidad y especificidad con los puntos de corte óptimos obtenidos en la cohorte	131
5.13.	Sensibilidad y especificidad con los puntos de corte obtenidos en los controles.....	139
5.14.	Sensibilidad y especificidad con los puntos de corte de estudios previos ..	139
5.15.	Concordancia intra e interobservador	141
6.	<i>DISCUSIÓN</i>	145
6.1.	Análisis de la muestra de pacientes: Población estudiada	146
6.2.	Strain longitudinal 2D en los pacientes con EF y afectación cardiaca	148
6.3.	Strain longitudinal 2D en los pacientes con EF sin afectación cardiaca	149
6.4.	Otros parámetros derivados del análisis con strain 2D	151
6.4.1.	Strain 2D circunferencial y giro del ventrículo izquierdo	151
6.4.2.	Strain rate diastólico del ventrículo izquierdo	152
6.4.3.	Strain 2D de aurícula izquierda y ventrículo derecho	153
6.5.	Parámetros derivados del Doppler Tisular en la enfermedad de Fabry	155
6.6.	Capacidad diagnóstica del Strain longitudinal 2D para la detección precoz de EF sin hipertrofia ventricular izquierda y comparación con otras técnicas descritas previas.....	158
6.7.	Limitaciones	162
7.	<i>CONCLUSIONES</i>	169
8.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	173
9.	<i>ANEXO</i>	195
9.1.	Anexo I. Tablas complementarias de los resultados	195
9.2.	Anexo II. Hoja de recogida de datos	206
9.3.	Anexo III. Consentimiento informado del estudio.....	212
9.4.	Anexo IV. Hoja de información al paciente	213
9.5.	Anexo V. Producción científica durante la realización de la tesis	216

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alteración metabólica en la enfermedad de Fabry	17
Figura 2. Gen GLA que codifica la enzima de la α -galactosidasa A.....	20
Figura 3. ECG de un paciente con EF y afectación cardiaca	30
Figura 4. Ecocardiografía de un paciente con EF y afectación cardiaca.....	31
Figura 5. Ecocardiografía de una paciente con EF y afectación cardiaca severa.....	31
Figura 6. Ecocardiografía de una paciente con EF y afectación cardiaca.....	32
Figura 7. Resonancia magnética cardiaca de un paciente con EF	32
Figura 8. Modelo de análisis segmentario del VI.....	72
Figura 9. Análisis del strain 2D longitudinal del VI.....	72
Figura 10. Análisis de los tiempos al pico de strain longitudinal 2D del VI.....	73
Figura 11. Análisis del strain rate diastólico del VI	73
Figura 12. Giro basal y apical del VI para el cálculo del twisting y torsión del VI	75
Figura 13. Análisis del strain 2D longitudinal de la AI.....	76
Figura 14. Análisis del strain 2D longitudinal del VD	77
Figura 15. Árbol de inclusión de pacientes y controles del estudio	83
Figura 16. Distribución de los pacientes según el centro de procedencia.....	85
Figura 17. Distribución de sexos en el grupo de pacientes	86
Figura 18. Edad según el tipo de paciente y sexo.....	87
Figura 19. Actividad de α -Gal A según el tipo de paciente y sexo	94
Figura 20. Síntomas y afectación orgánica según el tipo de paciente	95
Figura 21. Scores MSSI según el tipo de paciente.....	96
Figura 22. Scores FIPI según el tipo de paciente.....	97
Figura 23. Volumen auricular izquierdo y relación E/A según el grosor parietal máximo del VI.....	105
Figura 24. Onda e' septal y lateral según el grupo de pacientes	110
Figura 25. Índice de funcionamiento septal del VI e índice TEI del VD según el grupo de pacientes	111

Figura 26. Onda e' septal y relación E/e' septal según el grosor parietal del VI.....	112
Figura 27. Strain global longitudinal y strain longitudinal del segmento inferolateral basal del VI según el grupo de pacientes	116
Figura 28. Strain global longitudinal del VI y desviación estándar al pico de strain según el grosor parietal máximo del VI	117
Figura 29. Strain global circunferencial del VI según el grupo de pacientes	119
Figura 30. Strain rate diastólico precoz y relación E/SR _{TRIV} del VI según el grupo de pacientes	123
Figura 31. Strain rate diastólico precoz y relación E/SR _{TRIV} según el grosor parietal máximo del VI	124
Figura 32. Strain de AI biplano según el grupo de pacientes	126
Figura 33. Strain de AI en biplano según el grosor parietal del VI	127
Figura 34. Strain 2D del ventrículo derecho según el grupo de pacientes	129
Figura 35. Strain 2D del ventrículo derecho según el grosor parietal del VI	130
Figura 36. Curva ROC para el Strain global longitudinal.....	135
Figura 37. Curva ROC para el Strain longitudinal inferolateral basal	135
Figura 38. Comparación de áreas bajo la curva ROC.....	136
Figura 39. Curvas ROC para el Strain global longitudinal y Strain inferolateral basal en el subgrupo de pacientes ≥50 años.....	137
Figura 40. Curvas ROC para el Strain global longitudinal y Strain inferolateral basal en el subgrupo de pacientes <50 años.....	138

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Listado de familias con mutación asociada	84
Tabla 2. Características clínicas de la población incluida	91
Tabla 3. Score MSSI y FIPI en los pacientes con HVI según el sexo	93
Tabla 4. Datos de afectación cardiaca de la población incluida	100
Tabla 5. Características ecocardiográficas de la población incluida	103
Tabla 6. Datos ecocardiográficos mediante Doppler tisular	106
Tabla 7. Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del VI y los parámetros de Doppler tisular.....	109
Tabla 8. Strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo.....	113
Tabla 9. Strain 2D circunferencial del ventrículo izquierdo.....	118
Tabla 10. Twisting y torsión del ventrículo izquierdo	120
Tabla 11. Strain rate sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo.....	121
Tabla 12. Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del VI y el strain rate sistólico y diastólico del VI	122
Tabla 13. Strain 2D longitudinal de la aurícula izquierda	125
Tabla 14. Strain 2D longitudinal del ventrículo derecho	128
Tabla 15. Area bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecocardiográficos ..	133
Tabla 16. Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte óptimos de los parámetros ecocardiográficos	134
Tabla 17. Sensibilidad y especificidad de los parámetros ecocardiográficos con los puntos de corte publicados en la literatura	140
Tabla 18. Concordancia intra e interobservador del strain 2D longitudinal del VI	141

ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva ROC

α -Gal A: α -galactosidasa A

DTI: Doppler tisular

EF: Enfermedad de Fabry

FA: Fibrilación auricular

FIPI: Fabry International Prognostic Index

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IFM: Índice de funcionamiento miocárdico

MSSI: Mainz Severity Score Index

RMC: Resonancia magnética cardíaca

RTG: Realce tardío con gadolinio

SCG: Strain circunferencial global

SGL: Strain global longitudinal

SR: Strain rate

TSE: Tratamiento sustitutivo enzimático

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1. Concepto y definición

La enfermedad de Anderson-Fabry o enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad rara de depósito lisosomal, de base genética y con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. En esta entidad, se produce una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal α -galactosidasa A (α -Gal A) que en condiciones normales degrada un glicoesfingolípido neutro, la globotriasilceramida (Gb3), para dar galactosa y lactosilceramida¹ (Figura 1). El acúmulo de Gb3 en los lisosomas debido a esta deficiencia se produce a nivel de diferentes células, especialmente en las células del epitelio renal, los miocitos, las neuronas de los ganglios raquídeos, las células del sistema nervioso autónomo y las células endoteliales, periteliales y del músculo liso del sistema vascular. Este continuo depósito a nivel del riñón, corazón, sistema nervioso y en la piel lleva a una disfunción de dichos órganos, causando insuficiencia renal, hipertrofia cardíaca y accidentes cerebrovasculares prematuros, reduciendo la esperanza de vida en 20 años para los pacientes varones y en 15 años para las mujeres².

Figura 1. Alteración metabólica en la enfermedad de Fabry

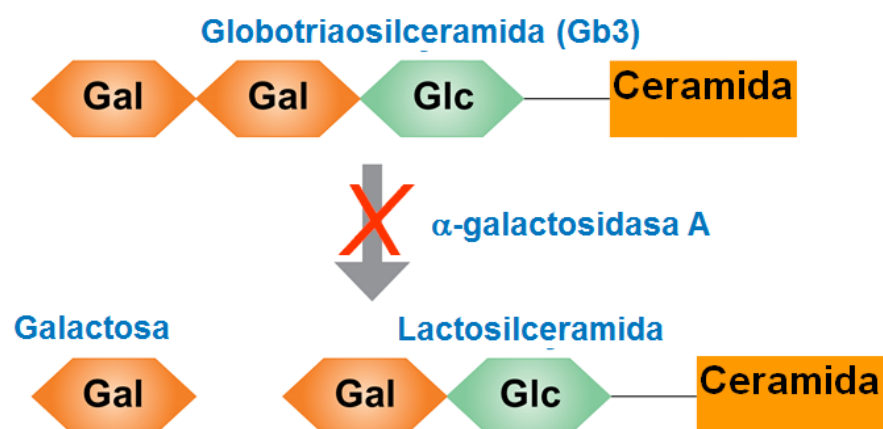


Figura 1: Representación esquemática del defecto metabólico en la enfermedad de Fabry.

1.2. Incidencia

La EF es la segunda enfermedad de depósito lisosomal más frecuente después de la enfermedad de Gaucher, con una incidencia estimada de uno en 40000 a uno en 117000 en todo el mundo³⁻⁵. Se considera que la incidencia de esta enfermedad puede ser mayor de la descrita, ya que por su dificultad diagnóstica y actitud como entidad “gran simuladora”⁶, es frecuente el diagnóstico tardío o tras previos diagnósticos erróneos. De hecho, recientes estudios de screening en recién nacidos sugieren que la incidencia puede ser mucho mayor, de hasta 1 por cada 3100⁷.

1.3. Antecedentes históricos

Esta entidad fue descrita inicialmente y de manera simultánea por dos médicos dermatólogos europeos. Johannes Fabry (1860-1930, Alemania) describió en 1898 el caso clínico de un varón de 13 años con púrpura nodular que desarrolló más tarde albuminuria, definiendo esta entidad como un tipo de *angiokeratoma corporis diffusum*⁸. William Anderson (1842-1900, Inglaterra) describió también ese mismo año un caso de un varón de 39 años con angioqueratomas, afectación de la función renal con proteinuria y deformidad de los dedos, varices y linfedema⁹. Debido a esta aportación, esta entidad es conocida como enfermedad de Fabry o Anderson-Fabry.

Durante la primera mitad del siglo XX hubo comunicaciones posteriores de casos clínicos con anhidrosis, acroparestesias y afectación ocular en relación con esta entidad. En 1947, Pompen *et al.*¹⁰ sugirieron que esta entidad se trataba de una enfermedad de depósito sistémico tras descubrir en el estudio post-mortem la presencia de vacuolas anómalas en las células de dos pacientes hermanos afectados de esta enfermedad. Pocos años después, en 1953, Hornsostel y Scriba¹¹, con el conocimiento de que el material de depósito era de origen lipídico, fueron los primeros en confirmar el diagnóstico mediante biopsia cutánea. En la década de los años 60 se

profundizó en el conocimiento de esta enfermedad, clasificándose esta entidad en 1963 como una esfingolipidosis tras aislar glicosfingolípidos neutros en las muestras¹². Poco después, en 1965, Opitz *et al.*¹³ describieron que se trataba de una enfermedad genética con herencia ligada al cromosoma X y en 1967 Brady *et al.*¹⁴ demostraron la deficiencia específica de la enzima ceramidatrihexosidasa (actualmente conocida como α -galactosidasa A) en esta enfermedad. Décadas después, en 1989, Kornreich *et al.*¹⁵ consiguieron la secuenciación completa del gen que codifica la enzima α -Gal A, lo que supuso el primer paso necesario para la producción “in vitro” de la enzima recombinante y su uso como terapia de sustitución enzimática en la actualidad.

1.4. Genética

El gen *GLA* que codifica la enzima α -Gal A está localizado en el brazo largo del cromosoma X, en la región Xq22.1. Está compuesto por siete exones comprendidos en un rango de tamaño, que oscila entre las 92 y 291 pares de bases (Figura 2). Hasta la fecha, han sido descritas más de 600 variantes en el gen *GLA* (*HGV* www.genomic.unimelb.edu.au/mdi/). El 75% son mutaciones puntuales (de cambio de aminoácido “missense”, generación de un codón de parada “nonsense”, de ajuste y polimorfismos) y el 25% restante son pequeños reordenamientos (principalmente deleciones y duplicaciones). La transmisión de la enfermedad se produce por herencia ligada al cromosoma X. Las mujeres portadoras transmiten el alelo defectuoso a la mitad de sus varones y hacen heterocigotas al 50% de sus hijas. Los varones afectados, tendrán hijos sanos pero transmitirán el alelo defectuoso a todas sus hijas. Hasta hace pocos años, debido a este patrón de herencia ligado al cromosoma X, las mujeres eran consideradas únicamente portadoras y transmisoras del defecto genético, pero no enfermas debido a su actividad enzimática normal o

ligeramente reducida medida en plasma y leucocitos. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que las mujeres heterocigotas pueden presentar la enfermedad con la misma severidad de los síntomas y manifestaciones, aunque frecuentemente con un inicio más tardío que en los varones (aproximadamente 10 años más tarde), una presentación clínica más variable y una progresión más lenta de la enfermedad^{2,16}. Esta variabilidad de síntomas y niveles circulantes de la enzima en mujeres heterocigotas puede ser explicada por la hipótesis o teoría de Lyon, en la cual la inactivación aleatoria del cromosoma X de cada célula en el desarrollo embrionario produce un mosaico con diferentes células en todo el organismo con el gen normal o afectado^{17,18}. De esta manera, las mujeres desarrollarán la enfermedad en función del número de cromosomas X defectuosos que hayan resultado activados.

Figura 2. Gen GLA que codifica la enzima de la α -galactosidasa A

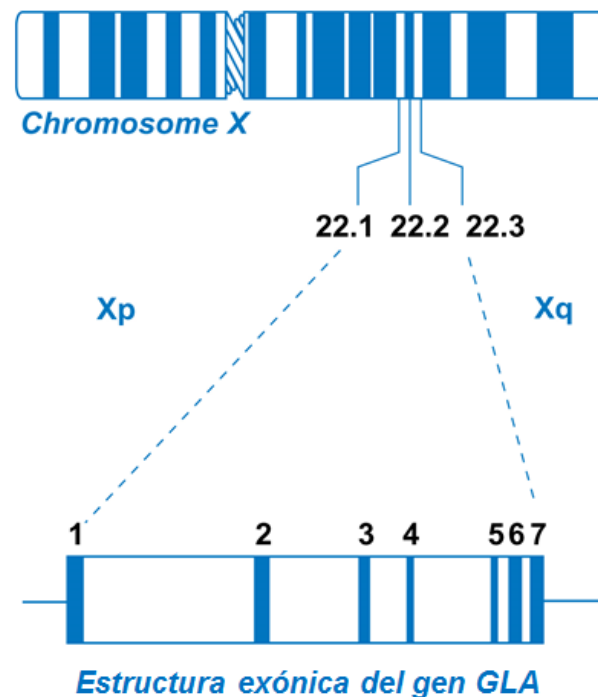


Figura 2: Representación gráfica del gen GLA en el cromosoma X y su estructura exónica. Modificado de Mehta et al.¹⁹.

1.5. Manifestaciones clínicas

El depósito de Gb3 en diferentes células y órganos implica una afectación multisistémica con diferentes grados de severidad y con afectación predominante de uno o varios órganos diferentes en cada paciente. Las manifestaciones clínicas de la EF comienzan en la infancia en los varones afectados, con los típicos síntomas de episodios de dolor “quemante” en manos y pies (“Crisis de Fabry”), dolor crónico con parestesias y también otras manifestaciones clínicas como hipo o anhidrosis, pérdida de pelo, lesiones cutáneas tipo angioqueratomas en la zona genital y de las nalgas (zona del bañador), náuseas, dolor abdominal, diarrea postprandial, escaso crecimiento y dificultades en el colegio por ausencias frecuentes y escasa tolerancia al ejercicio físico. A partir de los 20 años comienza frecuentemente la afectación renal, con microalbuminuria inicialmente, después proteinuria o hiperfiltración y el desarrollo de insuficiencia renal silente. Para la tercera o cuarta década de la vida, hay una progresión en la afectación y manifestaciones cardiovasculares, con el desarrollo de una miocardiopatía hipertrófica y accidentes cerebrovasculares, reduciendo de manera pronunciada la esperanza de vida de estos pacientes.

A pesar de que la EF es una enfermedad con afectación multisistémica, durante los últimos años se han descrito “variantes cardíacas y renales”. En estas variantes, las manifestaciones clínicas pueden estar limitadas al corazón, riñón o ambos. Estos pacientes frecuentemente tienen actividad residual de la enzima α -Gal A y son significativamente mayores que los pacientes con la afectación clásica de la EF²⁰. Se han descrito diferentes mutaciones específicas en el gen de la α -Gal A asociado con estas variantes cardíacas y renales, aunque actualmente no se ha encontrado una buena correlación entre estas mutaciones y los diferentes fenotipos²¹. Datos recientes provenientes del registro FOS²² han señalado que los pacientes con la mutación N215S generalmente tienen una forma menos severa de la EF a una

determinada edad que el resto de la población con otras mutaciones asociadas a la EF. También se ha descrito que las mutaciones “missense” generalmente tienen formas de la enfermedad menos severas que los pacientes con mutaciones “nonsense”²¹. Sin embargo, a pesar de esto, aún se necesitan más estudios para confirmar y extender estos hallazgos.

En los últimos años se han desarrollado varios scores para medir el grado de severidad de la afectación y el pronóstico en los pacientes con EF. Beck *et al.*²³ desarrollaron y validaron el Mainz Severity Score Index o MSSSI score, que tiene una puntuación global de 0 a 76 puntos y que se obtiene a partir de la suma de la puntuación de la afectación general sistémica, neurológica, cardiovascular y renal. Hughes *et al.*²⁴ desarrollaron y validaron el Fabry International Prognostic Index o FIPI, en el que a partir de unos parámetros de la función renal, cardíaca y síntomas o manifestaciones clínicas generales se obtienen unas puntuaciones de 0 a 7 que permiten predecir el pronóstico del paciente en cuanto a eventos cardíacos, renales, neurológicos o mortalidad global. Finalmente, el grupo de Giannini *et al.*²⁵ desarrollaron el disease severity score system o DS3 en el que se obtuvo una puntuación a partir de las características clínicas o pruebas complementarias del sistema cardiovascular, sistema nervioso y función renal y también a partir de la sintomatología o calidad de vida referida por el paciente. Este score demostró tener una buena correlación con el grado de afectación o severidad de la enfermedad.

1.6. Afectación cardíaca

La afectación cardíaca es una de las tres mayores causas de morbimortalidad en la EF junto con la enfermedad renal crónica terminal y los accidentes cerebrovasculares^{2,3}. Los datos recientes obtenidos a partir del registro Fabry Outcome Survey (FOS) sugieren un cambio en el patrón del curso natural de la EF,

mostrando un descenso en la importancia de la insuficiencia renal como una causa de mortalidad mientras que aumenta la importancia de la afectación cardíaca. De hecho, en los pacientes incluidos en el FOS cuyas muertes fueron registradas entre 2001 y 2007, la afectación cardíaca era la principal causa de mortalidad tanto en los varones (34%) como en las mujeres (57%)²⁶. Además, la estimación mediante curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada libre de eventos de la miocardiopatía hipertrófica severa encaja exactamente con la supervivencia media reportada en pacientes varones y mujeres con EF^{2,27,28}, y es, como se ha mencionado una de las principales causas de la reducción de la esperanza de vida y del alto grado de morbilidad en los estadios más evolucionados de la enfermedad.

El depósito lisosomal en la EF tiene lugar en los tejidos cardíacos y provoca el desarrollo de síntomas como la disnea, el dolor torácico, palpitaciones y síncope. El depósito de Gb3 afecta tanto a los cardiomiocitos como al sistema de conducción y estos síntomas son principalmente secundarios al desarrollo de una hipertrofia cardíaca progresiva, anomalías del sistema de conducción y arritmias²⁹.

1.6.1. Patogénesis de la afectación cardíaca

El depósito de glicoesfingolípidos (Gb3) se produce en varios tipos de células cardíacas, incluyendo los cardiomiocitos, células del sistema de conducción, fibroblastos del tejido valvular, células endoteliales de todos los tipos de vasos sanguíneos, células del músculo liso y nervios cardíacos y del sistema nervioso autónomo^{30,31}. El depósito de Gb3 a nivel lisosomal debido al déficit enzimático y falta de degradación del sustrato, conlleva una expansión gradual del sistema lisosomal, que se extiende desde la zona típica perinuclear hacia más profundamente en el sarcoplasma. Este depósito progresivo interfiere con el funcionamiento de los cardiomiocitos afectados a través de mecanismos no del todo entendidos actualmente, llevando normalmente al desarrollo de hipertrofia cardíaca, una reacción común a una

serie de trastornos metabólicos que afectan al corazón³². Aunque la cantidad absoluta de depósito de Gb3 en los cardiomiocitos es baja, el corazón tiene el mayor contenido de glicosfingolípidos comparado con otros órganos como el riñón, hígado o la piel, y un mayor recambio o “turnover” de glicolípidos que otros órganos^{33,34}. Sin embargo, el depósito de Gb3 por sí mismo no es capaz de explicar el grado de hipertrofia cardíaca, las alteraciones del sistema de conducción y otras afectaciones cardíacas. Especímenes cardíacos con hipertrofia extrema (>1000 gramos) han revelado una relativa limitada cantidad de material acumulado para el enorme aumento de la masa cardíaca, suponiendo aproximadamente el 2% del peso del corazón húmedo³³. Se han sugerido como posibles mecanismos responsables del inicio de la hipertrofia la interferencia con la fosforilación oxidativa en los cardiomiocitos afectados y los factores promotores de crecimiento extracardíacos circulantes³⁵. Se ha postulado que los esfingolípidos acumulados pueden actuar como segundos mensajeros simulando la función biológica de algunas citoquinas y factores de crecimiento, desencadenando la proliferación celular³⁶. La depleción de energía en los componentes subcelulares ha sido propuesta como un denominador común en un amplio espectro de miocardiopatías hipertróficas sarcoméricas y metabólicas y podría ser también un factor contribuyente en la EF³⁷. En este contexto, el mecanismo global de disfunción sería un incremento de la demanda energética debido a una ineficiente utilización del ATP a nivel del sarcómero. Esto comprometería la capacidad de los cardiomiocitos para mantener los niveles de energía en los compartimentos subcelulares responsables de la contracción, resultando en hipertrofia³⁷. La disfunción celular en los cardiomiocitos activa las señales celulares de hipertrofia, autofagia y apoptosis, que termina con la desorganización de las fibras musculares, la hipertrofia, la formación de vacuolas autofagocíticas y la fibrosis. Además, se ha descrito que hay cierto grado de degradación de la desmina y la troponina I en la miocardiopatía de la EF, paralelo a los hallazgos de la miofibrilolisis³⁸. Ambos contribuirán a la reducción de la contractilidad

del cardiomiocito explicado por la proteólisis. Estas alteraciones de la estructura cardiaca resultarán en una alteración de la función sistólica y diastólica y esto a su vez será responsable del desarrollo de las manifestaciones clínicas de disnea e insuficiencia cardiaca.

La historia natural de la EF desde el punto de vista cardiaco se caracteriza por una hipertrofia progresiva del músculo cardiaco, con progresivos cambios fibróticos y en el espacio intersticial³⁹. Casi todos los pacientes varones una vez alcanzados los 40 años de edad y casi todas las mujeres mayores de 50 años presentan una miocardiopatía hipertrófica con diferentes grados de hipertrofia ventricular. Esto es consistente con las observaciones de disfunción diastólica leve en estadios precoces de la enfermedad y con la aparición tardía de signos y síntomas que pueden ser observados en pacientes con miocardiopatía restrictiva⁴⁰, aumentado y potenciado por la presencia de isquemia absoluta o relativa, ocurriendo incluso en ausencia de enfermedad significativa de las arterias coronarias epicárdicas. Esto puede deberse al incremento de la demanda de oxígeno de las células musculares hipertrofiadas, la disminución en la densidad de capilares sanguíneos y el aumento de las presiones de llenado diastólicas, que disminuyen el flujo sanguíneo a través de las capas subendocárdicas en diástole y a la infiltración por depósitos en las células endoteliales y células musculares lisas de las pequeñas arteriolas y capilares^{31,41,42}.

También puede estar presente la desorganización o “disarray” de las fibras cardiacas. El depósito a más largo plazo lleva a la degeneración del cardiomiocito. Frecuentemente hay cambios en la estructura interna de la membrana mitocondrial y atrapamiento de la mitocondria entre los agregados de depósito lisosomal. La lisis de los miofilamentos o fibrilolisis también se ha descrito en este proceso³⁸ y se piensa que es una de las causas de aumento de la rigidez de los cardiomiocitos y del futuro desarrollo de disfunción diastólica. Algunos de los cardiomiocitos dañados pueden ser invadidos por macrófagos que barren el interior del sarcoplasma dañado siendo

expuestos a los lípidos almacenados no degradables. Este fenómeno se asemeja al de la miocitolisis que sigue a la necrosis celular individual⁴³. También se han descrito signos de apoptosis de los cardiomiocitos⁴⁴ y fenómenos de fibrosis, ya sea en formas leves difusas, como se ha descrito en procesos de hipertrofia cardíaca⁴⁵⁻⁴⁸ o como reacciones de reparación focal siguiendo a la necrosis de la fibra muscular. Esta reacción, la fibrosis masiva, es un hallazgo frecuente en la pared inferolateral del ventrículo izquierdo (VI), hallazgo objetivable con la presencia de realce tardío con gadolinio (RTG) en la resonancia magnética cardíaca⁴⁹⁻⁵¹.

A nivel de los vasos sanguíneos, se ha observado que las células endoteliales y las células del músculo liso están severamente afectadas por el material de depósito. Como resultado de esto, se puede especular que producirá una disminución de la reserva de flujo coronario, que unido a la disfunción diastólica, contribuirá al desarrollo de isquemia y síntomas clínicos como dolor torácico anginoso⁵². La afectación de las grandes arterias coronarias epicárdicas como la secundaria a arterioesclerosis es un hallazgo infrecuente en la EF⁵³.

Las válvulas cardíacas pueden expresar un depósito masivo de Gb3, a veces acompañado por fibrosis progresiva, llevando a una disfunción significativa de la válvula, lo que representa una carga adicional para un ya corazón afectado. Los fibroblastos de la válvulas muestran un intenso depósito lipídico lisosomal, lo que puede interferir con la degradación de todos los componentes de la matriz extracelular y promover el engrosamiento de la válvula. Dado que la tendencia a la fibrosis es excepcional en la EF de manera general, la afectación de las válvulas cardíacas apunta a un posible recambio o "turnover" diferente de la matriz extracelular o a una diferente composición bioquímica de ésta, sugiriendo una mayor participación de sustratos de la enzima α -Gal A. Cabe destacar que la afectación individual de las válvulas cardíacas puede diferir en cuanto al grado de severidad y el hallazgo más frecuente es el engrosamiento valvular⁴⁴. Se han descrito casos de insuficiencia

mitral⁵⁴ o estenosis mitral(42), insuficiencia aórtica⁵⁵ y pulmonar⁵⁶. Como la afectación de las válvulas cardíacas en esta entidad no es frecuente⁵⁷, el posible papel o participación de otros factores adquiridos debe ser considerado ante el hallazgo de una afectación valvular significativa en un paciente con EF.

La afectación directa y destrucción de las células del sistema de conducción se presentará como un acortamiento del intervalo PR en el ECG, bloqueos auriculoventriculares y bradicardia, y en combinación con la disfunción cardíaca autonómica, como una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que finalmente termina en una clase de incompetencia cronotrópica. A nivel clínico, esto puede producir fatiga y síncope. Además, la afectación del sistema de conducción, la fibrosis, isquemia y la disfunción diastólica, terminan en la producción de arritmias complejas que son responsables del alto grado de palpitaciones y muerte súbita que acontece en los pacientes afectados de EF⁵⁸.

El grado de afectación cardíaca en las mujeres puede ser variable⁵⁹. El proceso de depósito no ha demostrado ser clínicamente diferente al de los pacientes homocigotos, presentando una hipertrofia cardíaca difusa, solo que con menor expresión desde un punto de vista cuantitativo^{50,60,61}. Histológicamente, el proceso de depósito de Gb3 en los cardiomiocitos es tipo mosaico⁶² probablemente debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X. Sin embargo, a pesar de esto, no se ha encontrado una evidencia clínica de una secuela a nivel cardíaco por un depósito acentuado a nivel regional en los corazones de mujeres con EF, sino que desarrollan una hipertrofia global de igual modo que los varones. Es razonable pensar que todo el corazón globalmente reaccione como una entidad funcional, dado que la señal para el desarrollo de hipertrofia afecta a todos los cardiomiocitos en todas las fibras, independientemente del patrón del proceso de depósito.

En contraste con otros órganos, el corazón está predispuesto al depósito y puede ser el único órgano afectado^{33,34,63}. La única excepción es la variante renal de la EF donde el depósito se restringe a las células renales⁶⁴.

1.6.2. Hipertrofia cardiaca

La hipertrofia cardiaca es detectable por diferentes técnicas como el electrocardiograma (ECG), la ecocardiografía y la resonancia magnética cardiaca (RMC). En el ECG se pueden detectar signos de altos voltajes que indican crecimiento o hipertrofia ventricular izquierda (HVI), frecuentemente acompañados con alteraciones de la repolarización (Figura 3). En la ecocardiografía y la RMC se detectan incrementos en los grosores parietales y en la masa ventricular^{34,40,65} (Figuras 4-6). Los cambios hipertróficos son progresivos y aparecen de manera más precoz en varones que en mujeres^{40,66,67} y a veces incluso se pueden observar en niños y adolescentes^{68,69}. Aunque las mujeres son heterocigotas para esta enfermedad, parece que hay una incapacidad de la célula para expresar el alelo tipo salvaje para corregir el defecto metabólico^{70,71}. Varios estudios observacionales en mujeres con EF han mostrado que la afectación cardiaca en las mujeres es frecuente, aunque con una aparición ligeramente más tardía que en los pacientes varones y normalmente con una velocidad de progresión más lenta^{62,67,72}. Sin embargo, las formas más severas de miocardiopatía con las mayores masas ventriculares han sido descritas en mujeres Fabry. Los estadios precoces se caracterizan por un leve incremento de la masa miocárdica, pero sin el desarrollo de una hipertrofia manifiesta, como un remodelado concéntrico del VI. Esta característica ha sido objetivada en aproximadamente un 50% de los adolescentes y niños con edad por encima de los 10 años⁶⁸. En estadios más tardíos, los cambios hipertróficos son simétricos, con el desarrollo de una hipertrofia concéntrica del VI. Una vez que hay una reducción en el aporte de energía o un

aumento en la depleción de energía, pueden aparecer cambios excéntricos, con aumento de los diámetros y dimensiones telediastólicos del VI. Cambios hipertróficos asimétricos como las hipertrofias asimétricas septales típicas de las miocardiopatías hipertróficas de origen sarcomérico son raramente vistas en las miocardiopatías secundarias a la EF, pero puede representar aproximadamente el 5% de todos los casos con afectación cardíaca severa^{40,66}. En los últimos años, diversos estudios con RMC en pequeñas cohortes de pacientes afectados han mostrado nuevos datos sobre el desarrollo de la miocardiopatía en la EF. Se ha demostrado que un porcentaje significativo de pacientes con HVI presentan en la RMC áreas de RTG que se corresponden con fibrosis miocárdica. Esta fibrosis ocurre frecuentemente a nivel mesocárdico en los segmentos basales laterales e inferolaterales, y estas áreas curiosamente no están relacionadas con un tipo específico de suministro o aporte de flujo coronario^{50,73}(Figura 7). Parece que estos hallazgos caracterizan los estadios más tardíos de la afectación cardíaca y están asociados con una disminución de la función regional de estos segmentos, como se ha visto en estudios con técnicas de imagen ecocardiográficas como el strain y strain rate (SR)⁷³. Aunque la HVI es más severa en pacientes mayores que en jóvenes⁵⁷, hay escasos datos provenientes de estudios longitudinales sobre la progresión de la HVI en pacientes no tratados. Estudios ecocardiográficos seriados sobre la masa del VI en 78 pacientes con EF (39 varones y 39 mujeres) mostraron que el incremento medio de la masa VI por año en varones era de $4.1 \pm 1.0 \text{ g/m}^2$ y en mujeres de $2.3 \pm 0.8 \text{ g/m}^2$. La tasa de aumento de la masa VI era significativamente mayor en los varones que en las mujeres cuando eran analizados los pacientes que tenían HVI basalmente (6.6 ± 8.5 vs. $3.8 \pm 7.7 \text{ g/m}^2/\text{año}$)⁶⁷. El ventrículo derecho (VD) también parece afectarse por el depósito y la hipertrofia, y frecuentemente todas las biopsias guiadas diagnósticas son obtenidas desde el VD, normalmente desde el septo interventricular. Sin embargo, solo hay 2 estudios disponibles describiendo el impacto funcional de la infiltración del VD, que se piensa

que es baja, y la afectación aislada de este ventrículo rara vez complica el curso de la enfermedad⁷⁴.

Figura 3. ECG de un paciente con EF y afectación cardiaca

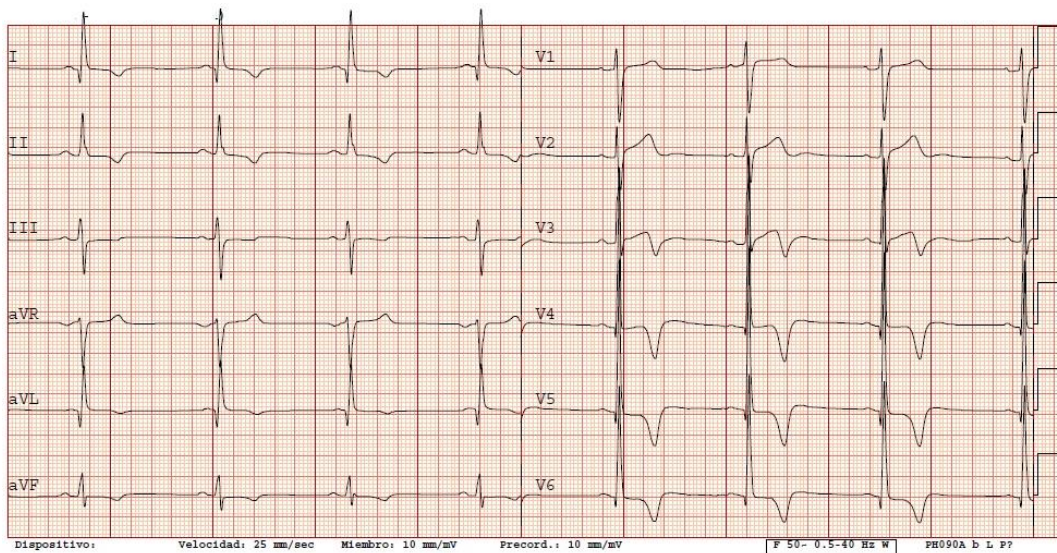


Figura 3. ECG de uno de los pacientes estudiados que muestra signos de crecimiento ventricular izquierdo con ondas T negativas en I, II, III aVL, aVF y de V3-V6, con ondas Q en I y aVL.

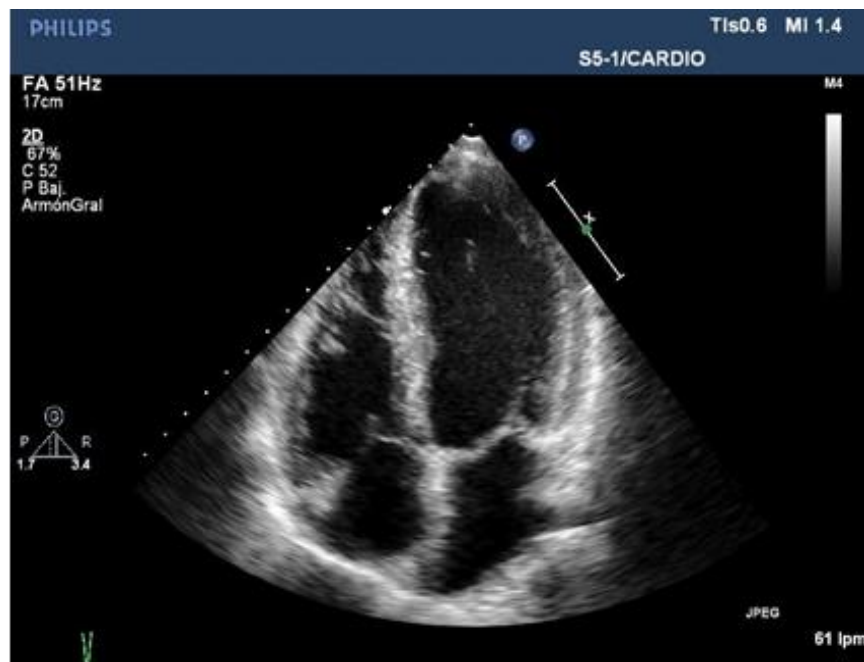
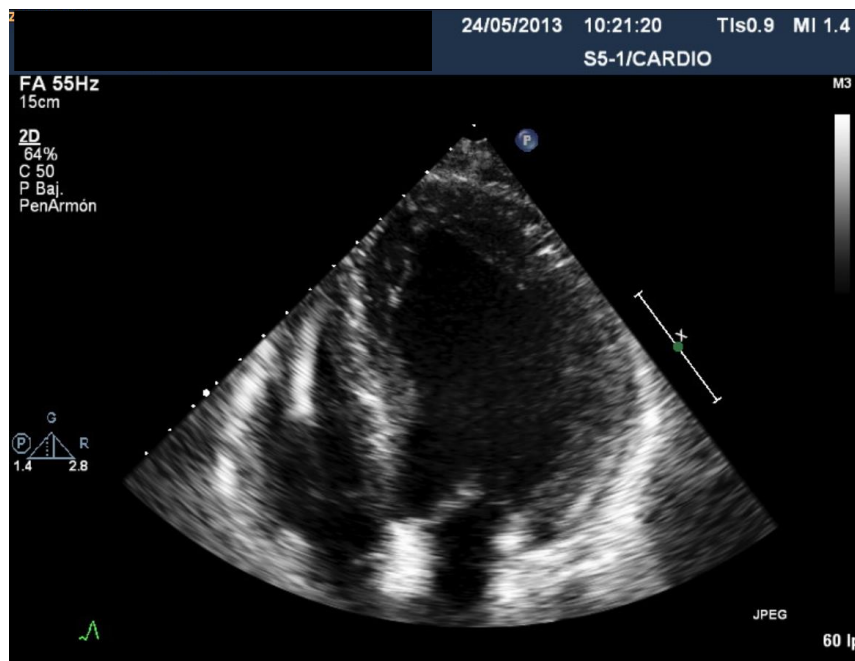
Figura 4. Ecocardiografía de un paciente con EF y afectación cardiaca**Figura 4.** Plano apical de 4 cámaras de un paciente varón de 38 años con hipertrofia concéntrica moderada de VI**Figura 5. Ecocardiografía de una paciente con EF y afectación cardiaca severa****Figura 5.** Plano apical de 4 cámaras de una paciente mujer de 58 años con hipertrofia concéntrica severa de VI, disfunción sistólica moderada (FEVI 43%) y portadora de un marcapasos biventricular.

Figura 6. Ecocardiografía de una paciente con EF y afectación cardiaca

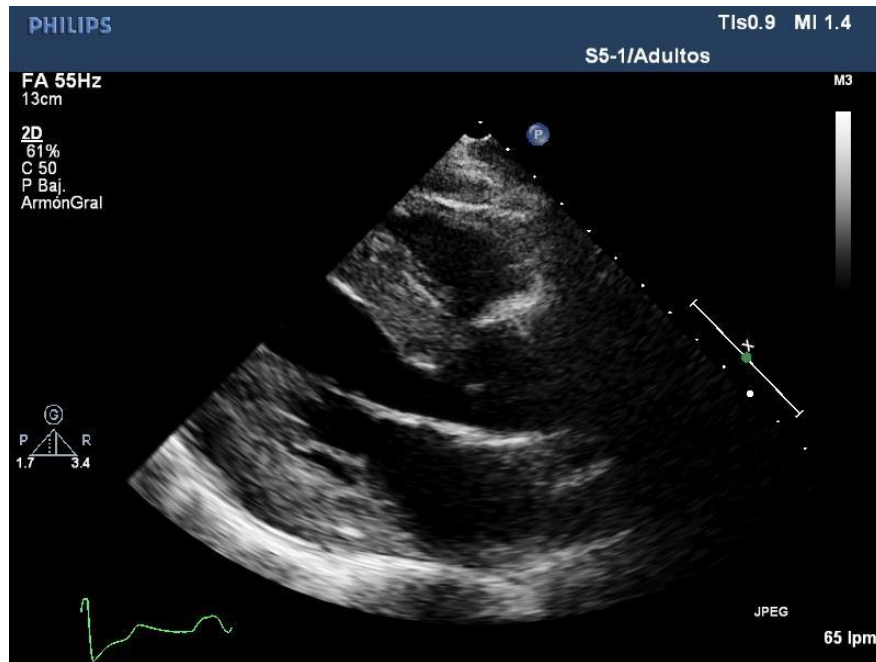


Figura 6. Plano paraesternal eje largo de una paciente mujer de 57 años con hipertrofia ventricular concéntrica severa

Figura 7. Resonancia magnética cardiaca de un paciente con EF

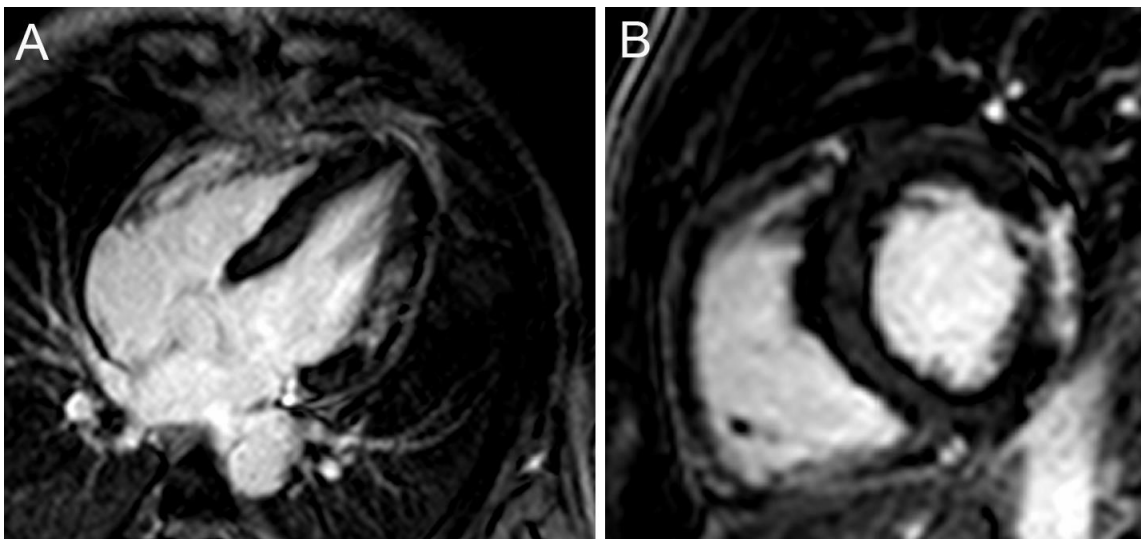


Figura 7. Plano apical de 4 cámaras (A) y eje corto (B) de un paciente con EF y afectación cardiaca, con hipertrofia ventricular izquierda y realce tardío con gadolinio de distribución mesocárdica y subepicárdica en cara lateral del VI. EF: Enfermedad de Fabry; VI: Ventriculo izquierdo.

1.6.3. Función sistólica y diastólica

Normalmente la función sistólica es estimada mediante parámetros ecocardiográficos tradicionales como la fracción de eyección del VI (FEVI) o la fracción de acortamiento, que raramente se encuentran alterados en estos pacientes^{40,61}. Sin embargo, sí que se puede evidenciar una disminución del acortamiento longitudinal del VI que refleja el empeoramiento de la contractilidad que puede estar enmascarado por los cambios geométricos estructurales y puede ser indetectable al medir la FEVI a partir del borde endocárdico. Mediante técnicas de imagen más sofisticadas, como el Doppler tisular (DTI), strain y el strain rate, se pueden observar descensos significativos de la función contráctil, que aparecen de manera más precoz en la dimensión longitudinal que en la radial, y esto puede contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardiaca con FEVI preservada^{73,75,76}. La disfunción diastólica es una característica común en la EF, y puede ser incluso obvia en algunos casos con masa del VI prácticamente normal o solo ligeramente aumentada. Desafortunadamente, no hay información disponible sobre el desarrollo de fibrosis y su influencia sobre la función diastólica en pacientes con masa del VI casi normal o formas leves de la miocardiopatía. A diferencia de las miocardiopatías restrictivas más características, el patrón de llenado del VI restrictivo es raramente encontrado⁷⁷. Sin embargo, sí que se puede encontrar este patrón de fisiología restrictiva en estadios muy avanzados o terminales de la enfermedad con gran fibrosis miocárdica asociada⁷⁸⁻⁸⁰. La disminución de la función de acortamiento longitudinal del VI junto con la disfunción diastólica son los responsables de la aparición de manifestaciones clínicas como la disnea y fatiga.

1.6.4. Isquemia y enfermedad arterial coronaria

Clásicamente, se consideraba que la mayor parte de las causas de muerte de origen cardiovascular en los pacientes con EF estaban relacionadas con eventos isquémicos e infarto de miocardio. Sin embargo, los datos procedentes de los grandes registros (Fabry Outcome Survey y Fabry Registry) sugieren una baja incidencia de infarto de miocardio^{29,81,82}. No obstante, la alta incidencia de dolor torácico descrita junto con las frecuentes alteraciones basales del ECG con depresiones del segmento ST e inversiones de la onda T, pueden ser la causa del infradiagnóstico de enfermedad coronaria aguda o subaguda y de infarto de miocardio⁸³. Además, el dolor torácico anginoso típico y los cambios específicos del ECG se encuentran más frecuentemente en pacientes con HVI severa, acompañados de un incremento mínimo en los marcadores de necrosis miocárdica en plasma (Troponina T o I). La afectación de las arterias coronarias epicárdicas es poco frecuente, y estará más correlacionada con los factores de riesgo clásicos de arterioesclerosis. Además de los cambios infiltrativos en las capas endoteliales y muscular de las arterias, los pacientes Fabry acumulan un gran número de factores de riesgo de arteriosclerosis acelerada, incluyendo altos niveles de lípidos en sangre, hipertensión, insuficiencia renal y niveles elevados de mieloperoxidasa⁸⁴. A día de hoy no está del todo claro hasta qué punto el estado protrombótico en algunos pacientes con EF puede contribuir a la enfermedad coronaria o vascular obstructiva^{31,85}. Se ha demostrado que los pacientes con miocardiopatía con EF presentan una reserva de flujo coronario significativamente reducida^{52,53,86,87}. Esto podría estar en relación con la infiltración y disfunción endotelial, potenciado por el incremento de la demanda de oxígeno en un corazón hipertrofiado y además agravado por las altas presiones de llenado diastólicas. En algunos casos, componentes vasoespásticos de las arterias coronarias pequeñas pueden contribuir a la aparición de dolor torácico. Los cambios isquémicos del ECG,

por tanto, reflejan probablemente más la HVI y el patrón de aumento de la tensión parietal del VI, que parece estar en relación con la isquemia subendocárdica. Pero además de todo esto, se podría demostrar, que los pacientes Fabry con dolor torácico anginoso tienen defectos de perfusión miocárdicos, flujo coronario lento, estrechamiento luminal de las arterias intramurales, todo ello contribuyendo a la aparición de los síntomas y la limitación de las actividades y a la progresiva disfunción del miocardio. Las intervenciones coronarias, como la cirugía de derivación aortocoronaria o la revascularización coronaria percutánea con angioplastia y/o implantación de stents en lesiones coronarias estenóticas tienen una baja prevalencia (<1%) en las series de pacientes con EF. No obstante, hay casos descritos disponibles donde el riesgo de muerte debido a la enfermedad coronaria no debe ser infraestimado³⁰.

1.6.5. Arritmias y alteraciones electrofisiológicas

Las palpitaciones son el síntoma clínico de las arritmias cardíacas subyacentes y son frecuentes en los pacientes con EF⁵⁷. Las alteraciones del ritmo más frecuentes son las taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular (FA) y flutter auricular. Las taquicardias ventriculares no sostenidas son más frecuentes de lo que se pensaba previamente y también han sido descritas las arritmias ventriculares malignas como las taquicardias ventriculares sostenidas y fibrilación ventricular^{88,89}. Las arritmias ventriculares complejas están normalmente en relación con la formación de cicatrices intramurales y focos de fibrosis miocárdica, que son frecuentes en la miocardiopatía de la EF⁹⁰. Incluso el ECG basal en reposo de los pacientes con EF suele estar alterado. Hallazgos frecuentes son los signos de alto voltaje que reflejan la hipertrofia del miocardio acompañados de alteraciones de la repolarización y prolongaciones del complejo QRS no relacionados únicamente con la presencia de bloqueos de rama,

sino que reflejan el incremento de la masa cardíaca⁶⁵. Un intervalo PR corto, uno de los hallazgos más frecuentes puede ser visto incluso en pacientes sin signos de aumento de la masa ventricular y es debido a una conducción auriculo-ventricular acelerada⁹¹. Las arritmias auriculares son frecuentes en los niños y se debe realizar un seguimiento estrecho durante la infancia. Como en otras enfermedades de depósito de glucógeno, también se pueden encontrar vías accesorias con patrones de preexcitación^{92,93} y en casos de taquicardias por reentrada requieren ablación con radiofrecuencia o crioablación. La afectación del sistema de conducción cardíaco es una manifestación común en la enfermedad de Fabry⁵⁷ y el depósito lisosomal a este nivel ha sido descrito como una de las causas etiológicas⁹⁴. Becker *et al.*⁸³ y otros autores⁹⁵ han demostrado afectación por depósito a lo largo de todo el sistema de conducción, tanto a nivel de las células del nodo sinoauricular y auriculoventricular como en el haz de Hiss y sus ramas. La alteración del sistema de conducción lleva a la aparición de bloqueos de rama y bloqueos auriculoventriculares de diversos grados, en ocasiones requiriendo la implantación de un marcapasos definitivo. Algunos pacientes necesitan también la implantación de un marcapasos por enfermedad progresiva del seno e incompetencia cronotrópica, que es relativamente frecuente en pacientes con EF⁹⁵.

1.6.6. Afectación valvular

Como en otras enfermedades de depósito lisosomal, la afectación valvular es relativamente frecuente. Estos cambios se piensa que se deben al depósito de lípidos y la fibrosis del tejido valvular. Sin embargo, la estimación de la frecuencia de afectación valvular es variable y difiere significativamente en los diferentes registros o series. Los cambios se encuentran casi exclusivamente en las válvulas cardíacas izquierdas (mitral y aórtica), probablemente debido al mayor estrés hemodinámico del

lado izquierdo^{56,66}. Desde mediados de los años 70 se conoce que el prolapso valvular mitral es un hallazgo común en los pacientes con EF⁵⁴. Sin embargo, comparado con los datos procedentes de los grandes registros de EF, la prevalencia del prolapso mitral ha sido sobrestimada. Estos registros han confirmado la presencia de prolapso mitral, pero con una menor prevalencia⁴⁰. No obstante, son frecuentes los cambios estructurales menores en ambas válvulas izquierdas. Las alteraciones de la válvula mitral como engrosamientos o prolapso de los velos son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, mientras las alteraciones adicionales de la válvula aórtica aparecen en pacientes mayores. La mayoría de los pacientes con engrosamiento de la válvula mitral tienen también engrosamiento de los músculos papilares, a menudo acompañado de insuficiencia mitral leve. En estadios más avanzados de la enfermedad con progresión de la afectación cardíaca e HVI, aparece una marcada dilatación de la raíz aórtica⁶¹, lo que contribuye a la aparición de insuficiencia aórtica ligera. No hay diferencias en la afectación valvular entre los homocigotos y heterocigotos, estando afectados ambos sexos con la misma incidencia.

1.6.7. Afectación cardíaca aislada en la Enfermedad de Fabry

Aunque la EF es una entidad compleja que afecta múltiples órganos, se han publicado casos y series de casos describiendo una afectación limitada a nivel cardíaco en un reducido número de varones homocigotos^{20,33,34,96,97}. Los estudios histopatológicos han mostrado el depósito de Gb3 localizado casi exclusivamente en el corazón con escasa o prácticamente ninguna afectación del endotelio vascular. Estos casos se describieron como variantes cardíacas y se caracterizaban por tener niveles relativamente altos de la actividad enzimática residual y por su inicio tardío^{20,97}. Se ha descrito que la variante cardíaca de la EF es más común de lo que se pensaba previamente y que supone aproximadamente un 1-3% de los casos de varones con

una HVI inexplicada en las diferentes series^{6,62,93,98-100}. Por ello, se debe prestar especial atención a los pacientes con HVI inexplicada diagnosticada después de los 40 años de edad^{100,101}. A esta edad, la mayoría de los pacientes varones con EF tienen al menos HVI, que no es necesariamente obvia en pacientes más jóvenes. Los estudios de screening en pacientes con hipertrofia septal asimétrica y/o obstrucción del tracto de salida del VI han revelado que casi ningún paciente estudiado presentaba esta entidad, porque la HVI asimétrica septal es un hallazgo relativamente raro *per se* en pacientes que presentan el fenotipo típico de la EF⁹⁹. En relación con la prevalencia de la variante cardíaca en las mujeres, los artículos publicados presentan resultados muy diversos, por lo que esta cuestión no puede ser contestada a día de hoy^{62,93}. Sin embargo, la EF debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes con HVI no explicada por otra causa, independientemente del género, y se debe realizar un análisis de la actividad enzimática de la α -Gal A en suero o plasma en varones y mediante análisis genético en mujeres.

1.6.8. Nuevos métodos diagnósticos en la evaluación de la afectación cardíaca

Los hallazgos electrocardiográficos como los signos de HVI, los bloqueos de rama o alteraciones de la conducción y las alteraciones de la repolarización pueden ayudar a identificar a los pacientes con EF y afectación cardíaca. La ecocardiografía es actualmente el método diagnóstico de primera línea para la detección de afectación cardíaca. Esta técnica permite detectar el aumento del grosor parietal del VI, el patrón de remodelado concéntrico del VI o la característica hipertrofia concéntrica que aparece en estos pacientes cuando se desarrolla la miocardiopatía hipertrófica. También puede detectar la afectación de la función diastólica con patrones de déficit

de la relajación a patrones restrictivos, el aumento del volumen de la aurícula izquierda (AI) y el engrosamiento de las válvulas y la severidad de las insuficiencias valvulares. Sin embargo, estos hallazgos ecocardiográficos, aunque característicos en la afectación cardíaca por EF, no son específicos, y aparecen en pacientes con miocardiopatía hipertrófica de origen sarcomérico, otras miocardiopatías infiltrativas y en ocasiones en el contexto de la cardiopatía hipertensiva de larga evolución. Pieroni *et al.*¹⁰² describieron en una serie de 40 pacientes con EF un patrón ecocardiográfico denominado “signo o patrón binario” con una zona hiperecoica del endocardio junto con una zona hipoecoica entre el endocardio y mesocardio en los pacientes con HVI, más frecuente a nivel del septo interventricular. Este patrón tenía una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de miocardiopatía por EF. Sin embargo, un estudio reciente realizado en una cohorte grande de pacientes con EF ha mostrado la baja sensibilidad de este signo ecocardiográfico para el diagnóstico de miocardiopatía por EF, no permitiendo distinguir si la afectación es por EF o por otra entidad¹⁰³. Además de ser poco específicos de la EF, estos hallazgos ecocardiográficos clásicos permiten el diagnóstico una vez que hay una afectación cardíaca manifiesta, pero no permiten detectar la afectación cardíaca incipiente por depósito de Gb3 a este nivel durante años. Por ello, en la última década se han desarrollado nuevas técnicas para valorar la función cardíaca que han sido estudiadas en el campo de la EF¹⁰⁴ y otras miocardiopatías. Estudios realizados en el campo de la miocardiopatía hipertrófica demostraron valores reducidos de los parámetros de contracción y relajación miocárdica con DTI en familiares de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, demostrando que el DTI, antes y de manera independiente de la HVI, es un buen marcador sensible para identificar los sujetos portadores de la mutación de esta enfermedad¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. En la EF, estudios publicados han demostrado la utilidad de la evaluación mediante DTI de las velocidades diastólica (onda e´) y sistólica (onda s´) del anillo mitral para el diagnóstico precoz y seguimiento de la EF en pacientes

portadores de la mutación relacionada con la enfermedad pero sin HVI desarrollada. Pieroni *et al.*⁷⁶ mostraron una reducción de las ondas e' y s' y un aumento de la relación E/e' en los pacientes portadores de la mutación sin HVI respecto al grupo control sano. Toro *et al.*¹⁰⁸ describieron en su serie una reducción no significativa de la velocidad de la onda e' en los pacientes con EF sin HVI respecto al grupo control, y una reducción tanto de la onda e' como de la onda s' en los pacientes con HVI. Sin embargo, el mejor parámetro predictivo de la afectación cardiaca incipiente o subclínica en este estudio fue el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) con una alta sensibilidad y especificidad para el punto de corte de 105 ms. Zamorano *et al.*¹⁰⁹ mostraron en un estudio longitudinal más reciente la correlación inversa entre los valores de la e' septal y los grosores del septum interventricular y la reducción de las velocidades del anillo mitral medidas con DTI en los pacientes con EF sin HVI manifiesta. Otras técnicas derivadas del DTI, como son el strain y strain rate han sido estudiadas también en esta entidad. Weidemann *et al.*¹¹⁰ mostraron en una serie de 16 pacientes con EF una reducción del pico sistólico de strain rate y del strain sistólico en el componente radial y longitudinal respecto a un grupo control apareado por edad. Un año después de iniciar el TSE, hubo una reducción de la masa miocárdica, del grosor de la pared posterior y un aumento significativo del pico sistólico de strain rate en la pared posterior (función radial) así como también una mejoría del componente de función longitudinal. En un estudio posterior del mismo grupo, Weidemann *et al.*¹¹¹ demostraron una mejoría de los valores de strain rate sistólico en 12 pacientes con EF sin fibrosis miocárdica en la RMC tras iniciar tratamiento sustitutivo enzimático (TSE). En los pacientes que sin embargo tenían fibrosis leve o severa en la RMC hubo una menor reducción de la masa VI y no se encontró una mejoría de los parámetros de strain rate. Sin embargo, las técnicas de DTI y strain derivado del DTI tienen limitaciones en la práctica como son la presencia de artefactos por el movimiento de traslación del corazón o de estructuras adyacentes, la baja resolución temporal y la

dependencia del ángulo de insonación, lo que posibilita el análisis solo de la deformación longitudinal en los segmentos basales y medios del VI. Durante los últimos años se han desarrollado técnicas de deformación miocárdica a partir de speckle tracking que aportan ventajas sobre las técnicas derivadas del DTI¹¹². La ventaja fundamental es que permiten la cuantificación de la deformación miocárdica tanto longitudinal de todos los segmentos, como radial y circunferencial, lo que permite valorar también el giro y la torsión del VI. Esta técnica, por tanto, permite valorar la deformación del VI en sus tres componentes. El strain 2D, basado en el speckle tracking, está siendo implementado actualmente como la técnica de referencia para valorar la deformación miocárdica y el diagnóstico precoz de afectación cardiaca por quimioterápicos en los enfermos con cáncer¹¹³. Además de en el campo de la cardiología, esta técnica ha sido estudiada en el diagnóstico de miocardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada y también en la EF. Krämer *et al.*¹¹⁴ mostraron en una serie de 101 pacientes con EF estudiados con RMC y strain 2D que los pacientes con RTG en la RMC tenían una strain global longitudinal (SGL) más reducido, sobre todo a expensas de una reducción del strain longitudinal (SL) en los segmentos basales de la cara lateral e inferolateral. Además había una correlación entre la cantidad de RTG y el SGL, de manera que los pacientes con mayor porcentaje de RTG tenían los valores más bajos de deformación miocárdica en los segmentos basales laterales e inferolaterales. Este estudio demostró que los valores de SL de estos segmentos eran los mejores predictores de fibrosis en esta enfermedad con una alta sensibilidad y especificidad. Gruner *et al.*¹¹⁵ demostraron una reducción de los valores de SGL en los pacientes con EF tanto con HVI como sin ella respecto al grupo control, sin diferencias en el strain circunferencial. Saccheri *et al.*¹¹⁶, mostraron en una serie de 44 pacientes con EF una mayor frecuencia de valores anormales de SL tanto en el grupo que tenía HVI como en el grupo sin HVI respecto al grupo control, sobre todo a nivel de los segmentos basales, sugiriendo este parámetro como predictor de

afectación cardiaca subclínica. Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias en el SGL entre el grupo sin HVI y el grupo control. Shanks *et al.*¹¹⁷ evaluaron parámetros de función sistólica y diastólica mediante strain 2D derivado del speckle tracking en una serie de 16 pacientes con EF, de los cuales 9 (56%) tenían HVI. Este estudio mostró una reducción del SGL en este grupo de pacientes respecto al grupo control, sin encontrar diferencias en el strain circunferencial y la onda s' del anillo mitral obtenida mediante DTI. En cuanto a los parámetros de función diastólica, el grupo de pacientes tenían una reducción del SR diastólico precoz y SR_{TRIV} y un aumento del ratio E/SR_{TRIV} respecto al grupo control. También se encontraron diferencias en parámetros clásicos de función diastólica como la onda E, e' o la relación E/e'. Sin embargo, tras ajustar por la HVI, solo se encontraron diferencias en el SR_{IVR} y el ratio E/SR_{IVR} entre los dos grupos. En un estudio recientemente publicado de Morris DA *et al.*¹¹⁸, los autores analizaron el strain 2D del VI, VD y AI en un grupo de 50 pacientes con EF respecto a un grupo control, mostrando una disminución del strain en todas las cavidades analizadas respecto al grupo control, incluso en los pacientes con FEVI, TAPSE y volumen de la aurícula izquierda normal. Además la reducción de estos parámetros se relacionaba con una peor clase funcional de la NYHA.

1.7. Tratamiento en la enfermedad de Fabry

Hasta hace pocos años, el tratamiento de los pacientes con EF era solo sintomático, debido a la falta de un tratamiento para la causa subyacente de la deficiencia enzimática. Diferentes tipos de analgésicos para el dolor neuropático^{119,120}, antihipertensivos y anticoagulantes para las manifestaciones cardiacas y cerebrovasculares eran prescritas para estos pacientes, y la diálisis y el trasplante renal era requerido ocasionalmente en los casos de enfermedad renal avanzada^{27,121-}

¹²³. Sin embargo, un interés creciente en el concepto del tratamiento sustitutivo enzimático en las enfermedades de depósito lisosomal se ha establecido en las últimas décadas, resultando en el desarrollo del tratamiento enzimático sustitutivo (TSE), primero para la enfermedad de Gaucher y posteriormente para la EF en las últimas décadas¹²⁴.

1.7.1. Tratamiento sustitutivo enzimático en la EF

El primer paso en el desarrollo del TSE para la EF fue el aislamiento y la secuenciación del ADN que codifica la enzima α -Gal A en 1986¹²⁵. Posteriormente, con la producción de la enzima humana recombinante en un ovario de hamster chino y el desarrollo de un modelo animal de ratón con EF¹²⁶, estudios preclínicos en un modelo animal knockout con la inyección de diferentes dosis y glicofomas de la enzima recombinante humana α -Gal-A mostraron la eficacia de esta enzima con un aumento significativo de la actividad de la α -Gal-A y los correspondientes descensos en los depósitos de Gb3 en los tejidos¹²⁷. Estos resultados prometedores, en combinación con el éxito en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher con la enzima recombinante humana glucocerebrosidasa (Cerezyme®, Genzyme), llevó al desarrollo comercial de 2 diferentes preparaciones de enzima recombinante humana α -Gal-A. Una de ellas, la enzima alfa agalsidasa (Replagal®, Shire) es producida en una línea celular humana continua, mientras que la otra, agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme), es producida en células de ovario de hamster chino. Ambas preparaciones están disponibles para el tratamiento de la EF en Europa desde 2001. Las 2 formas de la enzima recombinante tienen idénticas secuencias de aminoácidos, pero con un patrón diferente de glicosilación debido a los diferentes cultivos celulares utilizados en su producción, lo que puede influenciar la biodistribución, captación celular, estabilidad y potencial inmunogenicidad de cada fármaco^{128,129}. Ambos

fármacos se administran de manera intravenosa cada 2 semanas aunque con diferente dosis del fármaco, tiempo de dosificación y necesidad de pretratamiento por la presencia de reacciones adversas leves con la infusión¹²⁸. Respecto a la eficacia, 2 ensayos clínicos randomizados demostraron el perfil de eficacia y seguridad de alfa agalsidasa¹³⁰ y beta agalsidasa¹³¹ en 2001. Ambos fármacos demostraron una mejoría clínica con reducción de los síntomas como el dolor neuropático, una mejoría de la calidad de la vida, estabilización o mejoría de la función renal y un descenso de los niveles de Gb3 en plasma, orina y tejidos. Otros estudios posteriores con el TSE han demostrado una mejoría de síntomas como la hipohidrosis¹³², audición y sensibilidad^{133,134}, las alteraciones gastrointestinales¹³⁵ y la perfusión cerebral^{136,137}, así como una reducción de la progresión o incluso mejoría de la función renal, especialmente en pacientes sin enfermedad renal avanzada o irreversible¹³⁸⁻¹⁴⁰.

En relación con la afectación cardíaca, el TSE ha demostrado mejorar la conducción eléctrica del corazón reduciendo la duración del QRS^{130,141} y reducir significativamente los depósitos de Gb3 a este nivel^{131,141,142}. Ambos fármacos, tanto agalsidasa alfa^{141,143,144} como agalsidasa beta^{110,145,146} han demostrado reducir la masa VI en pacientes con HVI en estudios con ecocardiografía y RMC. Aparte de sus efectos sobre la reducción de los grosores parietales, Weidemann et al.¹¹⁰ demostraron la mejoría de parámetros de funcionalidad miocárdica evaluados mediante ecocardiografía como el strain y strain rate derivados de DTI en pacientes tras un año de tratamiento con agalsidasa beta. Sin embargo, estudios posteriores mostraron resultados menos favorables tras el TSE, con ausencia de reducción de la masa VI¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ o mejoría de la disfunción coronaria microvascular⁸⁶ y con presencia de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal^{150,151}, sugiriendo que la afectación renal severa probablemente estaba asociada a la hipertrofia cardíaca con cambios estructurales no reversibles. Esta hipótesis fue apoyada por los resultados del estudio de Weidemann et al.¹¹¹ en el que evaluaron tanto parámetros clínicos como

funcionales y morfológicos tras 3 años de tratamiento con beta agalsidasa. Los autores demostraron que solo los pacientes sin fibrosis miocárdica en la RMC que tenían HVI leve eran capaces de normalizar los grosores parietales, reducir la masa cardíaca, mejorar los parámetros ecocardiográficos (strain y SR) y mejorar significativamente la capacidad de ejercicio. Por el contrario, los pacientes con fibrosis miocárdica leve tenían una mínima mejoría de los parámetros y aquellos con fibrosis miocárdica severa no mostraban ningún beneficio a pesar del tratamiento. Todos estos resultados resaltaron la importancia de iniciar el TSE en la EF antes de que la afectación cardíaca fuera irreversible para conseguir la regresión o estabilización de los cambios estructurales y funcionales que ocurren asociados a esta enfermedad y la mejoría clínica de los pacientes.

A continuación se describen los criterios de indicación de TSE recogidos en el último documento de consenso publicado de la fundación GETER¹⁵²:

1. Neuropatía dolorosa: dolor neuropático que altere la calidad de vida del paciente. El dolor es habitualmente la primera manifestación de la enfermedad, por lo que el tratamiento iniciado en esta etapa tiene también como objetivo evitar la progresión de la enfermedad que implique a otros órganos y sistemas.
2. Nefropatía: a. Reducción del filtrado glomerular ($\text{GFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); b. Proteinuria $> 300 \text{ mg/24h}$ (niños mayor de 5 mg/kg/24h). c. Microalbuminuria (si una biopsia renal demuestra depósitos de Gb3). d. Los pacientes en diálisis y trasplantados se benefician igualmente de iniciar o continuar el TSE, debido a la afectación multiorgánica.
3. Cardiopatía: a. Alteraciones en el ECG: I. Presencia de HVI. II. Alteraciones de la conducción (intervalos PR acortados, BAV, bloqueo de rama). b. Alteraciones en la

- ecocardiografía: I. Masa de VI aumentada. II. Disfunción sistólica o diastólica. III. DTI alterado de forma persistente. c. Arritmias. d. Cardiopatía isquémica.
4. Enfermedad cerebrovascular clínicamente manifiesta o progresión de alteraciones previas observadas en técnicas de imagen.
 5. Alteraciones del crecimiento en niños, en ausencia de otras posibles etiologías
 6. Cualquier otro síntoma que deteriore o interfiera con la calidad de vida del paciente debería tenerse en cuenta para el inicio de TSE (manifestaciones osteoarticulares, síntomas gastrointestinales, pérdida de audición, vértigo episódico, alteraciones en la sudoración, astenia intensa).

1.8. Justificación del estudio

La ecocardiografía 2D es el método de imagen estándar en la evaluación de la afectación cardíaca en la EF. Sin embargo, como han puesto de manifiesto estudios previos publicados, hay pacientes portadores de la mutación de esta enfermedad que no presentan HVI pero que debido al depósito continuo de Gb3 tienen un grado de afectación cardíaca subclínica con disfunción sistólica y diastólica incipiente que podría diagnosticarse por otras técnicas ecocardiográficas como el DTI, strain y strain rate derivado de DTI y a través del strain 2D. Por otra parte, la TSE ha demostrado mejorar los síntomas y detener e incluso regresar la afectación cardíaca en pacientes que no presentan una afectación cardíaca muy evolucionada con importante fibrosis miocárdica¹¹¹. Por ello es de vital importancia el inicio de esta terapia precozmente para detener el progreso de la enfermedad. En los varones, hay mayor consenso sobre el tratamiento y se debe iniciar en todos aquellos varones adultos que presenten la mutación, ya que la afectación es más precoz. Sin embargo, en las mujeres, al

presentar una afectación más variable y frecuentemente con una aparición más tardía o con formas cardíacas aisladas, el tratamiento se recomienda iniciar cuando hay evidencia de afectación orgánica. En la afectación cardíaca se debería iniciar tratamiento cuando se objetiva la presencia de hipertrofia ventricular izquierda por depósito de Gb3. Puesto que este depósito es progresivo y constante, el tener una técnica de imagen cardíaca como el strain 2D que permita el diagnóstico precoz de afectación del miocardio antes de que ocurra la hipertrofia y/o la fibrosis podría aportar una información muy útil a la hora de iniciar el tratamiento precozmente, adelantarnos al desarrollo de la hipertrofia y detener la progresión de la enfermedad. Uno de los motivos más importantes para desarrollar este estudio es la falta de consistencia en cuanto a los resultados de las técnicas de deformación miocárdica en esta enfermedad, ya que las diversas técnicas (DTI, strain DTI, strain rate, strain 2D) se han estudiado en poblaciones con afectación variable (con o sin hipertrofia) y de manera excepcional y en estudios muy pequeños de manera conjunta varias de las técnicas en la misma población de estudio. Por ello, no existe un consenso sobre cuál puede ser la mejor técnica diagnóstica en esta enfermedad y las ventajas y desventajas de cada técnica sobre las otras. Además, algunos parámetros como la torsión y el giro del VI que han sido estudiados en otras patologías como la miocardiopatía hipertrófica de origen sarcomérico o la miocardiopatía dilatada no han sido estudiados a día de hoy en esta población.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis principal

El strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo como técnica para la valoración de la deformación miocárdica y función cardiaca puede detectar la afectación cardiaca subclínica en la enfermedad de Fabry.

2.2. Hipótesis secundaria

El strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo aporta mayor rentabilidad diagnóstica en la afectación cardiaca subclínica que otras técnicas de deformación miocárdica como son el Doppler tisular o el strain rate.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivos principales

- a) Estudiar el strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo en los pacientes con diagnóstico genético de enfermedad de Fabry y afectación cardiaca.
- b) Estudiar si el strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo se encuentra alterado en pacientes con diagnóstico genético de enfermedad de Fabry pero sin afectación cardiaca manifiesta.
- c) Analizar el rendimiento o capacidad diagnóstica del strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo para el diagnóstico precoz de enfermedad de Fabry sin hipertrofia ventricular izquierda respecto a un grupo control apareado por sexo y edad.

Objetivos secundarios

- a) Estudiar otros parámetros derivados del strain 2D como el strain circunferencial y la torsión del ventrículo izquierdo, el strain rate diastólico del ventrículo izquierdo, el strain de la aurícula izquierda y del ventrículo derecho en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Fabry con y sin afectación cardiaca.
- b) Evaluar la capacidad diagnóstica de parámetros ecocardiográficos descritos previamente en la literatura mediante Doppler tisular y Strain rate y compararlos con el strain longitudinal 2D del ventrículo izquierdo en la cohorte de pacientes con enfermedad de Fabry sin hipertrofia ventricular izquierda.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Para los objetivos del estudio se diseñó un estudio descriptivo transversal multicéntrico en una cohorte de pacientes con diagnóstico genético de EF. Para la comparación de la muestra de pacientes se utilizó un grupo control de voluntarios sanos apareados por edad y sexo.

4.2. Ámbito

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de EF mediante análisis genético que se encontraban en seguimiento en Unidades de Cardiopatías Familiares o consultas de cardiología o nefrología en 4 hospitales españoles: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), Hospital General Universitario de Elche (HGUE) y Hospital General de Elda (HGE). La inclusión de pacientes se realizó entre el 5 de Mayo de 2012 y el 29 de Agosto de 2013.

4.3. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de EF mediante análisis genético que estaban en seguimiento en las Unidades de Cardiopatías Familiares o consultas de cardiología o nefrología de los 4 centros incluidos.

- Criterios de inclusión:

1. Pacientes hombres y mujeres mayores de 16 años que estén diagnosticados de EF mediante análisis genético que demuestre la

presencia de una mutación previamente asociada con el desarrollo de esta enfermedad.

- Criterios de exclusión:
 1. Pacientes menores de 16 años
 2. Rechazo del paciente a participar en el estudio
 3. Imposibilidad de trasladarse al centro hospitalario de referencia para el estudio ecocardiográfico y entrevista clínica.
 4. Pacientes portadores de algún polimorfismo en el análisis genético que pueda estar en relación con el desarrollo de la enfermedad pero que no haya sido demostrada su asociación o no haya sido descrito previamente en la literatura.
 5. Imagen ecocardiográfica subóptima o deficiente que no permita el posterior análisis del strain 2D y resto de técnicas de deformación miocárdica.

4.3.1. Clasificación de la muestra en 2 subgrupos

A partir de la cohorte global con todos los pacientes incluidos, se crearon 2 subgrupos, uno con aquellos pacientes con afectación cardíaca por la EF con HVI, definida como un grosor parietal máximo del VI mayor o igual de 12 mm, y otro grupo de pacientes con diagnóstico genético de EF pero sin afectación cardíaca manifiesta, sin HVI.

4.3.2. Grupo control

Para realizar la comparación de los datos ecocardiográficos de los pacientes con EF con población sana, se incluyó un grupo control con sujetos voluntarios sanos reclutados a partir del personal del hospital, estudiantes y sus familiares. Estos sujetos no tenían relación con las familias de pacientes del estudio y a todos se les realizó un ECG, una ecocardiografía siguiendo el protocolo del estudio y un cuestionario para descartar posibles antecedentes de cardiopatía o nefropatía. Los sujetos controles fueron apareados por edad y sexo con los pacientes con EF con una relación 1:1, es decir, un sujeto control por cada paciente con EF incluido. Este grupo control a su vez fue dividido en 2 subgrupos, uno para cada subgrupo de pacientes con EF (con y sin HVI), incluyendo en cada uno los controles apareados para cada paciente.

4.4. Tamaño de la muestra

Al tratarse de una enfermedad rara de baja prevalencia y con un número limitado de pacientes candidatos no se calculó el tamaño de muestra, ya que se propuso incluir todos los pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos. Se calculó la potencia del estudio teniendo en cuenta que se estimaba obtener una muestra mínima de 30 pacientes con EF sin HVI y 30 controles sanos y se quería detectar como mínimo una diferencia de strain de un 2.5%, asumiendo una desviación estándar de 5% según estudios previos y un riesgo alfa del 5%. Con estos datos se utilizó la macro !NSize Type=Co2M¹⁵³ con el paquete estadístico SPSS versión 19.0 y se obtuvo una potencia del 87.3% para una prueba bilateral.

4.5. Aspectos éticos

La recogida, tratamiento y uso de los datos requeridos para este estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios observacionales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de datos de Carácter Personal y Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha Ley). El protocolo del estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, que emitió un dictamen favorable. El acceso a los datos de la historia clínica se ha realizado guardando la más estricta confidencialidad, de forma que no se viole la intimidad personal de los participantes en el estudio. La información clínica ha sido anonimizada asignándosele un código numérico. El estudio se ha desarrollado sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los casos. Las decisiones clínicas en cuanto al inicio del TSE fueron tomadas por sus médicos responsables de acuerdo a los criterios clínicos actuales, de manera independiente y ciega al resultado de las técnicas a estudio. El estudio por tanto tampoco implicó aumentar el número de revisiones clínicas ni el tipo o cantidad de exploraciones complementarias en la mayoría de los casos, ya que se intentó realizar la evaluación de los pacientes según sus citas concertadas previamente o aprovechando el día que acudían para realizar su revisión habitual. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para la inclusión en el estudio.

4.6. Datos demográficos, antropométricos y clínicos

El sexo y edad en años calculados de los pacientes en el momento de la ecocardiografía se consignó de acuerdo con los datos de filiación de la historia clínica.

La edad calculada se obtuvo a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de la ecocardiografía. Los pacientes fueron tallados y medidos en el laboratorio de ecocardiografía previamente a la realización de la prueba. El cálculo de la superficie corporal (SC) se llevó a cabo mediante la fórmula de Mosteller¹⁵⁴. La medida de la frecuencia cardíaca durante la ecocardiografía se obtuvo de la derivación de ritmo del ecocardiógrafo.

Se registraron variables clínicas para la caracterización de los pacientes en cuanto a la mutación genética identificada con la EF, la actividad enzimática residual presente, así como la edad al diagnóstico, y se asignó un número para cada familia de pacientes de cada centro. También se registraron variables clínicas para valorar el grado de afectación clínica y orgánica de los pacientes, tanto a nivel general (síntomas como hipohidrosis o hipoacusia) como más específicamente a nivel de la afectación renal o cardíaca. Para ello se utilizaron dos escalas de afectación en esta enfermedad, como son el Mainz Severity Score Index (MSSI)²³ (Anexo II) y el Fabry International Prognostic Index (FIPI)²⁴. El grado de afectación de la función renal se estudió mediante los resultados de una analítica sanguínea y de orina reciente para medir los valores de creatinina, aclaramiento de creatinina y albuminuria o proteinuria. Además, a partir de la historia clínica se registraron variables como la presencia de trasplante renal o diálisis.

Las variables registradas fueron:

1. Edad en años calculados
2. Sexo
3. Peso
4. Talla

5. Superficie corporal (SC)
6. Mutación genética diagnóstica de la EF
7. Actividad enzimática residual
8. Antecedentes familiares de EF
9. Número de familia asignado
10. Hospital o centro de procedencia:
 - a. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia
 - b. Hospital General Universitario de Alicante
 - c. Hospital General Universitario de Elche
 - d. Hospital General de Elda
11. Tratamiento enzimático sustitutivo:
 - a. Fecha de inicio
 - b. Tipo de tratamiento: alfa-agalsidasa o beta-agalsidasa
12. Hipertensión arterial
13. Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA)
14. Antecedente de Fibrilación o Flutter auricular
15. Resonancia magnética cardíaca realizada
16. Grosor parietal máximo en la RMC
17. Presencia de realce tardío con gadolinio en la RMC
18. Portador de marcapasos y fecha de implantación

19. Portador de desfibrilador automático implantable y fecha de implantación
20. Creatinina (mg/dl)
21. Tasa de filtrado glomerular según fórmula MDRD (ml/min/1.73 m²)
22. Enfermedad renal o proteinuria aislada (TFG <60 ml/min/1.73 m² o proteinuria > 300 mg/24h)
23. Microalbuminuria en orina de 24 horas (30-299 mg/24 horas)
24. Proteinuria en orina de 24 horas (≥300 mg/24 horas)
25. Trasplante renal
26. Diálisis
27. Enfermedad cerebrovascular previa (Ictus y/o AIT)
28. Angioqueratomas cutáneos
29. Afectación ocular con cornea verticilata
30. Hipoacusia y/o tinnitus
31. Acroparestesias en manos y pies
32. Hipohidrosis
33. Intolerancia al calor
34. Alteraciones gastrointestinales crónicas (diarrea/dolor abdominal)
35. Hipotensión postural
36. Puntuación MSSI Global (máximo 76 puntos)
 - a. General (máximo 18 puntos)

- b. Cardio (máximo 20 puntos)
- c. Renal (máximo 18 puntos)
- d. Neuro (máximo 20 puntos)

37. Puntuación FIPI

- a. FIPI cardiaco
- b. FIPI renal
- c. FIPI neurológico
- d. FIPI mortalidad
- e. FIPI compuesto de eventos

4.7. Datos Electrocardiográficos

Se revisó el ECG más reciente de cada uno de los pacientes a partir de la historia clínica. En caso de no tener ningún ECG en el último año o detectar una FA no conocida durante la ecocardiografía, se realizó un ECG en el mismo momento de la evaluación. En caso de ser pacientes portadores de marcapasos o en TSE, se registró también el último ECG realizado previo al implante del marcapasos o inicio del TSE. También se registraron alteraciones del ritmo presentes en ECG o Holter-ECG previos como bloqueos auriculo-ventriculares previos a la implantación del marcapasos.

Las variables registradas fueron:

- 1. Ritmo ECG actual
 - a. Ritmo sinusal

- b. Fibrilación auricular o flutter auricular
 - c. Ritmo ventricular estimulado por marcapasos
2. Duración intervalo PR (ms)
3. Duración intervalo QRS (ms)
4. Duración intervalo QT corregido (QTc) (ms)
5. Alteraciones de la conducción intraventricular:
- a. Bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss (BCRIHH)
 - b. Bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss (BCRDHH)
 - c. Hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI)
 - d. Hemibloqueo posterior izquierdo (HBPI)
 - e. BCRDHH + HBA
 - f. BCRDHH + HBP
 - g. Ninguna
6. Alteraciones de la conducción AV
- a. Bloqueo auriculo-ventricular (BAV) de 1º grado
 - b. BAV de 2º grado Mobitz I
 - c. BAV de 2º grado Mobitz II
 - d. BAV de 3º grado
 - e. Ninguna
7. Índice de Sokolow-Lyon¹⁵⁵

8. Hipertrofia ventricular izquierda por criterios ECG de Estes-Rohmhilt¹⁵⁶

4.8. Ecocardiograma transtorácico 2D y Doppler

El ecocardiograma transtorácico se realizó con el paciente en decúbito lateral izquierdo empleando un equipo de imagen por ultrasonidos iE33 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, Estados Unidos) equipado con una sonda sectorial X5-1 para la adquisición de todas las modalidades de imagen. Todos los estudios fueron realizados por un mismo cardiólogo especialista en ecocardiografía avanzada.

4.8.1. Medidas bidimensionales

Para la medida de las dimensiones lineales del VI se empleó las imágenes bidimensionales del eje largo obtenidas desde una ventana paraesternal. Empleando la técnica de primer eco al primer eco se midió (al nivel del extremo de los velos mitrales en su máxima apertura) el espesor del septo interventricular (SIV), pared posterior o inferolateral del ventrículo izquierdo (PPVI) y los diámetros telediastólico (DTDVI) y telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI)¹⁵⁷. La masa del VI se calculó mediante el método lineal a partir de los diámetros y espesores ventriculares con la fórmula $Masa\ VI = 0.8 \times 1.04 \times [(SIV + DTDVI + PP)^3 - DTDVI^3] + 0.6$ ^{157,158}. El grosor parietal relativo (GPR) del VI se calculó según la fórmula $GPR = (2 \times PPVI) / DTDVI$ ¹⁵⁷. También se realizó una descripción y clasificación de tipo de HVI caracterizándola como hipertrofia concéntrica, asimétrica o apical según la distribución de los grosores parietales¹⁵⁹. El cálculo de los volúmenes telediastólico (VTDVI) y telesistólico del VI (VTSVI) se obtuvo mediante el método de Simpson modificado biplano con los planos apicales de cuatro y dos cámaras¹⁵⁷. La FEVI se calculó de acuerdo con la fórmula $FEVI = (VTDVI - VTSVI) / VTDVI$ ¹⁵⁷. Las dimensiones de la AI fueron calculadas a través

del diámetro anteroposterior de la AI medido en el plano paraesternal eje largo y a través del volumen de la AI (VAI) medido por el método Simpson biplano (apical cuatro y dos cámaras) de acuerdo a las recomendaciones actuales¹⁵⁷. Tanto los volúmenes del VI como el de la AI fueron normalizados por la SC para su indexación. Respecto al VD, se midió el diámetro del tracto de salida del VD proximal en el plano paraesternal eje largo¹⁵⁷ y la relación entre los diámetros del VI y VD en el plano apical de cuatro cámaras a 8 mm del plano valvular. El TAPSE se midió a partir del plano apical de 4 cámaras con el cursor de modo M alineado sobre la dirección del anillo tricuspídeo lateral, de acuerdo a las recomendaciones actuales¹⁵⁷.

4.8.2. Estudio Doppler

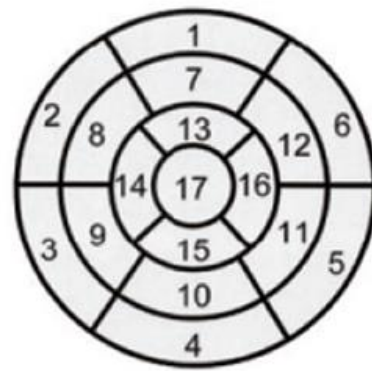
En el estudio Doppler todas las medidas fueron promediadas en 3 ciclos cardiacos o 5 si el paciente se encontraba en FA. El estudio del flujo de llenado del VI se llevó a cabo en la vista apical de cuatro cámaras del corazón mediante el espectro de Doppler pulsado de las velocidades de flujo transmitral en diástole. Con la ayuda de la imagen del Doppler-Color se orientó el haz Doppler con la dirección del flujo y se situó un volumen de muestra de 1 a 4 mm al nivel del extremo de los velos de la válvula mitral. El espectro Doppler se obtuvo con una velocidad de barrido de 50-75 mm/s, con el ajuste de filtros y ganancias para obtener la mejor definición de las ondas protodiastólica (onda E) y telediastólica (onda A) de llenado transmitral¹⁶⁰. A partir de estos dos parámetros, se obtuvo el ratio o relación E/A. Se midió también el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE). Con el Doppler pulsado y posicionando el volumen de muestra entre el tracto de salida del VI y la válvula mitral, se obtuvo el tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV)¹⁶⁰. En FA se consignó sólo la velocidad pico de la onda E promediada en cinco ciclos. La velocidad de la excursión del anillo mitral se midió con la técnica de Doppler pulsado ajustado para las magnitudes del tejido cardiaco (DTI pulsado). En una vista apical de cuatro cámaras del corazón se situó un

volumen de muestra de 5-10 mm en la porción septal y lateral del anillo mitral y con una velocidad de barrido de 50-75 mm/s se registró la velocidad del desplazamiento del anillo mitral en todo el ciclo cardiaco¹⁶⁰. Se midieron las velocidades máximas de la onda sistólica (s´) y de las ondas protodiastólica (e´) y telediastólica (a´) de la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. A partir de la onda E del llenado transmitral y de la onda e´ obtenida con DTI pulsado, se calculó la relación E/e´ septal, lateral y promedio. De la misma forma que en el VI, en el plano apical de cuatro cámaras, se situó un volumen de muestra de 5-10 mm en la porción lateral del anillo tricuspídeo del VD, con una velocidad de barrido de 50-75 mm/s para obtener la velocidad de desplazamiento del anillo tricuspídeo durante el ciclo cardiaco. Se midieron las velocidades máximas de la onda sistólica (s´) y de las ondas protodiastólicas (e´) y telediastólicas (a´) del anillo tricuspídeo. A partir de los tiempos de contracción y relajación isovolumétricos y la duración de la onda s´ obtenidos mediante DTI pulsado a nivel del anillo mitral septal y lateral y el anillo tricuspídeo, se calcularon los índices de funcionamiento miocárdico (IFM) septal y lateral y el índice Tei del VD. Con la imagen en modo Doppler color, se posicionó el sector a nivel de las válvulas mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar y se registraron aquellos casos de insuficiencias moderadas o severas. En los casos de encontrar alguna insuficiencia valvular significativa, se procedió a estudiar la severidad de acuerdo a los métodos Doppler semicuantitativos y cuantitativos actualmente recomendados por la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular¹⁶¹. Con la ayuda de la imagen en modo Doppler color a nivel de la válvula tricúspide se orientó el haz de Doppler continuo con la dirección del flujo de la insuficiencia tricuspídea y se obtuvo la curva Doppler y se midió la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea. A partir de ella se estimó la presión sistólica de la arteria pulmonar utilizando la ecuación de Bernoulli y sumándole la presión de la aurícula derecha estimada a partir de la anchura y el colapso inspiratorio de la vena cava inferior¹⁶².

4.9. Ecocardiograma transtorácico con strain 2D

Para la medición del strain 2D longitudinal del VI, VD y de la AI, el strain circunferencial, y la torsión del VI se obtuvieron imágenes y planos en 2D centradas en la cavidad a estudio, con la anchura del sector y la profundidad ajustada para incluir la región de interés y con una frecuencia de 60-80 hertzios por segundo¹⁶³. Se obtuvieron 3 ciclos cardiacos por cada plano y se adquirieron en formato de datos crudos o “raw data” para posteriormente hacer el análisis y postprocesado con la estación de trabajo Xcelera usando el software Q-Lab v9 (Philips Medical Systems). Se adquirió un plano apical de 4, 2 y 3 cámaras centrado en el VI y se utilizó para el análisis el modelo de segmentación del VI de 17 segmentos de acuerdo a las recomendaciones actuales¹⁵⁷ (Figura 8). A partir de los planos apicales adquiridos, se midió el pico de strain sistólico longitudinal previo al cierre de la válvula aórtica de cada segmento, así como el strain global de cada plano (4, 2 y 3 cámaras) y el SGL del conjunto de 17 segmentos (Figura 9). A partir de los tiempos al pico de strain sistólico de cada uno de los 17 segmentos, se midió la desviación estándar al pico de strain sistólico del VI como un índice o parámetro indirecto de la asincronía en la contractilidad del VI (Figura 10).

Figura 8. Modelo de análisis segmentario del VI



1. Anterior basal
2. Septoanterior basal
3. Septoinferior basal
4. Inferior basal
5. Inferolateral basal
6. Lateral basal
7. Anterior medio
8. Septoanterior medio
9. Septoinferior medio
10. Inferior medio
11. Inferolateral medio
12. Lateral medio
13. Anterior apical
14. Septo apical
15. Inferior apical
16. Lateral apical
17. Ápex

Figura 8. Modelo de segmentación del ventrículo izquierdo en 17 segmentos representados en formato de ojo de buey.

Figura 9. Análisis del strain 2D longitudinal del VI

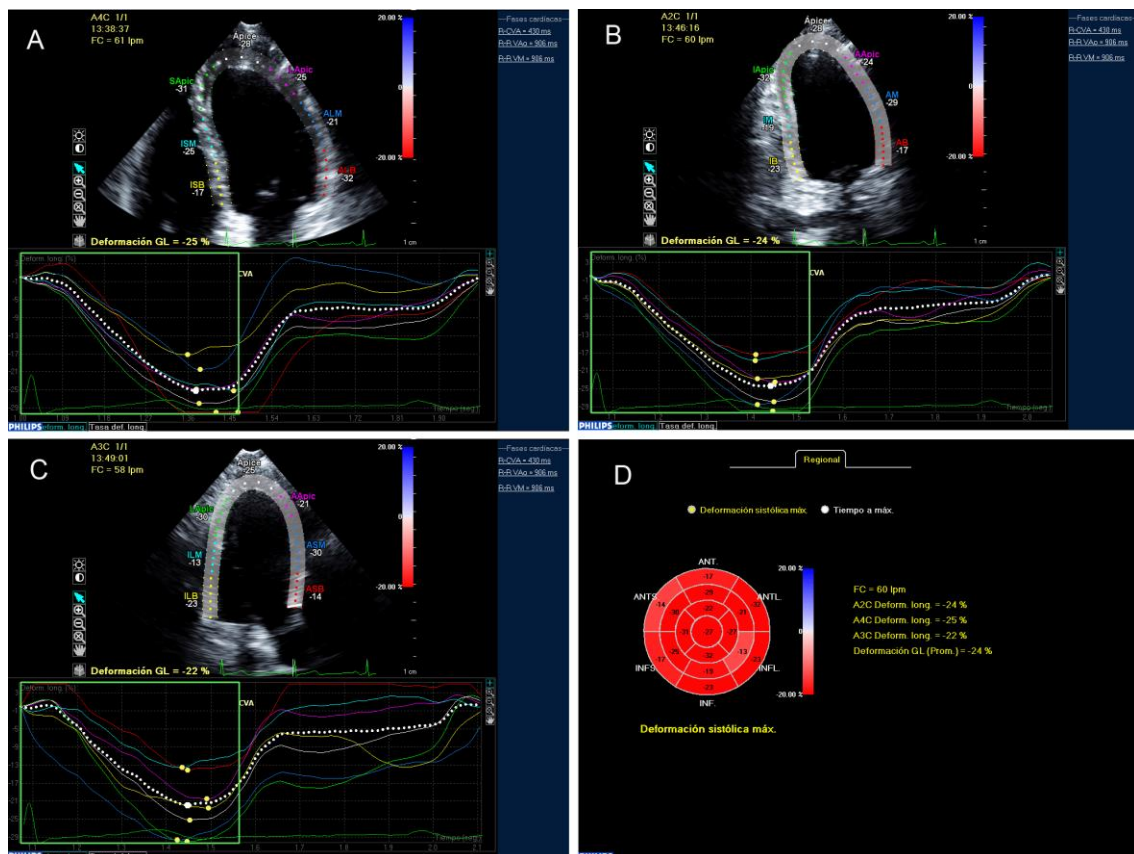


Figura 9. Análisis del strain longitudinal en el plano apical de 4 (A), 2 (B) y 3 cámaras (C) y figura del ojo de buey con la representación del strain longitudinal de todos los segmentos y el strain global longitudinal (D).

Figura 10. Análisis de los tiempos al pico de strain longitudinal 2D del VI

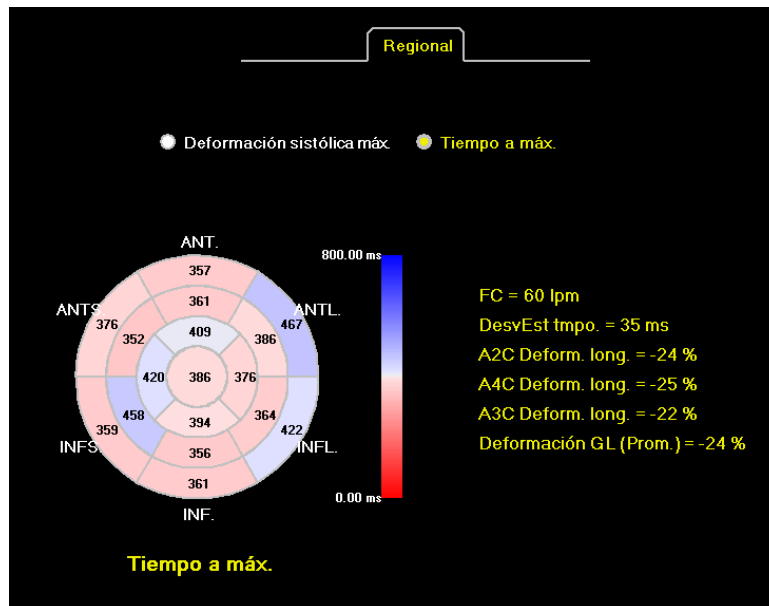


Figura 10. Figura de ojo de buey que muestra los tiempos al pico sistólico de strain de los 17 segmentos en milisegundos y la desviación estándar del tiempo al pico de strain global. VI: Ventriculo izquierdo.

Figura 11. Análisis del strain rate diastólico del VI

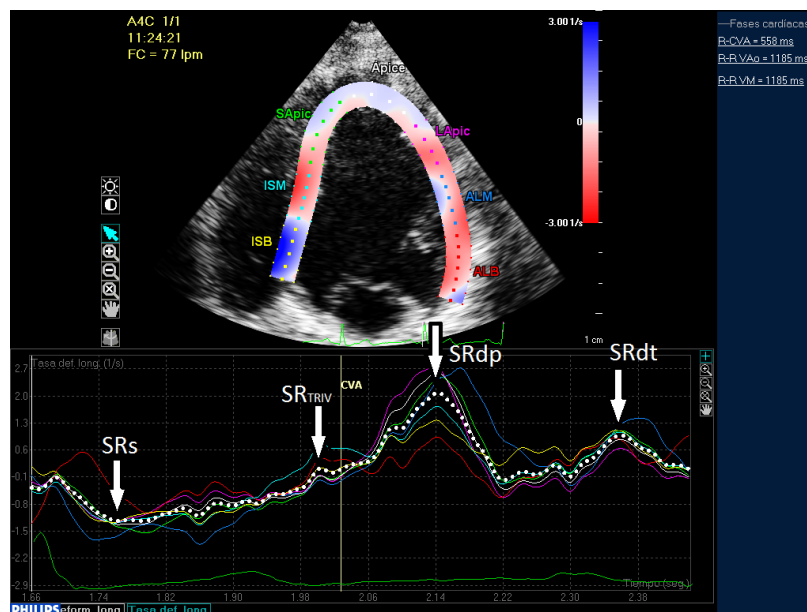


Figura 11. Análisis del strain rate (SR) sistólico y diastólico del VI con speckle tracking. SRs: SR sistólico. SR_{TRIV}: SR durante el tiempo de relajación isovolúmetrico. SR_{dp}: SR diastólico precoz. SR_{dt}: SR diastólico tardío.

El estudio con SR del VI se realizó a partir del plano apical de 4 cámaras, donde se midieron el SR sistólico (SR_s), SR diastólico en el TRIV (SR_{TRIV}) y el SR diastólico precoz y tardío de acuerdo a las recomendaciones y estudios previos con esta técnica^{163,164} (Figura 11). A partir de la velocidad de la onda E del llenado diastólico transmitral y el SR_{TRIV} se calculó el índice E/ SR_{TRIV} .

Para el análisis del strain circunferencial, se obtuvieron imágenes del VI en el plano eje corto a nivel basal (válvula mitral), nivel medio (músculos papilares) y apical (ápex del VI). Se midió el pico de strain sistólico circunferencial de los 6 segmentos a nivel basal y medio y de los 4 segmentos a nivel apical, así como el strain circunferencial de cada plano de corte (basal, medio y apical) y el strain circunferencial global (SCG). A partir de las imágenes obtenidas en los planos en eje corto basales y apicales se midió el giro basal y el giro apical, definiendo el giro basal como un giro de signo negativo y el giro apical con signo positivo de acuerdo a la definición actual¹⁶⁵ (Figura 12). Se calculó el Twisting del VI como la diferencia entre el giro apical y el giro basal ($Twisting (^{\circ}) = Giro\ apical - Giro\ basal$)^{165,166}. Como el giro basal tenía sentido negativo, el Twisting correspondió a la suma en números absolutos de los grados de giro basal y apical. La torsión del VI se calculó al dividir el Twisting del VI por la longitud del VI del anillo mitral al ápex del VI en centímetros ($Torsión\ VI (^{\circ}/cm) = Twisting / Longitud\ VI$).

Se obtuvieron imágenes con zoom 2D centradas en la AI en el plano apical de 4 y 2 cámaras para el cálculo del strain sistólico de la AI. Se midió el pico de strain sistólico de la AI en cada uno de los planos (4 y 2 cámaras) utilizando el método con el punto de referencia del inicio del QRS¹⁶⁷. El strain sistólico global de la AI se obtuvo a partir del promediado del strain de la AI en ambos planos (Figura 13).

Figura 12. Giro basal y apical del VI para el cálculo del twisting y torsión del VI

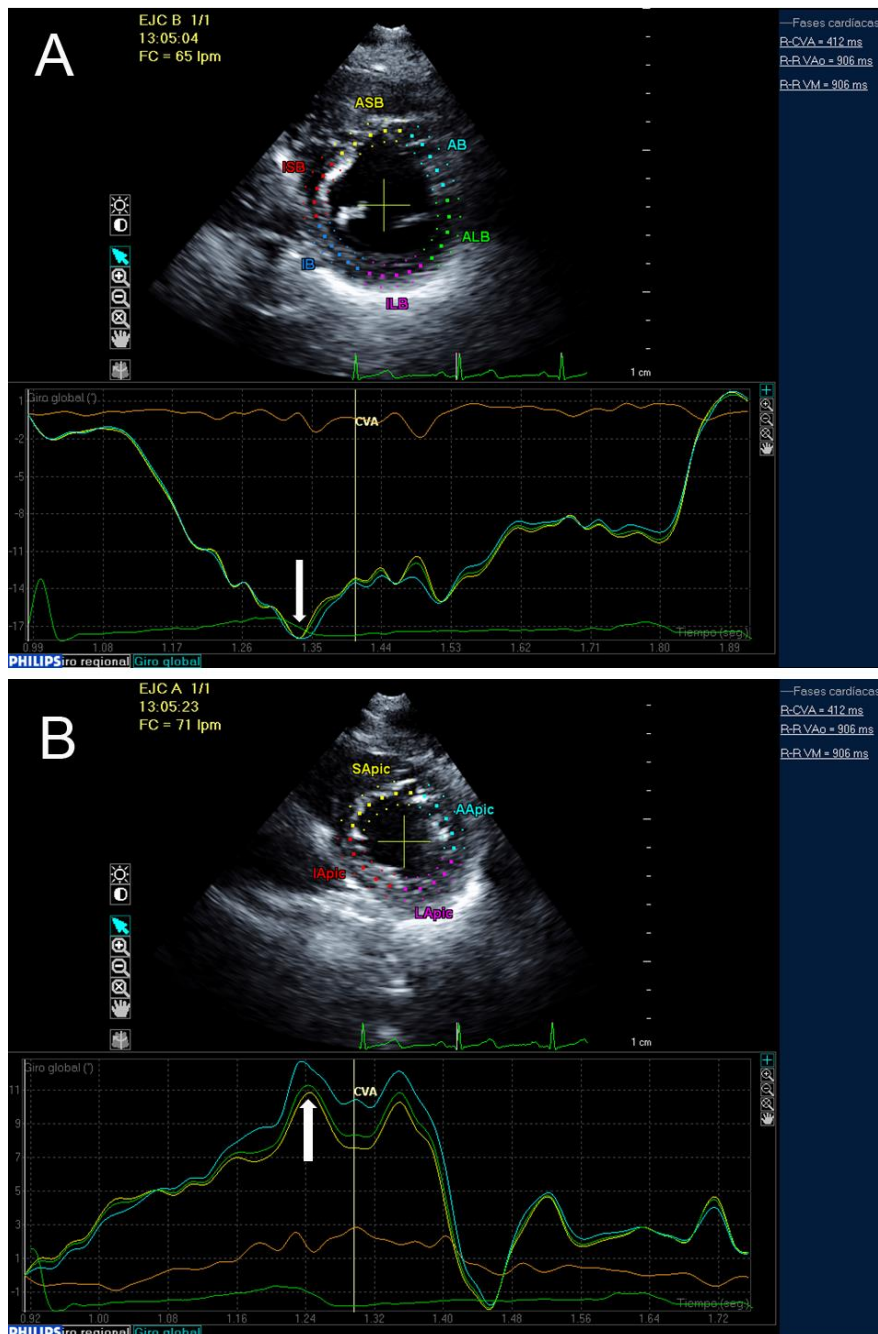


Figura 12. Giro basal negativo (línea verde) (A) en el plano de eje corto basal a nivel de la válvula mitral y giro apical positivo (línea verde) en el plano de eje corto a nivel del ápex del VI previo al cierre de la válvula aórtica (B). CVA: Cierre de la válvula aórtica; VI: Ventriculo izquierdo.

Figura 13. Análisis del strain 2D longitudinal de la AI

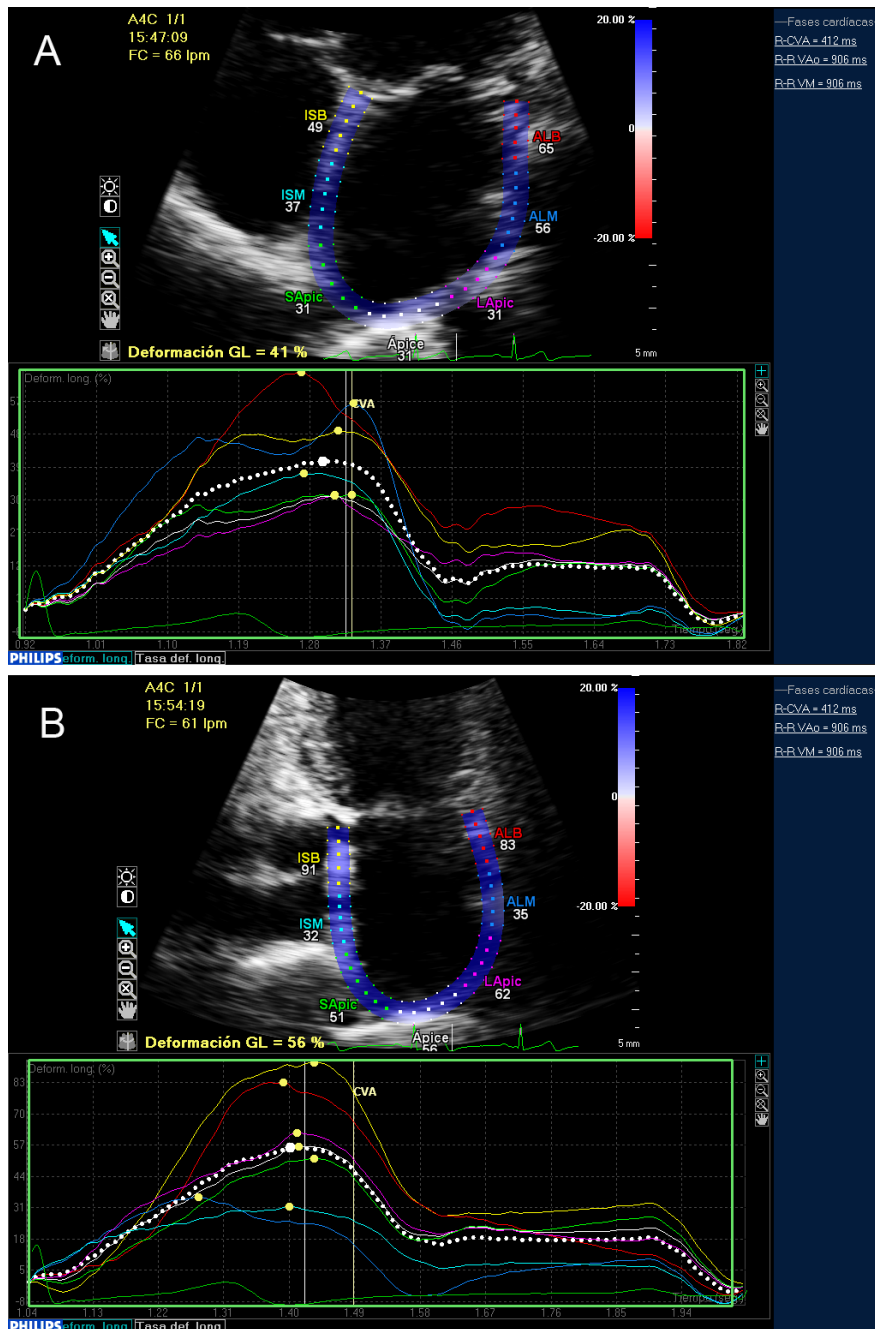


Figura 13. Análisis del strain longitudinal de la AI en el plano apical de 4 (A) y 2 cámaras (B) con imagen zoom centrada en la AI. AI: Aurícula izquierda.

Para el análisis del strain longitudinal del VD, se obtuvo un plano apical 4 cámaras modificado con el sector y profundidad centrados en el VD. Se midió el pico sistólico de strain longitudinal de cada uno de los 7 segmentos en los que se dividió el VD (3 en pared septal, 3 en pared lateral y el ápex) así como el strain global del VD y el strain de la pared lateral del VD (Figura 14).

Figura 14. Análisis del strain 2D longitudinal del VD

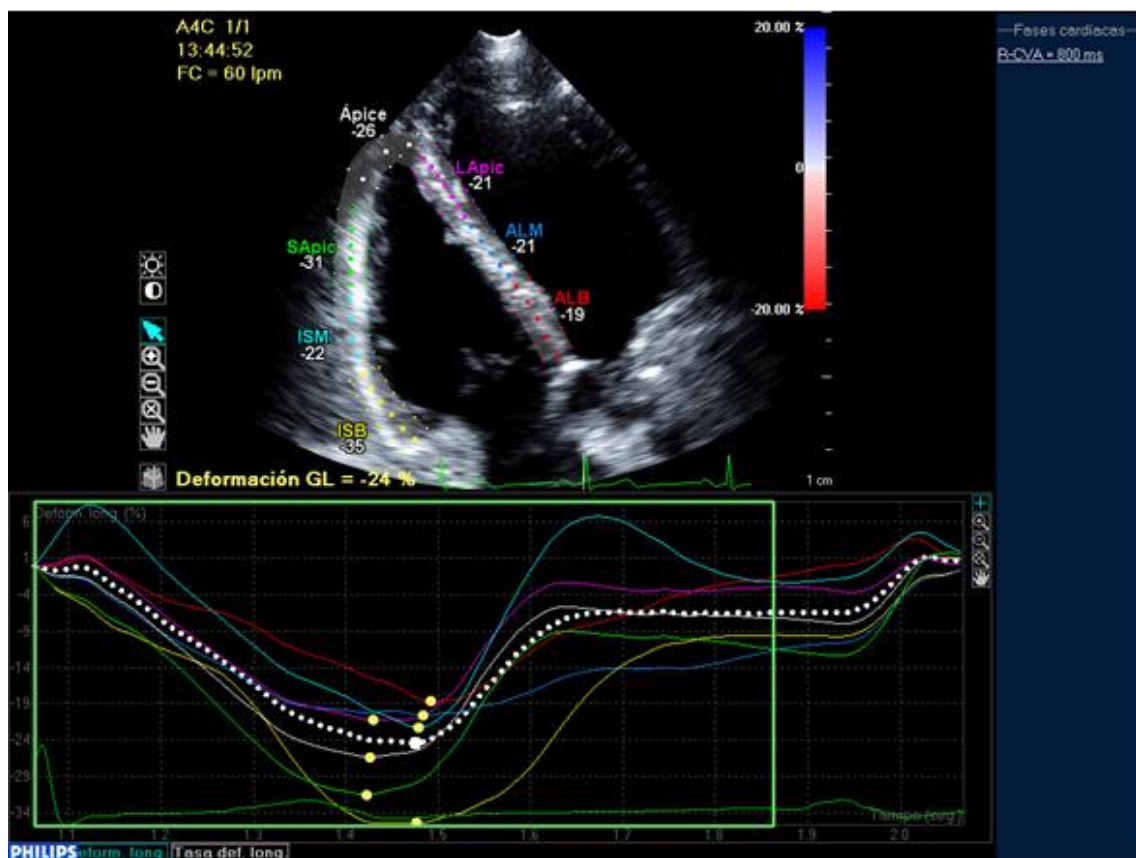


Figura 14. Análisis del strain longitudinal de los segmentos laterales y septales del ventrículo derecho.

4.10. Cronograma

La primera fase de reclutamiento y selección de los pacientes candidatos en los 4 centros la llevaron a cabo los responsables de las unidades de Cardiopatías Familiares de dichos centros: Dr. Juan Ramón Gimeno y Dr. Gonzalo de la Morena del HCUVA, el Dr. Vicente Climent del HGUA, el Dr. Antonio García-Honrubia del HGUE y la Dra. Marina Martínez del HGE. A continuación, se inició la fase de adquisición de las imágenes ecocardiográficas, así como de la recogida de información clínica y entrevista personal. En esta etapa, el doctorando se desplazó a cada uno de los centros de referencia para la recogida de datos demográficos, clínicos y analíticos, realización del cuestionario clínico con el paciente, realización del ECG y adquisición de imágenes ecocardiográficas con exportación a un formato digital. La adquisición se realizó a todos los pacientes con un equipo similar (Philips IE-33 Medical Systems) y un transductor X5-1. La selección de los controles se realizó una vez se habían incluido todos los pacientes de acuerdo a la edad y sexo de estos, y se citaron en el HCUVA para realizar el estudio ecocardiográfico durante 3 meses consecutivos siguiendo el protocolo establecido. La tercera etapa del postprocesado de imágenes ecocardiográficas y análisis del strain 2D, Doppler tisular y strain rate se realizó en la Unidad de Imagen Cardíaca del HCUVA. Las imágenes fueron analizadas de manera sucesiva por un ecocardiografista (el doctorando) de manera ciega sin que se conocieran los datos clínicos de los pacientes. El postprocesado se realizó con la estación de trabajo Xcelera usando el software Q-Lab v9 (Philips Medical Systems). Finalmente, se realizó el análisis estadístico de los datos e interpretación de los resultados.

4.11. Análisis y proceso de datos

Todos los datos obtenidos a partir de la historia clínica, cuestionario y estudio ecocardiográfico fueron introducidos en una base de datos protegida en Microsoft Access 2010. La normalidad de la distribución de las variables fue valorada con el test de Kolmogorov-Smirnov (corrección de Lilliefors). Para su descripción las variables se expresaron como proporciones o porcentajes, media con desviación estándar (DE), o mediana con rango intercuartílico (RIC), según fuera apropiado¹⁶⁸. La comparación de dos variables cuantitativas continuas se llevó a cabo mediante la prueba t de Student para medias independientes. El supuesto de homogeneidad de varianzas se comprobó con la prueba de Levene. En el caso de que las variables no tuvieran una distribución normal se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney^{169,170}. Para la comparación de la distribución de variables cualitativas se empleó la prueba χ^2 de Pearson (con la prueba exacta de Fisher en caso de no cumplirse sus criterios de aplicabilidad). En caso de variables con datos ausentes en alguno de sus registros se procedió al análisis con los registros con todos sus datos disponibles. El análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas continuas se realizó mediante la r de Pearson o de Spearman según si las variables seguían una distribución normal o no.

Para el cálculo del área bajo la curva ROC¹⁷¹ de cada parámetro ecocardiográfico y para obtener la sensibilidad, especificidad y los puntos de corte óptimos con el mayor índice Youden de cada parámetro se usó la macro !ROC¹⁷² con el paquete estadístico SPSS. Para calcular la sensibilidad y especificidad de cada parámetro con los puntos de corte previamente definidos se utilizó la macro !DT¹⁷³ para SPSS.

Para estudiar la reproducibilidad de las medidas de strain 2D, se calcularon los coeficientes de correlación intraclase inter e intraobservador¹⁷⁴. Para ello se seleccionaron 20 estudios de manera aleatoria entre pacientes y controles. Estos

estudios fueron analizados por dos observadores independientes y repetidos por un mismo observador a los dos meses del primer análisis.

Las estimaciones se consideraron estadísticamente significativas para el valor bilateral del riesgo alfa <0.05 . El procesado de los datos y los cálculos estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Del total de 64 pacientes candidatos que cumplían los criterios de inclusión para participar en el estudio, 14 (21.9%) fueron excluidos, 13 de ellos por no poder acudir al centro hospitalario de referencia o por rechazo a participar en el estudio y 1 paciente por tener una imagen ecocardiográfica deficiente para el posterior análisis del strain 2D. Finalmente, se incluyeron un total de 50 pacientes con diagnóstico de EF mediante análisis genético, 20 pacientes con HVI y 30 sin HVI. Se incluyeron 50 sujetos controles apareados por edad y sexo con los pacientes EF, divididos a su vez en 2 subgrupos como controles de los pacientes con EF con y sin HVI. El árbol de inclusión de pacientes y controles del estudio viene representado en la figura 15.

Figura 15. Árbol de inclusión de pacientes y controles del estudio

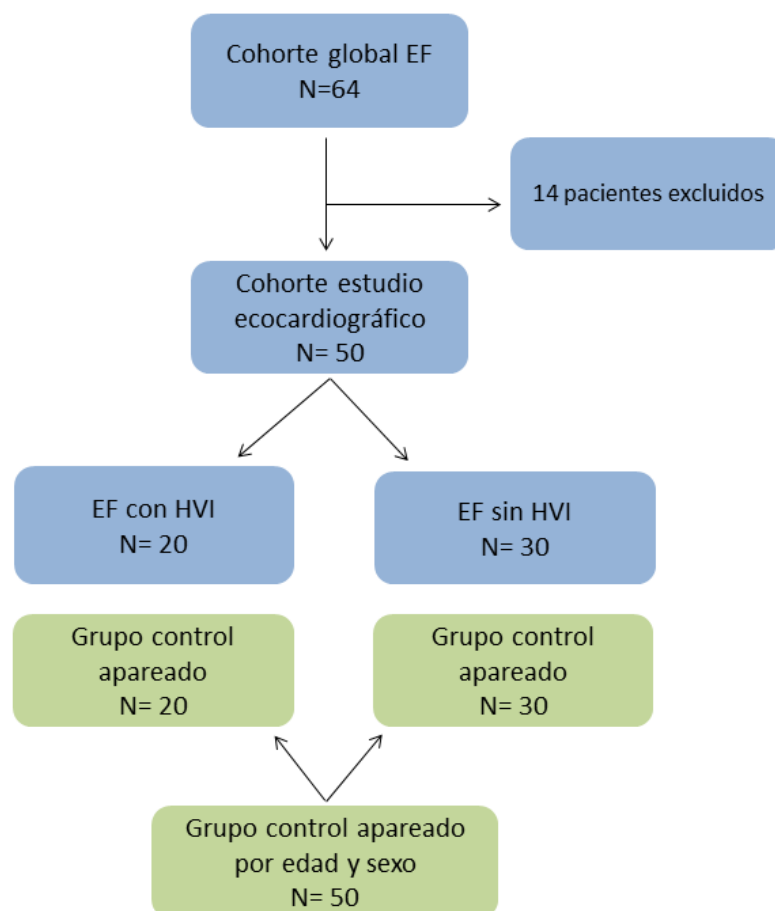


Figura 15. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

Los 50 pacientes pertenecían a un total de 15 familias, 9 de ellas en seguimiento en el HGUA, 3 en el HCUVA, 2 en el HGUE y una familia en el HGE. Había un total de 13 casos índices incluidos, 12 de ellos varones y 1 mujer, mientras que 2 de los casos índices de sus familias no se incluyeron en el estudio. La familia con mayor número de pacientes incluidos fue la familia de Elda que tenía un total de 10 pacientes. La segunda familia con mayor número de pacientes fue una familia en seguimiento en el HGUA de 8 miembros. 6 de las familias solo tenían un miembro afectado, el caso índice. El listado de las familias y las mutaciones asociadas se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Listado de familias con mutación asociada

Familias	N	Mutación
ALC1	3	p.W226C (c.226G>T) y p.R227X (c.227C>T)
ALC2	2	p.Arg227x (c.679C>T)
ALC3	4	p.S238N (c.9091G>A)
ALC4	3	p.S238N (c.9091G>A)
ALC5	1	p.I253T (c.758T>C)
ALC6	4	c.194+39del AT (IVS1+39 del AT)
ALC7	8	g.5052-5079del28
ALC8	1	p.S238N (c.9091G>A)
ALC9	1	p.S126G (c.376A>G)
M1	6	p.M187R
M2	1	p.1072-74delGAG, (c.E358del)
M3	4	p.Gly80Asp
ELX1	1	c.G147E
ELX2	1	p.1385_1386delAA
ELD1	10	p.S238N(c.9091G>A)

Tabla 1: ALC: Hospital General Universitario de Alicante; ELD: Hospital General Universitario de Elda; ELX: Hospital General Universitario de Elche; M: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia; N: Número de miembros de cada familia.

El centro con mayor número de pacientes incluidos fue el HGUA, con un total de 27 pacientes (54%) y posteriormente el HCUVA con 11 y el HGE con 10 pacientes. En el HGUE se incluyeron 2 pacientes. La distribución de los pacientes según el centro de procedencia se muestra en la figura 16.

Figura 16. Distribución de los pacientes según el centro de procedencia

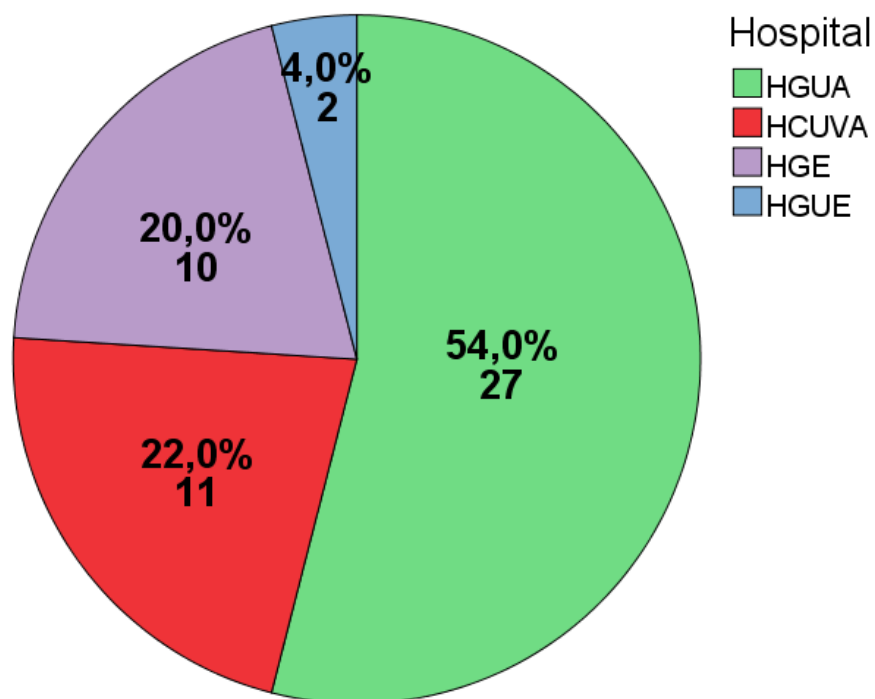


Figura 16. HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; HGE: Hospital General de Elda; HGUA: Hospital General Universitario de Alicante; HGUE: Hospital General Universitario de Elche.

5.1. Descripción clínica de los pacientes

La cohorte global a estudio tenía una mediana de edad de 45.0 años (RIC 26.0), y había 23 varones (46.0%) y 27 mujeres incluidas (54.0%). De los 50 pacientes, 20 (40%) tenían HVI y 30 (60%) no tenían HVI. Del grupo con HVI, 14 (70%) eran varones y 6 (30%) mujeres, y tenían una mediana de edad de 57 años (RIC 20.0). En el grupo sin HVI, había 9 varones (30%) y 21 mujeres (70%), con una mediana de edad de 32.5 años (RIC 26.0) (Figura 17). Los pacientes con HVI presentaron una mayor edad que aquellos sin HVI (57.0 vs. 32.0 años; $p<0.001$). En cuanto a las diferencias por sexos, no hubo diferencias significativas en la edad de hombres respecto a mujeres en la cohorte global (45.0 vs. 47.0; $p=0.675$), aunque las mujeres presentaron una mayor edad en el subgrupo con HVI (53.5 vs. 69.0; $p=0.020$) y una tendencia también a una mayor edad en el subgrupo sin HVI (26.0 vs. 43.0; $p=0.094$) (Figura 18).

Figura 17. Distribución de sexos en el grupo de pacientes

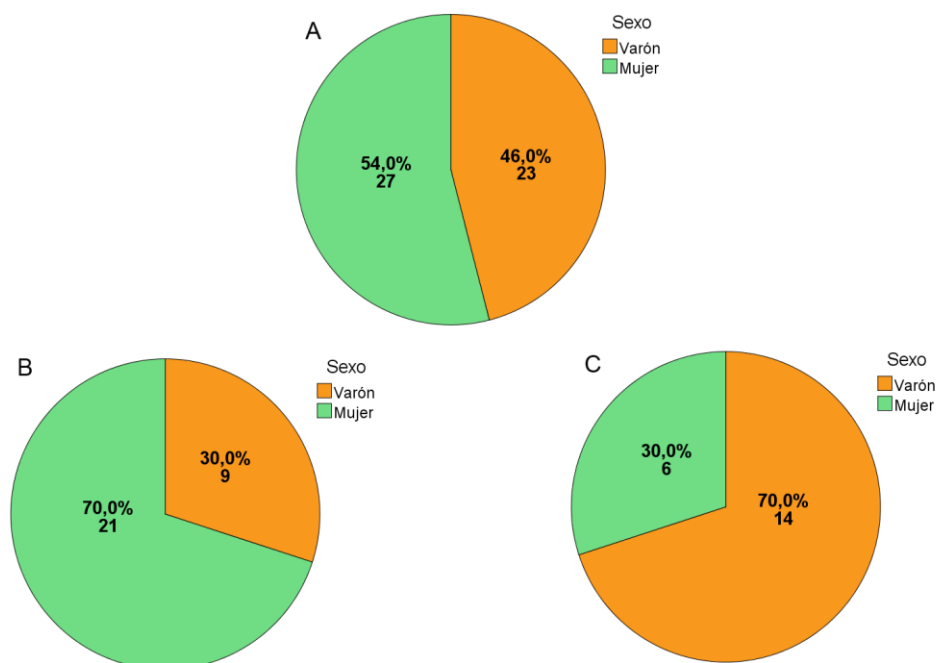


Figura 17: Gráfico de sectores que muestra la distribución de sexos en la cohorte global de sujetos incluidos (A) y en los subgrupos de pacientes sin HVI (B) y con HVI (C). HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

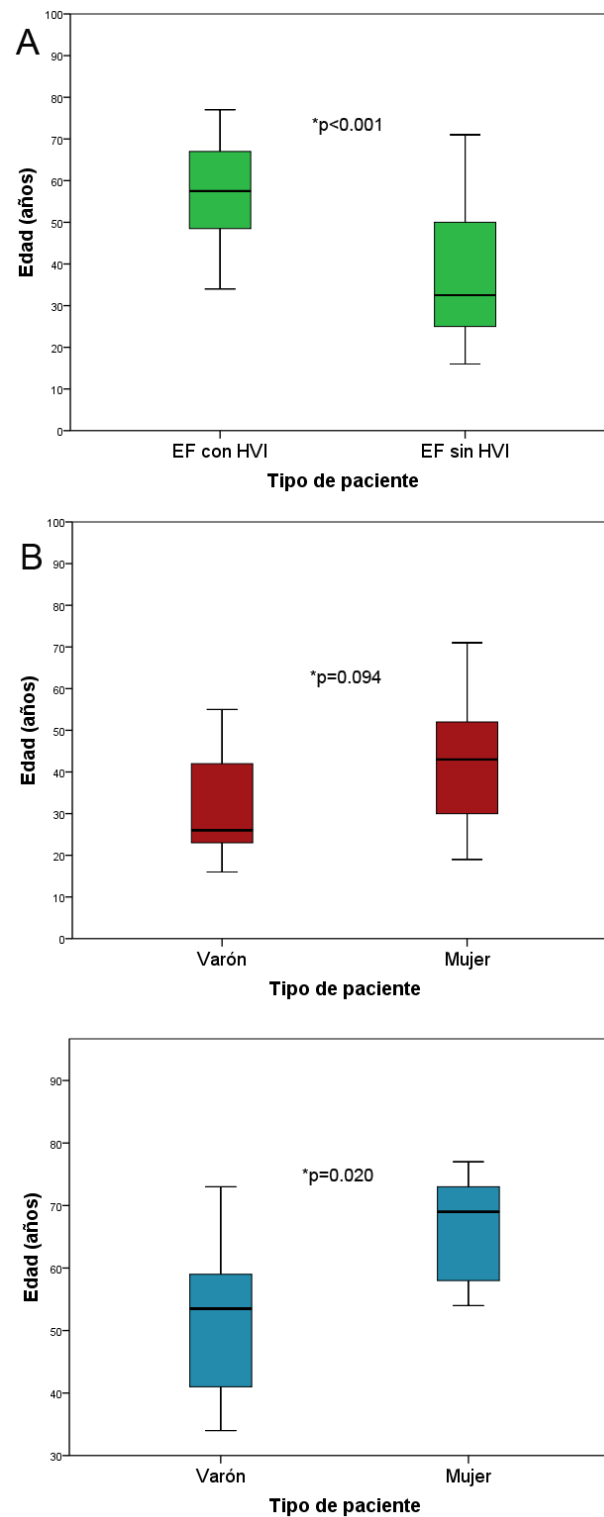
Figura 18. Edad según el tipo de paciente y sexo

Figura 18: Gráfico de medida de la edad en años calculados según el tipo de paciente (A) y según el sexo en el subgrupo de pacientes sin HVI (B) y con HVI (C). EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Las características demográficas y clínicas de la cohorte global y de los subgrupos de pacientes con y sin HVI se describen en la tabla 2.

Los pacientes con HVI tenían una tendencia no estadísticamente significativa a una menor actividad enzimática residual de α -Gal A que los pacientes sin HVI (19.2% vs. 38.9%; $p=0.250$), siendo siempre menor la actividad enzimática en los varones que en las mujeres tanto en el subgrupo con HVI (14.9% vs. 46.0%; $p=0.013$) como sin HVI (1.9% vs. 53.3%; $p=0.004$) (Figura 19).

La edad al diagnóstico fue menor en los pacientes sin HVI que en aquellos con HVI (31.2 vs. 49.5 años; $p<0.001$). En relación con el sexo, la edad al diagnóstico fue significativamente menor en los varones que en las mujeres en el subgrupo con HVI (45.4 vs. 61.7 años; $p=0.033$), sin encontrar diferencias en el subgrupo de pacientes sin HVI (29.2 vs. 31.8; $p=0.727$).

La gran mayoría de los pacientes tenían antecedentes familiares de EF (74.0%), mientras que 13 de ellos (26.0%), los casos índices, no tenía ningún antecedente familiar previo. De los 13 casos índices, había 12 varones y 1 mujer. 10 (76.9%) de ellos tenían HVI, todos varones y 3 (23.1%) de ellos no (2 varones y 1 mujer).

En cuanto al TSE, 19 de los 50 pacientes (38.0%) estaban en tratamiento, 15 pacientes con HVI y 4 sin HVI (75.0% vs. 13.3%; $p<0.001$). En relación con el sexo, 14 (73.7%) eran varones y 5 mujeres (26.3%) ($p=0.003$). La edad media de inicio del TSE fue de 46.4 ± 11.4 años, sin diferencias entre los varones y las mujeres (43.2 vs. 46.9 años; $p=0.917$) ni en cuanto al subgrupo de pacientes con o sin HVI (47.3 vs. 44.5; $p=0.659$). 16 pacientes (84.2%) estaban en tratamiento con alfa-agalsidasa y 3 (15.8%) con beta-agalsidasa. El tiempo medio con TSE era de 3.4 ± 0.5 años, sin diferencias significativas entre el grupo con y sin HVI (3.7 ± 2.2 vs. 2.7 ± 1.6 años; $p=0.419$).

Los pacientes con HVI tenían un mayor prevalencia de hipertensión arterial que aquellos sin HVI (70.0% vs. 20.0%; $p=0.001$) y una peor clase funcional evaluada mediante la clase NYHA. De los pacientes con HVI, 12 (60%) estaban en clase funcional NYHA II y 8 (40%) en clase funcional I de la NYHA. Por el contrario, la gran mayoría de los pacientes sin HVI (90%) estaban en clase funcional NYHA I y solo 3 (10%) tenían una clase NYHA II. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de hipertensos en varones respecto a mujeres (39.3% vs. 44.0%; $p=0.777$) o la clase funcional según el sexo del paciente ($p=0.120$).

Respecto a la afectación renal, 11 pacientes con HVI (55.0%) tenían enfermedad renal o proteinuria, 8 (40.0%) proteinuria sin deterioro de la TFG y 3 (15.0%) microalbuminuria. Por el contrario, en el subgrupo sin HVI, solo 1 sujeto (3.3%) presentó proteinuria y 3 (10.0%) tenían microalbuminuria. De los pacientes con HVI había 2 que habían sido sometidos a diálisis y trasplante renal, 1 de ellos estaba en tratamiento con diálisis y otro paciente había sido trasplantado renal. La enfermedad renal o proteinuria fue más frecuente en varones que en mujeres (39.1% vs. 11.1%; $p=0.020$), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de microalbuminuria (17.4% vs 7.4%; $p=0.381$). Todos los pacientes sometidos a diálisis y/o trasplante renal eran varones.

En cuanto a los accidentes cerebrovasculares, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, siendo ligeramente mayor el porcentaje de ACV o AIT en aquellos pacientes con HVI (20.0 vs. 6.7%; $p=0.218$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el sexo del paciente, siendo algo más frecuente la afectación en varones que en mujeres (17.4% vs. 7.4%; $p=0.392$).

En cuanto al resto de síntomas o manifestaciones generales de la enfermedad, los pacientes con HVI presentaban una mayor prevalencia de hipoacusia y/o tinnitus que

aquellos sin HVI (30.0 vs 6.7%; $p=0.045$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de afectación ocular con cornea verticilata (25.0% vs. 20.0%; $p=1.0$), angioqueratomas (20.0% vs. 16.7%; $p=1.0$), acroparestesias (50.0% vs. 36.7%; $p=0.560$), hipohidrosis (15.0% vs. 26.7%; $p=0.485$), intolerancia al calor (15.0% vs. 20.0%; $p=0.720$), alteraciones gastrointestinales (30.0% vs. 16.7%; $p=0.488$) o hipotensión postural (15.0% vs. 6.7%; $p=0.638$) (Figura 20 y Tabla 2). Tampoco se encontró una mayor prevalencia en varones que en mujeres de córnea verticilata (17.4% vs. 25.9%; $p=0.731$), angioqueratomas (17.4% vs. 18.5%; $p=1.0$), acroparestesias (43.5% vs. 40.7%; $p=1.0$), hipohidrosis (26.1% vs. 18.5%; $p=0.732$), intolerancia al calor (17.4% vs. 18.5%; $p=1.0$), alteraciones gastrointestinales (21.7% vs. 22.2%; $p=1.0$) o hipotensión postural (8.7% vs. 11.1%; $p=1.0$). La hipoacusia, sin embargo, sí que fue más prevalente en varones que en mujeres en esta cohorte (30.4% vs. 3.7%; $p=0.017$), hallándose solo una paciente mujer afecta.

Respecto al grado de afectación global de los pacientes según los score analizados en esta cohorte, los pacientes con HVI presentaron un mayor score MSSI global que los pacientes sin HVI (28.0 vs. 5.0; $p<0.001$), así como también del resto de score MSSI específicos por afectación orgánica, excepto del MSSI neurológico (2.0 vs. 1.5; $p=0.561$) (Figura 21). En cuanto al FIPI, los pacientes afectados presentaron también un mayor FIPI para el compuesto de eventos (3.0 vs. 1.0; $p<0.001$), mortalidad (2.0 vs. 0.0; $p<0.001$) y resto de score FIPI específicos (Figura 22). Al analizar estos resultados por sexos, los varones presentaron un mayor score MSSI global (20.0 vs. 5.0; $p<0.001$), MSSI cardiaco (14.0 vs 0.5; $p=0.001$), MSSI renal y FIPI compuesto (3.0 vs. 1.0; $p<0.001$) que las mujeres, así como del resto de scores FIPI cardiaco, renal, neurológico y de mortalidad. Sin embargo, al hacer este análisis en el grupo seleccionado de pacientes con HVI no se encontraron diferencias significativas en estos scores MSSI y FIPI entre varones y mujeres, mostrando un nivel similar de

afectación global y por órganos, aunque con una tendencia a unos mayores scores MSSI global y renal y FIPI en los varones, excepto en el FIPI de mortalidad (Tabla 3).

Tabla 2. Características clínicas de la población incluida

Variables	Global (n=50)	EF sin HVI (n=30)	EF con HVI (n=20)	p*
Edad (años)	45.0 (26.0)	32.5 (26.0)	57.0 (20.0)	<0.001
Sexo varón[n(%)]	23 (46.0)	9 (30.0)	14 (70.0)	0.009
Edad al diagnóstico (años)	39.1±16.4	31.2±13.9	49.5±13.6	<0.001
Activ. Enzimática α -Gal-A (%)	25.5 (44.2)	38.9 (51.9)	19.2 (33.5)	0.250
AAFF de EF [n(%)]	37 (74.0)	27 (30.0)	10 (50.0)	0.003
TSE [n(%)]	19 (38.0)	4 (13.3)	15 (75.0)	<0.001
MSSI Global	12.0 (22.0)	5.0 (8.0)	28.0 (22.0)	<0.001
MSSI General	1.0 (2.0)	1.0 (1.0)	3.0 (4.0)	0.052
MSSI Neuro	2.0 (4.0)	1.5 (4.0)	2.0 (7.0)	0.561
MSSI Renal	0.0 (4.0)	0.0 (0.0)	4.0 (11.0)	0.001
MISSI Cardio	2.0 (15.0)	0.0 (2.0)	15.0 (4.0)	<0.001
FIPI Cardio	1.0 (1.5)	1.0 (0.3)	2.0 (2.4)	0.001
FIPI Renal	1.5 (3.1)	0.0 (1.5)	3.0 (3.5)	0.001
FIPI Neuro	0.0 (1.8)	0.0 (1.0)	1.5 (2.5)	0.029
FIPI Mortalidad	2.0 (2.0)	0.0 (0.0)	2.0 (4.0)	<0.001
FIPI Compuesto	2.0 (2.0)	1.0 (1.0)	3.0 (2.8)	<0.001
NYHA				
I	35 (70.0)	27 (90.0)	8 (40.0)	<0.001
II	15 (30.0)	3 (10.0)	12 (60.0)	
III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Hipertensión arterial [n(%)]	20 (40.0)	6 (20.0)	14 (70.0)	0.001
Creatinina (mg/dl)	0.76 (0.31)	0.72 (0.16)	0.97 (1.02)	<0.001
TFG (ml/min/1.73 m2)	93.6±34.4	111.8±27.6	72.5±29.5	<0.001
Enf. Renal o proteinuria [n(%)]	12 (24.0)	1 (3.3)	11 (55.0)	<0.001

Proteinuria [n (%)]	9 (18.0)	1 (3.3)	8 (40.0)	<0.001
Microalbuminuria [n(%)]	6 (12.0)	3 (10.0)	3 (15.0)	1.0
Trasplante renal [n(%)]	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0.060
Diálisis [n(%)]	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0.071
ACV o AIT previo [n(%)]	6 (12.0)	2 (6.7)	4 (20.0)	0.218
Angioqueratomas [n(%)]	9 (18.0)	5 (16.7)	4 (20.0)	1.0
Cornea verticilata [n(%)]	11 (22.0)	6 (20.0)	5 (25.0)	1.0
Hipoacusia y/o tinnitus [n(%)]	8 (16.0)	2 (6.7)	6 (30.0)	0.045
Acroparestesias [n(%)]	21 (42.0)	11 (36.7)	10 (50.0)	0.560
Hipohidrosis [n(%)]	11 (22.0)	8 (26.7)	3 (15.0)	0.485
Intolerancia al calor [n(%)]	9 (18.0)	6 (20.0)	3 (15.0)	0.720
Alts. Gastrointest. [n(%)]	11 (22.0)	5 (16.7)	6 (30.0)	0.488
Hipotensión postural [n(%)]	5 (10.0)	2 (6.7)	3 (15.0)	0.638

Tabla 2: Las magnitudes expresan el número de pacientes y el porcentaje respecto al total de la población, media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. *Nivel de significación estadística de la comparación entre los subgrupos con y sin HVI. AAFP: Antecedentes familiares; Activ. enzimática α -Gal-A: Actividad enzimática residual de la enzima alfa-galactosidasa A; ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; Alts. Gastrointest: Alteraciones gastrointestinales crónicas; EF: Enfermedad de Fabry; FIPI: Fabry International Prognostic Index.; MSS: Mainz Severity Score Index.; TFG: Tasa de filtrado glomerular; TSE: Tratamiento enzimático sustitutivo.

Tabla 3. Score MSSI y FIPI en los pacientes con HVI según el sexo

Variables	Varones n=23	Mujeres n=27	p
MSSI Global	31.0 (21.0)	20.0 (21.0)	0.207
MSSI General	3.0 (4.0)	2.0 (5.0)	0.659
MSSI Neuro	2.0 (5.0)	2.0 (8.0)	0.904
MSSI Renal	4.0 (18.0)	0.0 (5.0)	0.179
MSSI Cardio	15.0 (3.0)	14.5 (7.0)	0.718
FIPI Cardio	2.5 (1.6)	1.0 (3.1)	0.312
FIPI Renal	4.0 (3.5)	0.0 (4.0)	0.076
FIPI Neuro	2.0 (2.8)	0.0 (1.4)	0.130
FIPI Mortalidad	2.0 (4.0)	2.0 (1.5)	0.239
FIPI Compuesto	4.0 (2.0)	1.0 (2.3)	0.051

Tabla 3: Las magnitudes expresan la mediana y el rango intercuartílico entre paréntesis de cada variable. FIPI: Fabry International Prognostic Index; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; MSSI: Mainz Severity Score Index.

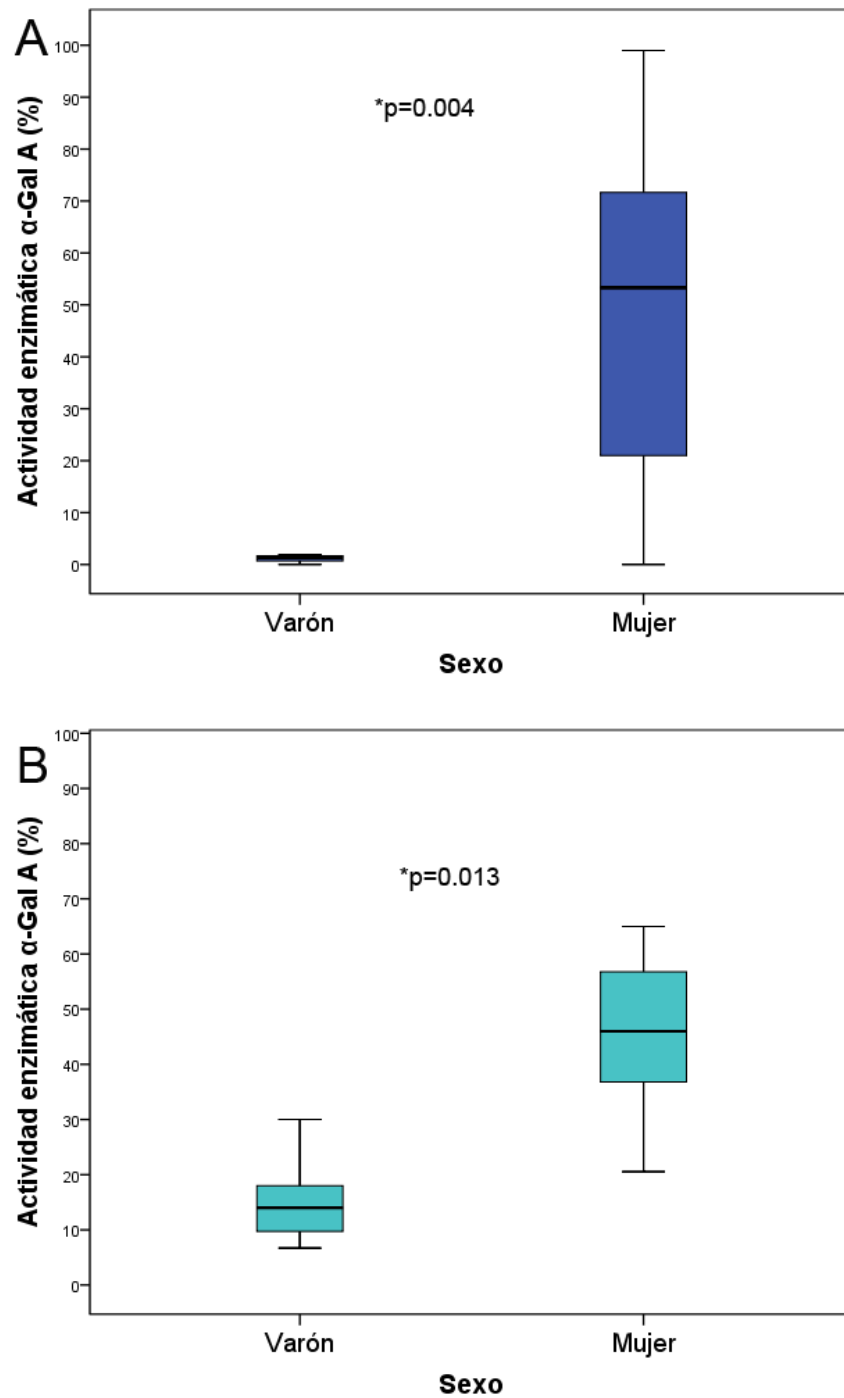
Figura 19. Actividad de α -Gal A según el tipo de paciente y sexo

Figura 19: Gráfico de medida de la actividad enzimática de α -Gal A según el sexo en los pacientes sin HVI (A) y con HVI (B). α -Gal A: alfa-galactosidasa A. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 20. Síntomas y afectación orgánica según el tipo de paciente

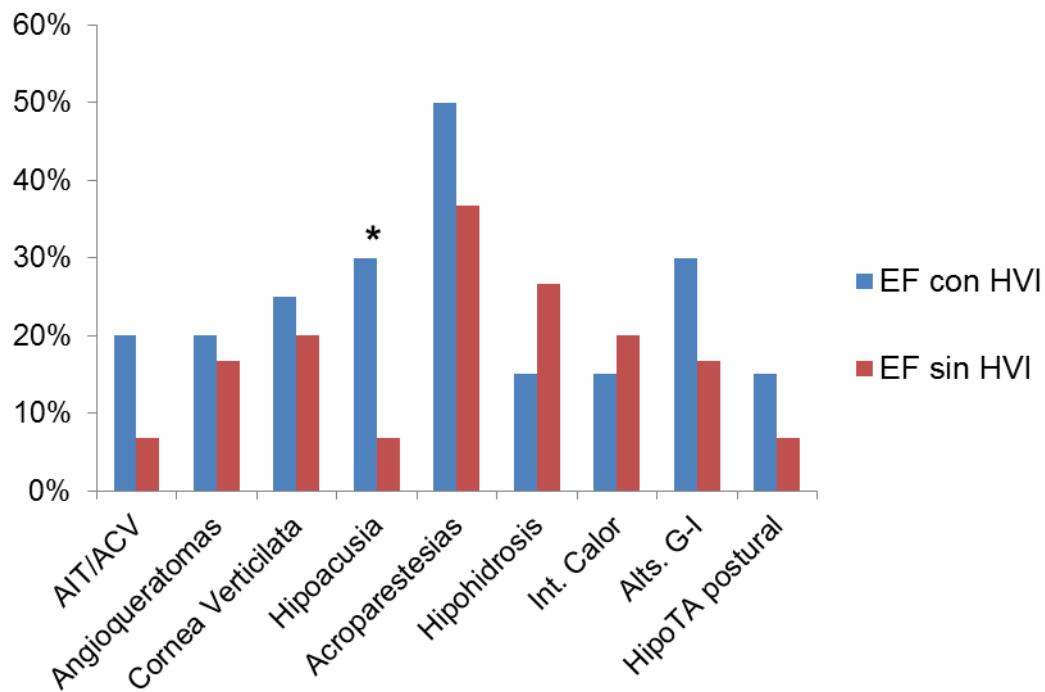


Figura 20: Gráfico de barras que muestra la prevalencia de síntomas o afectación por órganos en los pacientes con HVI (barras azules) y sin HVI (barras rojas). ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; Alts. G-I: Alteraciones gastro-intestinales; EF; Enfermedad de Fabry; HipoTA postural: Hipotensión postural; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; Int. Calor: Intolerancia al calor. * $p < 0.05$ para la comparación entre los subgrupos con y sin HVI.

Figura 21. Scores MSSI según el tipo de paciente

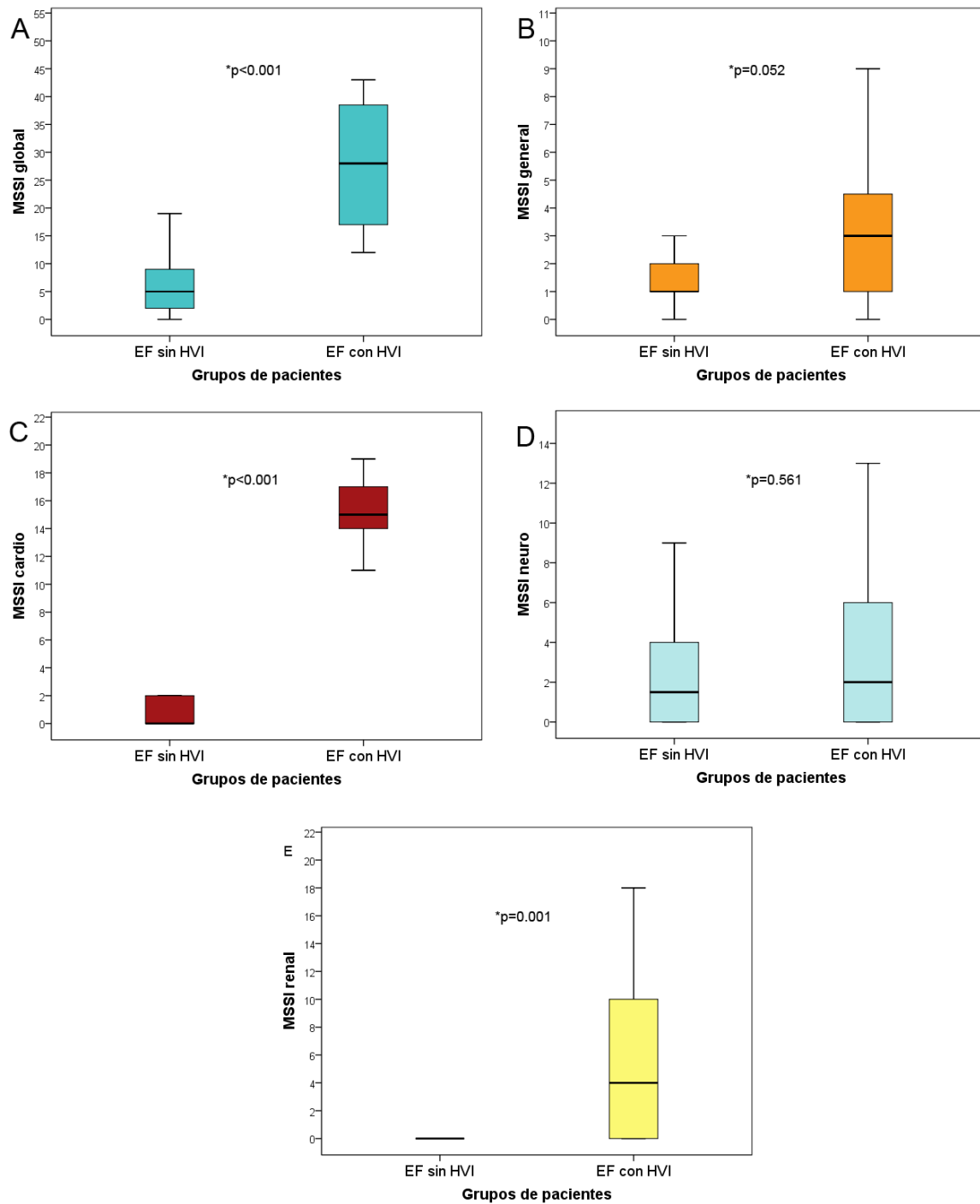


Figura 21: Gráfico de medida de los score MSSI global (A), general (B), cardiaco (C), neurológico (D) y renal (E) según el subgrupo de pacientes con o sin HVI. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 22. Scores FIPI según el tipo de paciente

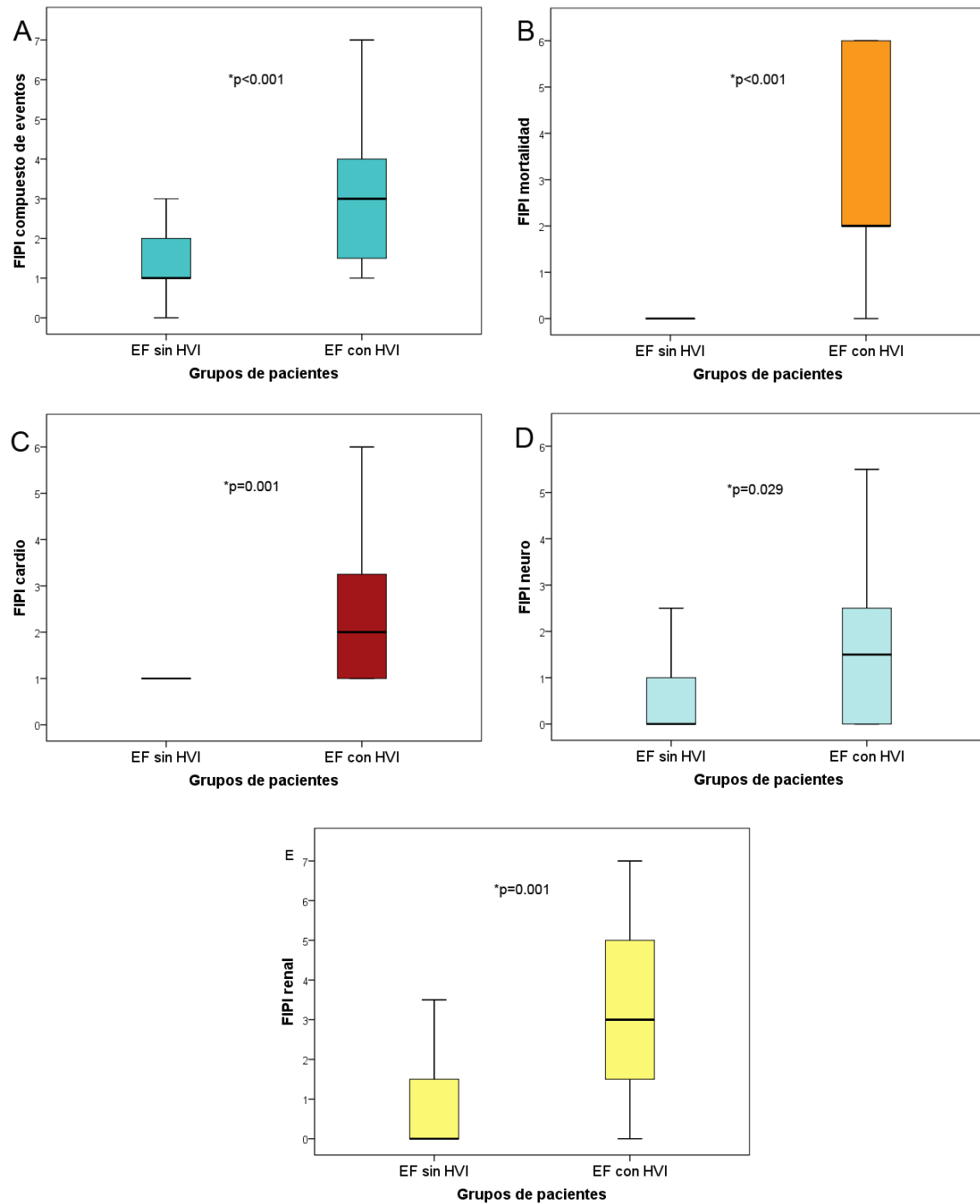


Figura 22: Gráfico de medida de los score FIPI para el compuesto de eventos (A), mortalidad (B), cardiaco (c), neurológico (D) y renal (E) según el subgrupo de pacientes con o sin HVI. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

5.2. Datos de afectación cardiaca

Los datos de afectación cardiaca y ECG de los pacientes incluidos en el estudio están descritos en la tabla 4.

En cuanto al ritmo en el ECG, todos los pacientes sin HVI estaban en ritmo sinusal, mientras que en los pacientes con HVI, 4 (20.0%) estaban en ritmo sinusal con estimulación ventricular por el marcapasos y 2 (10.0%) en FA o flutter auricular con respuesta ventricular controlada. El antecedente de FA o Flutter auricular fue más frecuente en el grupo de pacientes con HVI aunque sin alcanzar la significación estadística (20.0% vs. 3.3%; $p=0.144$), habiendo solo un paciente con antecedente de FA paroxística en el grupo de pacientes sin HVI. Para el análisis de los intervalos del ECG se excluyeron los pacientes con estimulación ventricular por marcapasos. Los pacientes con HVI tuvieron una mayor duración del intervalo QRS que aquellos sin HVI (116.1 ms vs. 80.1 ms; $p<0.001$) y una menor FC (62.0 ms vs. 70.7 ms; $p=0.003$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto la duración intervalo PR (160.0 vs. 137.0; $p=0.217$) aunque si se encontró una tendencia no significativa a una mayor duración del intervalo QTc en el grupo con HVI (431.6 ms vs. 402.0 ms; $p=0.070$). Respecto a los criterios ECG de HVI, los pacientes con HVI presentaron un mayor índice de Sokolow-Lyon (34.1 vs. 23.5; $p=0.046$) y un mayor porcentaje de pacientes con criterios positivos electrocardiográficos de Estes-Rohmhilt para HVI (80.0% vs. 3.3%; $p<0.001$), habiendo solo 1 paciente con criterios ECG de HVI en el grupo de pacientes sin HVI definida en la ecocardiografía. En cuanto a las alteraciones de la conducción intraventricular, éstas fueron más frecuentes en el grupo de HVI, donde 6 pacientes (30.0%) presentaban un BCRIHH, 2 (10.0%) un BCRDHH, 1 (5.0%) un HBA y 3 (15.0%) un BCRDHH con un HBA simultáneamente. Por el contrario, en el grupo sin HVI, sólo 2 de los pacientes (6.7%) tenía un BCRDHH, mientras que el resto (93.3%) tenían un ECG normal en cuanto a estas alteraciones de la conducción

intraventricular. Respecto a la conducción auriculo-ventricular, los pacientes con HVI presentaban o habían presentado 3 de ellos (15.0%) un BAV de 1º grado, 1 un BAV 2º grado Mobitz II (5.0%) y 3 (15.0%) un BAV de 3º grado. Por contra, en los pacientes sin HVI solo hubo 1 caso con alteración de la conducción AV, 1 paciente con un BAV de 2º grado Mobitz I, no presentando ninguna alteración el resto de los pacientes.

Respecto al estudio con RMC, ésta se realizó en una minoría de pacientes, en 7 pacientes con HVI (35.0%) y en 3 sin HVI (10.0%). 4 de los sujetos con HVI (57.1%) y 1 de los 3 sin HVI (33.3%) presentaron RTG.

En cuanto a los dispositivos intracardiacos, 5 (25.0%) de los pacientes con HVI eran portadores de marcapasos (3 varones y 2 mujeres) y 4 (20.0%) tenían implantado un DAI (3 varones y 1 mujer). 2 de los DAI se implantaron como prevención primaria en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica con factores de riesgo de muerte súbita previo al diagnóstico de EF, otro de los pacientes en prevención primaria por disfunción sistólica severa del VI y el otro era un DAI biventricular con terapia de resincronización en una paciente mujer con disfunción sistólica severa del VI y marcada asincronía intraventricular. Ninguno de los pacientes del grupo sin HVI era portador de DAI o marcapasos.

En cuanto al grupo control, reseñar, que ninguno de los pacientes tenía FA ni era portador de ningún dispositivo intracardiaco. Así mismo, los intervalos ECG estaban dentro de los límites de la normalidad y estaban asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.

Tabla 4. Datos de afectación cardiaca de la población incluida

Variables	Global (n=50)	EF sin HVI (n=30)	EF con HVI (n=20)	p*
Fibrilación / Flutter auricular	5 (10.0)	1 (3.3)	4 (20.0)	0.144
Ritmo ECG, n[%]				
<i>Ritmo sinusal</i>	44 (88.0)	30 (100.0)	14 (70.0)	0.007
<i>FA/Flutter auricular</i>	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	
<i>Ritmo de marcapasos</i>	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	
FC (lpm)	67.2±11.2	70.7±12.0	62.0±7.3	0.003
Intervalo PR (ms)	140.0 (50.0)	137.0 (43.0)	160.0 (68.0)	0.217
Intervalo QRS (ms)	95.9±28.2	80.1±18.5	116.1±25.8	<0.001
Intervalo (QTc)	416.8±41.8	402.0±36.7	431.6±42.5	0.070
Índice de Sokolow-Lyon	28.8±13.7	23.5±11.5	34.1±14.0	0.056
Criterios ECG de HVI	17 (34.0)	1 (3.3)	16 (80.0)	<0.001
Alteraciones conducción IV				
<i>Normal</i>	36 (72.0)	28 (93.3)	8 (40.0)	0.001
<i>BCRIHH</i>	6 (12.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	
<i>BCRDHH</i>	4 (8.0)	2 (6.7)	2 (10.0)	
<i>HBA</i>	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
<i>HBP</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>BCRDHH + HBA</i>	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	
<i>BCRDHH + HBP</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Alteraciones conducción AV				
<i>Ninguno</i>	42 (84.0)	29 (96.7)	13 (65.0)	0.021
<i>BAV 1º grado</i>	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	
<i>BAV 2º grado Mobitz I</i>	1 (2.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	
<i>BAV 2º grado Mobitz II</i>	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	
<i>BAV 3º grado</i>	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	
RMC realizada, n[%]	10 (20.0)	3 (10.0)	7 (35.0)	0.067
RTG en RMC, n[%]	5 (50.0)	1 (33.3)	4 (57.1)	0.1
Marcapasos, n[%]	5 (10.0)	0 (0.0)	5 (25.0)	0.007
DAI, n[%]	4 (8.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	0.021

Tabla 4: Las magnitudes expresan el número de pacientes y el porcentaje respecto al total de la población, media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. *Nivel de significación estadística de la comparación entre los subgrupos con y sin HVI. BAV: Bloqueo auriculo-ventricular; BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss; BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss; DAI: Desfibrilador

automático implantable; EF: Enfermedad de Fabry; FA: Fibrilación auricular; FC: Frecuencia cardiaca; HBA: Hemibloqueo anterior izquierdo; HBP: Hemibloqueo posterior izquierdo; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; RMC: Resonancia magnética cardiaca; RTG: Realce tardío con gadolinio; VI: Ventrículo izquierdo.

5.3. Datos ecocardiográficos convencionales

En la cohorte global de pacientes con EF (n=50), éstos tenían una mediana de grosor parietal máximo de 11.0 mm (RIC 7.3), con un índice de masa VI de 90.1 gr/m² (RIC 70.0) y unos diámetros ventriculares telediastólico de 42.5 mm (RIC 8.3) y telesistólico de 29.0 mm (RIC 10.0). La mediana de FEVI fue del 63.9% (RIC 12.1) y el volumen AI indexado de 23.1 ml/m² (RIC 12.8). En cuanto a la proporción de pacientes con disfunción sistólica del VI, 4 pacientes (8%) presentaban una FEVI <50%, de los cuales 3 de ellos tenían una FEVI comprendida entre el 40-50% y el cuarto paciente tenía una disfunción sistólica severa del VI con una FEVI <30%. Todos pertenecían al subgrupo con HVI y solo 1 de ellos era mujer.

Dentro del subgrupo de los pacientes con HVI, 14 (70%) tenían una HVI concéntrica, mientras que 5 (25%) tenían una HVI asimétrica. Ningún paciente tuvo una HVI de predominio apical. Los datos del estudio ecocardiográfico se describen en la tabla 5.

Los pacientes con HVI tuvieron un mayor grosor del septo interventricular, pared posterior y grosores parietales máximos respecto al grupo control (17.5 vs. 10.0 mm; p<0.001) y al grupo de pacientes con EF sin HVI (17.5 vs. 9.0 mm; p<0.001). También tuvieron un mayor índice de masa VI (153.5 vs 71.1 gr/m²; p<0.001) y grosor parietal relativo (0.66 vs 0.47; p<0.001) que los pacientes con EF sin HVI. No se encontraron diferencias en cuanto a los diámetros y volúmenes telediastólicos y telesistólicos del VI (DTDVI 42.5 vs. 43.0 mm; p=0.766) ni en cuanto a la FEVI (63.9 vs. 63.9%; p=0.751) entre los pacientes con y sin HVI ni

respecto a los controles. En cuanto al tamaño de la AI, los pacientes con HVI tenían un mayor diámetro anteroposterior (40.0 vs 33.4; mm $p=0.001$) y volumen AI indexado por SC (32.4 vs 25.0 ml/m²; $p=0.042$) que los controles y los pacientes sin HVI. En relación con el patrón Doppler de llenado transmitral, no hubo diferencias significativas en las velocidades de llenado de la onda E (0.70±0.25 vs. 0.70±0.18 m/s; $p=0.274$) y A ni en la relación E/A (0.99±0.38 vs. 1.17±0.31) entre los pacientes con HVI y el grupo control. Sí que hubo diferencias con los pacientes con EF sin HVI, que tuvieron una mayor velocidad de la onda E (0.70±0.25 vs. 0.94±0.18 cm/s; $p<0.001$) y relación E/A (0.99±0.38 vs. 1.72±0.59; $p<0.001$) y un menor tiempo de desaceleración de la onda E (240.0 vs. 180.0 ms; $p=0.002$). En cuanto a las diferencias ecocardiográficas entre los pacientes del subgrupo sin HVI y su grupo control, los pacientes sin HVI tuvieron un mayor grosor parietal (9.0 vs. 8.8 mm; $p=0.010$), aunque sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de masa del VI (71.4 vs. 62.5 gr/m²; $p=0.104$) y grosor parietal relativo (0.4 vs. 0.4; $p=0.103$). Los pacientes sin HVI tuvieron un menor VTD (45.4 vs 52.9 ml/m²; $p=0.023$) y VTS indexados (15.8 vs. 19.7 ml/m²; $p=0.055$) que los sujetos de grupo control, sin diferencias en la FEVI (63.9 vs 64.5%; $p=0.442$). En cuanto al tamaño de la AI, no hubo diferencias en el diámetro anteroposterior de la AI (31.0 vs 31.9 mm; $p=0.310$) pero sí en el volumen de la AI, que fue mayor en el grupo control (22.3 vs. 25.6 ml/m²; $p=0.026$), aunque en ambos casos la mediana estaba dentro de los límites de normalidad. No hubo diferencias en cuanto al tamaño del VD medido a través del diámetro del tracto de salida del VD (34.1±5.0 vs. 35.6±3.6; $p=0.300$) ni la relación VI/VD. En el patrón Doppler de llenado transmitral, los pacientes sin HVI tuvieron una mayor velocidad de la onda E (0.94±0.18 vs. 0.83±0.13; $p=0.014$) y relación E/A (1.72±0.59 vs. 1.43±0.36; $p=0.048$) que el grupo control, sin diferencias en la onda A ni en el tiempo de desaceleración de la onda E. No se encontraron

diferencias en el TRIV entre los pacientes con HVI y sin HVI (80.0 vs 80.0; $p=0.603$) ni entre estos últimos y el grupo control.

Tabla 5. Características ecocardiográficas de la población incluida

Variables	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p***
DTDVI (mm)	42.9 (5.0)	43.0 (9.3)	41.1 (4.8)	42.5 (9.3)	0.695	0.348	0.766
DTSVI (mm)	29.0 (5.3)	28.5 (10.3)	30.0 (3.4)	29.0 (10.0)	0.994	0.811	0.551
SIV (mm)	8.0 (1.4)	8.3 (2.0)	9.4 (1.3)	15.0 (2.8)	0.359	<0.001	<0.001
PPVI (mm)	8.3 (1.4)	8.6 (1.6)	9.7 (0.8)	14.5 (5.0)	0.049	<0.001	<0.001
GPM (mm)	8.8 (1.0)	9.0 (2.6)	10.0 (0.6)	17.5 (4.8)	0.010	<0.001	<0.001
Masa VI (gr)	107.5 (31.5)	116.7 (64.9)	124.9 (42.5)	263.6 (149.6)	0.133	<0.001	<0.001
I.Masa VI (gr/m ²)	62.5 (18.9)	71.4 (37.2)	71.1 (23.9)	153.5 (75.7)	0.104	<0.001	<0.001
GPR	0.40 (0.07)	0.42 (0.11)	0.47 (0.11)	0.66 (0.21)	0.103	<0.001	<0.001
VTDi (ml/m ²)	52.9 (13.8)	45.4 (13.5)	50.3 (23.9)	54.0 (24.6)	0.023	0.871	0.303
VTSi (ml/m ²)	19.7 (8.9)	15.8 (8.7)	18.2 (10.8)	17.8 (11.9)	0.055	0.715	0.621
FEVI (%)	64.5 (6.1)	63.9 (11.2)	63.3 (5.7)	63.9 (15.4)	0.442	0.839	0.751
Diám. AI (mm)	31.9 (6.1)	31.0 (5.3)	33.4 (4.1)	40.0 (12.0)	0.310	0.001	<0.001
VAI (ml)	44.3 (10.7)	35.8 (22.2)	44.2 (20.2)	58.2 (38.4)	0.042	0.042	<0.001
VAI ind. (ml/m ²)	25.6 (4.8)	22.3 (11.0)	25.0 (12.0)	32.4 (20.7)	0.026	0.042	<0.001
Diám. VD (mm)	35.6 ± 3.6	34.1 ± 5.0	40.3 ± 6.2	36.6 ± 3.6	0.300	0.042	0.069
Relación VI/VD	0.81 ± 0.1	0.78 ± 0.1	0.86 ± 0.1	0.76 ± 0.1	0.251	0.013	0.662
TAPSE (mm)	22.3 ± 3.2	24.4 ± 3.7	23.1 ± 1.9	21.6 ± 4.2	0.091	0.304	0.075
E (cm/s)	0.83 ± 0.13	0.94 ± 0.18	0.77 ± 0.17	0.70 ± 0.25	0.014	0.274	<0.001
A (cm/s)	0.61 ± 0.16	0.59 ± 0.18	0.70 ± 0.18	0.70 ± 0.19	0.745	0.928	0.057
TDE (ms)	180.0 (50.0)	180.0 (80.0)	210.0 (55.0)	240.0 (115.0)	0.941	0.081	0.002
E/A	1.43 ± 0.36	1.72 ± 0.59	1.17 ± 0.31	0.99 ± 0.38	0.048	0.143	<0.001
TRIV (ms)	80.0 (15.0)	80.0 (25.0)	80.0 (20.0)	80.0 (20.0)	0.716	0.983	0.603

Tabla 5: Las magnitudes expresan la media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIC), según corresponda. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo

control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. A: Velocidad máxima de la onda telediastólica del flujo de llenado transmitral; Diam AI: Diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda; DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica del flujo de llenado transmitral; EF: Enfermedad de Fabry; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPR: Grosor parietal relativo; HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo; PPVI: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo; SIV: Grosor del septo interventricular; TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrico del ventrículo izquierdo; VAI: Volumen auricular izquierdo; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo; VTDi: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado por superficie corporal; VTSi: Volumen telesistólico del VI indexado por superficie corporal.

En cuanto a la afectación valvular, solo 2 pacientes presentaron una valvulopatía asociada moderada o severa, ambos pacientes con HVI. Uno de ellos tenía una insuficiencia aórtica moderada y el otro una insuficiencia mitral y estenosis aórtica moderada.

En el análisis de correlación, se encontró una correlación positiva moderada entre el grosor parietal máximo del VI y el volumen AI ($r=0.429$; $p<0.001$) (Figura 23A) y una correlación negativa débil entre el grosor parietal máximo de VI y la velocidad de la onda E ($r= -0.331$; $p=0.001$) y la relación E/A ($r= -0.403$; $p<0.001$) (Figura 23B).

Figura 23. Volumen auricular izquierdo y relación E/A según el grosor parietal máximo del VI

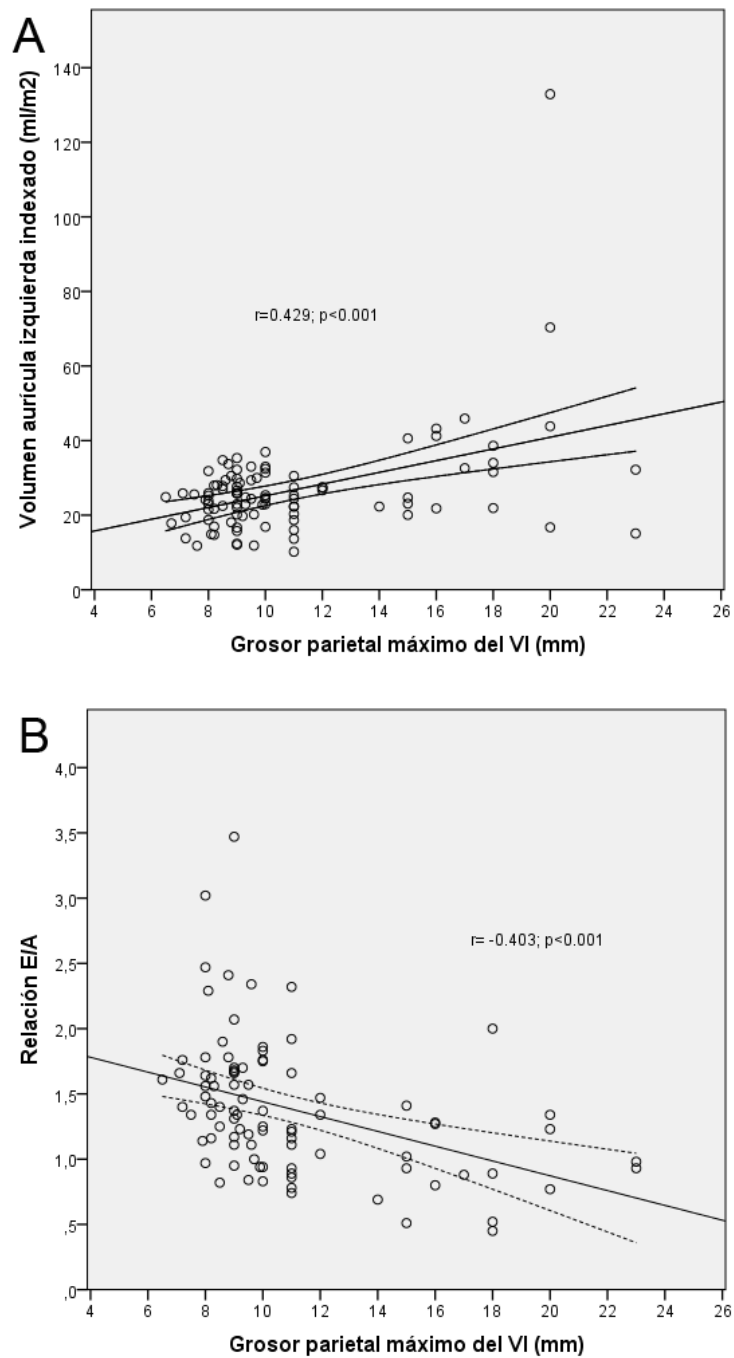


Figura 23. Gráfico de dispersión que muestra el volumen de la aurícula izquierda indexado por superficie corporal (A) y la relación E/A (B) según el grosor parietal máximo del VI. La recta corresponde a la recta de regresión y la banda en línea discontinua a los intervalos de confianza del 95% para estimar el volumen auricular medio (A) y la relación E/A (B). VI: Ventriculo izquierdo.

5.4. Doppler Tisular del VI y VD

Los datos derivados del DTI pulsado sistólicos y diastólicos a nivel del VI y VD se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Datos ecocardiográficos mediante Doppler tisular

Variabes	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p***
e´ septal (cm/s)	10.4±2.3	10.2±2.6	8.5±2.4	4.3±1.3	0.731	<0.001	<0.001
e´ lateral (cm/s)	13.6±3.0	13.7±4.0	11.6±3.5	5.5±2.1	0.973	<0.001	<0.001
e´ media (cm/s)	12.0±2.5	11.9±3.1	10.1±2.8	4.9±1.6	0.880	<0.001	<0.001
E/ e´ septal	7.9 (2.8)	9.0 (3.4)	9.0 (4.5)	13.8 (6.5)	0.050	<0.001	<0.001
E/ e´ lateral	6.0 (2.5)	7.4 (2.9)	7.7 (3.7)	12.1 (8.5)	0.085	<0.001	<0.001
E/ e´ media	6.5 (2.3)	7.9 (2.8)	8.1 (3.1)	13.3 (7.9)	0.051	<0.001	<0.001
s´ septal (cm/s)	8.3±1.0	8.0±1.3	8.2±1.1	5.9±1.5	0.357	<0.001	<0.001
s´ lateral (cm/s)	9.3±1.8	9.5±2.3	9.2±2.2	6.2±2.5	0.837	<0.001	<0.001
s´ media (cm/s)	8.9±1.2	8.7±1.7	8.7±1.5	6.1±1.9	0.768	<0.001	<0.001
e´ VD (cm/s)	12.7±3.4	13.8±3.5	12.5±2.8	9.3±3.3	0.275	0.006	<0.001
s´ VD (cm/s)	13.0±2.6	13.7±3.1	13.3±1.9	12.7±2.7	0.464	0.418	0.332
IFM septal	0.40 (0.16)	0.38 (0.16)	0.45 (0.13)	0.63 (0.41)	0.950	0.022	<0.001
IFM lateral	0.33 (0.13)	0.40 (0.18)	0.40 (0.18)	0.54 (0.39)	0.020	0.015	0.008
Índice TEI VD	0.19 (0.12)	0.22 (0.13)	0.20 (0.13)	0.33 (0.27)	0.767	0.013	0.014

Tabla 6: Las magnitudes expresan la media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. e´: Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. E/e´: relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e´ de la porción septal y lateral del anillo mitral. IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s´: Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. TEI: Índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. VD: Ventrículo derecho.

En cuanto a los parámetros de función diastólica obtenidos mediante DTI pulsado, los pacientes con HVI tuvieron una menor onda e' septal (4.3 ± 1.3 vs. 8.5 ± 2.4 ; $p < 0.001$) y lateral (5.5 ± 2.1 vs. 11.6 ± 3.5 ; $p < 0.001$) y una mayor relación E/e' que su grupo control (13.8 vs. 9.0 ; $p < 0.001$) (Figura 24). También tuvieron una onda s' más reducida que su grupo control tanto a nivel septal (5.9 ± 1.5 vs. 8.2 ± 1.1 ; $p < 0.001$) como lateral. Estas diferencias también se encontraron en la comparación entre los pacientes con EF con y sin HVI. A nivel del VD, los pacientes con HVI mostraron una menor onda e' que los controles (9.3 ± 3.3 vs. 12.5 ± 2.8 ; $p < 0.001$), aunque sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la onda s' del anillo tricuspídeo (12.7 ± 2.7 vs. 13.3 ± 1.9 ; $p = 0.418$). En relación con los índices de funcionamiento miocárdicos del VI y VD, los pacientes con EF e HVI tuvieron un mayor IFM septal (0.63 vs. 0.45 ; $p = 0.022$) y lateral (0.54 vs. 0.40 ; $p = 0.015$) e índice TEI (0.33 vs. 0.20 ; $p = 0.013$) que los controles (Figura 25). Estos índices fueron también mayores en el grupo de pacientes con HVI que en aquellos sin HVI (índice TEI 0.33 vs. 0.22 ; $p = 0.014$).

Al comparar los pacientes sin HVI y su grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en los parámetros de función diastólica (e' septal 10.2 ± 2.6 vs. 10.4 ± 2.3 ; $p = 0.731$) como sistólica (s' septal 8.0 ± 1.3 vs. 8.3 ± 1.0 ; $p = 0.357$) del VI obtenidos mediante DTI en los anillos mitral septal y lateral. Se obtuvo una tendencia a una mayor relación E/e' en el grupo de pacientes respecto a los controles tanto a nivel septal (9.0 vs. 7.9 ; $p = 0.05$) como lateral (7.4 vs. 6.0 ; $p = 0.085$), aunque en ambos grupos la mediana se encontraba dentro de los límites de la normalidad. En los parámetros de función del VD, no hubo diferencias entre el grupo de pacientes sin HVI y su grupo control ni en la onda e' ni en la onda s'. En cuanto a los índices de funcionamiento miocárdico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el IFM septal y TEI del VD y

sólo las hubo a nivel del IFM obtenido a partir del DTI mitral lateral (0.40 vs. 0.33; $p=0.020$).

En el análisis de correlación, hubo una correlación negativa fuerte entre el grosor parietal máximo del VI y la onda e' septal ($r= -0.702$; $p<0.001$), e' lateral ($r= -0.689$; $p<0.001$) y la onda s' septal del VI ($r= -0.617$; $p<0.001$), y moderada con la onda e' del VD. Por el contrario, se encontró una correlación positiva moderada entre el grosor máximo del VI y la relación E/e' septal ($r= 0.483$; $p<0.001$), E/e' lateral ($r=0.471$; $p<0.001$), el índice TEI del VD ($p=0.409$; $p<0.001$) y el IFM lateral del VI ($r=0.495$; $p<0.001$). No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre el grosor parietal máximo y la relación s' septal del VD (Tabla 7 y Figura 26).

Tabla 7. Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del VI y los parámetros de Doppler tisular

Variables	r	p
e´ septal	-0.702	<0.001
e´ lateral	-0.689	<0.001
e´ media	-0.725	<0.001
E/ e´ septal	0.483	<0.001
E/ e´ lateral	0.471	<0.001
E/ e´ media	0.509	<0.001
s´ septal	-0.617	<0.001
s´ lateral	-0.540	<0.001
s´ media	-0.608	<0.001
e´ VD	-0.427	<0.001
s´ VD	-0.079	0.497
IFM septal	0.495	<0.001
IFM lateral	0.409	<0.001
Índice TEI VD	0.290	0.007

Tabla 7: Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo y los parámetros de Doppler tisular. e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral. IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. r: Coeficiente de correlación de Pearson o Spearman; s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. TEI: Índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; VD: Ventrículo derecho.

Figura 24. Onda e' septal y lateral según el grupo de pacientes

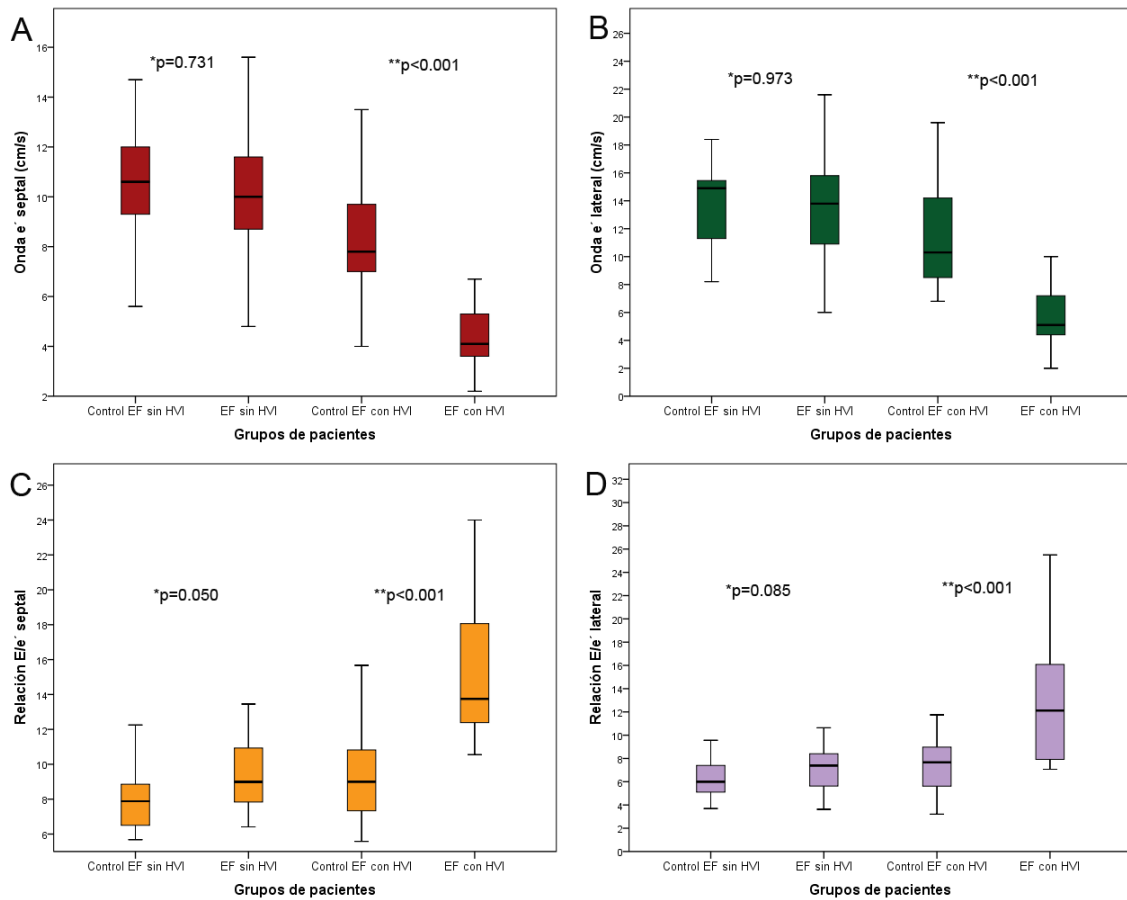


Figura 24. Gráfico de diagrama de cajas de las medida de la velocidad de la onda e' medida mediante ecocardiografía Doppler transtorácica con DTI pulsado a nivel del anillo mitral septal (A) y lateral (B) y de la relación E/e' septal (C) y lateral (D). p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 25. Índice de funcionamiento septal del VI e índice TEI del VD según el grupo de pacientes

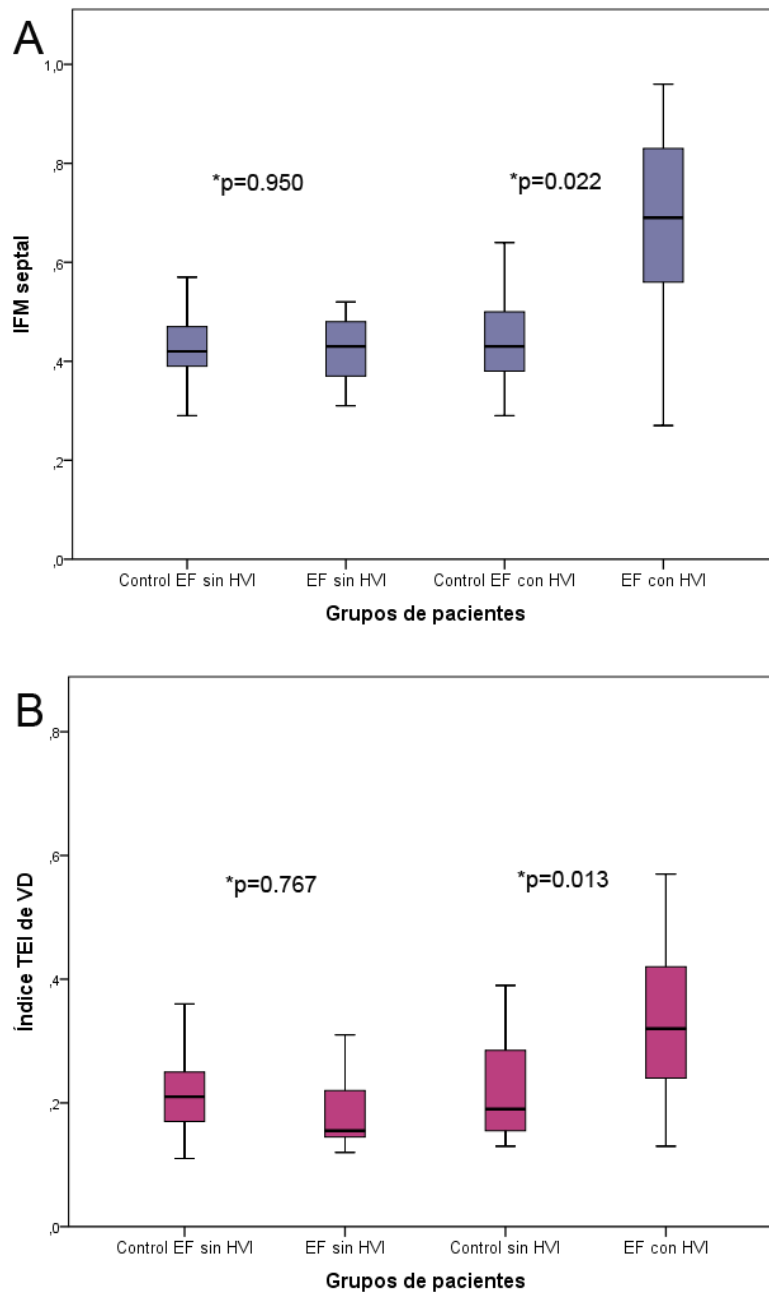


Figura 25. Gráfico de diagrama de cajas de las medida del IFM septal del VI (A) e índice TEI del VD (B) derivados del DTI pulsado según el tipo de pacientes. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. EF: Enfermedad de Fabry; HVI; Hipertrofia ventricular izquierda. IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. TEI: Índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; VD: Ventrículo derecho.

Figura 26. Onda e' septal y relación E/e' septal según el grosor parietal del VI

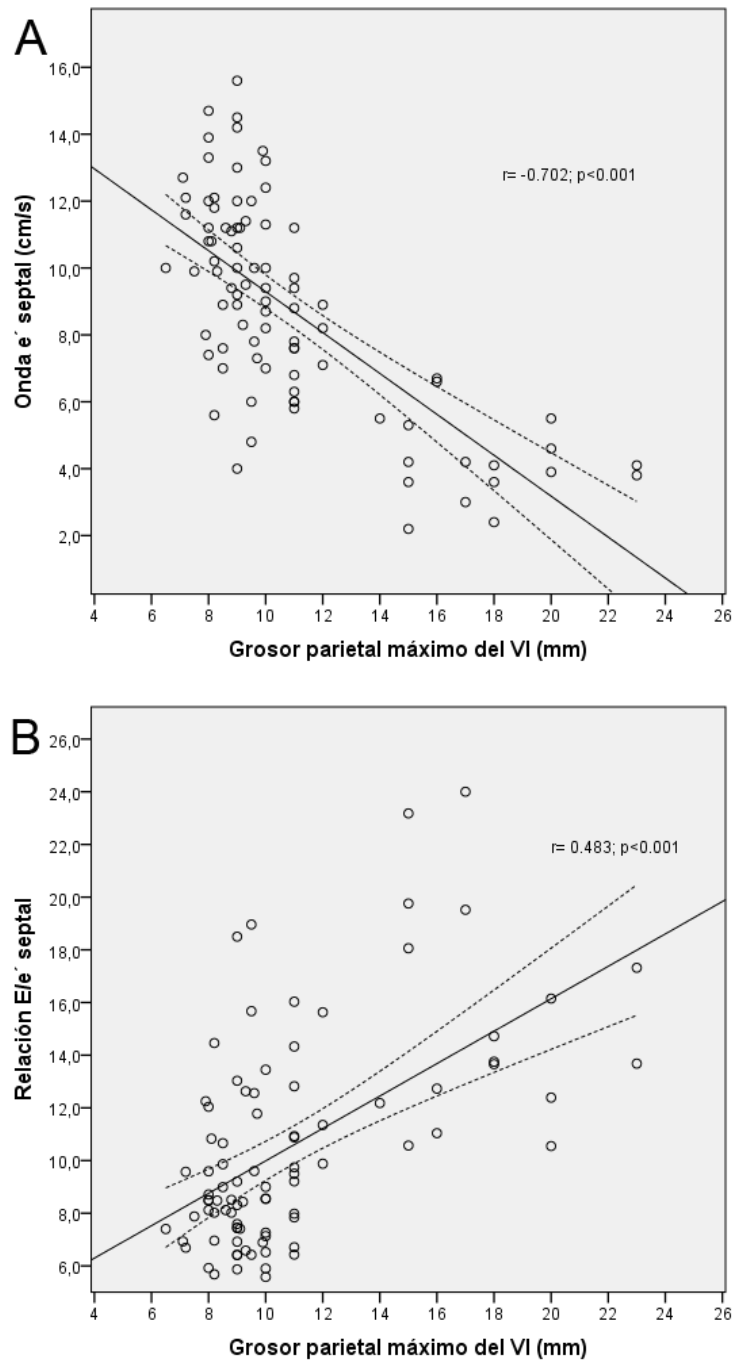


Figura 26. Gráfico de dispersión que muestra la velocidad de la onda e' septal (A) y la relación E/e' septal (B) según el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo. La recta corresponde a la recta de regresión y la banda en línea discontinua a los intervalos de confianza del 95% para estimar la velocidad de la onda e' septal (A) y la relación E/e' septal (B). e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardíaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal del anillo mitral; VI: Ventrículo izquierdo.

5.5. Strain 2D longitudinal del VI

Los datos de deformación miocárdica longitudinal del VI obtenidos mediante strain 2D se describen a continuación en la tabla 8.

Tabla 8. Strain 2D longitudinal del ventrículo izquierdo

Variables	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p***
SGL (%)	-22.0 (3.0)	-20.0 (4.0)	-22.0 (3.0)	-13.5 (10.0)	0.024	<0.001	<0.001
SGL 4 cámaras (%)	-22.0 (5.0)	-19.0 (5.0)	-23.0 (4.0)	-13.0 (12.0)	0.015	<0.001	0.004
SGL 2 cámaras (%)	-23.0 (5.0)	-21.0 (5.0)	-21.0 (4.0)	-13.0 (10.0)	0.512	<0.001	<0.001
SGL 3 cámaras (%)	-21.0 (5.0)	-19.0 (7.0)	-21.0 (3.0)	-13.0 (9.0)	0.028	<0.001	<0.001
Desv. Estándar (ms)	36.0 (26.0)	37.0 (29.0)	36.0 (20.0)	81.0 (54.0)	0.938	<0.001	<0.001
SL septoinferior basal (%)	-20.5 (9.0)	-18.0 (12.0)	-16.0 (5.0)	-14.0 (14.0)	0.186	<0.001	0.118
SL septoinferior medio (%)	-22.5 (8.0)	-24.0 (6.0)	-23.0 (6.0)	-15.0 (11.0)	0.346	<0.001	<0.001
SL septo apical (%)	-29.0 (7.0)	-23.0 (10.0)	-29.0 (12.0)	-20.0 (15.0)	0.059	0.023	0.241
SL lateral basal (%)	-25.0 (12.0)	-18.0 (12.0)	-28.0 (9.0)	-19.0 (14.0)	0.003	0.003	0.087
SL lateral medio (%)	-23.0 (13.0)	-23.0 (11.0)	-23.0 (17.0)	-7.0 (19.0)	0.814	<0.001	<0.001
SL lateral apical (%)	-21.5 (5.0)	-20.0 (7.0)	-22.0 (6.0)	-14.0 (10.0)	0.208	<0.001	0.017
SL inferior basal (%)	-25.0 (10.0)	-22.0 (7.0)	-22.0 (8.0)	-18.5 (16.0)	0.791	0.422	0.045
SL inferior medio (%)	-22.0 (8.0)	-24.0 (10.0)	-22.0 (13.0)	-12.5 (11.0)	0.204	<0.001	<0.001
SL inferior apical (%)	-30 (7.0)	-27.0 (8.0)	-27.0 (6.0)	-17.5 (14.0)	0.112	0.003	0.001
SL anterior basal (%)	-19.0 (14.0)	-22.0 (16.0)	-19.0 (15.0)	-11.0 (24.0)	0.919	0.016	0.007
SL anterior medio (%)	-24.0 (12.0)	-22.0 (11.0)	-23.0 (12.0)	-10.5 (12.0)	0.432	0.001	<0.001
SL anterior apical (%)	-19.0 (9.0)	-18.0 (10.0)	-21.0 (6.0)	-18.0 (12.0)	0.383	0.023	0.632
SL inferolateral basal (%)	-24.0 (12.0)	-16.0 (10.0)	-24.0 (13.0)	-13.0 (9.0)	0.002	<0.001	0.062
SL inferolateral medio (%)	-23.0 (10.0)	-26.0 (9.0)	-24.0 (12.0)	-18.0 (10.0)	0.117	0.006	<0.001
SL septoanterior basal (%)	-20.0 (9.0)	-16.0 (9.0)	-17.0 (7.0)	-3.0 (17.0)	0.080	<0.001	<0.001
SL septoanterior medio (%)	-25.0 (9.0)	-22.0 (11.0)	-25.0 (7.0)	-15.0 (18.0)	0.493	0.013	0.033

Tabla 8: Las magnitudes expresan la mediana y rango intercuartílico. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. Desv. Estándar: Desviación estándar del tiempo al pico de strain longitudinal de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo; EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal.

5.5.1. Strain 2D longitudinal del VI en pacientes con HVI

Los pacientes con HVI tuvieron un SGL más reducido que los controles (-13.5% vs. -22.0%; $p < 0.001$) (Figura 27A), así como un strain longitudinal menor medido en el plano apical de 4, 2 y 3 cámaras. En cuanto al análisis segmentario, los pacientes con HVI tuvieron un strain más reducido a nivel de todos los segmentos comparado con el grupo control excepto a nivel del segmento inferior basal, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con HVI presentaron sin embargo una mayor desviación estándar del tiempo al pico del strain longitudinal de los 17 segmentos (81.0 vs. 36.0 ms; $p < 0.001$).

En el análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del VI y el strain longitudinal, se encontró una correlación positiva significativa entre el grosor parietal del VI y el SGL ($r = 0.559$; $p < 0.001$) (Figura 28A), de manera que aquellos pacientes con mayor grosor parietal tuvieron un SGL más reducido (menos negativo). También se encontró una correlación positiva significativa entre el grosor del VI y la desviación estándar al pico de SGL ($r = 0.606$; $p < 0.001$) (Figura 28B), mostrando este parámetro una mayor asincronía en la contracción del VI conforme aumentan los grosores parietales del VI. El resto de correlaciones entre los SL segmentarios y el grosor parietal del VI fueron más débiles. (Anexo II, Tabla A.1).

5.5.2. Strain 2D longitudinal del VI en pacientes sin HVI

En la comparación entre los pacientes con EF sin HVI y su grupo control, los pacientes sin HVI presentaron un menor SGL (-20.0% vs -22.0%; $p=0.024$) y strain longitudinal en el plano apical de 4 cámaras (-19.0% vs. -22.0%; $p=0.015$) y 3 cámaras (Figura 27A). En el análisis por segmentos, los pacientes sin HVI mostraron un strain longitudinal más reducido a nivel de los segmentos lateral basal (-18.0% vs. -25.0%; $p=0.003$) e inferolateral basal (-16.0% vs. -24.0%; $p=0.002$) (Figura 27B) que los sujetos del grupo control, siendo el segmento inferolateral basal el de menor strain longitudinal y el de mayor diferencia de strain entre los controles y pacientes (diferencia de 8 puntos de strain). No se encontraron diferencias significativas en el parámetro de desviación estándar del tiempo al pico de strain longitudinal de los 17 segmentos entre el grupo sin HVI y los controles (37.0 ms vs. 36.0 ms; $p=0.938$), siendo éste inferior al de los pacientes con HVI (37.0 ms vs. 81.0 ms; $p<0.001$). Al comparar los pacientes con EF con y sin HVI, estos últimos presentaron un menor SGL (-13.5% vs. -20.0%; $p<0.001$) y strain a nivel de la mayoría de los segmentos.

Figura 27. Strain global longitudinal y strain longitudinal del segmento inferolateral basal del VI según el grupo de pacientes

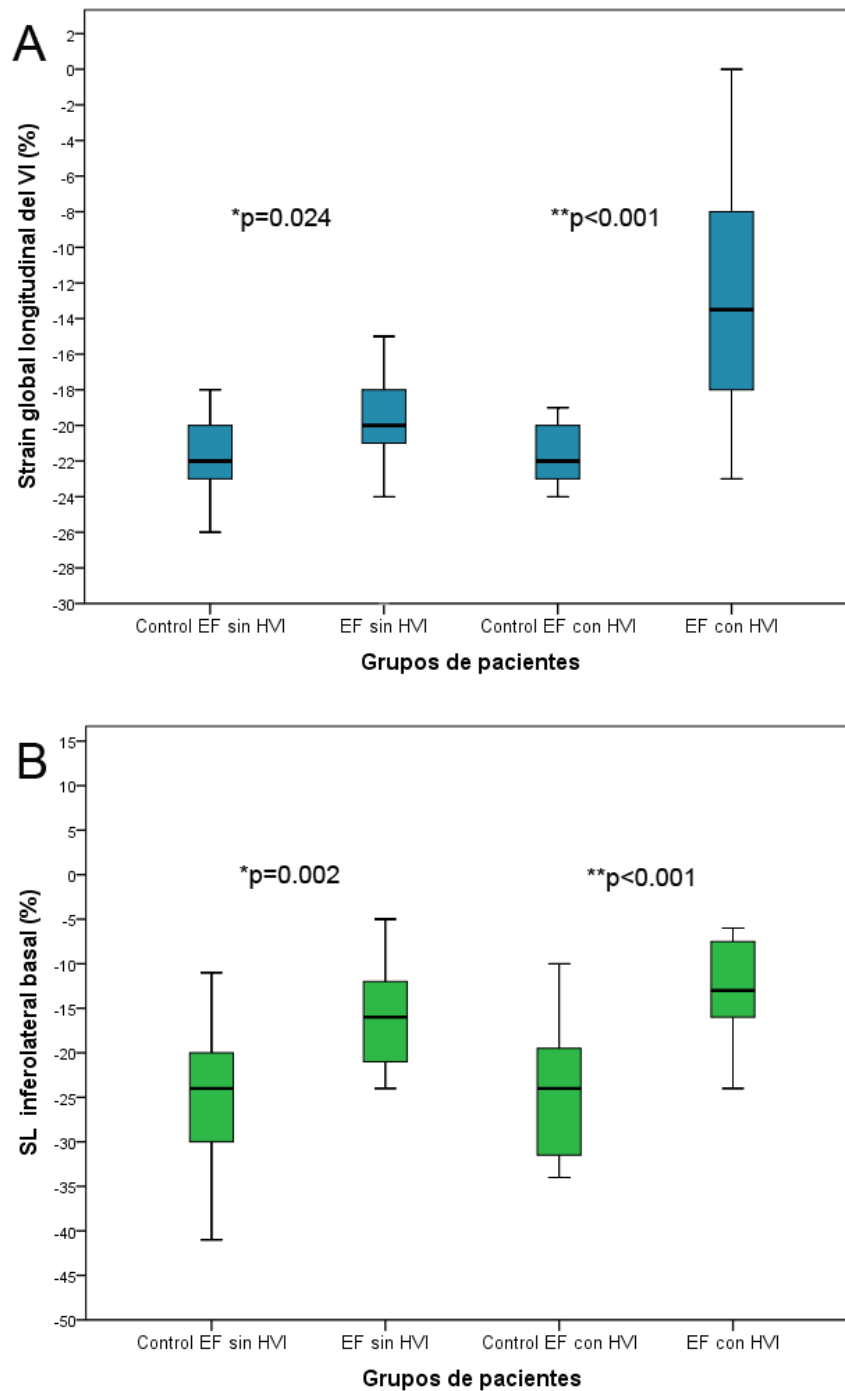


Figura 27. Gráfico de diagrama de cajas de las medidas del strain global longitudinal del VI (A) y SL del segmento inferolateral basal del VI (B) según el tipo de pacientes. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. EF: Enfermedad de Fabry; HVI; Hipertrofia ventricular izquierda; SL: Strain longitudinal; VI: Ventriculo izquierdo.

Figura 28. Strain global longitudinal del VI y desviación estándar al pico de strain según el grosor parietal máximo del VI

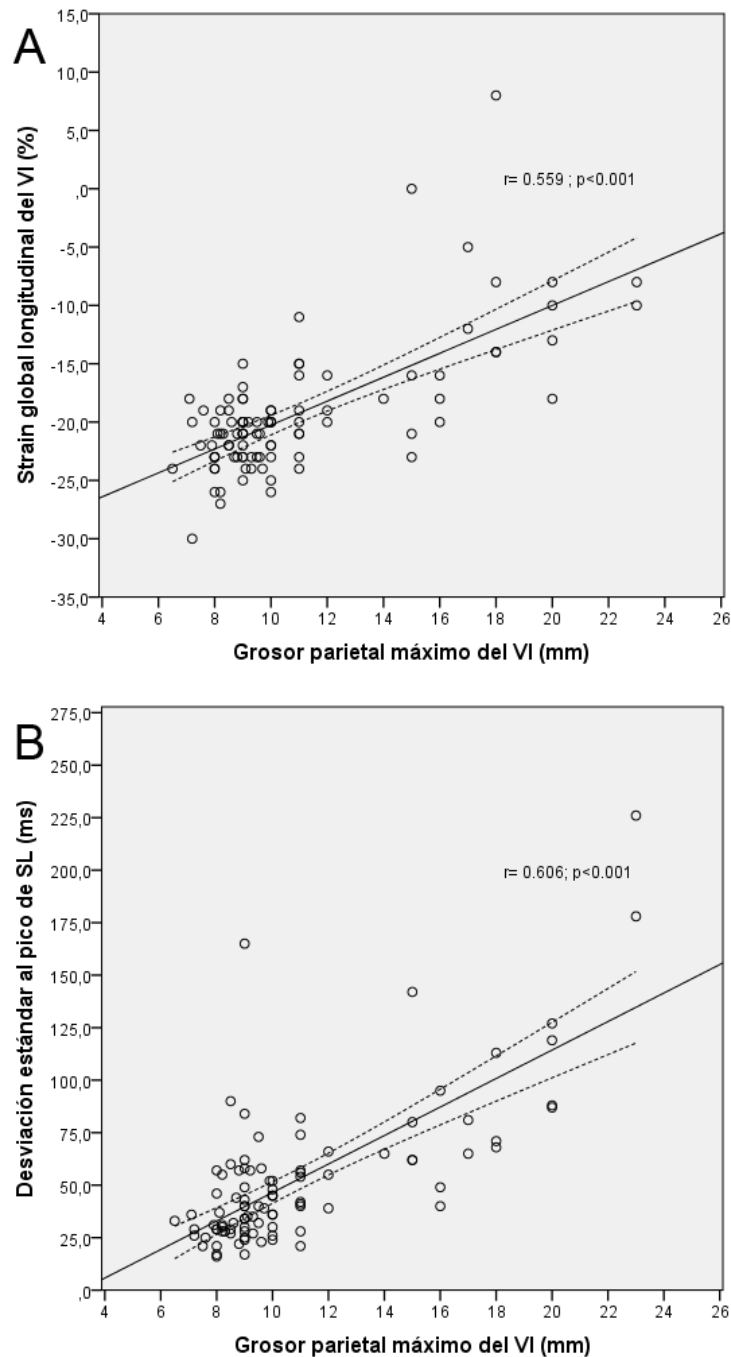


Figura 28. Gráfico de dispersión que muestra el Strain global longitudinal del VI (A) y la desviación estándar del tiempo al pico de strain longitudinal (B) según el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo. La recta corresponde a la recta de regresión, y la banda en línea discontinua a los intervalos de confianza del 95% para estimar el Strain global longitudinal (A) y la desviación estándar al pico de strain longitudinal. SL: Strain longitudinal. VI: Ventrículo izquierdo.

5.6. Strain 2D circunferencial del VI

Los datos de deformación miocárdica circunferencial del VI obtenidos mediante strain 2D se describen a continuación en la tabla 10.

Tabla 9. Strain 2D circunferencial del ventrículo izquierdo

VARIABLES	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p**
SGC (%)	-31.0 (6.0)	-27.0 (7.0)	-31.0 (7.0)	-24.0 (13.0)	0.054	0.028	0.289
SC basal (%)	-23.0 (7.0)	-24.0 (9.0)	-23.0 (6.0)	-23.0 (11.0)	0.748	0.809	0.763
SC medio (%)	-29.0 (5.0)	-27.5 (11.0)	-30.0 (8.0)	-24.0 (9.0)	0.253	0.007	0.159
SC apical (%)	-36.5 (13.0)	-30.5 (15.0)	-39.0 (17.0)	-24.0 (21.0)	0.157	0.024	0.204

Tabla 9: Las magnitudes expresan la mediana y rango intercuartílico. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; SC: Strain circunferencial; SGC: Strain global circunferencial.

Los pacientes con HVI tuvieron un SGC menor que los sujetos del grupo control (-24.0% vs. -31.0%; $p=0.028$) así como un SC más reducido a nivel de los segmentos medios (-24.0% vs. -30.0%; $p=0.007$) y apicales (-24.0% vs. -39.0%; $p=0.024$), sin diferencias a nivel de los segmentos basales. Por el contrario, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el SGC entre el grupo sin HVI y su grupo control (-27.0% vs. -31.0%; $p=0.054$) ni tampoco a nivel de los segmentos basales, medios o apicales. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con EF con y sin HVI en el SGC (-24.0% vs. -27.0%; $p=0.289$) (Figura 29).

En cuanto a la correlación entre el grosor parietal máximo del VI y el strain circunferencial, se encontró una correlación positiva débil entre el grosor parietal máximo del VI y el SGC ($r=0.255$; $p=0.024$), SC medio ($r=0.298$; $p=0.006$) y apical ($r=0.224$; $p=0.045$), sin encontrar una correlación significativa con el SC basal ($r=-0.017$; $p=0.879$).

Figura 29. Strain global circunferencial del VI según el grupo de pacientes

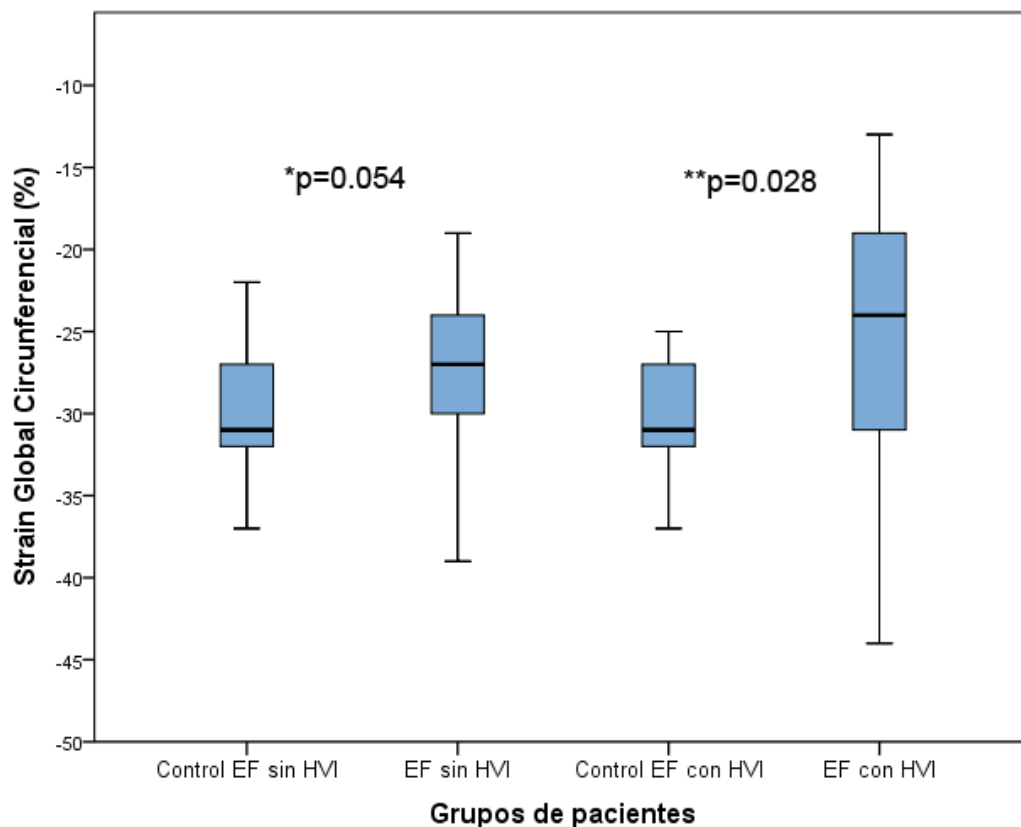


Figura 29. Gráfico de diagrama de cajas de las medidas del strain global circunferencial del VI según el tipo de pacientes. p^* : significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p^{**} : significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

5.7. Twisting y Torsión del VI

En el análisis del giro del VI a partir del strain 2D, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en ninguno de los parámetros analizados. Los pacientes con HVI presentaron una tendencia a menores valor de twisting ($11.5 \pm 9.7^\circ$ vs. $16.3 \pm 6.5^\circ$; $p=0.102$) y torsión del VI ($1.3 \pm 1.0\%$ vs. $1.9 \pm 0.8\%$; $p=0.054$) que los sujetos del grupo control, aunque sin alcanzar la significación estadística. Tampoco se encontraron diferencias en estos parámetros de giro del VI entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control (Torsión 1.4 ± 0.6 vs. $1.5 \pm 0.9\%$; $p=0.674$) ni entre los EF con y sin HVI. Los datos de giro y torsión del VI obtenidos mediante strain 2D se muestran a continuación en la tabla 10.

Tabla 10. Twisting y torsión del ventrículo izquierdo

Variables	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p***
Twisting (°)	13.0±6.9	12.0±4.9	16.3±6.5	11.5±9.7	0.558	0.102	0.812
Torsión (%/cm)	1.5±0.9	1.4±0.6	1.9±0.8	1.3±1.0	0.674	0.054	0.464

Tabla 10: Las magnitudes expresan la media y desviación estándar. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

En cuanto a la correlación del giro del VI con el grosor parietal máximo del VI, no se encontró una correlación significativa entre el grosor parietal y la torsión ($r= -0.162$; $p=0.151$) o el twisting del VI ($r=-0.099$; $p=0.380$).

5.8. Strain rate diastólico del VI

Los datos de deformación miocárdica del VI obtenidos mediante SR diastólico y sistólico del VI se describen a continuación en la tabla 11.

Tabla 11. Strain rate sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo

Variables	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p***
SR sistólico (s ⁻¹)	-1.2 (0.3)	-1.1 (0.3)	-1.1 (0.2)	-0.9 (0.5)	0.720	0.028	0.014
SR _{TRIV} (s ⁻¹)	0.4 (0.2)	0.4 (0.5)	0.5 (0.3)	0.3 (0.18)	0.502	<0.001	0.010
SR diast. precoz (s ⁻¹)	1.5 (0.5)	1.5 (0.9)	1.3 (0.5)	0.75 (0.5)	0.543	<0.001	<0.001
SR diast. tardío (s ⁻¹)	1.0 (0.5)	0.85 (0.4)	1.2 (0.7)	0.8 (0.6)	0.091	0.001	0.366
E/ SR _{TRIV} (cm)	244.2±146.7	342.4±319.1	197.3±107.6	381.3±270.7	0.143	0.010	0.656

Tabla 11: Las magnitudes expresan la media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. EF: Enfermedad de Fabry; E/SR_{TRIV}: Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; SR_{TRIV}: Strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; SR diast. precoz: Strain rate diastólico precoz; SR diast. tardío: Strain rate diastólico tardío.

Los pacientes con HVI presentaron un menor SR sistólico, SR_{TRIV} (0.3 vs. 0.5 s⁻¹; p<0.001), SR diastólico precoz (0.75 vs. 1.3 s⁻¹; p<0.001) y tardío y una mayor relación E/SR_{TRIV} (381.3 vs. 197.3 cm; p=0.010) que el grupo control. Este grupo de pacientes con HVI tuvieron también un menor SR sistólico, SR_{TRIV} y SR diastólico precoz que los pacientes con EF sin HVI, sin diferencias en el SR diastólico tardío ni en el E/SR_{TRIV} (Figura 30). No se encontraron diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre el grupo de pacientes sin HVI y su grupo control.

En cuanto al grado de correlación de estos parámetros con el grado de hipertrofia del VI medido por el grosor parietal del VI, se encontró una correlación positiva ligera entre el SR sistólico y el grosor parietal máximo del VI ($r=0.348$; $p<0.001$) y una correlación negativa entre el SR_{TRIV} , SR diastólico precoz y tardío con el grosor parietal máximo, más significativo con el SR diastólico precoz ($r=-0.539$; $p<0.001$) (Tabla 12 y Figura 31).

Tabla 12. Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del VI y el strain rate sistólico y diastólico del VI

Variables	r	p
SR sistólico	0.348	<0.001
SR_{TRIV}	-0.302	0.002
SR diastólico precoz	-0.539	<0.001
SR diastólico tardío	-0.314	0.002
E/ SR_{TRIV}	0.217	0.039

Tabla 12: Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo y los parámetros de strain rate del ventrículo izquierdo. E/ SR_{TRIV} : Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; r= Coeficiente de correlación de Pearson. SR: Strain rate. SR_{TRIV} : Strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; VI: Ventrículo izquierdo.

Figura 30. Strain rate diastólico precoz y relación E/SR_{TRIV} del VI según el grupo de pacientes

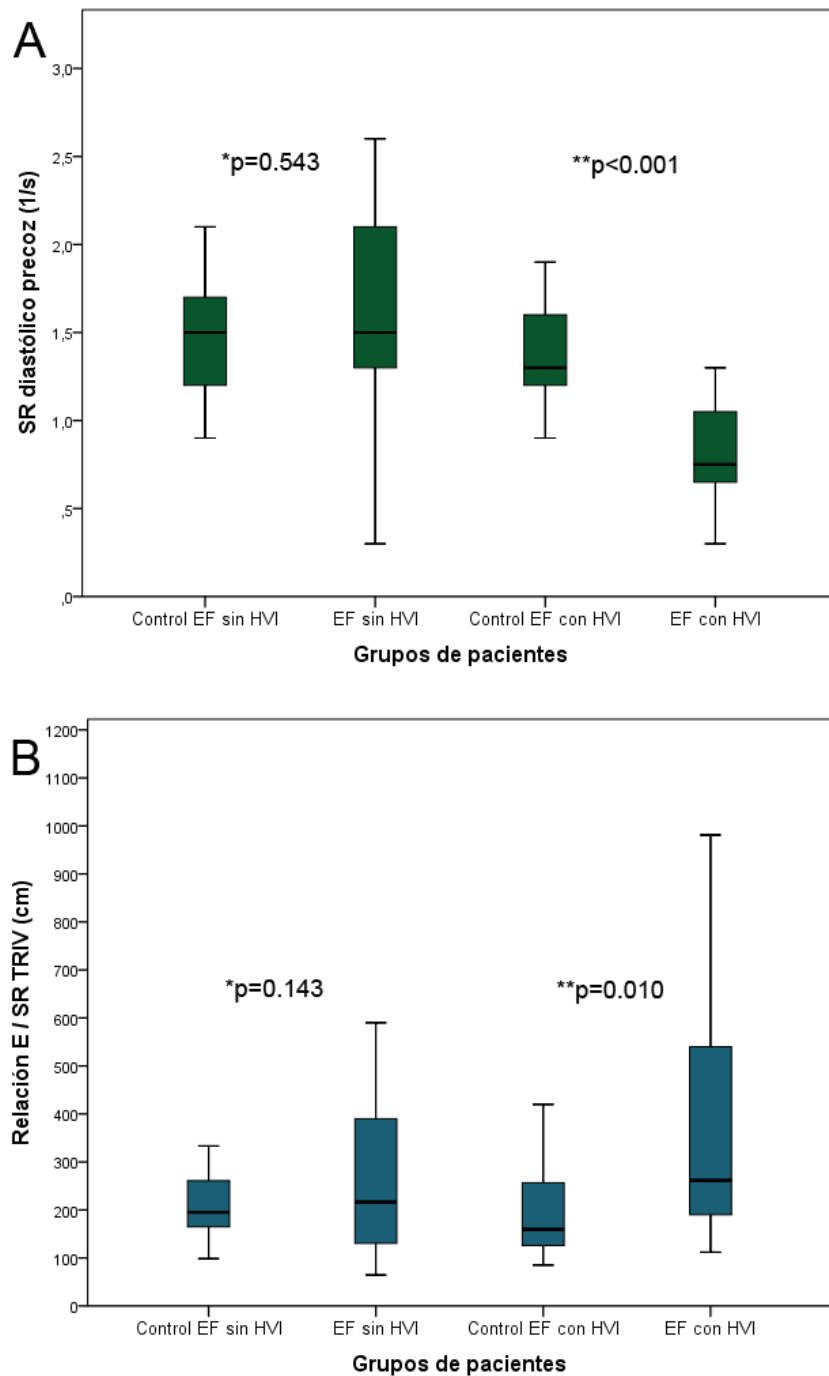


Figura 30. Gráfico de diagrama de cajas de las medidas del strain rate diastólico precoz (A) y de la relación E/SR_{TRIV} del VI (B) según el tipo de pacientes. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. E/SR_{TRIV}: Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; SR: strain rate.

Figura 31. Strain rate diastólico precoz y relación E/SR_{TRIV} según el grosor parietal máximo del VI

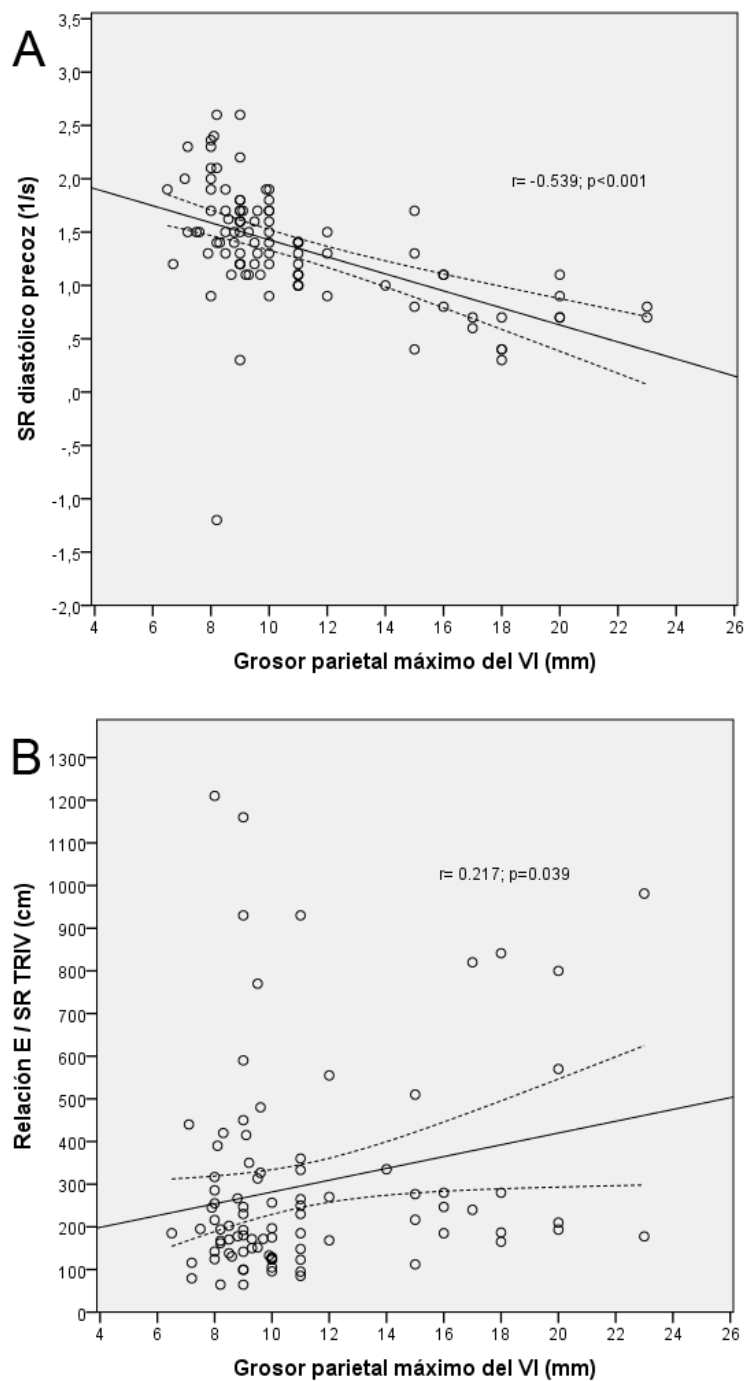


Figura 31. Gráfico de dispersión que muestra el strain rate diastólico precoz (A) y la relación E/SR_{TRIV} (B) del VI según el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo. La recta corresponde a la recta de regresión y la banda en línea discontinua a los intervalos de confianza del 95% para estimar dichos parámetros. E/SR_{TRIV} : Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; SR: strain rate; VI: Ventrículo izquierdo.

5.9. Strain 2D de la aurícula izquierda

Los datos del análisis de deformación miocárdica de la AI obtenidos mediante strain 2D longitudinal se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Strain 2D longitudinal de la aurícula izquierda

Variables	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p***
Strain AI 4c (%)	64.4±20.7	56.9±24.3	59.5±20.9	34.5±5.5	0.221	<0.001	0.001
Strain AI 2c (%)	59.2±18.6	54.1±23.6	52.7±10.5	30.9±16.1	0.415	<0.001	0.003
Strain global AI (%)	61.4±17.6	52.0±19.7	56.1±13.0	31.9±13.2	0.094	<0.001	0.002

Tabla 13: Las magnitudes expresan la media y desviación estándar. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. AI: Aurícula izquierda; EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; 4c: plano apical cuatro cámaras; 2c: plano apical de dos cámaras.

Los pacientes con HVI presentaron un menor strain AI global que los sujetos del grupo control (31.9% vs. 56.1%; $p < 0.001$) y que los pacientes con EF sin HVI (31.9% vs. 52.0%; $p = 0.002$). Este último grupo de pacientes, presentaron una tendencia a un menor strain AI que los sujetos del grupo control (52.0% vs. 61.4%; $p = 0.094$) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 32).

A nivel de la correlación con el grosor del VI, se encontró una correlación negativa significativa moderada entre el strain de la AI y el grosor parietal máximo del VI ($r = -0.565$; $p < 0.001$) (Figura 33).

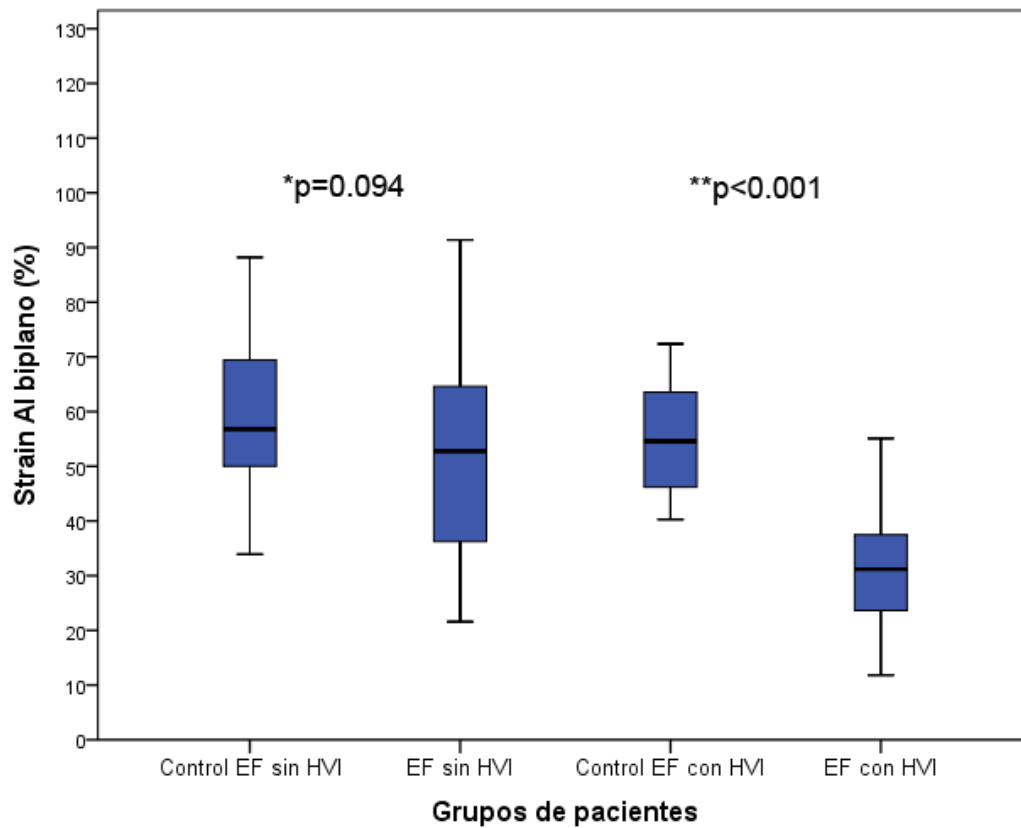
Figura 32. Strain de AI biplano según el grupo de pacientes

Figura 32. Gráfico de diagrama de cajas de las medidas del strain de aurícula izquierda medido en biplano (4 y 2 cámaras) según el tipo de pacientes. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. AI: Aurícula izquierda; EF: Enfermedad de Fabry; HVI; Hipertrofia ventricular izquierda.

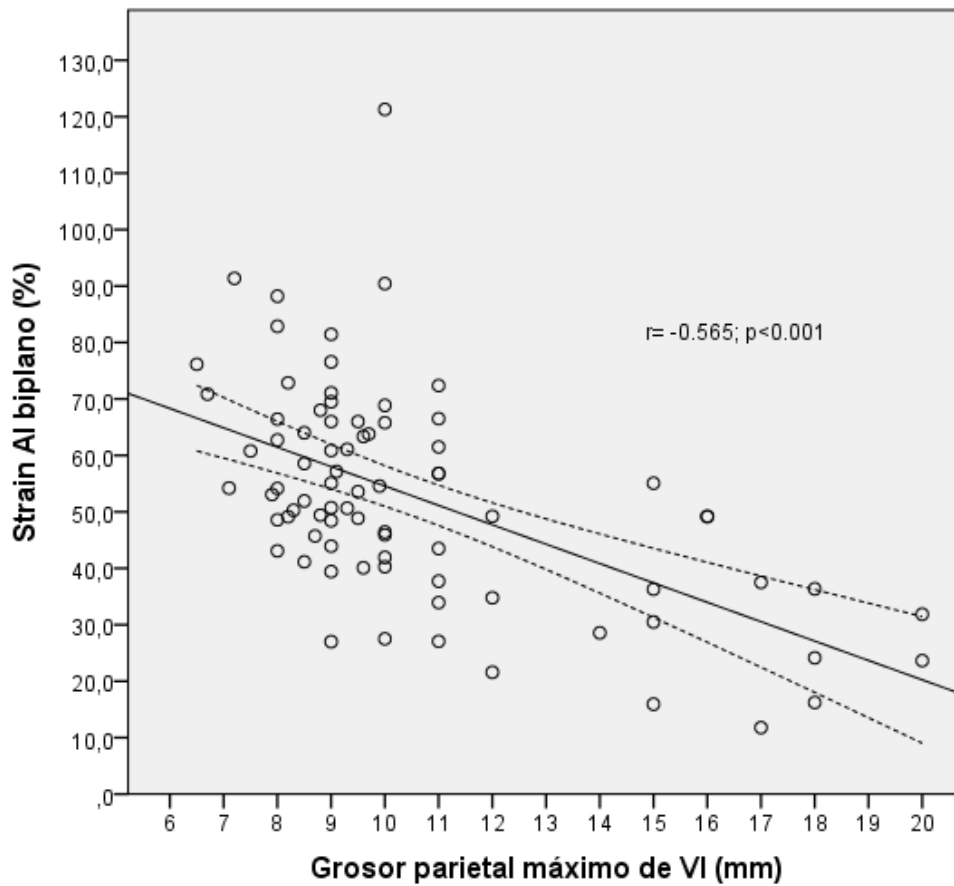
Figura 33. Strain de AI en biplano según el grosor parietal del VI

Figura 33. Gráfico de dispersión que muestra el strain de aurícula izquierda medido en biplano según el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo. La recta corresponde a la recta de regresión y la banda en línea discontinua a los intervalos de confianza del 95% para estimar el strain de aurícula izquierda. AI: Aurícula izquierda; VI: Ventrículo izquierdo.

5.10. Strain 2D del ventrículo derecho

Los datos del análisis de deformación miocárdica longitudinal del VD obtenidos mediante strain 2D se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Strain 2D longitudinal del ventrículo derecho

Variables	Control sin HVI (n=30)	EF sin HVI (n=30)	Control HVI (n=20)	EF HVI (n=20)	p*	p**	p**
Strain VD pared lateral	-30.1±5.2	-27.9±5.7	-29.1±5.9	-22.9±7.6	0.129	0.012	0.021
Strain VD global	-25.2±3.0	-24.0±5.9	-24.5±4.4	-17.4±8.2	0.365	0.003	0.004

Tabla 14: Las magnitudes expresan la media y desviación estándar. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. p***: significación estadística de la comparación entre los grupos de EF con y sin HVI. EF: Enfermedad de Fabry; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; VD: Ventrículo derecho.

Los pacientes con HVI tuvieron un menor strain VD de pared lateral (-22.9% vs. -29.1%; p=0.012) y strain VD global (-17.4% vs. -24.5%; p=0.003) que los sujetos del grupo control y que los pacientes con EF sin HVI (Strain VD global -17.4% vs. -24.0%; p=0.004). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los pacientes sin HVI y su grupo control (Strain VD global -24.0% vs. -25.2%; p=0.365) (Figura 34).

En el análisis de correlación con el grosor parietal máximo del VI, se encontró una correlación positiva moderada significativa entre el grosor parietal del VI y el strain del VD, tanto del strain limitado de la pared lateral del VD (r=0.419; p<0.001) como del strain global del VD (r=0.531; p<0.001) (Figura 35). De esta manera, aquellos pacientes con mayor grado de HVI, presentaron un strain sistólico del VD más positivo, es decir una menor deformación sistólica longitudinal del VD.

Figura 34. Strain 2D del ventrículo derecho según el grupo de pacientes

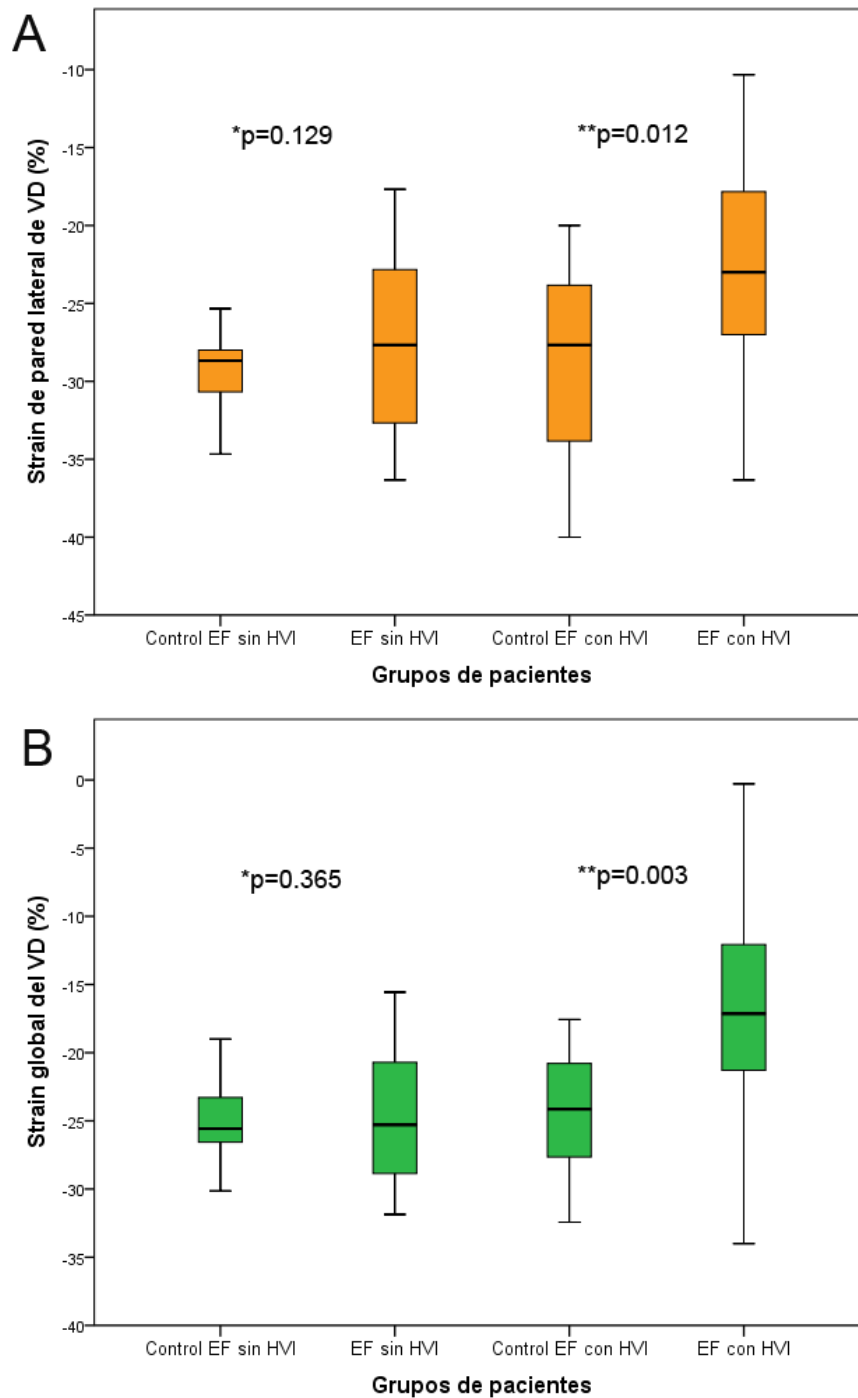


Figura 34. Gráfico de diagrama de cajas de las medidas del strain de pared lateral del VD (A) y strain global del VD (B) según el tipo de paciente. p*: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF sin HVI y su grupo control. p**: significación estadística de la comparación entre el grupo de EF con HVI y su grupo control. EF: Enfermedad de Fabry; HVI; Hipertrofia ventricular izquierda; VD: Ventrículo derecho.

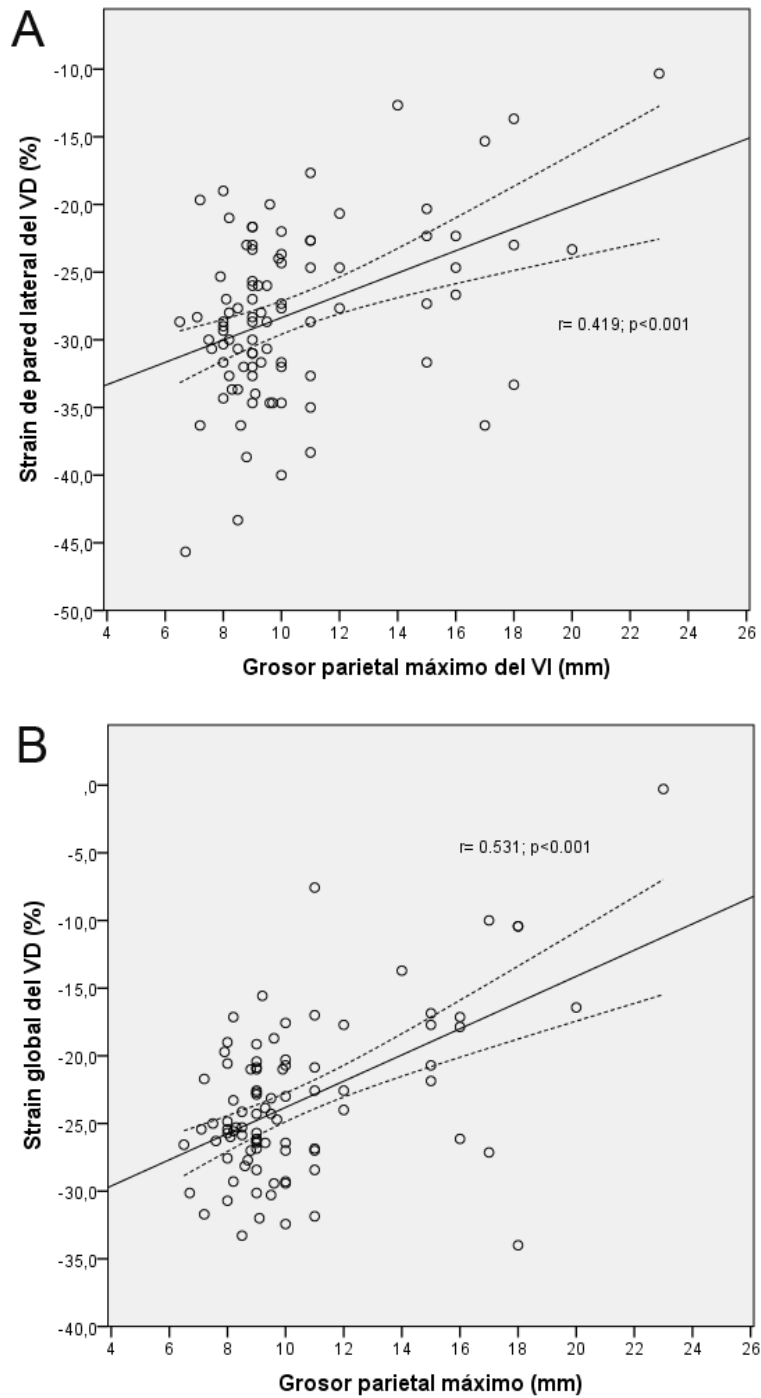
Figura 35. Strain 2D del ventrículo derecho según el grosor parietal del VI

Figura 35. Gráfico de dispersión que muestra el strain de pared lateral del VD (A) y el strain global del VD (B) según el grosor parietal máximo del ventrículo izquierdo. La recta corresponde a la recta de regresión y la banda en línea discontinua a los intervalos de confianza del 95% para estimar el strain de pared lateral del VD (A) y global del VD (B). VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo.

5.11. Análisis de la capacidad diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos

Para estudiar la validez interna y la capacidad diagnóstica de los parámetros ecocardiográficos para la detección precoz de afectación cardiaca subclínica por EF en pacientes sin HVI, se realizó un estudio de la sensibilidad, especificidad y de la relación entre estos 2 parámetros a través de la representación gráfica de la curva ROC (receiver operating characteristic) y el área bajo la curva (ABC). Se utilizó la cohorte de pacientes con EF sin HVI (n=30) y sus controles apareados (n=30), y distintos puntos de corte para los diversos parámetros ecocardiográficos:

1. Puntos de corte óptimos obtenidos en nuestra cohorte de pacientes
2. Puntos de corte obtenidos a través del valor de la media \pm 2 desviaciones estándar de dichos parámetros en la población de los controles, siguiendo la misma metodología que el estudio publicado de Shanks *et al.*¹¹⁷
3. Puntos de corte descritos previamente en la literatura en estudios realizados en cohortes de pacientes con EF

5.12. Análisis de áreas bajo la curva, sensibilidad y especificidad con los puntos de corte óptimos obtenidos en la cohorte

En la tabla 15 se recogen las ABC de los parámetros ecocardiográficos cuya ABC obtenida sea ≥ 0.60 y en la tabla 16 la sensibilidad y especificidad para los puntos de corte óptimos obtenidos de cada uno de estos parámetros ecocardiográficos. Las tablas completas con las ABC, sensibilidades y especificidades de todos los parámetros ecocardiográficos se muestran en las tablas A.2 y A.3 del anexo I. Los

parámetros ecocardiográficos que mostraron una mayor ABC fueron los derivados del strain 2D longitudinal. El SGL obtuvo un ABC de 0.68 (IC 95% 0.54 – 0.79) (Figura 36), con una sensibilidad del 62% y especificidad del 72% para el punto de corte óptimo de SGL $>-20.5\%$. A nivel segmentario, el SL del segmento inferolateral basal tuvo un ABC de 0.74 (IC 95% 0.61 – 0.85) (Figura 37), con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 62% para el punto de corte de SL $>-22.5\%$. Otros parámetros como el SGC, tuvo un ABC de 0.67 (IC 95% 0.51 – 0.80), con una sensibilidad del 67% y especificidad del 71% para el punto de corte de SGC $>-29.5\%$. Respecto a los parámetros obtenidos a partir de DTI pulsado, las ABC para las velocidades de las ondas e' y s' del VI y VD no fueron buenas, con ABC para las e' septal y lateral menores de 0.50 y un ABC para la onda s' lateral del VI de 0.53 y para la onda s' del VD de 0.60. Las mejores ABC de estos parámetros DTI fueron las de la relación E/e', con un ABC de 0.66 y 0.65 para la relación E/e' septal y E/e' media, respectivamente (Figura 38). El punto de corte de E/e' media >7.7 tuvo en esta cohorte una sensibilidad del 61% y una especificidad del 74%. El IFM obtenido a partir del DTI pulsado del anillo mitral lateral tuvo un ABC de 0.67 (IC 95% 0.54 – 0.80), con una sensibilidad del 72% y especificidad del 57% para el punto de corte >0.35 . El resto de parámetros ecocardiográficos como el SR diastólico del VI, strain de la AI o strain longitudinal del VD no tuvieron buenas ABC para el diagnóstico de EF.

Tabla 15. Area bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecocardiográficos

Variables	ABC	IC 95%
E/e' septal	0.66	0.52 – 0.79
E/e' lateral	0.64	0.49 – 0.77
E/e' media	0.65	0.52 – 0.79
s' VD	0.60	0.44 – 0.74
IFM lateral	0.67	0.54 – 0.80
SGL	0.68	0.54 – 0.79
SGL 4c	0.68	0.55 – 0.80
SGL 3c	0.67	0.53 – 0.79
SL septoinferior basal	0.60	0.46 – 0.73
SL lateral basal	0.60	0.45 – 0.72
SL inferolateral basal	0.74	0.61 – 0.85
SGC	0.67	0.51 – 0.80

Tabla 15: Área bajo la curva ROC e intervalo de confianza de los parámetros ecocardiográficos analizados para el diagnóstico precoz de EF. ABC: Área bajo la curva ROC; E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; IC: Intervalo de confianza; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo mitral del tejido cardíaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardíaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; VD: Ventrículo derecho.

Tabla 16. Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte óptimos de los parámetros ecocardiográficos

Variables	Sensibilidad	Especificidad
E/e' septal > 8.6	55.2	73.9
E/e' lateral > 7.3	57.1	73.9
E/e' media > 7.7	60.7	73.9
s' VD < 15.0 cm/s	38.1	87.0
IFM lateral > 0.35	72.4	57.1
SGL > -20.5%	62.1	72.4
SGL 4c > -19.5%	51.7	90.0
SGL 3c > -18.5%	48.3	86.2
SL septoinferior basal > -16.5%	48.3	83.3
SL lateral basal > -26.5%	72.4	46.7
SL inferolateral basal > -22.5%	82.8	62.1
SGC > -29.5%	71.4	66.7

Tabla 16: Sensibilidad y especificidad para los puntos de cortes óptimos obtenidos de cada parámetro ecocardiográfico E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo mitral del tejido cardiaco; s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; VD: Ventrículo derecho.

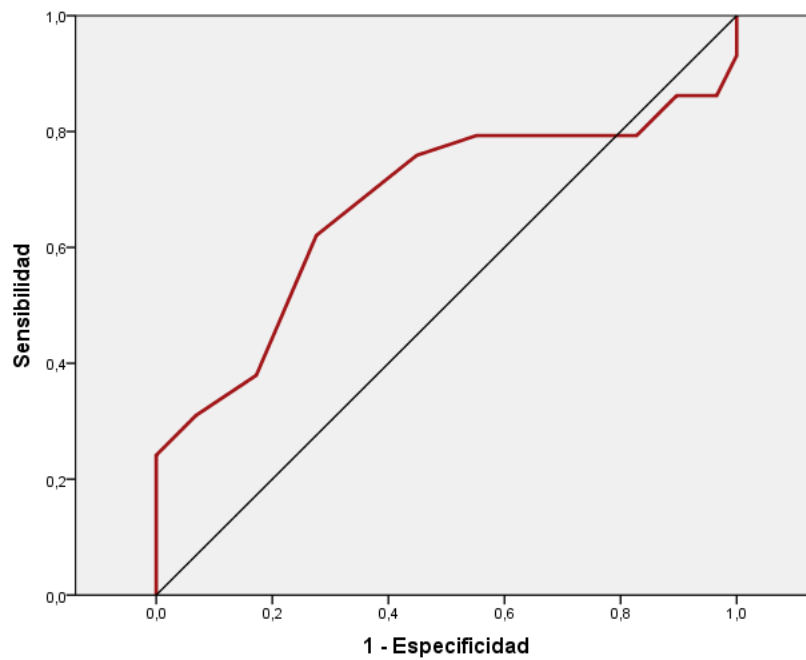
Figura 36. Curva ROC para el Strain global longitudinal

Figura 36. Curva ROC (Receiver operating characteristic) para el análisis del área bajo la curva del strain global longitudinal para el diagnóstico de enfermedad de Fabry.

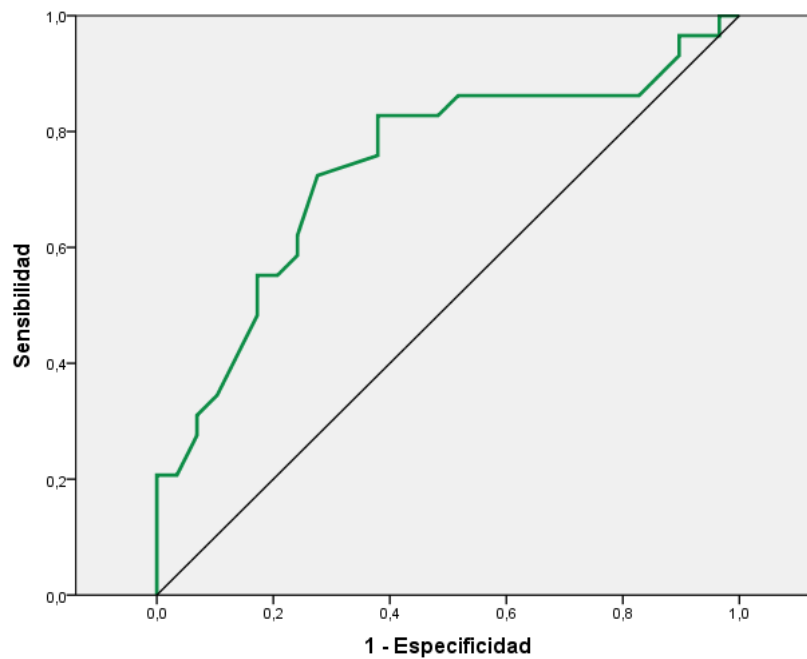
Figura 37. Curva ROC para el Strain longitudinal inferolateral basal

Figura 37. Curva ROC (Receiver operating characteristic) para el análisis del área bajo la curva del strain longitudinal del segmento inferolateral basal para el diagnóstico de enfermedad de Fabry.

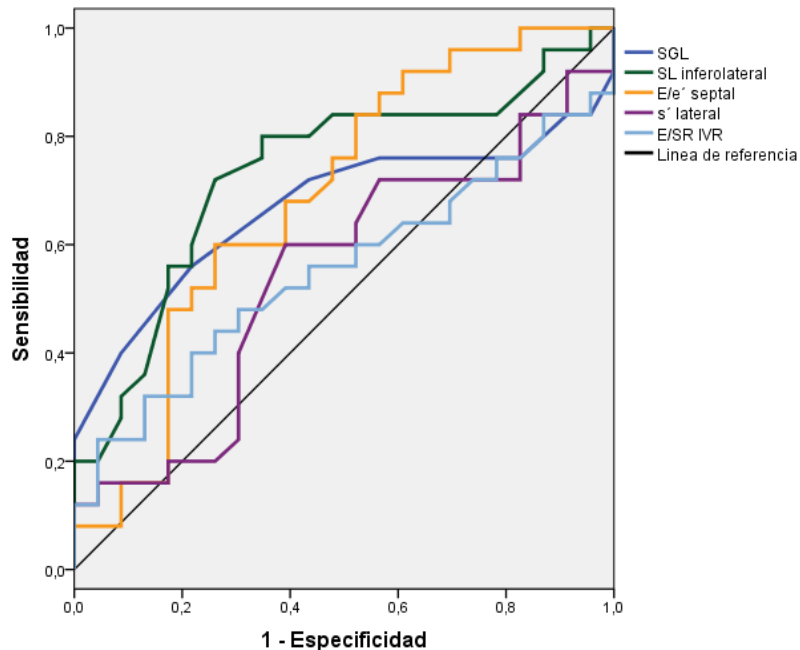
Figura 38. Comparación de áreas bajo la curva ROC

Figura 38. Comparación de curvas ROC (Receiver operating characteristic) para el diagnóstico de enfermedad de Fabry. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal del anillo mitral. E/SR_{TRIV}: Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrico; s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción lateral del anillo mitral del tejido cardíaco SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain inferolateral.

Posteriormente se realizó un análisis de los parámetros ecocardiográficos seleccionados con mayor ABC en 2 subgrupos de pacientes según la edad fuese mayor o menor de 50 años, para valorar su capacidad diagnóstica de acuerdo con la edad. De los 60 pacientes incluidos, 15 tenían ≥ 50 años (8 EF y 7 controles), con una edad media de 57.1 ± 6.3 años, y 45 tenían < 50 años (22 EF y 23 controles), con una edad media de 31.4 ± 9.7 años.

En el subgrupo de pacientes ≥ 50 años, los parámetros ecocardiográficos con mayor ABC fueron también los derivados del strain longitudinal 2D (Anexo I, Tablas A.4 y A.5). El SGL tuvo un ABC de 0.76 (IC 95% 0.46-0.94), con una sensibilidad y especificidad del 71% en ambos casos para el punto de corte óptimo de SGL $> -20.5\%$. En cuanto al SL analizado por segmentos, el SL inferolateral basal tuvo un ABC de

0.60 (IC 95% 0.31-0.85) con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 57% para el punto de corte óptimo de SL inferolateral basal $>-22.5\%$ (Figura 39). De los parámetros ecocardiográficos derivados del DTI pulsado, la onda s' lateral tuvo un ABC de 0.74 con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83% para el punto de corte de s' lateral <8.9 cm/s. El resto de parámetros no tuvieron una buena ABC para el diagnóstico de EF.

Figura 39. Curvas ROC para el Strain global longitudinal y Strain inferolateral basal en el subgrupo de pacientes ≥ 50 años

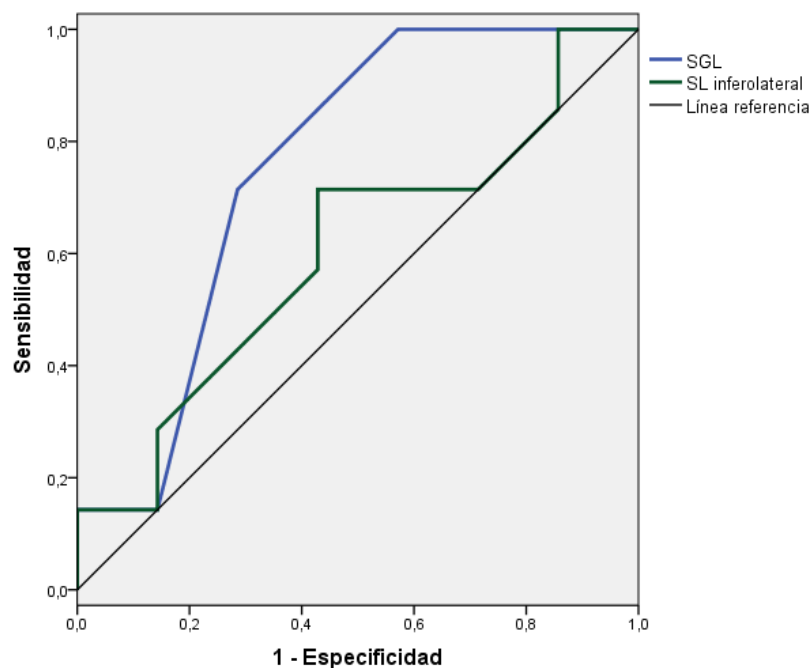


Figura 39. Comparación de curvas ROC (Receiver operating characteristic) del Strain global longitudinal y Strain longitudinal inferolateral basal para el diagnóstico de enfermedad de Fabry en el subgrupo de pacientes ≥ 50 años. SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain inferolateral.

En el subgrupo de pacientes menores de 50 años, el SGL tuvo un ABC de 0.65 (IC 0.50-0.78), menor que en el subgrupo de pacientes mayores de 50 años, con una sensibilidad del 59% y una especificidad del 73% para el punto de corte de SGL $> -20.5\%$. El punto de corte óptimo en este subgrupo de SGL $> -21.5\%$ tuvo una

sensibilidad del 73% y especificidad del 55%. Sin embargo, el SL inferolateral basal tuvo un ABC de 0.79 (IC 95% 0.66-0.90), con una sensibilidad del 86% y especificidad del 63% para el punto de corte de SL $>-22.5\%$. En este subgrupo, el punto de corte óptimo fue el SL inferolateral basal $>-20.5\%$, con una sensibilidad del 82% y especificidad del 73%. Tanto la relación E/e' septal (ABC 72) y lateral (ABC 71), como el IMF lateral (ABC 70) tuvieron un mayor ABC que en el otro subgrupo de pacientes mayores de 50 años, sin embargo las ondas e' y s' permanecieron con ABC reducidas (Anexo I, Tablas A.6 y A.7).

Figura 40. Curvas ROC para el Strain global longitudinal y Strain inferolateral basal en el subgrupo de pacientes <50 años

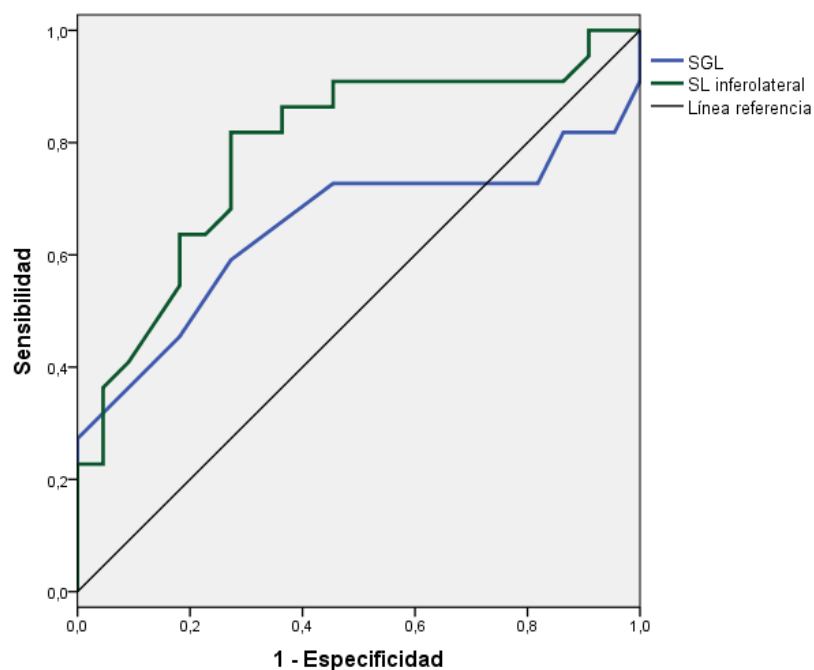


Figura 39. Comparación de curvas ROC (Receiver operating characteristic) del Strain global longitudinal y Strain longitudinal inferolateral basal para el diagnóstico de enfermedad de Fabry en el subgrupo de pacientes <50 años. SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain inferolateral.

5.13. Sensibilidad y especificidad con los puntos de corte obtenidos en los controles

Se realizó el análisis de la sensibilidad y especificidad con los puntos de corte de los parámetros ecocardiográficos obtenidos a partir de la suma de la media \pm 2 desviaciones estándar en la población de los controles, según se describe en el artículo de Shanks *et al.*¹¹⁷. Con los puntos de corte definidos en esta cohorte según esta metodología, se obtuvieron en todos los parámetros especificidades altas a expensas de muy bajas sensibilidades (Anexo I, Tabla A.8).

5.14. Sensibilidad y especificidad con los puntos de corte de estudios previos

Con los puntos de corte previamente descritos en la literatura, se obtuvieron sensibilidades bajas con especificidades variables según el parámetro. Los puntos de corte de la onda e' septal y lateral < 10 cm/s del estudio de Pieroni *et al.*⁷⁶ tuvieron sensibilidades bajas del 48% y 18% respectivamente, y especificidades del 65% y 83%. El punto de corte de la e' septal < 6.5 cm/s del estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷ tuvo en nuestra cohorte una sensibilidad muy baja del 7% y una especificidad alta del 91%. Respecto a la relación E/e', el punto de corte descrito de E/e' media > 13.0 de Shanks *et al.*¹¹⁷ mostró también una baja sensibilidad (11%) y una especificidad máxima. El único punto de corte con aceptable sensibilidad fue el de la onda s' septal < 10 cm/s, con una sensibilidad del 89% pero a expensas de una especificidad muy reducida del 9%. En cuanto a los nuevos parámetros de relajación miocárdica y función diastólica evaluados en el estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷, el punto de corte de $SR_{TRIV} < 0.235$ s⁻¹ tuvo también una sensibilidad reducida (30%) en nuestra cohorte. La sensibilidad y

especificidad de todos los puntos de corte de cada parámetro están recogidas en la **tabla 17**.

Tabla 17. Sensibilidad y especificidad de los parámetros ecocardiográficos con los puntos de corte publicados en la literatura

Variables	Sensibilidad	Especificidad
e' septal < 10 cm/s (Pieroni <i>et al.</i> ⁷⁶)	48.3	65.2
e' septal < 6.5 cm/s (Shanks <i>et al.</i> ¹¹⁷)	6.9	91.3
e' lateral < 10 cm/s (Pieroni <i>et al.</i> ⁷⁶)	17.9	82.6
e' media < 15.5 cm/s (Toro <i>et al.</i> ¹⁰⁸)	82.1	4.3
s' septal < 10 cm/s (Pieroni <i>et al.</i> ⁷⁶)	88.5	9.1
s' lateral < 10 cm/s (Pieroni <i>et al.</i> ⁷⁶)	42.3	39.1
E/e' media > 13.0 (Shanks <i>et al.</i> ¹¹⁷)	10.7	100.0
SR _{TRIV} < 0.235 s ⁻¹ (Shanks <i>et al.</i> ¹¹⁷)	30.0	80.0

Tabla 17: Sensibilidad y especificidad para los puntos de cortes publicados en la literatura basados en estudios previos. e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral; E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' media obtenida del promedio de la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco; SR_{TRIV}: Strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrico.

5.15. Concordancia intra e interobservador

Dentro del análisis de la validez de los resultados del estudio, se realizó un análisis de la concordancia intra e interobservador de las medidas del strain global longitudinal. Para ello se calculó el coeficiente de correlación intraclase inter e intraobservador en un grupo de 20 sujetos (10 pacientes y 10 controles) seleccionados de manera aleatoria. La segunda medición del SGL en los 20 pacientes se hizo de manera ciega por el propio doctorando en un segundo tiempo y para la concordancia interobservador participó un segundo cardiólogo ecocardiografista del HCUVA. Se obtuvo un CCI interobservador de acuerdo excelente, del 0.94 (0.86-0.98) para el SGL y mayor del 0.85 para todos los SGL medidos en cualquiera de los planos apicales. De la misma manera, los CCI intraobservador fueron superiores a 0.90 para el SGL y el SGL de los 3 planos apicales. En la tabla 18 se muestran los CCI intra e interobservador.

Tabla 18. Concordancia intra e interobservador del strain 2D longitudinal del VI

Variables	CCI intraobservador (IC 95%)	CCI interobservador (IC 95%)
SGL	0.93 (0.85-0.98)	0.94 (0.86-0.98)
SGL 4 cámaras	0.93 (0.84-0.97)	0.90 (0.77-0.96)
SGL 2 cámaras	0.92 (0.85-0.98)	0.91 (0.79-0.97)
SGL 3 cámaras	0.90 (0.76-0.96)	0.86 (0.67-0.95)

Tabla 18: Análisis de concordancia intra e interobservador del strain 2D longitudinal del VI a partir del cálculo de los coeficientes de correlación intraclase. CCI: Coeficiente de correlación intraclase; IC: Intervalo de confianza; SGL: Strain global longitudinal.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El estudio que hemos realizado es un análisis de la deformación miocárdica evaluada mediante diferentes técnicas ecocardiográficas en una población representativa de pacientes con diagnóstico genético de EF. El hallazgo más importante de nuestro trabajo es que, mediante estas técnicas relativamente sencillas y aún no implementadas en la exploración rutinaria de estos pacientes, es posible detectar datos de afectación miocárdica cuando existe HVI pero también en algunos pacientes que aún no la han desarrollado. Este hallazgo nos parece de capital importancia ya que podría suponer un criterio para iniciar la TSE de forma precoz.

El TSE en la EF ha supuesto un cambio en la historia natural y pronóstico de estos enfermos, ya que ha demostrado aumentar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y desde el punto de vista cardiaco, disminuir los grosores parietales, mejorar la función cardiaca y prevenir el deterioro de la capacidad funcional¹²⁸. Sin embargo, estudios como el de Weidemann *et al.*¹¹¹ demostraron que la mejoría se producía únicamente en aquellos pacientes con afectación cardiaca poco evolucionada y escasa fibrosis miocárdica. Por ello, el principio fundamental del TSE en la afectación cardiaca debe ser el inicio precoz antes de que aparezca una afectación cardiaca irreversible. Está bien establecido que las características morfológicas de la miocardiopatía en la EF son la HVI concéntrica y la fibrosis miocárdica. La función sistólica normalmente representada por la FE está preservada y son frecuentes las alteraciones de la función diastólica^{50,73,175,176}. La actitud médica de esperar a que se desarrolle la HVI para iniciar el TSE supone un retraso claro en el inicio del tratamiento, ya que se ha demostrado que la fibrosis aparece conforme se desarrolla la HVI y que antes de ésta ya aparecen alteraciones funcionales en la cara inferolateral⁷³. En estos pacientes, los métodos diagnósticos convencionales con ECG, ecocardiografía Doppler e incluso con RMC no son útiles para el diagnóstico precoz del daño miocárdico, porque solo pueden

detectar pacientes con un estadio avanzado de la enfermedad^{40,152,177}. Por ello, durante los últimos años han surgido técnicas ecocardiográficas como el DTI, strain y SR Doppler, y strain 2D para intentar mejorar el diagnóstico precoz en estos pacientes. La RMC resulta una técnica muy útil para valorar las alteraciones morfológicas en esta entidad, y se ha convertido en la técnica de referencia no invasiva para la evaluación de la fibrosis⁵⁰. Sin embargo, la fibrosis aparece una vez se desarrolla la HVI, por lo que tampoco permite el diagnóstico precoz de afectación cardiaca subclínica. Además, hay pacientes que no son candidatos a realizarse un estudio con RMC por ser portadores de marcapasos o desfibriladores o por presentar insuficiencia renal avanzada con contraindicaciones para el uso del contraste con gadolinio, ambas características clínicas típicas de los pacientes con EF⁷⁶. Además, la RMC es una técnica con un coste económico no despreciable y no disponible en todos los centros hospitalarios, con un acceso más restringido para la realización de estudios seriados. Por el contrario, la ecocardiografía con análisis del strain 2D se ha convertido en una herramienta ampliamente disponible en la mayoría de los centros, altamente reproducible y fácil de realizar¹¹². Además, estudios como el de Krämer *et al.*¹¹⁴ han demostrado que el strain 2D es la única técnica de imagen disponible para la evaluación indirecta del RTG en los pacientes con contraindicaciones para la RMC, un aspecto fundamental para valorar el impacto que puede tener el TSE sobre la función cardiaca¹¹¹.

6.1. Análisis de la muestra de pacientes: Población estudiada

Se trata de una población con una mediana de edad de 45 años en la que varones y mujeres están bien representados (46% y 54% respectivamente). Los pacientes del subgrupo con HVI eran pacientes mayores (mediana 57 años), con un predominio de varones (70%) y con una afectación cardiaca y multisistémica significativa evaluada mediante los score MSSI y FIPI. Por el contrario, los pacientes del subgrupo sin HVI

eran pacientes más jóvenes (mediana 32 años), predominantemente mujeres (70%) y con escasa afectación multisistémica, siendo la mayor parte de ellos pacientes portadores de la mutación asintomáticos diagnosticados a partir del screening familiar. La edad de los pacientes, tanto la del subgrupo con HVI como sin HVI, es algo mayor que la de estudios realizados en pacientes totalmente asintomáticos o con mínima afectación orgánica^{76,108}, y superponible a la de otros estudios con metodología similar a la nuestra, en donde se incluyeron pacientes con mayor severidad de la afectación cardíaca y multisistémica^{109,115-118}. En cuanto al sexo, la muestra es representativa y equitativa, con una proporción de varones y mujeres similar a las series publicadas, con un mayor porcentaje de varones en los subgrupos con HVI y mayor afectación cardíaca.

En relación con el TSE, nuestro estudio incluyó pacientes con TSE, un 74% de los pacientes con HVI y tan solo un 13% de aquellos sin HVI. Series publicadas previamente incluyeron pacientes con TSE tanto con el objetivo de diagnóstico de afectación cardíaca¹¹⁵⁻¹¹⁷ como en la evaluación del TSE sobre la afectación cardíaca¹⁰⁹⁻¹¹¹. Sin embargo, otras series no incluyeron ningún paciente recibiendo TSE^{73,76,108,114}.

En cuanto a la metodología para la clasificación de los pacientes, hemos asumido que existía afectación cardíaca cuando había HVI en el ecocardiograma. Al igual que en otros estudios previos^{108,109,178}, el criterio de HVI empleado fue la presencia de un grosor parietal máximo del VI mayor o igual a 12 mm. En otros estudios, sin embargo, el criterio de HVI empleado fue el índice de masa ventricular izquierda $> 115 \text{ gr/m}^2$ en varones y $> 95 \text{ gr/m}^2$ en mujeres para la definición de HVI^{115,116} y en algunos estudios no se especificó en el trabajo cual era el criterio exacto de HVI^{73,76,117}.

6.2. Strain longitudinal 2D en los pacientes con EF y afectación cardíaca

Ya que los valores de strain se expresan en cifras negativas, de cara a una mejor comprensión de nuestros resultados, cuando hablemos de empeoramiento de la deformidad miocárdica expresada como SGL o SL hablaremos de un menor strain aunque éste sea realmente menos negativo y por tanto mayor.

En este estudio, los pacientes con EF e HVI tuvieron un SGL, así como un SL de la mayoría de los segmentos del VI más reducido que los controles apareados por edad y sexo y también menor que los pacientes sin HVI. Además, los pacientes con HVI tuvieron un desviación estándar al pico de strain longitudinal de todos los segmentos mayor que los controles y que los pacientes sin HVI. Ambos parámetros, tanto el SGL como la desviación estándar al pico de SL tuvieron una correlación positiva significativa con el grosor parietal máximo del VI. Estos resultados indican que a mayor grado de hipertrofia, menor SGL y mayor desviación estándar al pico de strain longitudinal, lo cual podría indicar una mayor asincronía en la contracción miocárdica de todos los segmentos del VI. Estos resultados, son compatibles y van en la misma línea que estudios previos publicados con strain 2D¹¹⁴⁻¹¹⁸. Gruner *et al.*¹¹⁵ describieron en su trabajo una reducción significativa del SGL en los pacientes con HVI, con un valor medio de SGL de -14%, similar al de nuestra cohorte (SGL -13.5%) y Saccheri *et al.*¹¹⁶ mostraron de la misma manera una reducción del SGL (-15%) en los pacientes con HVI. El estudio de Krämer *et al.*¹¹⁴ realizado con ecocardiografía y RMC, mostró una reducción del SGL en aquellos pacientes con mayor grado de RTG en la RMC, y esto a su vez se correlacionó con el grado de HVI. Otros estudios más recientes, como los de Shanks *et al.*¹¹⁷ y Morris *et al.*¹¹⁸, han mostrado del mismo modo una reducción del SGL en la cohorte global de pacientes con EF, aunque sin distinguir entre pacientes con y sin HVI. Respecto a la desviación estándar al pico de SL, este parámetro no ha sido estudiado en series previas, siendo ésta la primera descripción

en una serie de pacientes con EF. Esta mayor asincronía en la contracción del VI unida a la disfunción sistólica con el empeoramiento del componente de acortamiento longitudinal del VI medido a través del SL podría contribuir al deterioro de la clase funcional y al desarrollo de insuficiencia cardiaca en estos pacientes en los que la fracción de eyección se mantiene preservada hasta estadios muy avanzados.

6.3. Strain longitudinal 2D en los pacientes con EF sin afectación cardiaca

Los pacientes sin HVI tuvieron un SGL mayor que los pacientes con HVI, pero menor SGL que su grupo control apareado por edad y sexo. Además, a nivel segmentario, también hubo diferencias a nivel de los segmentos lateral basal e inferolateral basal, que mostraron SL más reducidos. Este último segmento, el inferolateral basal, presentó el SL más reducido en el grupo de pacientes sin HVI y el de mayor diferencia respecto al grupo control, con una diferencia de 8 puntos de strain. En cuanto a la desviación estándar al pico de SL, no hubo diferencias significativas entre los pacientes y los controles, sugiriendo que esta asincronía aparece conforme se va desarrollando la HVI. Pocos estudios han realizado la comparación de estos parámetros en un grupo sin HVI y un grupo control apareado. Gruner *et al.*¹¹⁵ midieron el SGL en el subgrupo de 21 pacientes con EF sin HVI, mostrando valores de SGL reducidos respecto al grupo control, aunque con valores de SGL menores que en nuestra cohorte (-17% vs. -20%). Esta cohorte de pacientes sin HVI era comparable a la nuestra en cuanto a la edad (edad 37 vs. 32 años) y proporción de sexos, sin embargo, había un mayor porcentaje de pacientes con TSE (29% vs. 13%), por lo que podría tratarse de un subgrupo de pacientes con EF más evolucionada y con mayor grado de afectación. Además, se definió la HVI a partir del índice de masa del VI y no a través de los grosores parietales del VI, lo que también pudo influir en los resultados. En este estudio se midió el SGL y el SGC, pero no el SL

de cada uno de los segmentos, por lo que no es posible realizar la comparación del SL por segmentos con nuestros resultados. En el estudio de Saccheri *et al.*¹¹⁶, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el SGL entre el grupo sin HVI (SGL -19%) y el grupo control (SGL -20%). Sí que hubo diferencias significativas en el SL de los segmentos basales de la cara lateral e inferolateral entre estos 2 subgrupos, no encontrando ningún segmento con valor de strain menor de -15% en la población normal y si en los pacientes. De este modo, los autores recomendaban el punto de corte de SL menor de -15% para discriminar los pacientes con EF sin HVI con una sensibilidad del 45% y una especificidad del 100%. En este estudio, el subgrupo de pacientes sin HVI tenían una menor edad media que en el nuestro (25 años) y no había ningún paciente en tratamiento con TSE, por lo que podría tratarse de una población con una enfermedad menos evolucionada y así explicar la ausencia de diferencias significativas en el SGL pero si la presencia inicial de un SL reducido en algunos segmentos. En el estudio de Krämer *et al.*¹¹⁴ se incluyeron pacientes con EF sin diferenciar entre pacientes con y sin HVI. Sin embargo, se encontró una disminución del SGL en aquellos pacientes con RTG en la RMC, siendo los segmentos lateral e inferolateral basal los que presentaban un strain más reducido y contribuían más a la reducción del SGL, incluso en los pacientes con poco RTG. Además, el análisis de regresión logística y las curvas ROC confirmaron que el SL de los segmentos lateral e inferolateral basal eran los mejores predictores de RTG en la RMC, con una sensibilidad y especificidad del 90% y 97% respectivamente para el punto de corte de strain menor de -12.5% en estos segmentos. Además, aquellos pacientes con un strain en estos segmentos mayor de -16.5% indicaba ausencia de RTG con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 89%. Otros estudios posteriores como el Shanks *et al.*¹¹⁷ y Morris *et al.*¹¹⁸ analizaron el strain 2D longitudinal en pacientes con EF, pero sin diferenciar ni mostrar los resultados según el grado de HVI.

6.4. Otros parámetros derivados del análisis con strain 2D

6.4.1. Strain 2D circunferencial y giro del ventrículo izquierdo

A partir de los planos de eje corto del VI en 2D, analizamos el SGC y el twisting y torsión del VI. Los pacientes con HVI tuvieron un SGC más reducido que los controles y también un SC menor a nivel medio y apical, sin diferencias en los segmentos basales. Al analizar el subgrupo de pacientes sin HVI, se observó una tendencia a un menor SGC que en el grupo control pero sin alcanzar la significación estadística. Además, se encontró una correlación positiva débil entre el SGC y el grosor parietal máximo del VI. En cuanto al twisting y la torsión del VI, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles. Solo los pacientes con HVI mostraron una tendencia a un menor twisting y torsión del VI que los controles, sin apenas diferencias entre el subgrupo sin HVI y los controles. Además encontramos una ausencia de correlación entre estos parámetros y el grosor del VI. Actualmente hay escasos datos en la literatura sobre el valor del SGC en los pacientes con EF y solo un estudio ha analizado la rotación del VI a través del strain 2D. Gruner *et al.*¹¹⁵ encontraron en su estudio un SGC más reducido en los pacientes con EF que en el grupo control, aunque paradójicamente con valores menores en el grupo sin HVI que con HVI. En comparación con nuestros resultados, los valores del SGC fueron similares, no encontrando diferencias significativas entre los grupos con y sin HVI. Estudios más recientes como los de Shanks *et al.*¹¹⁷ y Morris *et al.*¹¹⁸ analizaron el SGC sin diferenciar entre pacientes con y sin HVI y con resultados contradictorios. En el primero de los estudios, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control, mientras que en el segundo se encontró una reducción del SGC en aquellos pacientes con menor strain de la AI. Estos datos apoyan nuestro hallazgo de la débil correlación entre el SGC y el grosor parietal del VI y los resultados poco consistentes a día de hoy sugieren que el SGC no es un buen parámetro para la

detección de enfermedad cardíaca subclínica en estos enfermos. En cuanto a la rotación del VI, los resultados del estudio de Gruner *et al.*¹¹⁵ son superponibles a los nuestros, ya que no encontraron diferencias en el Twisting del VI entre los pacientes y los controles, independientemente de la presencia de HVI. Esto es concordante con estudios realizados en otras miocardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica, donde el twisting y la torsión del VI son parámetros que se mantienen e incluso aumentan en pacientes con HVI desarrollada^{179,180}. Por lo tanto, tampoco supone un parámetro útil para la detección precoz de afectación cardíaca en esta entidad.

6.4.2. Strain rate diastólico del ventrículo izquierdo

Recientemente, nuevos índices de función diastólica derivados de strain y strain rate han demostrado tener una mejor relación directa con medidas invasivas de la relajación miocárdica que los métodos Doppler convencionales¹⁸¹. En este trabajo, analizamos el SR medido en el tiempo de relajación isovolumétrico (SR_{TRIV}) antes de la apertura de la válvula mitral, el SR diastólico precoz y tardío y el índice E/SR_{TRIV} obtenido a partir de estos parámetros. Los pacientes con HVI mostraron una reducción del SR_{TRIV} , SR diastólico precoz y tardío y un aumento de la relación E/SR_{TRIV} respecto a los controles, con diferencias también en el SR_{TRIV} y SR diastólico precoz respecto a los pacientes sin HVI. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes sin HVI y su grupo control en ninguno de los parámetros. Estos resultados contrastan con los del reciente estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷, que describen en el grupo de pacientes con EF una disminución del SR_{TRIV} y SR diastólico precoz y una relación E/SR_{TRIV} aumentada respecto a los controles. Además, al seleccionar solo los pacientes sin HVI (7 casos), el único parámetro que persistía diferente respecto al grupo control era la relación E/SR_{TRIV} . Sin embargo, se trata de una serie de 16 pacientes, de los que 9 tenían HVI y de los que el 82% estaba en tratamiento con TSE. Por otro lado, los valores de SR sistólico y SR diastólico precoz y tardío de nuestros

controles son similares a los de los controles del estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷ y a los valores de normalidad publicados por Marwick *et al.*¹⁸², y los de SR_{TRIV} son similares a los del estudio de Wang *et al.*¹⁸¹. Las diferencias en estos parámetros con valores de SR más reducidos en la cohorte de pacientes con EF con respecto a nuestra muestra podrían estar en relación con la edad y la severidad de la afectación cardiaca, así como con el escaso número de pacientes sin HVI (n=7) en comparación con nuestra muestra. Sin duda, hacen falta más estudios con más número de pacientes con y sin HVI para definir el papel del SR diastólico en esta enfermedad.

6.4.3. Strain 2D de aurícula izquierda y ventrículo derecho

Es conocido que el depósito de Gb3 ocurre de manera global en el resto de cámaras cardiacas, no solo en el VI^{44,183,184}. De hecho, la mayor parte de las biopsias endomiocárdicas en los pacientes con EF se realizan en el VD, donde se ha demostrado el déficit de la enzima α -Gal-A en los miocitos y el depósito de Gb3⁵⁴. Por ello, planteamos realizar el análisis del strain 2D longitudinal de otras cámaras cardiacas, como el VD y la AI, donde no había información ni estudios previos disponibles. Recientemente, Morris *et al.*¹¹⁸ han publicado un estudio en el que analizan el strain del VD y AI con una metodología similar a la nuestra, aunque sin diferenciar en su serie subgrupos según la presencia de HVI y realizando una correlación con el grado de disfunción del VI y la capacidad funcional medida a través de la clase NYHA. En nuestro estudio, los pacientes con HVI tuvieron un strain AI menor que los controles y que los pacientes sin HVI. Hubo una tendencia sin alcanzar la significación estadística a un menor strain AI en éstos últimos pacientes que en los sujetos del grupo control a pesar de que los volúmenes auriculares estaban dentro del rango de la normalidad y no eran mayores que en los controles. Los pacientes con EF del estudio de Morris *et al.*¹¹⁸ tuvieron un strain AI similar al de nuestro subgrupo con HVI (-29% vs. -31%), con un índice de volumen AI medio dentro de la normalidad y

con un porcentaje de pacientes con disfunción AI definida como un strain AI <23% del 26%, respecto a un 21% en nuestra cohorte. Aunque no existía un grupo definido sin HVI en este artículo, estos resultados junto con los nuestros, sugieren que en los pacientes con EF podría haber un cierto grado de disfunción auricular previo a la dilatación de la AI, incluso en pacientes sin HVI significativa. A pesar de esto, actualmente se necesita más información de estudios con mayor número de pacientes para conocer el valor del strain AI en esta población de pacientes sin cardiopatía significativa.

Respecto al strain del VD, en nuestra muestra, los pacientes del subgrupo con HVI presentaron un menor strain tanto de pared lateral del VD como strain global respecto al grupo control y al subgrupo sin HVI, a pesar de tener valores de TAPSE dentro de la normalidad. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el strain del VD entre los pacientes sin HVI y el grupo control. En comparación con nuestros datos, en el estudio de Weidemann *et al.*⁷³ realizado con ecocardiografía y RMC, no se encontró una disminución del strain y SR derivado del DTI en la pared lateral del VD en los pacientes con EF respecto a los controles. Sin embargo, el estudio reciente de Morris *et al.*¹¹⁸ mostró unos valores de strain ligeramente superiores a los de nuestro subgrupo con HVI, probablemente secundario a la heterogeneidad de su cohorte, con unos valores superponibles de strain en el grupo control. Estos resultados sugieren que la disfunción del VD en esta entidad no es un signo precoz y aparece cuando ya hay una HVI y enfermedad cardíaca evolucionada, siendo predominante la afectación del VI. La razón de esta preferencia anatómica para una enfermedad sistémica como la EF podría sustentarse en la combinación de las mayores presiones de llenado junto al mayor consumo de oxígeno del miocardio en el VI respecto al VD¹⁸⁵.

6.5. Parámetros derivados del Doppler Tisular en la enfermedad de Fabry

En este trabajo analizamos los parámetros con DTI que habían sido descritos en artículos y series previas en pacientes con EF y posteriormente los comparamos con el strain longitudinal 2D para evaluar su capacidad diagnóstica en estos pacientes. En cuanto a los parámetros de relajación miocárdica y función diastólica, encontramos una disminución significativa de la velocidad de la onda e' tanto septal como lateral en los pacientes con HVI respecto al grupo control y al subgrupo sin HVI, así como un aumento de la relación E/e' . Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en estos parámetros entre el grupo sin HVI y su grupo control apareado. La e' medida tanto a nivel septal como lateral en estos pacientes estaba dentro de los límites definidos como normales para su edad en población sana según el estudio europeo multicéntrico NORRE recientemente publicado¹⁸⁶ y solo un 17% de estos pacientes tenían una onda e' septal <8 cm/s o lateral <10 cm/s, definidos estos valores como punto de corte en las recomendaciones actuales de evaluación de la función diastólica¹⁶⁰. En el grupo control apareado, un 17% presentaba una onda e' lateral <10 cm/s o una onda e' septal <8 cm/s, del mismo modo que en el grupo de pacientes sin HVI. Los controles apareados con el grupo de enfermos con HVI presentaron unos valores de onda e' septal y lateral menores pero dentro de los límites normales definidos para su edad¹⁸⁶. En cuanto a la relación E/e' , a pesar de no alcanzar la significación estadística, sí se apreció una tendencia a una mayor relación E/e' en el grupo sin HVI respecto a los controles. Además, en el grupo sin HVI había un 11% y 4% de pacientes con una relación E/e' lateral >13 y E/e' media >15 , respectivamente, indicativo de un aumento de las presiones de llenado del VI. Mientras tanto, ningún paciente del grupo control presentaba un aumento de estos índices. Respecto a los parámetros de función sistólica del VI, los pacientes con HVI presentaron una reducción de la onda s' respecto a los controles y encontramos una correlación

negativa clara entre este parámetro y el grosor parietal del VI. Por el contrario, no encontramos diferencias entre los pacientes sin HVI y su grupo control, estando sus valores dentro de los límites normales para su edad¹⁸⁶. Estos resultados, sin duda, contrastan con los publicados previamente, donde se había demostrado una reducción de estos parámetros en los pacientes sin HVI. El grupo de Pieroni *et al.*⁷⁶ fue el primero en describir estos parámetros de DTI en una cohorte de pacientes con EF. En el subgrupo sin HVI, mostraron una reducción de la onda e' y s' respecto al grupo control y una relación E/e' aumentada. Además en esta cohorte, el punto de corte de s' <10 cm/s tuvo una sensibilidad y especificidad del 100% y las ondas e' septal y lateral <10 cm/s una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90% para el diagnóstico de EF sin HVI. En comparación con nuestra serie, los pacientes sin HVI de este trabajo eran pacientes más jóvenes, con una edad media de 26 años (por 32 de la nuestra) y el paciente mayor tenía 40 años, siendo la amplia mayoría pacientes menores de 30 años. Desde el punto de vista ecocardiográfico, tenían similares diámetros ventriculares, fracción de eyección del VI y grosores parietales. Sin embargo, es reseñable que los valores de la onda e' y s' en los pacientes eran ligeramente inferiores a los pacientes sin HVI de nuestro estudio y los valores medios en los controles estaban en los límites altos de la normalidad, por encima del tercer cuartil en algunos de los casos¹⁸⁶. Varios factores podrían explicar algunas diferencias con nuestros resultados. Entre ellos, la menor edad de su cohorte podría ser responsable de que los controles tengan un valor más alto de estos parámetros y por tanto tengan más diferencias con los pacientes. También puede haber influido el escaso número de pacientes en este subgrupo (n=10) con un predominio de varones mientras que en nuestro caso era de mujeres y, finalmente quizás, el uso de unos equipos y tecnología más antiguos. Nosotros hemos realizado los estudios con ecógrafos más actuales y siguiendo las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular¹⁶⁰. Toro *et al.*¹⁰⁸, también analizaron en su estudio

el DTI en el diagnóstico de pacientes con EF sin HVI, con un subgrupo sin HVI similar al nuestro en cuanto a la definición de HVI por los grosores parietales y con una edad media más aproximada a la nuestra (29 años). En este estudio los valores de las ondas s' y e' fueron muy similares a los de nuestros, tanto los de los pacientes como los controles, y tampoco encontraron diferencias significativas en estos parámetros entre los pacientes sin HVI y los controles. El estudio posterior del grupo de Zamorano *et al.*¹⁰⁹ evaluó el efecto del tratamiento sobre los valores del DTI y el valor pronóstico de estos parámetros. Sin embargo, los pacientes no tratados con TSE de este estudio, en su amplia mayoría sin HVI en la ecocardiografía, presentaban una edad y unos valores de onda s' y e' similares a nuestros pacientes y mayores que los de los pacientes sin HVI del estudio de Pieroni *et al.*⁷⁶, con valores anormales definidos como una onda $e' < 8$ cm/s en solo un 16% de los pacientes. Estos resultados, junto a los del estudio de Toro *et al.*¹⁰⁸ y nuestros datos, reflejan que los resultados de los parámetros ecocardiográficos y la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte del estudio de Pieroni *et al.*⁷⁶ no concuerdan con los de otras series posteriores. En cuanto al papel pronóstico de estos parámetros, el estudio de Zamorano *et al.*¹⁰⁹ demostró que al igual que ocurre en pacientes portadores de mutaciones relacionadas con la miocardiopatía hipertrófica¹⁰⁶, los valores anormales de los parámetros DTI suponían un claro factor de riesgo para la progresión a HVI en aquellos pacientes que no la habían desarrollado todavía. Nuestro estudio, por la ausencia de seguimiento longitudinal, no puede contrastar estos datos. El estudio de Weidemann *et al.*⁷³ realizado con ecocardiografía y RMC fue dirigido con el objetivo de estudiar las anomalías morfológicas cardíacas evaluando el grado de HVI, la fibrosis miocárdica mediante RMC y la función cardíaca mediante SR. Sin embargo, se midió también la relación E/e' que resultó estar aumentada solo en el grupo con HVI, mientras que no hubo diferencias entre el grupo sin HVI y el grupo control. Estudios más recientes dirigidos a analizar el strain 2D y SR, también midieron las velocidades de la onda e' y s' con DTI

pulsado. En el estudio de Gruner *et al.*¹¹⁵, los pacientes sin HVI mostraron valores de la onda s' y e' lateral dentro de la normalidad y superponibles a los de nuestro estudio, siendo mayores que en los pacientes con HVI. En el reciente estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷ tampoco se encontraron diferencias en la onda s' y e' entre los pacientes y los controles.

6.6. Capacidad diagnóstica del Strain longitudinal 2D para la detección precoz de EF sin hipertrofia ventricular izquierda y comparación con otras técnicas descritas previas

El análisis de las curvas ROC de nuestra serie para el diagnóstico de afectación cardíaca subclínica (EF sin HVI) mostró que los parámetros con mayor ABC fueron los derivados del strain longitudinal 2D del VI. El SGL obtuvo un ABC de 0.67 con una sensibilidad del 62% y especificidad 72% para el punto de corte del SGL > -20.5%, y el SL del segmento inferolateral un ABC de 0.74 con una sensibilidad del 83% y especificidad del 62% para el punto de corte de strain > -22.5%. Hay que destacar, sin embargo, que las ABC cambiaron según el subgrupo de edad mayor o menor de 50 años. En los pacientes mayores de 50 años, la mayor ABC fue para el SGL (0.76) con una sensibilidad y especificidad del 71% para el punto de corte de SGL > -20.5%, mientras que en los pacientes menores de 50 años el SL del segmento inferolateral basal tuvo un mayor ABC (0.79), con una sensibilidad del 86% y especificidad del 63% para el punto de corte de SL > -22.5%. Esto es concordante con los hallazgos descritos en estudios previos con RMC, donde se describió una fibrosis miocárdica inicial en el segmento inferolateral basal^{50,73,114}. Moon *et al.*⁵⁰ describieron en su trabajo un RTG predominante en la cara inferolateral del VI en un 50% de los pacientes. Weidemann *et al.*⁷³ y posteriormente Krämer *et al.*¹¹⁴ también describieron este patrón

característico de fibrosis miocárdica inicial en los segmentos inferolaterales basales y la aparición de alteraciones funcionales en dicho territorio evaluadas mediante SR DTI y strain 2D respectivamente, incluso antes del desarrollo de HVI y fibrosis miocárdica. Aunque no se conoce exactamente la causa del porqué de esta fibrosis en esta región específica, se sabe que la mayor carga de trabajo del VI es en este territorio¹⁸⁷, y esto podría aumentar el estrés parietal e iniciar el desarrollo precoz de fibrosis en estos segmentos. Es posible, por lo tanto, que una alteración funcional menor a este nivel progrese con el tiempo a un estado irreversible de fibrosis miocárdica. Además, las otras paredes que no muestran RTG en la RMC, sugiriendo por tanto la ausencia de fibrosis, también tienden a desarrollar alteraciones funcionales severas con el paso de la edad. Esto sugeriría que en estadios precoces de la enfermedad, el marcador más sensible sería el strain del segmento inferolateral basal, mientras que en estadios más avanzados, el SGL resultaría un mejor marcador de la enfermedad dada la distribución más global de la enfermedad.

Respecto a la capacidad diagnóstica de los parámetros DTI, este estudio ha puesto de manifiesto la escasa capacidad diagnóstica de estos parámetros, lo que acompaña a los datos discordantes de estos parámetros en los estudios disponibles en la literatura. Tanto la onda e' como s' tuvieron ABC subóptimas, por debajo del 0.60. Solo la relación E/e' tanto septal como lateral tuvieron un ABC de 0.67 y 0.64 respectivamente, con sensibilidades bajas para los puntos de corte óptimos de E/e' septal >8.6 y E/e' lateral >7.3 . El IFM lateral también tuvo un mejor ABC de 0.67, con una sensibilidad del 72% y especificidad del 57% para el punto de corte >0.35 . Este dato puede estar en relación con los hallazgos del estudio de Toro *et al.*¹⁰⁸, donde el TCIV y TRIV estimados a partir del DTI pulsado del anillo fueron los mejores predictores de afectación cardíaca subclínica en pacientes con EF sin HVI. Nuestro estudio no midió el TCIV y TRIV por separado, pero en el cálculo del IFM lateral intervienen ambos factores, y cuanto mayor son éstos, mayor es el IFM. Ningún

estudio previo ha analizado el IFM derivado del DTI, solo Niemann et al.¹⁷⁸ analizaron el IFM o índice de Tei del VI a partir del Doppler pulsado (no derivado del DTI) y demostraron su utilidad para la detección de pacientes con EF y afectación cardiaca (HVI), no existiendo más datos disponibles sobre su posible valor en el diagnóstico precoz de la afectación cardiaca subclínica. Sin embargo, la capacidad diagnóstica de estos parámetros DTI disminuye en la población mayor de 50 años, donde tanto la relación E/e' como el IFM lateral han mostrado una menor ABC. En esta población mayor de 50 años, sin embargo, el parámetro DTI que presenta mejor capacidad diagnóstica es la onda s', con una ABC para la onda s' lateral de 0.74, con una sensibilidad del 71% y especificidad del 83% para el punto de corte de s' lateral <8.9 cm/s. La onda e' sin embargo, no mostró una mayor capacidad diagnóstica en ninguno de los 2 subgrupos de edad.

Al analizar los puntos de corte de la literatura, encontramos discrepancias con los estudios previos realizados con DTI pulsado. Los puntos de corte descritos por Pieroni et al.⁷⁶ de s' <10 cm/s con sensibilidad y especificidad del 100% y de la onda e' <10 cm/s con sensibilidad del 100% y especificidad del 90% para el diagnóstico de EF sin HVI tuvieron en nuestra cohorte unos valores de sensibilidad muy bajos con especificidades variables, excepto la onda s' septal <10 cm/s que tuvo una sensibilidad del 88% pero a costa de una muy baja especificidad. Esto concuerda con los valores de DTI de la onda e' y s' obtenidos en nuestra cohorte y en otros estudios previos, tanto en los pacientes con EF como en los controles, y con los valores de normalidad descritos en población sana¹⁸⁶. Además, destacan las altas especificidades del 90 y 100% descritas en el estudio de Pieroni et al.⁷⁶, ya que se ha descrito posteriormente el valor de e' septal de 8 cm/s o e' lateral de 10 cm/s como puntos de corte para evaluar la función diastólica y muchos pacientes podrían pasar teóricamente como falsos positivos con los puntos de corte del estudio de Pieroni et al.⁷⁶. Parte de las discrepancias con estos resultados podrían deberse a las diferencias

en edad y clínicas entre la serie de Pieroni *et al.*⁷⁶ y la nuestra, pero la ausencia de diferencias significativas en estos parámetros DTI entre los pacientes sin HVI y los controles en nuestra muestra y en los estudios posteriores a los de Pieroni *et al.*⁷⁶ sugieren que el valor de estos parámetros es limitado para el diagnóstico de la afectación cardíaca subclínica en esta enfermedad. El punto de corte de onda e' media <15.5 cm/s del estudio de Toro *et al.*¹⁰⁸ tuvo en nuestra serie una alta sensibilidad (82%) pero con una mínima especificidad, al contrario que en su cohorte, donde este parámetro tuvo una sensibilidad baja del 44% y una alta especificidad del 93%. Los valores de este parámetro en diferentes series y en población sana, sugieren que este punto de corte debe tener una baja especificidad, ya que valores entre 8 y 15 cm/s de la onda e' son valores considerados actualmente dentro de la normalidad. Los puntos de corte provenientes del estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷ de e' septal <6.5 cm/s y E/e' media >13 tuvieron bajas sensibilidades y altas especificidades. En este estudio no se proporcionan las sensibilidades y especificidades para estos puntos de corte, pero las diferencias en las ABC pueden deberse a las diferencias en la cohorte a estudio. De hecho, los parámetros de SR diastólico que mostraron buenas ABC en el estudio de Shanks *et al.*¹¹⁷ como el SR_{TRIV} y la relación E/ SR_{TRIV} tuvieron bajas ABC en nuestro estudio. Esto probablemente se debe a que en dicho estudio se incluyeron pacientes tanto con HVI como sin ella y el ABC se realizó para el diagnóstico global de EF, no solo para el diagnóstico de afectación cardíaca subclínica (EF sin HVI).

Respecto a los parámetros de deformación miocárdica del VD y AI, el strain tanto de VD como de AI mostraron bajas ABC con escasa capacidad para el diagnóstico precoz de afectación cardíaca en la EF. El SGC mostró un ABC de 0.66 sin diferencias en los subgrupos de mayores o menores de 50 años, pero su mayor complejidad en la adquisición de las imágenes, así como la menor reproducibilidad descrita en series previas¹⁸⁸ lo hace un parámetro menos interesante para el diagnóstico precoz. El

twisting y la torsión del VI, de manera esperable teniendo en cuenta las diferencias entre grupos, no mostraron una buena capacidad para el diagnóstico precoz.

6.7. Limitaciones

Una de las posibles limitaciones de nuestro estudio es el número limitado de pacientes. No obstante, nuestra muestra es de un tamaño similar e incluso mayor que series clásicas o más recientes con nuevas técnicas ecocardiográficas. Nuestro estudio, además presenta controles apareados por edad y sexo para cada uno de los subgrupos de pacientes (con y sin HVI), un aspecto del que otros estudios carecen.

Respecto a las características de nuestra cohorte, la afectación cardiaca estaba definida por los estudios genéticos y de imagen, no por biopsia endomiocárdica, por razones éticas. Disponíamos de pocos estudios con RMC, por lo que no pudimos relacionar nuestros hallazgos con la fibrosis documentada por este método (por otro lado ya documentada previamente). No se realizó cateterismo a todos los pacientes por razones éticas, solo en aquellos casos en los que su médico responsable lo solicitó por motivos clínicos, por lo que algún paciente podría tener enfermedad coronaria que modificase los resultados, si bien esto es raro en esta población⁵³. Una posible limitación podría ser la estimulación por marcapasos y la fibrilación auricular durante el estudio ecocardiográfico. Aunque la estimulación por el marcapasos desde el ventrículo derecho podría provocar una asincronía en la contracción del VI y un SGL más reducido, solo eran 4 pacientes y todos ellos pertenecían al grupo con HVI, por lo que no afectaría al objetivo principal del estudio del diagnóstico precoz. Además, uno de los 4 pacientes llevaba un dispositivo con terapia de resincronización, por lo que el SGL probablemente fuera mayor de lo que tendría en el contexto de la HVI y disfunción sistólica sin la estimulación por este dispositivo. Aun así, tras realizar el análisis excluyendo a estos 4 pacientes, las diferencias en el SGL con los controles y

el subgrupo sin HVI continuaron siendo estadísticamente significativas. En cuanto a la FA, el estudio ecocardiográfico se realizó siempre con una respuesta ventricular controlada y en ciclos cardiacos medios, evitando tanto los ciclos muy cortos como los más largos para evitar los valores más extremos de este parámetro. Además, como en el caso de los marcapasos, ninguno de los pacientes sin HVI estaba en FA. Por otro lado, es conocido que el TSE puede mejorar los parámetros de función cardiaca como el strain y SR DTI en los pacientes con cardiopatía no muy evolucionada. A pesar de esto, los pacientes con HVI (la mayoría de los tratados) presentaron alteraciones marcadas de los parámetros de deformación miocárdica, y solo una minoría de los pacientes sin HVI estaba con TSE. En cuanto al grupo control, se incluyeron voluntarios sanos sin síntomas, con ECG normal y sin antecedentes familiares de cardiopatía. Sin embargo, no se les realizó un estudio genético para descartar la EF por lo que no se puede descartar totalmente la presencia de una miocardiopatía subyacente no desarrollada o una mutación relacionada. A pesar de esto, la prevalencia de esta enfermedad es muy baja, por lo que parece improbable que un sujeto al azar sin ningún antecedente familiar pudiese estar afectado.

Otra limitación del estudio es la técnica ecocardiográfica en sí, el strain 2D derivado de speckle tracking. Las mediciones son dependientes de la selección del ROI o región de interés y es necesaria una estandarización con planos de corte definidos en la ecocardiografía para aumentar la reproducibilidad. En este sentido, nosotros realizamos un protocolo fijo en todos los pacientes de acuerdo a las recomendaciones actuales¹⁶³ y con excelente concordancia intra e interobservador. Una limitación inherente, que a la vez aporta nueva información a este respecto, es el uso de un software diferente de medida del strain 2D. Es conocido, que los valores absolutos de strain son dependientes del software usado por las diferentes casas comerciales y que no son comparables y superponibles entre ellos^{189,190}. En este sentido, la mayoría de los estudios que han analizado el strain en esta entidad lo han

hecho con el software EchoPac de General Electric (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), y uno de ellos con el software VVI de Siemens (Siemens Medical, Iselin, Nueva Jersey, Estados Unidos). Nuestro estudio, sin embargo es el primer estudio realizado con el software Qlab v.9 de Philips (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, Estados Unidos). Es por ello, que actualmente, los puntos de corte del strain longitudinal aportados por los diferentes estudios son variables y no son superponibles para otros equipos. Sin embargo, el hecho de que se haya encontrado un strain reducido en pacientes sin HVI y más reducido a nivel de los segmentos inferolaterales basales con diferentes equipos y en diferentes estudios, apoya más estos datos y el concepto de que hay una disfunción subclínica antes de la aparición de hipertrofia y la fibrosis miocárdica. El objetivo, sin duda, y que puede marcar un hito para el diagnóstico subclínico de esta enfermedad y otras miocardiopatías es la estandarización del strain por los diferentes equipos y casas comerciales con valores absolutos superponibles, un hecho que la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular está promoviendo los últimos años¹⁹¹.

Respecto a estudios previos, el nuestro es en el que más técnicas de deformación miocárdica se han analizado, derivadas del DTI y del strain 2D con los estándares de calidad actuales. Sin embargo, no hemos analizado el strain radial por características del software ni el strain y SR derivado de DTI utilizado en los estudios previos del grupo de Weidemann para la monitorización del tratamiento^{73,110,111}. Por un lado, el strain radial en los estudios previos ha demostrado tener menos sensibilidad para la detección de afectación cardíaca y estar más preservado hasta estadios avanzados de la enfermedad, mientras que el strain longitudinal ha demostrado ser el que se afecta más precozmente en relación con la afectación precoz de las fibras longitudinales subendocárdicas⁷³ y el de mayor reproducibilidad en comparación con el strain circunferencial y radial¹⁸⁸. Respecto al strain y SR derivado del DTI, aunque puede ser útil en algunos contextos clínicos, es una técnica muy en desuso actualmente, ya que

las limitaciones inherentes por los problemas de traslación y angulación hacen que se haya adoptado el strain 2D derivado de speckle tracking como la técnica de elección para el estudio de la deformación miocárdica¹⁹².

Finalmente, nuestro estudio, al ser observacional sin un tiempo de seguimiento, tiene limitaciones a la hora de establecer implicaciones pronósticas y clínicas. Creemos que es un punto de partida básico y que un seguimiento de los pacientes estudiados permitirá dilucidar cuál es la utilidad real de cada uno de estos parámetros a la hora de iniciar la TSE o valorar su efectividad.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con enfermedad de Fabry que han desarrollado hipertrofia ventricular izquierda presentan una disminución de la mayoría de los parámetros de deformación miocárdica excepto de la torsión del ventrículo izquierdo.
2. Los pacientes con enfermedad de Fabry sin hipertrofia ventricular izquierda muestran unos valores de strain global longitudinal más reducidos que los controles apareados por edad y sexo.
3. Las mayores diferencias a nivel segmentario aparecen en el strain longitudinal del segmento inferolateral basal que se encuentra más reducido incluso en el grupo de pacientes sin hipertrofia respecto al grupo control.
4. Otros parámetros derivados del strain 2D como el strain global circunferencial, torsión del ventrículo izquierdo, strain rate diastólico o el strain de la aurícula izquierda o ventrículo derecho no se encuentran afectados de manera precoz en los pacientes con enfermedad de Fabry sin hipertrofia ventricular izquierda.
5. Respecto a los parámetros ecocardiográficos previamente descritos en esta entidad, no se han encontrado diferencias en los parámetros derivados del Doppler tisular en el grupo de pacientes sin hipertrofia respecto al grupo control.
6. Los mejores parámetros para el diagnóstico precoz de afectación cardiaca en pacientes sin hipertrofia ventricular izquierda son el strain longitudinal del segmento inferolateral basal y el strain global longitudinal, mientras que los parámetros derivados del Doppler tisular muestran una capacidad diagnóstica reducida.

7. El strain global longitudinal presenta una mejor capacidad diagnóstica en el subgrupo de población de mayor edad, mientras que el strain longitudinal inferolateral basal tiene una mayor capacidad diagnóstica en el subgrupo de pacientes más jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. 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.
3. Mehta A, Ricci R, Widmer U, 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.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249–54.
5. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105(1-2):151–6.
6. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333(5):288–93.
7. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):31–40.
8. Fabry J. Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae. *Arch Derm Syph* 1898;43:187–200.
9. Anderson W. A case of angiokeratomas. *Br J Dermatol* 1898;10:113–7.
10. Pompen AWM, Ruiters M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Med Scand* 1947;128(3):234–55.
11. Hornbostel H, Scriba K. Excision of skin in diagnosis of Fabry's angiokeratoma with cardio-vasorenal syndrome as phosphatide storage disease. *Klin Wochenschr* 1953;31(3-4):68–9.

12. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963;238:3148–50.
13. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, et al. The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus. *Am J Hum Genet* 1965;17(4):325–42.
14. Brady RO, Gal AE, Bradley RM et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276(21):1163–7.
15. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989;17(8):3301–2.
16. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, et al. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 2002;32(12):575–84.
17. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961;190(372-373).
18. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):107–12.
19. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006
20. Ishii S, Chang H-H, Kawasaki K, et al. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J* 2007;406(2):285–95.
21. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Investig Med* 2000;48(4):227–35.

22. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94(447):87–92.
23. Beck M. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(451):43–6.
24. Hughes DA, Malmenäs M, Deegan PB, et al. Fabry International Prognostic Index: a predictive severity score for Anderson-Fabry disease. *J Med Genet* 2012;49(3):212–20.
25. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;99(3):283–90.
26. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, 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
27. 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.
28. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:13–4.
29. Linhart A. The heart in Fabry disease. En: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. UK: Oxford PharamGenesis; 2006. Chapter 20.
30. Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, et al. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch* 2006;448(3):337–43.
31. Hůlková H, Ledvinová J, Poupětová et al. Postmortem diagnosis of Fabry disease in a female heterozygote leading to the detection of undiagnosed manifest disease in the family. *Cas Lek Cesk* 1999;138(21):660–4.

32. Gilbert-Barness E. Review: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34(1):15–34.
33. Elleder M, Bradová V, Smíd F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1990;417(5):449–55.
34. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324(6):395–9.
35. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(4):839–44.
36. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different regimens of agalsidase: Effects of antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008;94(3):319–25.
37. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 2003;19(5):263–8.
38. Chimenti C, Hamdani N, Boontje NM, et al. Myofilament degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. *Am J Pathol* 2008;172(6):1482–90.
39. Funabashi N, Toyozaki T, Matsumoto Y, et al. Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in fabry disease demonstrated by multislice computed tomography: comparison with biopsy findings. *Circulation* 2003;107(19):2519–20.
40. Linhart A, Palecek T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139(6):1101–8.
41. Olivotto I, Cecchi F, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. Mechanisms and clinical consequences. *Ital Heart J* 2004;5(8):572–80.

42. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349(11):1027–35.
43. Davies MJ. The cardiomyopathies: a review of terminology, pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1984;8(3):363–93.
44. Sheppard MN, Cane P, Florio R, et al. A detailed pathologic examination of heart tissue from three older patients with Anderson-Fabry disease on enzyme replacement therapy. *Cardiovasc Pathol* 2010;19(5):293–301.
45. Bishop JE, Laurent GJ. Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophying heart. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl C:38–44.
46. Pelouch V, Dixon IM, Golfman L, et al. Role of extracellular matrix proteins in heart function. *Mol Cell Biochem* 1993;129(2):101–20.
47. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, et al. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26(3):279–92.
48. Ikeda K, Tojo K, Udagawa T, et al. Cellular physiology of rat cardiac myocytes in cardiac fibrosis: in vitro simulation using the cardiac myocyte/cardiac non-myocyte co-culture system. *Hypertens Res* 2008;31(4):693–706.
49. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2007;99(2):261–3.
50. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24(23):2151–5.
51. Moon JC, Sheppard M, Reed E, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8(3):479–82.
52. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2005;28(4):563–73.

53. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, et al. Angina in fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 2008;1(3):161–9.
54. Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, et al. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation* 1976;54(5):818–25.
55. Choi S, Seo H, Park M, et al. Fabry disease with aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2009;87(2):625–8.
56. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, et al. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with pulmonary regurgitation diagnosed on the basis of endomyocardial biopsy findings. *Jpn Circ J* 1977;41(9):1023–36.
57. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28(10):1228–35.
58. Frustaci A, Chimenti C. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* 2007;116(12):350–1.
59. Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969;24(1):95–110.
60. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, et al. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J* 1980;100(6 Pt 1):807–12.
61. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, et al. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(5):1157–61.
62. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(9):1047–53.
63. Ogawa K, Abe T, Yoshimura K, et al. Cardiac accumulation of trihexosylceramide in a case with amyotrophic lateral sclerosis. *Jpn J Exp Med* 1985;55(3):123–7.

64. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int* 2003;64(3):801–7.
65. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):21–7.
66. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:75–83.
67. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130(3):367–73.
68. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97(4):463–9.
69. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64(5):550–5.
70. Morrone A, Cavicchi C, Bardelli T, et al. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet* 2003;40(8):e103.
71. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med (Berl)* 2005;83(8):647–54.
72. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1668-74.
73. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26(12):1221–7.
74. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94(447):15–8.

75. Pieroni M, Chimenti C, Russo A, et al. Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(5):452–7.
76. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107(15):1978–84.
77. Weidemann F, Strotmann JM, Breunig F, et al. Misleading terms in Anderson-Fabry disease. *Eur J Clin Invest* 2008;38(3):191–6.
78. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, et al. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998;98(14):1457–9.
79. Hasegawa H, Takano H, Shindo S, et al. Images in cardiovascular medicine. Transition from left ventricular hypertrophy to massive fibrosis in the cardiac variant of Fabry disease. *Circulation* 2006;113(16):e720–1.
80. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, et al. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998;14(1):81–4.
81. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, 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.
82. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(9):1093–9.
83. Becker AE, Schoorl R, Balk AG, et al. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975;36(6):829–35.
84. Kaneski CR, Moore DF, Ries M, et al. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology* 2006;67(11):2045–7.
85. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000;47(2):229–33.

86. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006;92(3):357–60.
87. Dimitrow PP, Krzanowski M, Undas A. Reduced coronary flow reserve in Anderson-Fabry disease measured by transthoracic Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:11.
88. Eckart RE, Kinney KG, Belnap CM, et al. Ventricular fibrillation refractory to automatic internal cardiac defibrillator in Fabry's disease. Review of cardiovascular manifestations. *Cardiology* 2000;94(3):208–12.
89. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96(6):842–6.
90. Igawa O, Miake J, Hisatome I. Ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy caused by Fabry disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(10):1142–3.
91. Pochis WT, Litzow JT, King BG, et al. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994;74:203–4.
92. Murata R, Takatsu H, Noda T, et al. Fifteen-year follow-up of a heterozygous Fabry's disease patient associated with pre-excitation syndrome. *Intern Med* 1999;38(6):476–81.
93. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):362–72.
94. Bannwart F. Fabry's disease. Light and electron microscopic cardiac findings 12 years after successful kidney transplantation. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112(48):1742–7.
95. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992;68(3):323–5.
96. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, et al. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Hum Pathol* 1990;21(10):1067–73.

97. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, et al. Characterization of a mutant alpha-galactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197(3):1585–9.
98. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(25):2399–403.
99. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* 2003;89(8):929–30.
100. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105(12):1407–11.
101. Sachdev B, Elliott PM. Isolated cardiac manifestations in Fabry disease: the UK experience. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):28–30.
102. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1663–71.
103. Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, et al. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(10):744–9.
104. Madonna R, Cevik C, Cocco N. Multimodality imaging for pre-clinical assessment of Fabry's cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1094–100.
105. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105(25):2992–7.
106. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003;108(4):395–8.

107. De Backer J, Matthys D, Gillebert TC, et al. The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(4):243–50.
108. Toro R, Perez-Isla L, Doxastaquis G, et al. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009;132(1):38–44.
109. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(9):671–7.
110. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of Cardiac Function During Enzyme Replacement Therapy in Patients with Fabry Disease: a Prospective Strain Rate Imaging Study. *Circulation* 2003;108:1299–301.
111. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119(4):524–9.
112. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(3):234–43.
113. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93.
114. Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 2013;34(21):1587–96.
115. Gruner C, Verocai F, Carasso S, et al. Systolic myocardial mechanics in patients with Anderson-Fabry disease with and without left ventricular hypertrophy and in comparison to nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2012;29(7):810–7.

116. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial damage in young patients with Fabry disease. *Echocardiography* 2013;30(9):1069–77.
117. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(12):1407–14.
118. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31(2):301–13.
119. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000;284(21):2771–5.
120. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):48–52.
121. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(Suppl 2):66–70.
122. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):122–38.
123. Thadhani R, Camargo CAJ, Stampfer MJ, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61(1):249–55.
124. Barbey F, Hayoz D, Widmer U, et al. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(4):277–86.
125. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(13):4859–63.
126. Ohshima T, Murray GJ, Swaim WD, et al. Alpha-Galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(6):2540–4.

127. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, et al. 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.
128. Caballero L, Climent V, Hernández-Romero D, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. *Curr Med Chem* 2010;17(16):1679–89.
129. Lee K, Jin X, Zhang K, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003;13(4):305–13.
130. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743–9.
131. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Eng J Med* 2001;345(1):9–16.
132. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003;28(6):703–10.
133. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(8):787–94.
134. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;62(7):1066–72.
135. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: Clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2005;85(4):255–9.
136. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002;33(2):525–31.
137. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77–86.

138. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, 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.
139. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1132–9.
140. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1576–83.
141. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson - Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94(2):153–8.
142. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, et al. Cardiac Microvascular Pathology in Fabry Disease. *Circulation* 2009;119:2561–7.
143. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(7):617–27.
144. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34(12):838–44.
145. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004;66(2):158–65.
146. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, et al. Effects of enzyme replacement therapy in patients with Anderson - Fabry disease: a prospective long term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;95(13):1103–7.
147. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, et al. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):432–41.

148. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Attenhofer Jost CH, et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9(6):729–35.
149. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1515–8.
150. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007;2(7):e598.
151. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1216–21.
152. García de Lorenzo A, en nombre del grupo de enfermedad de FABRY-GETER. Consensus for the study and treatment of Fabry disease. GETER Foundation. *Med Clin (Barc)* 2011;137(4):178–83.
153. Domenech JM, Granero R. Macro INSize for SPSS Statistics. Sample Size & Power: Comparisons and estimations for independent proportions, means, correlations, risks and rates V2012.02.20. [Programa informático]. Universidad Autónoma de Barcelona 2012. <<http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>> [Consulta: 15 mayo 2015].
154. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098.
155. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;37(2):161–86.
156. Romhilt DW, Estes EH. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968;75(6):752–8.
157. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1–39.e14.

158. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613–8.
159. Losi M-A, Nistri S, Galderisi M, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:7.
160. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165–93.
161. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(7):611–44.
162. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(7):857–61.
163. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(3):167–205.
164. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007;115(11):1376–83.
165. Henson RE, Song SK, Pastorek JS, et al. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(4):H1117–23.
166. Beladan CC, Călin A, Roșca M, et al. Left ventricular twist dynamics: principles and applications. *Heart* 2014;100(9):731–40.
167. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:6.

168. Larson MG. Descriptive statistics and graphical displays. *Circulation* 2006;114(1):76–81.
169. Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 11: Comparación de medias: Pruebas t. Barcelona: Signo; 2005.
170. Davis RB, Mukamal KJ. Hypothesis testing: means. *Circulation* 2006;114(10):1078–82.
171. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 2007;115(5):654–7.
172. Domenech JM, Granero R. Macro !ROC for SPSS Statistics. ROC Analysis V2010.02.04 [Programa informático]. Universidad Autónoma de Barcelona 2010. <<http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>> [Consulta: 15 mayo 2015].
173. Domenech JM. Macro !DT for SPSS Statistics. Diagnostic Tests V2012.05.22 [Programa informático]. Universidad Autónoma de Barcelona 2012. <<http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>> [Consulta: 15 mayo 2015].
174. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86(2):420–8.
175. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2005;112(7):984–91.
176. Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, et al. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging--the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2006;151(1):109–14.
177. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, et al. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(6):787–800.
178. Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. Tei index in fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(9):1026–32.

179. Young AA, Kramer CM, Ferrari VA, et al. Three-dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90(2):854–67.
180. van Dalen BM, Kauer F, Soliman Oll, et al. Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95(8):657–61.
181. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007;115(11):1376–83.
182. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):80-4
183. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Atrial biopsy evidence of Fabry disease causing lone atrial fibrillation. *Heart* 2010;96(21):1782–3.
184. Fukuzawa K, Yoshida A, Onishi T, et al. Dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy caused by Fabry disease with atrial flutter and ventricular tachycardia. *J Cardiol* 2009;54(1):139–43.
185. Kusachi S, Nishiyama O, Yasuhara K, et al. Right and left ventricular oxygen metabolism in open-chest dogs. *Am J Physiol* 1982;243(5):H761–6.
186. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; [Epub ahead of print]
187. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(2):H610–20.
188. Risum N, Ali S, Olsen NT, et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(11):1195–203.
189. Biaggi P, Carasso S, Garceau P, et al. Comparison of two different speckle tracking software systems: does the method matter? *Echocardiography* 2011;28(5):539–47.

190. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; [Epub ahead of print]
191. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(2):183–93.
192. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, et al. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000;36:197–202.

ANEXO

9. ANEXO

9.1. Anexo I. Tablas complementarias de los resultados

Tabla A.1: Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo y el SL del VI

Variabes	r	p
SGL	0.559	<0.001
SGL 4 cámaras	0.483	<0.001
SGL 2 cámaras	0.465	<0.001
SGL 3 cámaras	0.520	<0.001
Desv. Estándar	0.606	<0.001
SL septoinferior basal	0.484	<0.001
SL septoinferior medio	0.422	<0.001
SL septo apical	0.235	0.020
SL lateral basal	0.200	0.049
SL lateral medio	0.479	<0.001
SL lateral apical	0.428	<0.001
SL inferior basal	0.364	<0.001
SL inferior medio	0.330	0.001
SL inferior apical	0.343	0.001
SL anterior basal	0.291	0.004
SL anterior medio	0.526	<0.001
SL anterior apical	0.103	0.317
SL inferolateral basal	0.382	<0.001
SL inferolateral medio	0.197	0.054
SL septoanterior basal	0.393	<0.001
SL septoanterior medio	0.444	<0.001

Tabla A.1: Análisis de correlación entre el grosor parietal máximo del VI y el strain longitudinal del VI. r= Coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal. VI: Ventrículo izquierdo.

Tabla A.2. Area bajo la curva ROC de los parámetros ecocardiográficos

Variables	ABC	IC 95%
e´ septal	0.46	0.32 - 0.60
e´ lateral	0.48	0.34 - 0.62
e´ media	0.47	0.33 - 0.62
E/e´ septal	0.67	0.52 - 0.79
E/e´ lateral	0.64	0.49 - 0.77
E/e´ media	0.66	0.52 - 0.79
s´ septal	0.42	0.28 - 0.57
s´ lateral	0.53	0.38 - 0.67
s´ media	0.48	0.34 - 0.63
e´ VD	0.59	0.43 - 0.73
s´ VD	0.60	0.44 - 0.74
IFM septal	0.50	0.36 - 0.63
IFM lateral	0.68	0.54 - 0.80
TEI VD	0.52	0.38 - 0.67
SGL	0.67	0.54 - 0.79
SGL 4c	0.68	0.55 - 0.80
SGL 2c	0.55	0.41 - 0.68
SGL 3c	0.67	0.53 - 0.79
SL septoinferior basal	0.60	0.46 - 0.73
SL lateral basal	0.60	0.45 - 0.72
SL inferolateral basal	0.74	0.61 - 0.85
Desv. Estándar (ms)	0.49	0.36 - 0.63
SGC	0.67	0.51 - 0.80
Twisting VI	0.47	0.33 - 0.62
Torsion VI	0.50	0.35 - 0.65
SR sistólico	0.53	0.39 - 0.66
SR _{TRIV}	0.55	0.42 - 0.68

SR diastólico precoz	0.55	0.41 – 0.67
E/ SR _{TRIV}	0.53	0.39 – 0.67
Strain global AI	0.38	0.24 – 0.53
Strain VD pared lateral	0.57	0.43 – 0.70
Strain VD global	0.54	0.40 – 0.67

Tabla A.2. Área bajo la curva ROC e intervalo de confianza de los parámetros ecocardiográficos analizados para el diagnóstico precoz de enfermedad de Fabry. ABC: Área bajo la curva ROC; AI: Aurícula izquierda; Desv. Estándar: Desviación estándar del tiempo al pico de strain longitudinal de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo; e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; E/SR_{TRIV}: Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrico; IC: Intervalo de confianza; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; SR_{TRIV}: Strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrico; SR: Strain rate; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo.

Tabla A.3. Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte óptimos de los parámetros ecocardiográficos

Variables	Sensibilidad	Especificidad
e´ septal < 13.6 cm/s	13.8	95.7
e´ lateral < 16.3 cm/s	21.4	91.3
e´ media < 14.8 cm/s	21.4	95.7
E/e´ septal > 8.6	55.2	73.9
E/e´ lateral > 7.3	57.1	73.9
E/e´ media > 7.7	60.7	73.9
s´ septal < 10.1 cm/s	11.5	100.0
s´ lateral < 10.0 cm/s	57.7	60.9
s´ media < 11.1 cm/s	11.5	100.0
e´ VD < 13.0 cm/s	56.5	60.9
s´ VD < 15.0 cm/s	38.1	87.0
IFM septal > 0.48	34.5	79.3
IFM lateral > 0.35	72.4	57.1
TEI VD > 0.24	50.0	69.0
SGL > -20.5%	62.1	72.4
SGL 4c > -19.5%	51.7	90.0
SGL 2c > -21.5%	55.2	65.5
SGL 3c > -18.5%	48.3	86.2
SL septoinferior basal > -16.5%	48.3	83.3
SL lateral basal > -26.5%	72.4	46.7
SL inferolateral basal > -22.5%	82.8	62.1
Desv. Estándar > 64.0 ms	20.7	96.6
SGC > -29.5%	71.4	66.7
Twisting VI < 5.8 °	95.8	16.7
Torsion VI < 1.0 °/cm	70.8	39.1

SR sistólico < -1.2 s^{-1}	60.0	53.3
$\text{SR}_{\text{TRIV}} < 0.55 \text{ s}^{-1}$	36.7	90.0
SR diast. Precoz < 2.1 s^{-1}	26.7	96.7
$E/\text{SR}_{\text{TRIV}} > 3.4 \text{ cm}$	33.3	87.0
Strain global AI < 76.4%	15.0	88.9
Strain VD pared lat. > -27.8%	51.9	79.3
Strain VD global > -22.6%	40.7	82.8

Tabla A.3. Sensibilidad y especificidad para los puntos de cortes óptimos obtenidos de cada parámetro ecocardiográfico para el diagnóstico precoz de enfermedad de Fabry. AI: Aurícula izquierda; Desv. Estándar: Desviación estándar del tiempo al pico de strain longitudinal de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo; e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; E/SR_{TRIV}: Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrico; IC: Intervalo de confianza; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; SR_{TRIV}: Strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrico; SR: Strain rate; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo.

Tabla A.4. Area bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecocardiográficos en la cohorte de pacientes mayores de 50 años

Variables	ABC	IC 95%
e´ septal	0.45	0.19 - 0.74
e´ lateral	0.43	0.17 - 0.72
E/e´ septal	0.52	0.24 - 0.80
E/e´ lateral	0.57	0.28 - 0.83
s´ septal	0.64	0.33 - 0.89
s´ lateral	0.75	0.44 - 0.94
s´ VD	0.62	0.32 - 0.86
IFM lateral	0.58	0.29 - 0.84
SGL	0.76	0.46 - 0.94
SGL 4c	0.84	0.55 - 0.98
SGL 2c	0.40	0.16 - 0.69
SGL 3c	0.94	0.68 - 0.99
SL septoinferior basal	0.65	0.36 - 0.88
SL lateral basal	0.53	0.25 - 0.79
SL inferolateral basal	0.60	0.31 - 0.85
SGC	0.65	0.34 - 0.89

Tabla A.4. Área bajo la curva ROC e intervalo de confianza de los parámetros ecocardiográficos analizados para el diagnóstico precoz de enfermedad de Fabry en la cohorte de pacientes mayores de 50 años. ABC: Área bajo la curva ROC; e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; IC: Intervalo de confianza; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; VD: Ventrículo derecho.

Tabla A.5. Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte óptimos de los parámetros ecocardiográficos obtenidos en la cohorte de pacientes mayores de 50 años

Variables	Sensibilidad	Especificidad
e´ septal < 8.2 cm/s	57.1	66.7
e´ lateral < 9.1 cm/s	71.4	50.0
E/e´ septal > 15.3	28.6	100.0
E/e´ lateral > 9.6	57.1	83.3
s´ septal < 6.7 cm/s	85.7	40.0
s´ lateral < 8.9 cm/s	71.4	83.3
s´ VD < 12.2 cm/s	71.4	66.7
IFM lateral > 0.50	42.9	100.0
SGL > -20.5%	71.4	71.4
SGL 4c > -20.5%	71.4	100.0
SGL 2c > -24.5%	100.0	14.3
SGL 3c > -18.5%	85.7	85.7
SL septoinferior basal > -16.5%	57.1	71.4
SL lateral basal > -39.5%	100.0	28.6
SL inferolateral basal > -22.5%	71.4	57.1
SGC > -30.5%	66.7	66.7

Tabla A.5: Sensibilidad y especificidad para los puntos de cortes óptimos obtenidos de cada parámetro ecocardiográfico en la cohorte de pacientes mayores de 50 años. e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; VD: Ventrículo derecho.

Tabla A.6. Area bajo la curva ROC de los parámetros ecocardiográficos en la cohorte de pacientes menores de 50 años

Variables	ABC	IC 95%
e´ septal	0.48	0.33 - 0.64
e´ lateral	0.46	0.30 – 0.61
E/e´ septal	0.72	0.57 – 0.85
E/e´ lateral	0.71	0.55 – 0.84
s´ septal	0.40	0.25 – 0.57
s´ lateral	0.48	0.33 – 0.65
s´ VD	0.59	0.41 – 0.75
IFM lateral	0.70	0.55 – 0.82
SGL	0.65	0.50 – 0.78
SGL 4c	0.63	0.47 – 0.76
SGL 2c	0.62	0.47 – 0.75
SGL 3c	0.63	0.47 – 0.76
SL septoinferior basal	0.55	0.46 – 0.76
SL lateral basal	0.64	0.49 – 0.77
SL inferolateral basal	0.80	0.66 – 0.90
SGC	0.65	0.47 – 0.80

Tabla A.6: Área bajo la curva ROC e intervalo de confianza de los parámetros ecocardiográficos analizados para el diagnóstico precoz de enfermedad de Fabry en la cohorte de pacientes menores de 50 años. ABC: Área bajo la curva ROC; e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco; E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; IC: Intervalo de confianza; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; VD: Ventrículo derecho.

Tabla A.7. Sensibilidad y especificidad de los puntos de corte óptimos de los parámetros ecocardiográficos obtenidos en la cohorte de pacientes menores de 50 años

Variables	Sensibilidad	Especificidad
e´ septal < 13.6 cm/s	18.2	95.5
e´ lateral < 20.6 cm/s	9.5	100.0
E/e´ septal > 7.5	72.7	63.6
E/e´ lateral > 5.6	81.0	64.0
s´ septal < 10.1 cm/s	15.8	100.0
s´ lateral < 12.5 cm/s	15.8	95.5
s´ VD < 15.0 cm/s	42.9	86.4
IFM lateral > 0.35	72.7	63.0
SGL > -21.5%	72.7	54.5
SGL 4c > -20.5%	54.5	64.3
SGL 2c > -21.5%	63.6	63.6
SGL 3c > -17.5%	36.4	92.6
SL septoinferior basal > -15.5%	40.9	82.1
SL lateral basal > -26.5%	81.8	50.0
SL lateral basal > -23.5%	63.6	60.7
SL inferolateral basal > -20.5%	81.8	70.4
SGC > -29.0%	73.3	59.1

Tabla A.7: Sensibilidad y especificidad para los puntos de cortes óptimos obtenidos de cada parámetro ecocardiográfico en la cohorte de pacientes menores de 50 años. e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción lateral del anillo mitral del tejido cardiaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardiaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; VD: Ventrículo derecho.

Tabla A.8. Sensibilidad y especificidad de los parámetros ecocardiográficos para el diagnóstico de pacientes con EF sin HVI con los puntos de corte obtenidos a partir de los controles (media \pm 2DE).

Variables	Sensibilidad	Especificidad
e' septal < 5.8 cm/s	3.4	95.7
e' lateral < 7.7 cm/s	7.1	100.0
E/e' septal > 13.7	10.3	91.3
E/e' lateral > 10.9	10.7	95.7
s' septal < 6.2 cm/s	7.7	95.5
s' lateral < 5.7 cm/s	3.8	100.0
e' VD < 5.8 cm/s	0.0	100.0
s' VD < 7.9 cm/s	4.8	100.0
IFM septal > 0.60	3.4	100.0
IFM lateral > 0.56	20.7	96.4
TEI VD > 0.37	9.1	96.6
SGL > -17.6%	24.1	100.0
SGL 4c > -17.7 %	24.1	100.0
SGL 2c > -17.0%	10.3	100.0
SGL 3c > -14.7%	20.7	96.6
SL septoinferior basal > -10.3%	13.8	100.0
SL lateral basal > -4.8%	3.4	100.0
SL inferolateral basal > -8.7%	17.2	100.0
Desv. Estándar SL > 71.2 ms	17.2	96.6
SGC > -19.7%	4.8	95.8
Twisting VI < 0.70 °	0.0	100.0
Torsion VI < 0.17 %/cm	0.0	100.0
SR sistólico > -0.80 s ⁻¹	0.0	100.0
SR _{TRIV} < 0.10 s ⁻¹	0.0	100.0

SR diastólico precoz $<0.27 \text{ s}^{-1}$	0.0	96.7
E/ SR _{TRIV} > 540 cm	20.0	95.7
Strain global AI < 26.1%	5.0	100.0
Strain VD pared lateral > -19.8%	11.1	100.0
Strain VD global > -19.2%	22.2	96.6

Tabla A.8: Sensibilidad y especificidad de los parámetros ecocardiográficos para el diagnóstico de EF sin HVI con los puntos de corte obtenidos a partir la media ± 2 desviaciones estándar de los parámetros ecocardiográficos en la cohorte de los controles. AI: Aurícula izquierda; Desv. Estándar: Desviación estándar del tiempo al pico de strain longitudinal de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo; e': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardíaco. E/e': relación entre la velocidad de la onda E de llenado transmitral y la onda e' de la porción septal y lateral del anillo mitral; E/SR_{TRIV}: Relación entre la velocidad máxima de la onda E de llenado transmitral y el strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; IC: Intervalo de confianza; IFM: índice de funcionamiento miocárdico calculado a partir del Doppler tisular pulsado obtenido en la porción septal y lateral del anillo mitral del tejido cardíaco. s': Velocidad máxima de la onda sistólica de la porción septal y lateral del anillo mitral y de la porción lateral del anillo tricuspídeo del tejido cardíaco; SGC: Strain global circunferencial; SGL: Strain global longitudinal; SL: Strain longitudinal; SR_{TRIV}: Strain rate diastólico medido a nivel del tiempo de relajación isovolumétrica; SR: Strain rate; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo.

9.2. Anexo II. Hoja de recogida de datos

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Paciente: ___	Tipo de paciente:
Hospital:	1. Afectado
1. H. Virgen de la Arrixaca Murcia	2. Mutado
2. H. General Alicante	3. Control
3. H. General Elche	MSSI Global: ___ puntos
4. H. General de Elda	Actividad enzimática: __%
	Mutación: _____
	Historia familiar Fabry: <i>Si/No</i>
Fecha nacimiento: __/__/____ (dd/mm/aaaa)	
Fecha diagnóstico : ____ (dd/mm/aaaa)	Tratamiento sustitutivo: <i>Si/No</i>
	Tipo de tratamiento : <i>alfa/beta</i>
Sexo: V / M	Fecha inicio de tratamiento: __/__/__
Peso: ___ (Kg)	
Talla: ___ (cm)	Fecha análisis sangre: __/__/____
	Fecha análisis orina: __/__/____

AFECTACIÓN CARDIACA

NYHA: *I II III IV* HTA: *Si/No* MSSI Cardio: ___ puntos

Datos ECG

Ritmo ECG actual: <i>RS FA MP</i>	Intervalo PR: ___ ms
Antecedentes de FA/Flutter: <i>Si/No</i>	Intervalo QRS: ___ ms
Criterios ECG de HVI (Estes-Rohmilt): <i>Si/No</i>	Intervalo QTc: ___ ms
Índice de Sokolow: __	
Alteraciones de la conducción intraventricular:	
<i>BCRI BCRD HBA HBP BCRD+HBA BCRD+HBP No</i>	
Alteraciones de la conducción AV: <i>BAV1º BAV2ºI BAV2ºII BAV3º No</i>	

Datos RM Cardiaca

Grosor parietal máximo: ___ mm

Realce tardío con gadolinio: *Si / No***Dispositivos**Marcapasos: *Si / No*DAI: *Si / No***MSSI Cardiovascular**

- Cambios en el grosor el músculo cardiaco:
 - No 0 puntos
 - Engrosamiento de pared o SIV 1 puntos
 - HVI en ECG 6 puntos
 - Miocardiopatía <15 mm 8 puntos
 - Miocardiopatía severa >15 mm 12 puntos
- Insuficiencia valvular:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos
- Anormalidades en ECG:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos
- Marcapasos:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos
- Hipertensión arterial:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos

TOTAL: ____ / 20 puntos

Datos ecocardiográficos

Hipertrofia VI en ecocordio (13 mm): <i>Si / No</i>	Diámetro AP de AI: ___ mm
Tipo de hipertrofia:	Volumen de AI: ___ ml
1. <i>Concéntrica</i>	Onda E: ___ m/s
2. <i>Asimétrica</i>	Onda A: ___ m/s
3. <i>Apical</i>	TRIV: ___ m/s
DTDVI: ___ mm	TDE: ___ m/s
DTSVI: ___ mm	
SIV: ___ mm	Insuficiencia mitral mod-sev: <i>Si / No</i>
PP: ___ mm	Insuficiencia aórtica mod-sev: <i>Si / No</i>
Grosor máximo: ___ mm	V máxima de IT: ___ m/s
Masa de VI: ___ gr	
VTD: ___ ml	
VTS: ___ ml	
FE biplano: ___ %	
Diámetro VD: ___ mm	

AFECTACIÓN RENAL

Enfermedad renal o proteinuria: <i>Si / No</i>	MSSI Renal: ___ puntos
Microalbuminuria: <i>Si / No</i>	Microalbuminuria: ___ mg/24h
Proteinuria: <i>Si / No</i>	Proteinuria: ___ mg/24h
Trasplante renal: <i>Si / No</i>	TFG (MDRD): ___ ml/min/1.73 m ²
Diálisis: <i>Si / No</i>	Creatinina (sangre): ___ mg/dl

MSSI Renal

○ Evidencia de disfunción renal:			
▪ No	0	puntos	
▪ Proteinuria	1	puntos	
▪ Disfunción tubular o TFG o AclCre disminuido	8	puntos	
▪ Insuficiencia renal terminal (Cre >3.5 mg/dl)	12	puntos	
▪ Diálisis	18	puntos	
TOTAL: ____ / 18 puntos			

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

AIT o ACV previo:	<i>Si / No</i>	MSSI Neuro: ____ puntos
Angioqueratomas:	<i>Si / No</i>	MSSI General: ____ puntos
Acroparestesias:	<i>Si / No</i>	
Hipohidrosis:	<i>Si / No</i>	
Intolerancia al calor:	<i>Si / No</i>	
Linfedema:	<i>Si / No</i>	
Cornea verticilata:	<i>Si / No</i>	
Alts gastrointestinales crónicas:	<i>Si / No</i>	
Hipoacusia y/o tinnitus:	<i>Si / No</i>	
Hipotensión postural:	<i>Si / No</i>	

MSSI Neurológico

- Tinnitus:
 - No 0 puntos
 - Medio 1 puntos
 - Severo 2 puntos
- Vértigo:
 - No 0 puntos
 - Medio 1 puntos
 - Severo 2 puntos
- Acroparestesia:
 - No 0 puntos
 - Ocasional 1 puntos
 - Crónico 2 puntos
- Fiebre por crisis de dolor:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos
- Cerebrovascular:
 - No 0 puntos
 - Lesiones isquémicas en RM/TC 1 puntos
 - AIT o migraña 3 puntos
 - ACV 5 puntos

Psiquiátrico/Psicosocial

- Depresión:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos
- Fatiga:
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos
- Reducción de actividad
 - No 0 puntos
 - Si 1 puntos

TOTAL: ____ / 20 puntos

MSSI General

○	Facies típica:		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Angioqueratoma:		
▪	No	0	puntos
▪	Algunos	1	puntos
▪	Generalizados	2	puntos
○	Edema:		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Músculo esquelético:		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Cornea verticilata		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Diaforesis:		
▪	No	0	puntos
▪	Hipo/Hiperhidrosis	1	puntos
▪	Anhidrosis	2	puntos
○	Dolor abdominal:		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Diarrea/Estreñimiento		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Hemorroides:		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Pulmonar		
▪	No	0	puntos
▪	Si	1	puntos
○	Clasificación NYHA:		
▪	No	0	puntos
▪	Clase I	1	puntos
▪	Clase II	2	puntos
▪	Clase III	3	puntos
▪	Clase IV	4	puntos

TOTAL: ____ / 18 puntos

9.3. Anexo III. Consentimiento informado del estudio



Nombre del Estudio: “**Diagnóstico precoz mediante técnicas de deformación miocárdica en la enfermedad de Anderson-Fabry**”

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
 He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 He recibido suficiente información sobre el estudio.
 He hablado con:

Dr. Gonzalo de la Morena Valenzuela

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
 Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1º Cuando quiera
 2º Sin tener que dar explicaciones.
 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI

NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

9.4. Anexo IV. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: "Diagnóstico precoz mediante técnicas de deformación miocárdica en la enfermedad de Anderson-Fabry"

PROMOTOR: Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Gonzalo de la Morena Valenzuela

CENTRO: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

1. INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El estudio "Diagnóstico precoz mediante técnicas de deformación miocárdica en la enfermedad de Anderson-Fabry" es un estudio promovido por la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El estudio tiene como objetivo el estudio de la función cardíaca en los pacientes afectados con enfermedad de Fabry. Actualmente los criterios para considerar la afectación se basan en la detección mediante ecocardiografía de hipertrofia o aumento de grosores de las paredes del corazón. Actualmente existen nuevas técnicas ecocardiográficas (strain) que permiten estudiar la función cardíaca y diagnosticar de manera más precoz la afectación cardíaca en pacientes con miocardiopatías y otras enfermedades cardíacas. Se trata de un estudio observacional transversal, en el que se realizará una evaluación clínica con un cuestionario, un electrocardiograma y una ecocardiografía transtorácica. El estudio incluye una única visita para la realización de la historia clínica y pruebas, y el seguimiento posterior se realizará conforme lo venía haciendo habitualmente. No incluye la realización de técnicas extraordinarias ni la administración de contrastes o tratamientos. Se incluirán un total de entre 20 y 30 pacientes.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio no le va a reportar ningún tipo de riesgo ni tampoco beneficios de una manera inmediata. El posible beneficio de participar en el estudio parte de la mejor comprensión de esta enfermedad cuando se obtenga toda la información. No se le va a compensar económicamente por la participación del estudio.

5. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Indicar el nombre el médico, dirección profesional y teléfono o correo electrónico de contacto, identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones.

Igualmente, se le informa que se han tomado por el promotor del estudio/ensayo todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

6. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto

8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

9. ESTUDIOS CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD (Cuando proceda)

Le informamos que al tratarse de la participación de su hijo que tiene más de 12 años de edad, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos. Además, de acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal que se van a incluir menores de edad en el mismo.

9.5. Anexo V. Producción científica durante la realización de la tesis

Comunicaciones aceptadas para el congreso EuroEcho-Imaging 2015:

1. Early evaluation of diastolic function in Fabry disease

L. Caballero, V. Climent Payá, M. Martínez Moreno, D. Saura, MJ. Oliva, Gimeno JR, J Sánchez Quiñones, A. García Honrubia, M. Valdés, G. De La Morena.

Purpose: Previous studies have shown the utility of echocardiographic parameters of diastolic function for early diagnosis in carrier patients with Fabry disease (FD) mutations without left ventricle hypertrophy (LVH), although with discrepancies in the results between studies. We aim to test and study all the different echocardiographic parameters already described in the same cohort of FD patients with and without LVH.

Methods: 50 patients with FD were included, 20 with LVH (14 men, 56.6 ± 12.6 years) and 30 without LVH (21 women, 37.9 ± 14.9 years) and 50 controls matched by age and sex. Transmitral flow waves velocities (E and A) and the septal and lateral e' wave velocities with pulsed Tissue Doppler Imaging were obtained and measured in all patients, as well as the strain rate (SR) of the left ventricle in the isovolumic relaxation time (SR TRIV), diastolic SR, the left atrial volume index (LAVi) and left atrium systolic strain.

Results: Patients with FD and LVH had a lower E wave velocity (0.70 ± 0.25 vs. 0.94 ± 0.18 ; $p<0.001$) and an E/A ratio (0.99 ± 0.38 vs. 1.72 ± 0.59 ; $p<0.001$) than those patients without LVH. There were no differences between FD patients without LVH and the group control. FD with LVH presented a lower septal e' (4.3 ± 1.3 vs. 8.5 ± 2.4 ; $p<0.001$), lateral e', SR TRIV (0.3 vs. 0.5 s⁻¹; $p<0.001$) and early diastolic SR (0.75 vs. 1.3 s⁻¹; $p<0.001$) than controls and FD patients without LVH, and an increased E/e' ratio (13.8 vs. 9.0 ; $p<0.001$) and E/SR TRIV ratio (2.6 vs 1.6 ; $p=0.004$). There were no significant differences between FD patients without LVH and matched controls in the septal e' (10.2 ± 2.6 vs. 10.4 ± 2.3 ; $p=0.731$), lateral e' (13.7 ± 4.0 vs. 13.6 ± 3.0 ; $p=0.973$), and E/e' ratio (9.0 vs. 7.9 ; $p=0.06$). Neither there were in the SR TRIV (0.4 vs. 0.4 ; $p=0.543$), early diastolic SR (1.5 vs. 1.5 ; $p=0.543$) and E/SR TRIV ratio (2.2 vs 1.95 ; $p=0.7$). Regarding the LA, FD patients with LVH had a higher LAVi than controls (32.4 vs. 25.0 ml/m²; $p=0.042$) and a lower systolic LA strain (31.9 ± 13.2 vs. 56.1 ± 13.0 ;

$p < 0.001$). There were no significant differences in the systolic LA strain between FD patients without LVH and the group control (52.0 ± 19.7 vs. 61.4 ± 17.6 ; $p = 0.094$).

Conclusions: Diastolic function parameters like mitral e' wave, E/e' ratio, diastolic SR and systolic LA strain are not significantly affected in patients without LVH and they do not permit to diagnose early and subclinical cardiac involvement in FD. These parameters are affected by the development of LVH.

2. Myocardial deformation techniques for the evaluation of the right ventricle in Fabry disease

L. Caballero, V. Climent Payá, M. Martínez Moreno, JR. Gimeno, MJ. Oliva, D. Saura, A. García Honrubia, J Sánchez Quiñones, M. Valdés, G. De La Morena

Purpose: Nowadays there is little evidence regarding the involvement of the right ventricle (RV) in Fabry disease (FD). Myocardial deformation techniques could be useful to study the RV function and detect early and subclinical cardiac involvement before the development of left ventricle hypertrophy (LVH). We aim to evaluate these techniques in FD patients with established LVH and without it.

Methods: 50 patients with FD were included, 20 with LVH (14 men, 56.6 ± 12.6 years) and 30 without LVH (21 women, 37.9 ± 14.9 years) and 50 controls matched by age and sex. e' and s' waves velocities were obtained and measured at the lateral tricuspid annulus of the RV with pulsed Tissue Doppler imaging (TDI) and TEI index was calculated from the pulsed TDI data. TAPSE was also measured in all patients with M-mode at the tricuspid annulus. 2D longitudinal strain of the RV was measured in the 4 chamber view and we analysed the strain of the lateral wall of the RV and the global longitudinal strain of the lateral wall and the septum.

Results: There were no significant differences in the TAPSE (22.0 vs. 23.5 ; $p = 0.585$) or the s' wave of the RV (12.7 ± 2.7 vs. 13.3 ± 1.9 ; $p = 0.418$) between FD patients with LVH and the matched controls and neither there were with those patients without LVH. FD patients with LVH had a lower e' wave (9.3 ± 3.3 vs. 12.5 ± 2.8 ; $p = 0.006$) and a higher TEI index (0.33 vs. 0.20 ; $p = 0.013$) than controls, but there were no differences between those patients without LVH and their matched controls (TEI index 0.22 vs. 0.19 ; $p = 0.767$). FD patients with LVH had a reduced longitudinal 2D strain of the lateral RV wall (22.9 ± 7.6 vs. -29.1 ± 5.9 ; $p = 0.012$) and global RV strain (17.4 ± 8.2 vs. -24.5 ± 4.4 ;

p=0.003) in comparison with the group control and those FD patients without LVH (global RV strain -17.4 ± 8.2 vs. -24.0 ± 5.9 ; p=0.004). However, no significant differences were found in the longitudinal strain between FD patients without LVH and the group control in the analysis of the RV lateral wall (-27.9 ± 5.7 vs. -30.1 ± 5.2 ; p=0.129) and global RV (-24.0 ± 5.9 vs. -25.2 ± 3.0 ; p=0.365).

Conclusions: RV function parameters evaluated by means of TDI and myocardial deformation techniques with longitudinal strain are altered in those patients with established cardiac involvement. Nonetheless, these parameters are not significantly affected in FD patients without LVH and therefore they are not useful for the early diagnosis of subclinical cardiac involvement.