

en-LISOS

Nº 3 / Marzo 2023

COMENTARIOS AL TRATAMIENTO IN ÚTERO PARA ENFERMEDAD DE POMPE
ACTUALIZACIÓN EN LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA
MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS ENFERMEDADES RARAS
EL CORAZÓN EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

La revista en castellano de las enfermedades lisosomales



ÍNDICE

Nota editorial.

Feliciano J. Ramos Fuentes. *Profesor Universidad de Zaragoza. España* _____ *P. 3*

Actualización en leucodistrofia metacromática.

Javier Gervas-Arruga Ph.D. *Director Global de Medical Affairs de Pipeline en Enfermedades Lisosomales. Takeda Development Center Americas Inc, Lexington, MA, US* _____ *P. 4*

Bioética, Inteligencia Artificial y su aplicación en enfermedades raras.

Isabel Espino Gutiérrez, Jean Paul Aulet, Talia Wegman-Ostrosky, José Elías García-Ortiz. *Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS. Guadalajara. México* _____ *P. 12*

Utilidad de los modelos de Inteligencia Artificial en la identificación de pacientes con sospecha de enfermedades de baja frecuencia.

Francesc Cayuela Solano. *BDCARE. Big Data Research. Barcelona. España* _____ *P. 16*

Comentarios al artículo: “Primer tratamiento de reemplazo enzimático in útero para enfermedad de Pompe”.

Paula Rozenfeld. *Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), UNLP, CONICET asociado, CIC PBA. Facultad de Ciencias Exactas. La Plata. Argentina* _____ *P. 19*

Comentarios al artículo: “Grandes modelos lingüísticos generan secuencias de proteínas funcionales en una amplia variedad de familias”.

Pilar Giraldo Castellano. *FEETEG. Zaragoza. España* _____ *P. 20*

Revisión: Medicina de Precisión en las Enfermedades Raras.

José Antonio Sánchez Alcázar. *Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD-CSIC) Universidad Pablo de Olavide. Sevilla. España* _____ *P. 21*

Revisión: Enfermedad de Fabry. El punto de vista del cardiólogo.

David Rodrigo Carbonero. *Universidad del País Vasco. Baracaldo. España* _____ *P. 25*

Revisión: Inteligencia artificial e imagen cardíaca en la enfermedad de Fabry.

David Rodrigo Carbonero. *Universidad del País Vasco. Bilbao. España* _____ *P. 30*

El rincón de los pacientes: La visión del Día Mundial de las Enfermedades Raras desde una Asociación de pacientes.

Teresa Pérez Valero. *Presidenta de ASPHER* _____ *P. 33*

AEEFEG. 25 años de andadura. “EDIFICIO ASOCIACIÓN GAUCHER”. AEEFEG. _____

P. 34

Cuando se publique este nº 3 de la revista *en-LISOS* estaremos celebrando el Día Mundial de las Enfermedades Raras 2023 (28 de febrero). Esta celebración anual nos quiere recordar y concienciar a todos de la situación de millones de personas y familias (30 millones en Europa y alrededor de 3 millones en España) afectadas por una enfermedad rara, definida en nuestro entorno como aquella cuya incidencia es inferior a 1 caso por cada 2.000 personas de la población general.

La gran mayoría de las enfermedades raras conocidas son de origen genético y en muchas de ellas hoy conocemos el gen o genes responsables de su aparición y desarrollo. La identificación de la causa genética de una enfermedad rara nos permite conocer su patrón (o patrones) de herencia y, en consecuencia, poder conocer e informar a la familia del riesgo de recurrencia de la enfermedad en sucesivas generaciones.

Hoy día, la incorporación de las nuevas técnicas de estudio genético (genómico) a la práctica clínica diaria ha incrementado exponencialmente la posibilidad de identificar la causa genética de muchas enfermedades raras, permitiendo realizar un asesoramiento genético adecuado a las familias, tanto postnatal como prenatal y preconcepcional.

Para el médico, en general, enfrentarse a una enfermedad rara, muchas veces sin conocer su nombre ni etiología, supone un reto difícil de gestionar, tanto por la naturaleza de la propia enfermedad (muchas veces grave e incurable) como por la ansiedad e inseguridad que ello produce en el profesional y en la propia familia afectada.

La escasa experiencia en estas enfermedades se refleja en la escasez de referencias bibliográficas y protocolos en los que apoyarse para manejar adecuadamente un paciente con una enfermedad rara.

Todo lo anterior nos lleva a pensar que se necesita un esfuerzo adicional para mejorar el conocimiento de estas entidades poco frecuentes. Los avances constantes en el campo de la Medicina y de las áreas biomédicas (Biomedicina, Biotecnología, etc.) han contribuido, sin duda a desvelar los mecanismos etiopatogénicos de muchas enfermedades raras, lo que se ha ido traduciendo en avances significativos en el manejo terapéutico de los pacientes afectados con el fin último de mejorar su calidad de vida y la de sus familias. Hoy día la llamada "Medicina Personalizada" o "Medicina de Precisión" ya forma parte de la práctica diaria, no sólo en cáncer, sino tanto en enfermedades comunes como en enfermedades raras. Paralelamente, las autoridades sanitarias y la sociedad en general, principalmente a través de las asocia-

ciones de familias afectadas, han jugado un papel importante contribuyendo a una mayor visibilidad y concienciación sobre estos pacientes y sus graves problemas.

La formación de los profesionales médicos en enfermedades raras en nuestro país es sin duda una "asignatura pendiente" que necesita ser abordada a diferentes niveles. En primer lugar a nivel de la formación universitaria, los programas oficiales de la gran mayoría de nuestras Facultades de Medicina no incluyen a las enfermedades raras como tales, sin un abordaje multidisciplinar y socio-sanitario que les confiere ese tratamiento especial que necesitan. En algunas Facultades de Medicina (como la de Zaragoza) el tema de las enfermedades raras se aborda en una Asignatura Optativa durante el Pregrado, que incluyen la presentación de casos reales por parte de la propia familia. En otras Universidades se ofrece un estudio postgrado (Estudio Propio o Máster) relacionado en mayor o menor grado con las enfermedades raras.

Paralelamente, es muy importante la formación de los Médicos de Familia en enfermedades raras y, sobre todo, de los Pediatras que trabajan en los Centros de Salud, que están en primera línea a la hora de sospechar la presencia de una enfermedad rara en un paciente ya que la mayoría de ellas inician su sintomatología clínica en la edad pediátrica. Aunque generalmente no se piensa en ellas inicialmente, es una oportunidad para, con la ayuda de los especialistas hospitalarios, identificar la enfermedad lo más precozmente posible, lo cual implica un ma-

nejo o tratamiento (si lo hubiere) precoz del paciente y el conocimiento del tipo de herencia (principalmente autosómico recesivo en el caso de las enfermedades lisosomales) la posibilidad de realizar un asesoramiento genético y reproductivo preciso a la pareja y a los familiares de riesgo (portadores sanos).

Finalizo este editorial destacando algunos de los artículos que se incluyen en este nº 3. En primer lugar tenemos varios artículos de revisión/actualización, uno sobre Leucodistrofia Metacromática, del *Dr. Javier Gervás Arruga*, (Takeda Development Center Americas Inc., Lexington, USA) otro sobre Inteligencia Artificial y Patología cardíaca en la enfermedad de Fabry, del *Dr. David Rodrigo Carbonero* (Hospital Universitario de Cruces-UPV, Baracaldo), o sobre Medicina de Precisión en las Enfermedades Raras, del *Dr. José A. Sánchez-Alcázar* (Universidad Pablo de Olavide, Sevilla).

También se incluyen algunos artículos de investigación, como el que trata de los modelos de Inteligencia Artificial aplicados a la identificación de pacientes. Por último se incluyen dos aportaciones de dos asociaciones de enfermedades raras y varios comentarios de especialistas internacionales sobre artículos publicados de interés relacionados con enfermedades lisosomales, como, por ejemplo, uno sobre el primer tratamiento de reemplazo enzimático in utero para enfermedad de Pompe, por la *Dra. Paula A. Rozenfeld* (Argentina).



ACTUALIZACIÓN EN LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Javier Gervas-Arruga, PhD

Director Global de Medical Affairs de Pipeline en Enfermedades Lisosomales
Takeda Development Center Americas Inc. Lexington, MA. US

javier.gervas@takeda.com

Resumen

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad rara lisosomal producida por el déficit de la enzima arilsulfatasa A provocando la acumulación de sulfátidos mayoritariamente en células del sistema nervioso, generando neurodegeneración progresiva y por lo tanto deterioro motor y cognitivo con una muerte prematura. La herencia es autosómica recesiva. Se han identificado alrededor de 275 variantes en el gen ARSA, que codifica para la enzima lisosomal, donde tres variantes patogénicas son las más prevalentes. La enfermedad se clasifica en tres subtipos clínicos dependiendo de la edad de inicio: infantil-tardío (<2,5 años) siendo el más prevalente con una supervivencia menor de 5 años, juvenil (2,5-16 años) y adulto (>16 años). El subtipo juvenil se subdivide en el juvenil-precoc (2,5-<6 años) y juvenil-tardío (6-16 años). Las formas precoces tienen una progresión mucho más rápida con un componente de inicio más motor o motor y cognitivo. El diagnóstico precoc de la enfermedad es complejo debido a la dificultad para establecer la sospecha clínica, con una gran tasa de retraso y subdiagnóstico. La confirmación se basa en pruebas bioquímicas y genéticas. Existen varios registros que ayudan a incrementar el conocimiento de la enfermedad. La única forma estandarizada de evaluar la progresión de la enfermedad está basada en escalas visuales. Actualmente solo hay un tratamiento específico aprobado en Europa que se basa en la administración de terapia génica ex vivo basada en el trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque existen varias terapias con diferentes mecanismos de acción en desarrollo. El objetivo de esta revisión es dar una visión general y actualizada sobre una enfermedad tan devastadora como es la leucodistrofia metacromática para aumentar la concienciación.

Palabras Clave: leucodistrofia metacromática, enfermedades lisosomales, arilsulfatasa A, sulfátidos, función motora gruesa, Infantil-tardío

UPDATE ON METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY

Summary.

Metachromatic leukodystrophy is a rare lysosomal disease caused by the deficiency of the enzyme arylsulfatase A causing the accumulation of sulfatides mostly in cells

of the nervous system, generating progressive neurodegeneration and therefore motor and cognitive impairment with premature death. Inheritance is autosomal recessive. About 275 alleles have been identified in the ARSA gene, encoding the lysosomal enzyme, where three pathogenic variants are the most prevalent. The disease is classified into three clinical subtypes depending on the age of onset: late-infantile (< 2.5 years) being the most prevalent with a survival of less than 5 years, juvenile (2.5–16 years) and adult (> 16 years). The juvenile subtype is subdivided into early-juvenile (2.5 to < 6 years) and late-juvenile (6–16 years). Early subtypes have a much faster progression with a more motor or motor and cognitive onset component. Early diagnosis of the disease is complex due to the difficulty in establishing clinical suspicion, with a high rate of diagnosis delay and underdiagnosis. Confirmation is based on biochemical and genetic testing. There are several registries that help to increase knowledge of the disease. The only standardized way to assess disease progression is based on visual scales. There is currently only one specific treatment approved in Europe that is based on the administration of ex vivo gene therapy based on hematopoietic stem cell transplantation, although there are several therapies with different mechanisms of action in development. The aim of this review is to give an overview and update on a disease as devastating as metachromatic leukodystrophy to raise awareness.

Keywords: metachromatic leukodystrophy, lysosomal diseases, arylsulfatase A, sulfatides, gross motor function, infantile-late

Introducción

La leucodistrofia metacromática (LDM; OMIM #250100) es una enfermedad rara lisosomal producida por el déficit de la enzima arilsulfatasa A (ASA; EC 3.1.6.8) o su activador, la saposina B (SapB-d; OMIM #249900). El déficit enzimático provoca la acumulación de sulfátidos mayoritariamente en células del sistema nervioso central y periférico. Estos esfingolípidos forman parte significativa de la composición de la mielina y su acúmulo lisosomal genera la ruptura del proceso normal de la mielinización de los nervios generando neurodegeneración progresiva y por lo tanto deterioro motor y cognitivo con una muerte prematura.

Historia

La LDM fue descrita por primera vez por el neuropatólogo escocés, el Dr. Joseph Godwing Greenfield en el año 1933 [1], en el National Hospital de Queen Square en Londres. La forma infantil de la enfermedad también se conoce por el nombre de enfermedad de Greenfield. No fue hasta el inicio de los años 60 donde aparecieron los primeros reportes de la enfermedad. El origen etimológico de la palabra leucodistrofia y metacromática proviene del griego y significa degeneración de la materia blanca y cambio de color. Esto es debido a que los sulfátidos en las preparaciones histológicas se observan como masas esféricas granulares que cambian de color tras la tinción [2].

Fisiopatología

En los pacientes que desarrollan la LDM se presenta una deficiencia enzimática de la enzima ASA. Esta enzima hidroliza el grupo sulfato específicamente en la degradación de los sulfátidos y liso-sulfátidos (su forma deacetilada). Por lo tanto, la deficiencia o ausencia genera su acúmulo en las células del tejido nervioso (oligodendrocitos, células de Schwann, fagocitos, astrocitos y neuronas) así como otros órganos (riñones, páncreas, hígado, nódulos linfáticos y vesícula biliar) [3]. Los sulfátidos son lípidos esenciales en la composición de la mielina (en torno a un 4-6% de su composición) [4], permitiendo una conducción nerviosa rápida y eficiente. Los sulfátidos junto a la galactosilceramida contribuyen a la estabilidad estructural de la mielina. Por otro lado, el acúmulo lisosomal tiene un impacto en las rutas endosómicas y lisosomales generando daño celular y apoptosis [5, 6]. En la LDM por ello se genera una continua pérdida de la densidad de la mielina en el tiempo, en lugar de pérdidas de mielina focalizadas como en otras enfermedades [7]. Esto desde el punto de vista clínico se traduce en una pérdida progresiva de la función motora, un deterioro de la función cognitiva y por consiguiente una muerte prematura de los pacientes [8, 9].

Genética

La LDM es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo, es decir, los descendientes deben heredar los dos alelos con variantes patogénicas para presentar los signos y síntomas de la enfermedad. Cada progenitor debe de ser al

menos portador de una variante patogénica, presentando un 50% de riesgo en transmitir el alelo y con un 25% de probabilidades de tener descendientes afectados por la enfermedad [9]. El gen que codifica para la enzima ASA (que en su estructura final es un homooctámero formado por un tetrámero de dímeros [10]) es el gen *ARSA*, localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.33). Este es un gen relativamente pequeño de alrededor 3kb con ocho exones que codifica las subunidades de ASA formadas por 509 aminoácidos [11]. Actualmente se han identificado alrededor de 275 tipos de variantes genéticas en los pacientes [12] en los que el 66,5% presentan variantes sin sentido [11]. Las variantes patogénicas en *PSAP*, el gen que codifica la proteína activadora de la ASA, la saposina B; también producen casos de LDM, aunque se han encontrado en un número mucho más reducido [11].

Como en la mayoría de las enfermedades raras, no existe una clara correlación genotipo-fenotipo. Se ha hipotetizado que una actividad residual menor podría estar correlacionada con manifestaciones clínicas precoces, aunque esto no es siempre así [13]. En la LDM podemos clasificar dos tipos de alelos dependiendo de su actividad enzimática. Alelos nulos que codifican una enzima inactiva y los alelos R que codificarían para aquellos que presentan actividad residual [14].

En el gen *ARSA* se han identificado mayoritariamente 3 variantes frecuentes que si se correlacionan con la presentación de diferentes subtipos clínicos dependiendo de la herencia en homo/heterocigosis. La variante c.465+1G>A, se produce en un sitio donador de ajuste alternativo, generando un alelo nulo y por lo tanto encontrada de forma común en el subtipo más agresivo de la enfermedad, el infantil-tardío, y las variantes c.1283C>T y c.542T>G que están relacionadas con una producción de actividad enzimática residual baja, encontradas de forma mayoritaria en los subtipos juvenil y adulto [11].

Aproximadamente entre 0,5% y el 2,2% de la población caucásica presenta una pseudodeficiencia de la actividad de ASA con una actividad residual alrededor del 10%, aunque esos individuos no presentan signos o síntomas de la enfermedad. La causa es la herencia de polimorfismos en el gen *ARSA* causales de una reducción en la actividad enzimática no patológica [15, 16].

Subtipos clínicos

Podemos considerar la LDM como un espectro de manifestaciones clínicas que dependiendo de la edad de inicio tienen una presentación de inicio más o menos grave con una progresión más o menos rápida. La clasificación clásica de la enfermedad se basa en tres subtipos clínicos dependiendo de la edad de inicio.

El subtipo infantil-tardío debuta antes de los 2,5 años tras un periodo de estancamiento en el desarrollo motor en el que el paciente previamente ha ido alcanzando los hitos de desarrollo motor normales.

Alrededor del 75% de los pacientes presenta los primeros síntomas motores antes de los 18 meses de edad [17], mostrando hipotonía muscular, arreflexia, debilidad y espasticidad muscular generando patrones de movimiento anormales y alteraciones de la marcha en un 60% de los pacientes y epilepsia en un 40% [18]. Conforme la enfermedad avanza se produce una regresión del lenguaje y de las habilidades motoras gruesa y fina, así como del desarrollo cognitivo [18]. Los pacientes con el subtipo infantil-tardío presentan una rápida regresión de la función motora. En una media de 18 meses de edad tienen dificultad para andar sin ayuda y perdiendo la habilidad de andar a los 28 meses necesitando ayuda para mantenerse sentados. Alrededor de los 3 años pierden el control de la cabeza. En las fases tardías de este subtipo clínico, la espasticidad se vuelve prominente y la afectación bulbar se manifiesta es una obstrucción de las vías aéreas. Las dificultades al comer requieren de una gastrostomía y la visión y el oído están gravemente comprometidos. Los

pacientes entonces quedan postrados en un estado descerebrado y de inconsciencia general [18]. La mayoría de los niños y niñas mueren dentro de los 5 años desde el inicio de la enfermedad, aunque algunos pueden extender su supervivencia hasta la segunda década de la vida dependiendo de la calidad del cuidado de soporte [18].

El subtipo juvenil inicia entre los 2,5 y los 16 años. Este generalmente tiene un debut mucho más insidioso. Los pacientes presentan déficits cognitivos o de comportamiento, progresando de una forma mucho más lenta que la forma infantil. El tiempo medio desde la aparición de los síntomas iniciales hasta la pérdida funcional está en unos 6 años de edad [9]. La función motora se afecta medianamente con problemas de coordinación y signos neurológicos indicativos de afectación del sistema nervioso periférico. Una vez se desarrollan síntomas clínicos como la espasticidad, la hipertonicidad muscular y la pérdida de la habilidad de andar independientemente se produce una regresión de la función motora tan rápido como en el subtipo clínico infantil-tardío [17]. La edad media de la muerte de estos pacientes está en 17,4 años [19].

Actualmente el subtipo clínico juvenil se subdivide en dos subtipos, el juvenil-precocoz y el tardío. En el caso de los pacientes con un subtipo precocoz se desarrollan antes síntomas motores o motores y cognitivos frente a los subtipos tardíos que se asocian a un inicio puramente más cognitivo [20]. Además de la edad de inicio, el tipo de síntomas pronostica de alguna manera la tasa de progresión; pacientes que muestran un inicio puramente cognitivo presentan una progresión de la enfermedad más lenta independientemente de la edad de inicio [20].

Por último, la clasificación recoge el subtipo adulto caracterizado por un lento declive de las capacidades intelectuales, inestabilidad emocional, comportamiento anormal, déficit de memoria y en algunos pacientes síntomas neurológicos iniciales como debilidad muscular y pérdida de la coordinación progresando a espasticidad e incontinencia

Subtipos de LDM			
	Infantil-tardío	Juvenil • Juvenil-precocoz • Juvenil-tardío	Adulto
Edad de inicio ¹	<2,5 años	2,5–16 años	>~16 años
Proporción de casos ¹⁻³	40–60%	20–40%	15–22%
Signos y síntomas iniciales ²	<ul style="list-style-type: none"> • Movimiento anormal • Alteración de la marcha • Regresión del desarrollo 	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas con las habilidades motoras finas • Problemas de concentración • Problemas de comportamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas psiquiátricos • Comportamiento anormal
Edad media de fallecimiento ⁴	4,2 años	17,4 años	43,1 años
Supervivencia a 5 años ⁴	24,9%	70,3%	88,6%

Figura 1: Clasificación de subtipos de LDM por edad de inicio [11, 15, 18, 19] LDM, leucodistrofia metacromática

[15, 18]. El curso de la enfermedad adulta es variable y se producen ciclos de estabilidad con periodos de progresión intercalados. La duración de la enfermedad puede abarcar desde años a décadas [15, 18] muriendo alrededor de los 40 años [19].

Epidemiología

La LDM es una enfermedad rara o poco común (de baja prevalencia/incidencia) que oscila entre 0,6 a 2,5 por cada 100,000 nacidos vivos, dependiendo de la población de estudio, con varones y mujeres afectados por igual [17, 18, 21-29]. Como hemos comentado anteriormente con respecto a la genética, esta es una enfermedad autosómica recesiva, por lo tanto, en aquellas poblaciones en las que se presenta una alta consanguinidad, por motivos sociales culturales o religiosos, la incidencia de la enfermedad alcanza valores muy elevados dejando de considerarse incluso de baja prevalencia. Este efecto se ha observado dentro de la LDM en comunidades judías habbanitas (1 en 75 nacidos vivos), inuit (1 en 2500 nacidos vivos), la parte oeste de la nación navajo en los Estados Unidos de América (1 de cada 6400 nacidos vivos) o los árabes israelíes (1 de cada 8000 nacidos vivos) [18].

Con respecto a la prevalencia por el subtipo clínico, la infantil-tardía es la más prevalente presentándose en torno al 40-60% de los casos. Los juveniles estarían entorno a un 20-40% de y un 15-22% de adultos [11, 15, 18, 19] (Figura 1).

Diagnóstico

Uno de los principales retos en el diagnóstico precoz de la LDM es el establecimiento de la sospecha clínica. Esta es una enfermedad que al inicio presenta signos y síntomas inespecíficos, que muchas veces dificulta un diagnóstico rápido y certero que pueda ofrecer una intervención terapéutica adecuada y a tiempo.

Actualmente existe un retraso en el diagnóstico muy significativo. Estudios basados en las entrevistas de padres y cuidadores de niños y niñas con LDM muestran un retraso de alrededor de 14 meses en el diagnóstico final desde el inicio de los síntomas [30]. Teniendo en cuenta los datos de historia natural en la que se demuestra que los pacientes de inicio precoz pueden perder toda locomoción en menos de un año desde el inicio de los síntomas poco se puede hacer por ellos [20].

A parte de un retraso en el diagnóstico, existe un diagnóstico erróneo muy elevado. Alrededor del 30% de los pacientes infantiles-tardíos fue diagnosticado previamente de retraso en el desarrollo y un alrededor del 40% de los juveniles de déficit de atención [9]. En el infantil-tardío además del retraso en el desarrollo se han reportado como diagnósticos erróneos la parálisis cerebral, el daño por vacunación o problemas de vista y oído, así como en el juvenil. En el caso de los pacientes adultos se ha reportado el desorden bipolar, la depresión, la adicción a las drogas y el alcohol o tumores cerebrales [31]. Muchos de los padres refieren haber visitado diferentes especialistas antes de recibir el diagnóstico correcto [9]. Esto impacta de forma significativa en la calidad de vida de los padres que sufren la incertidumbre del subdiagnóstico [32].

Uno de los objetivos principales en las enfermedades raras en general, es conseguir

acortar el tiempo de diagnóstico lo máximo posible. Esto se hace mucho más importante en enfermedades que tienen una rapidísima progresión como es el caso de la LDM. Podríamos diferenciar tres fases en la odisea diagnóstica de un paciente. Primero, el intervalo de tiempo donde los padres empiezan a detectar los primeros signos y síntomas de la enfermedad. Alrededor del 75% de los padres reportan dificultades de coordinación, un 28.1% clonus/temblores y dificultades en la comprensión. Como motivo de preocupación un 21.9% nombran el retraso o estancamiento en el desarrollo y en un 34,4% la regresión de habilidades adquiridas. La alteración de la marcha lleva a la mayoría a buscar consejo médico. Este periodo dura desde una semana a seis meses [30].

Seguidamente empieza el intervalo desde la primera consulta, normalmente en la medicina primaria (pediatría o general) hasta que el paciente es referido para el diagnóstico final. Durante este periodo de tiempo el especialista y los padres dudan para poder caracterizar algunos de los signos y síntomas. En esta fase se puede producir un retraso en el diagnóstico debido a la confusión inicial en los signos y síntomas, un parto normal sin complicaciones en el nacimiento, al referir al paciente a otras especialidades donde no se conoce la enfermedad rara o simplemente revisitar al tiempo por pasar desapercibida debido a la sutileza de los síntomas precoces. Por último, el intervalo del especialista donde el paciente es finalmente referido (normalmente neuropediatría) y donde debe surgir la sospecha diagnóstica para finalmente ser confirmado. El tiempo medio del diagnóstico final, dependiendo del subtipo clínico, puede ir desde 2 a 28 meses en el infantil-tardío o 36 meses en el juvenil [30].

Por lo tanto, podríamos decir que existen dos puntos limitantes en el viaje diagnóstico final de la familia. Estos son la generación de la sospecha clínica y el acceso a las técnicas confirmatorias diagnósticas, las cuales muchas veces no están estandarizadas en todos los centros médicos y requieren de una cierta experiencia para su interpretación.

En general el diagnóstico de una leucodistrofia es un reto. Muchas veces esta no es considerada hasta que la imagen por resonancia magnética (IRM) no muestra anomalías y muchas veces permanece subdiagnosticada debido a la sutileza de los cambios y falta de conocimiento de estas enfermedades [33]. Esto está asociado en parte también a las barreras geográficas y la falta de acceso a centros de referencia con un alto conocimiento en las leucodistrofias [34, 35].

El enfoque estandarizado de centrar la sospecha en los síntomas neurológicos tiene el potencial de facilitar la identificación de leucodistrofias por los neuropediatras o los genetistas clínicos. Las características clínicas como síntomas motores o la alteración cognitiva deberían generar una sospecha de leucodistrofia. Una vez los síntomas neurológicos son aparentes, la evolución de la enfermedad en las formas precoces es muy rápida como ya hemos visto. La neuropatía periférica se considera un signo precoz en el subtipo infantil-tardío precediendo en muchos de los casos los síntomas del sistema nervioso central y esta está caracterizada por la debilidad muscular, calambres, déficits sensoriales y arreflexia [36]. En un estudio observacional llevado a cabo en 45 pacientes de LDM se diferencia significativamente

los cambios en la velocidad de conducción nerviosa en el grupo infantil tardío frente los otros subtipos de la enfermedad, en los que no se observa prácticamente daño, aunque otras condiciones pueden reducir la velocidad de la conducción en los niños [37, 38].

El estrabismo también puede ser un síntoma muy precoz de la enfermedad. En un estudio de 204 pacientes, llevado a cabo por el Hospital Universitario Infantil de Tubinga y el Centro Médico Universitario de Ámsterdam, mostró una prevalencia del 27%. El inicio del estrabismo precede los síntomas motores y las anomalías de la sustancia blanca en un 71% y 46% de los casos respectivamente [39].

En las formas juveniles y adulta la LDM se puede manifestar con un amplio abanico de síntomas neurológicos, con signos clínicos como la psicosis, alteración cognitiva y demencia con una aparición tardía de los síntomas motores y/o ausencia de la neuropatía periférica. La leucodistrofia debería ser considerada en adultos jóvenes que muestran paraparesia espástica, demencia precoz y/o historia familiar [4, 40-42].

Una vez establecida la sospecha clínica la IRM juega un papel central en el diagnóstico de una posible leucodistrofia [43]. Normalmente la LDM presenta como signos característicos en la IRM señales en T2 bilaterales en sustancia blanca empezando en el cuerpo calloso expandiéndose en la sustancia blanca periventricular y central con la sustancia blanca subcortical preservada hasta el final del curso de la enfermedad. A menudo están presentes rayas o puntos T2 hipointensos orientados radialmente en las imágenes axiales, conocido como patrón tigre. Eventualmente, también se involucran las fibras de proyección y el cerebelo, y aparecen signos de atrofia [44, 45]. Estos patrones que son típicos, pero no patognómicos, pueden ser observados en otras leucodistrofias [15].

Hay que reseñar que la detección de cambios sutiles en las fases precoces de la enfermedad requiere de una gran habilidad y muchas veces pasan por alto alargando el tiempo del diagnóstico final por lo que no es fácil llegar a un diagnóstico simplemente con el uso de la IRM. Mientras que en los pacientes con formas tardías la IRM muestra anomalías de la sustancia blanca de forma extensiva en el diagnóstico, los pacientes con un inicio precoz pueden mostrar IMRs "prácticamente" normales [46]. Esto es un motivo de retraso en el diagnóstico.

Para tratar de reducir el impacto de la IMR en el retraso diagnóstico se ha publicado recientemente una serie de recomendaciones que son [47]: 1-Los pacientes con LDM de inicio precoz pueden tener resonancias magnéticas levemente afectadas normales o no características cuando ya tienen síntomas. 2-La señal T2 elevada en el cuerpo calloso, centro semioval o sustancia blanca parieto-occipital podría ser un primer signo de LDM. En particular, en pacientes mayores de 2 años, esto debe considerarse anormal y precede al inicio de los síntomas. 3-Los síntomas del sistema nervioso central pueden preceder a las anomalías de la resonancia magnética en niños con LDM infantil-tardía. Es útil prestar atención adicional a la presencia de síntomas del sistema nervioso central (signos de compromiso de la neurona motora superior, signos de Babinski, tono muscular elevado y reflejos tendino-

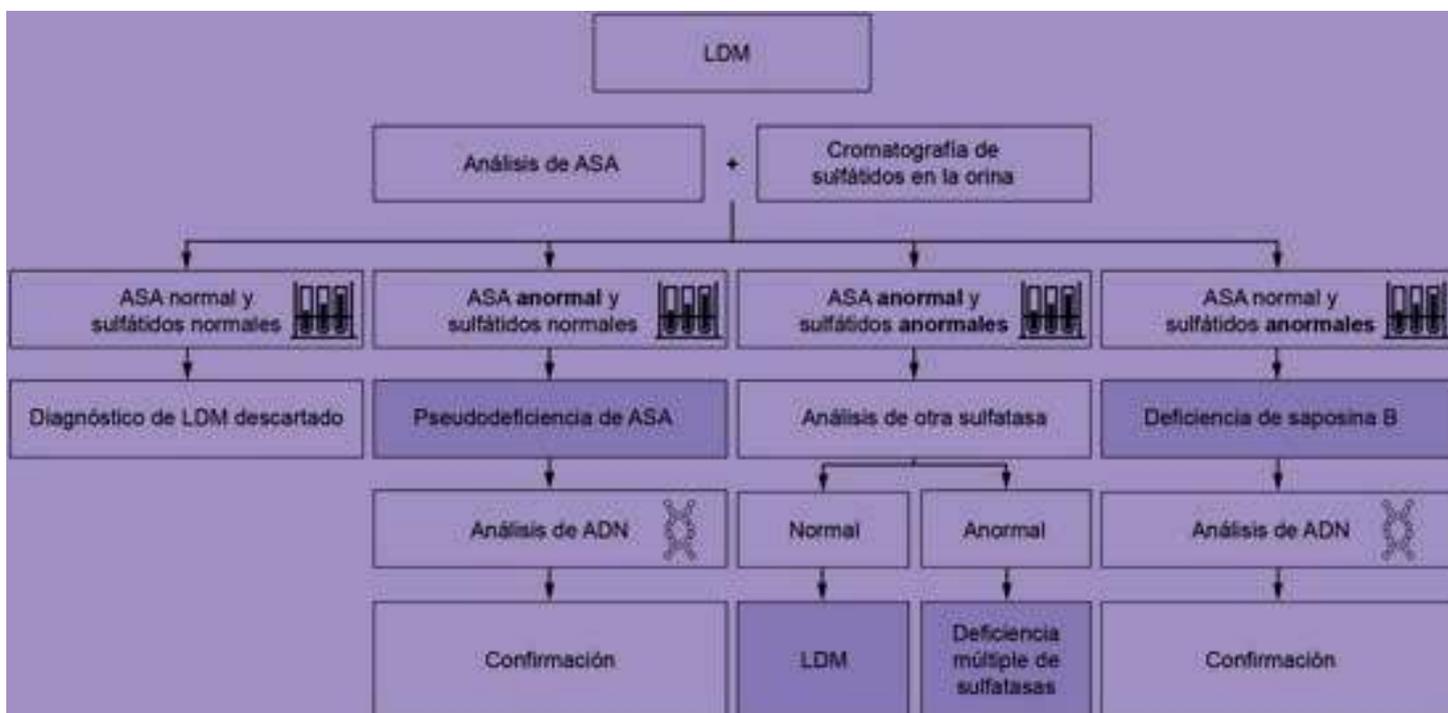


Figura 2: Algoritmo de confirmación del diagnóstico. Adaptada de Artigalás et al. [51] ARSA, enzima arilsulfatasa A; LDM, leucodistrofia metacromática

Los aumentados) durante el examen físico. Esto ayudará a evitar un diagnóstico erróneo como una polineuropatía desmielinizante periférica aislada y 4-En pacientes adultos con LDM, las hiperintensidades T2 densas y los signos de atrofia no se acompañan necesariamente de un patrón tigroide.

Si tras el estudio de la sintomatología clínica y la IRM se establece una sospecha de LDM, esta se debe confirmar mediante el uso de técnicas bioquímicas y genéticas. Para ello se debe de realizar la medición de sulfátidos en la orina de 24 horas. Una medición anormal es indicativa de varias situaciones y por ello se debe complementar con la medición de la actividad enzimática, donde una actividad menor al 10% del rango control se consideraría anormal [15, 48, 49].

El último paso sería confirmar el genotipo mediante la secuenciación genética. Existen varios abordajes posibles. El más comúnmente utilizado sería la secuenciación simple del gen ARSA pero también se pueden utilizar diferentes paneles de enfermedades que incluyen el cribado del gen ARSA así como la secuenciación del exoma o genoma completo, teniendo en cuenta sus limitaciones [18]. Las variantes patogénicas más comunes se encuentran por debajo del 50% en los pacientes así que la secuenciación de la zona codificante al completo es necesaria [8]. En la figura 2 podemos ver el algoritmo diagnóstico de la LDM [50].

Acortar el tiempo diagnóstico en esta enfermedad es un reto y la combinación de la IMR junto a la secuenciación del exoma o genoma completo, así como el uso de paneles genéticos de leucodistrofias o enfermedades neurodegenerativas podría suponer un avance en el tiempo de confirmación final [43].

Aunque como veremos posteriormente las estrategias terapéuticas específicas aún son limitadas, los resultados del estándar de tratamiento son mejores cuando la enfermedad es diagnosticada al inicio [4, 33] ofreciendo la posibilidad de realizar un manejo del paciente mejor y ofreciendo la posibilidad de dar asesoramiento genético a la familia.

La LDM actualmente aún no se incluye dentro de los paneles de cribado neonatal y la única forma de poder identificar a un paciente antes de que empiece a mostrar los signos y síntomas de la enfermedad es mediante el cribado genético de hermanos de pacientes previamente diagnosticados. Del total de pacientes diagnosticados, tan solo alrededor del 5% han sido diagnosticados de forma presintomática [11].

A día de hoy en un estudio de más de 27.000 neonatos en los Estados Unidos se ha demostrado que la técnica para incluir la enfermedad en un panel de cribado neonatal mediante el uso de gota de sangre seca es factible [52]. Basándose en esta técnica previamente descrita ya hay establecidos varios pilotos en países europeos, como en Alemania, o Estados Unidos [53]. La inclusión de la LDM en los paneles de cribado neonatal tiene un alto reconocimiento entre los padres de pacientes (95%) que creen que tiene un valor importantísimo en el diagnóstico precoz [54].

Existen otras aproximaciones a nivel europeo, para ayudar a acelerar el diagnóstico de las enfermedades raras, que podrían ser interesantes en el campo de la LDM como es el proyecto SCREEN4CARE. Este está basado en dos pilares fundamentales: el cribado genético neonatal y la inclusión de innovativas soluciones digitales que servirían como plataforma para aumentar el conocimiento de las enfermedades raras así como la interacción de profesionales y pacientes, fomentando la reducción del tiempo de diagnóstico [55].

Registros de enfermedad

El rol de los registros es por tanto fundamental en las enfermedades raras para incrementar el conocimiento de las fases iniciales de la historia natural de la enfermedad y así como dar soporte en el desarrollo de fármacos específicos o ayudar a generar evidencia de mundo real. Existen múltiples registros de la enfermedad en diferentes países que pueden ofrecer información.

La Iniciativa Global sobre Leucodistrofias (GLIA), US, ha establecido un registro nacional que incluye pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières, adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía, enfermedad de Alexander, leucodistrofia metacromática y enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher [56].

La MLD Support Association UK está trabajando actualmente en un registro de todos los casos conocidos de LDM en el Reino Unido. La información del paciente en este registro se utilizará para crear una historia natural de los tipos de MLD para la investigación y los ensayos clínicos experimentales para comprender mejor y desarrollar nuevos tratamientos. Los investigadores podrán acceder al registro MLD para ubicar a las personas que pueden ser elegibles para participar en estudios particulares, como estudios para probar nuevos tratamientos [57].

LEUKOFRANCE es el Centro de referencia en leucodistrofias y leucoencefalopatías en Francia que atiende las enfermedades genéticas que afectan a la sustancia blanca del sistema nervioso central. Reúne tres sitios que trabajan en sinergia desde hace muchos años en el campo de la atención al paciente, pero también en la investigación clínica y básica: el hospital Bicêtre, el hospital Robert-Debré y el CHU Montpellier [58]. LEUKONET es una asociación nacional alemana de grupos de trabajo clínicos y teóricos. La red reúne a todos los centros clínicos alemanes con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucodistrofia, así como una serie de proyectos científicos básicos que se ocupan de las causas moleculares, la patogénia y el desarrollo de terapias de las leucodistrofias [59].

La iniciativa MLD (MLDi) es un registro internacional de MLD y una colaboración de múltiples partes interesadas. El MLDi fue iniciado en 2020 por investigadores de Amsterdam UMC. Actualmente, participan expertos de 15 centros de referencia. El MLDi colabora estrechamente con asociaciones de pacientes, autoridades reguladoras y desarrolladores de fármacos [60].

Otras fuentes potencialmente utilizables para aumentar el conocimiento de la enfermedad y del viaje diagnóstico son las bases de datos de registros clínicos electrónicos. El uso creciente de registros médicos electrónicos está promoviendo la aplicación de la minería de datos en el cuidado de la salud. Un uso prometedor del "big data" en este campo es desarrollar modelos para apoyar el diagnóstico precoz y establecer la historia natural [61].

Manejo de la enfermedad

El deterioro de la función motora es una característica clave de los subtipos infantil-tardío y juvenil que necesita ser evaluada de una manera estandarizada para realizar un seguimiento de la evolución de la enfermedad, así como de la respuesta al tratamiento [62]. Existen varios métodos basados en el uso de escalas visuales para evaluar la gravedad de la progresión motora y la mayoría fueron diseñados para evaluar la función motora gruesa en niños y niñas con parálisis cerebral [63] como la escala GMFM-88 que es una evaluación clínica de la función motora a través de cinco dimensiones, 1) acostado y rodando, 2) sentado, 3) arrodillado y gateando, 4) de pie y 5) caminando, corriendo y saltando, y la puntuación se basa en el porcentaje de tareas realizadas dentro de cada una de las dimensiones y se calcula una puntuación total promediando cada una de las puntuaciones de las dimensiones [64].

El instrumento GMFC-MLD fue desarrollado específicamente para pacientes con LMD. Es una herramienta establecida y confiable para la evaluación estandarizada de la función motora gruesa en LMD que puede usarse para clasificar las etapas de progresión de la enfermedad. El GMFC-MLD cubre etapas motoras clínicamente relevantes que ocurren en pacientes con LDM y consta de 7 niveles basados principalmente en la locomoción [62].

A parte de la evaluación basal de la función motora tras el diagnóstico es importante la evaluación de la función cognitiva y el lenguaje o el comportamiento a través de escalas como: la escala Mullen de aprendizaje precoz [65, 66], la escala Bayley, desarrollo de bebés [65, 67, 68], escala de comportamiento adaptativo de Vineland [65, 69] o la escala de clasificación de función del lenguaje expresivo validada para la LDM ELFC-MLD [70].

Actualmente aún no se conocen buenos biomarcadores que permitan un seguimiento más preciso de la evolución de la enfermedad o que tengan un valor predictivo de daño precoz en correlación con los síntomas clínicos que se puedan usar, por ejemplo, para el seguimiento de pacientes presintomáticos. Esto tendría un gran valor por ejemplo en el cribado neonatal donde no hay aún una correlación genotipo-fenotipo cien por cien establecida que permitiera predecir el subtipo clínico y su evolución, permitiendo un ajuste mucho más preciso de la ventana de inicio de tratamiento.

Aunque la actividad enzimática, como en el resto de las enfermedades lisosomales, es un buen marcador diagnóstico, en la LDM además, se ha observado que guarda una cierta correlación con los subtipos clínicos de daño precoces (o aquellos que tienen un inicio predominantemente motor). En un estudio llevado a cabo desde el año 2006 por la red alemana Leukonet, se muestran

diferencias significativas en los valores de actividad enzimática entre la forma juvenil-tardía frente a la juvenil-precoz (que no muestra diferencias con la infantil-tardía) [20]. Por lo tanto, parece tener un cierto peso la actividad enzimática con respecto al desarrollo de subtipos clínicos precoces y más agresivos frente a aquellos tardíos con un componente más cognitivo y de desarrollo más lento. Esto parece ir un poco en la línea del acúmulo de sustrato siendo un claro biomarcador de diagnóstico que, como en el resto de las enfermedades lisosomales, está relacionado con la carga de enfermedad, pero no con los síntomas o signos específicos, no habiéndose demostrado un factor pronóstico clínico. En la LDM se ha visto una correlación entre la concentración de sulfátidos y el valor de la función motora basal medida mediante la escala GMFM-88 [71].

Como hemos nombrado anteriormente las técnicas de neuroimagen juegan un papel central en la confirmación de la sospecha clínica por leucodistrofia. La IRM muestra cambios en la sustancia blanca en los pacientes de LDM que, aunque los patrones que presentan no son patognomónicos, sí que pueden ayudar a sospechar en el diagnóstico diferencial que tipo de leucodistrofia podría ser. A parte del valor diagnóstico de las técnicas de neuroimagen, estas se están evaluando como posibles técnicas que ayuden a valorar el riesgo o la evolución clínica.

La IRM ayuda a cuantificar el grado de lesiones en el cerebro utilizando la escala MRI severity score publicada en el año 2009 [49]. Los patrones de gravedad de la IRM espaciotemporal difieren entre las formas infantiles y juveniles. Mayores puntuaciones en la escala de la IRM son evidentes en la forma juvenil al inicio de los síntomas e incluso en pacientes presintomáticos. La tasa de progresión del marcador de IRM es claramente mayor en las formas infantiles y más uniforme que en las juveniles. Los cambios de la IRM correlacionan significativamente con el deterioro motor siendo menos remarkable para las formas juveniles [48]. En otro estudio reciente se ha observado como la historia natural del daño cerebral cuantificado por IRM varía en relación al subtipo clínico, siendo los subtipos adulto y juvenil-tardío significativamente menos graves que el infantil tardío. No se observan diferencias entre el infantil tardío y el juvenil-precoz [37].

La resonancia magnética se ha utilizado también para evaluar la carga de desmielinización en diferentes regiones del cerebro y su correlación con la regresión motora y cognitiva en una población de LDM juvenil. Se observó que la carga de desmielinización al inicio de la enfermedad se asociaba significativamente con la gravedad de la progresión. Especialmente la progresión de la desmielinización dentro del área motora fue asociada con una progresión grave de la enfermedad [72, 73].

La espectroscopia por resonancia magnética es otra técnica no invasiva enfocada al análisis bioquímico de los tejidos que puede ser utilizada en la LDM. Esta nos da información metabólica complementaria a las técnicas de imagen anatómicas obtenidas en la resonancia convencional. En la LDM se ha realizado algún estudio con el objetivo de evaluar su potencial uso como biomarcador predictivo del curso clínico de la enfermedad. Se han cuantificado varios metabolitos como son el N-acetilaspártato (NAA),

creatina y fosfocreatina, glutamato, mio-inositol y lactato, entre otros, a nivel basal en la sustancia blanca de un grupo de pacientes estratificados por el pronóstico de la enfermedad. Se observaron diferencias significativas entre todos los grupos para todos los metabolitos en la sustancia blanca. En comparación a un grupo control los pacientes mostraron niveles más bajos de NAA y glutamato, así como un incremento en el mio-inositol y el lactato, más pronunciado en aquellos pacientes con mal pronóstico. Los niveles de creatina distinguieron un mal pronóstico frente a aquellos con pronóstico moderado y bueno. La suma de glutamato y glutamina en los grupos bueno y moderado frente a mal pronóstico y el NAA, distinguió todos los grupos [74]. El NAA es un potencial marcador sensible de la LDM y se ha correlacionado previamente con la afectación de la función motora así como del deterioro cognitivo en los pacientes [75, 76].

Existen otras proteínas que se han correlacionado con daño neurológico en otras enfermedades que podrían ser potenciales biomarcadores para la LDM como el neurofilamento de cadena ligera (NfL) y la proteína ácida glial fibrilar (GFAP). En un estudio retrospectivo de 40 pacientes se analizaron estas proteínas en muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre y se buscó la asociación frente al subtipo clínico y la velocidad de progresión de la enfermedad basada en la función motora y las resonancias magnéticas de los pacientes. Los niveles de NfL en sangre estaban significativamente más elevados en pacientes sintomáticos y presintomáticos comparados con los controles y dentro de los pacientes en los subtipos precoces (infantil-tardío y juvenil-precoz). Niveles más altos en sangre al diagnóstico fueron asociados con una rápida progresión en infantil-tardío y juvenil-precoz. Estos niveles de NfL estaban asociados también significativamente al deterioro medido por IRM [77]. Con respecto al GFAP solo se vio incrementado en los pacientes sintomáticos con respecto a los controles. Niveles elevados significativamente de GFAP al diagnóstico también se asociaron con una rápida progresión de la enfermedad en los pacientes infantil-tardío y juvenil-precoz [77].

Una potente herramienta para caracterizar bioquímicamente los diferentes subtipos de enfermedad y poder encontrar nuevos biomarcadores que correlacionen con la progresión, es la metabolómica mediante la espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN). En un análisis metabolómico en orina de 56 pacientes de LDM se observó que las formas precoces mostraban diferencias en el metaboloma, sugiriendo un cambio metabólico hacia la cetogénesis, en comparación con la LDM de inicio tardío y los controles [78]. Uno de los metabolitos elevados en la orina fue el NAA, esto coincidiría con las mediciones realizadas en los estudios de espectroscopia por RMN en las diferentes regiones del cerebro.

A día de hoy, la inteligencia artificial nos abre un abanico de posibilidades en la investigación en enfermedades raras. Una de las principales barreras actuales en el estudio de estas enfermedades, es el bajo número de pacientes y una alta heterogeneidad que dificulta el llegar a resultados conclusivos. Mediante la inteligencia artificial se pueden generar modelos matemáticos que emulen cohortes de pacientes de una enfermedad rara concreta y poder realizar comparaciones que en el mundo real serían muy difí-

ciles de hacer o llevarían mucho tiempo. Una de las principales limitaciones de estas técnicas es el conocimiento de la fisiopatología que es fundamental para el desarrollo de los modelos in silico. En la LDM una de las necesidades no cubiertas es el conocimiento de biomarcadores que nos permitan monitorizar la enfermedad y los potenciales tratamientos específicos en desarrollo, en los estadios precoces de daño tisular, donde los signos y síntomas clínicos aún no se han manifestado (pacientes presintomáticos), realizando por lo tanto un seguimiento precoz. Para poder generar hipótesis sobre potenciales biomarcadores que se verían alterados en las fases precoces de daño tisular y que puedan tener un valor pronóstico en las manifestaciones clínicas, hemos diseñado tres modelos matemáticos basado en inteligencia artificial y biología de sistemas, que representan diferentes estados moleculares de la LDM, pseudovalidado en un conjunto de datos de expresión génica in vitro a partir de linfocitos T de pacientes. El modelo ha sugerido un panel de 16 proteínas entre las que el modelo sugiere la combinación de dos marcadores capaces de diferenciar entre los subtipos infantil-tardío y juvenil, así como otra proteína potencialmente utilizable como biomarcador específico de la enfermedad. Estudios posteriores de validación en cohortes de muestras de pacientes bien caracterizadas clínicamente deberían ser realizados para confirmar los resultados [79].

Los algoritmos de inteligencia artificial y aprendizaje automático junto a la visión computacional es un campo que puede ayudar mucho también en el seguimiento de las enfermedades neurodegenerativas en las que el seguimiento de las alteraciones de la función motora se basa en escalas visuales. Estas escalas parten de varias limitaciones en el uso de la práctica clínica habitual. Requieren de una inversión en tiempo de aprendizaje y experiencia. Son métodos semicualitativos expuestos a la variabilidad del observador (unido al bajo número de pacientes en una enfermedad rara, así como su heterogeneidad) [80].

El uso de videos grabados por los padres de los pacientes, analizados por el algoritmo con visión computacional podría ofrecer una medida automatizada, homogénea, con una variabilidad menor y más precisa. La generación de datos se podría producir desde el entorno del paciente reduciendo el número de visitas y por lo tanto el impacto económico en la familia y en los sistemas de salud. Actualmente ya existe alguna aplicación en desarrollo que utiliza esta tecnología para capturar la progresión de los pacientes con hipofosfatasa y ataxia a través de videos [80].

El panorama terapéutico

La aproximación terapéutica hasta la fecha en ausencia de tratamiento específicos se ha basado en el tratamiento de las comorbilidades generadas por la enfermedad. Las complicaciones de la enfermedad pueden llevar a una progresiva invalidez que requiere asistencia para la movilidad y las actividades diarias, así como cirugía. El cuidado sintomático estándar puede tener un profundo efecto en la calidad y la duración de la vida del paciente [19]. El abordaje multidisciplinar de la enfermedad ofrece una potencial mejoría en el cuidado del paciente y facilita el viaje terapéutico de la familia también.

Una de las mayores dificultades en el tratamiento específico de las enfermedades lisosomales con componente neurológico es la poca permeabilidad de la barrera hematoencefálica que no permite el paso de moléculas de alto tamaño molecular y por lo tanto el paso de enzimas administradas por vía intravenosa. Por lo tanto, es necesario buscar alternativas terapéuticas con un mecanismo de acción que permita la administración a través de la barrera hematoencefálica, llegando al interior del lisosoma de las células del sistema nervioso central, evitando las consecuencias del acúmulo de los sulfátidos así como en otros tejidos orgánicos (incluyendo el sistema nervioso periférico).

Otro reto para el desarrollo de tratamientos específicos se basa en que el diagnóstico precoz en la LDM es crucial para incrementar la ventana en la que los tratamientos deberían de ser más eficaces evitando el daño en el tejido de forma irreversible y por lo tanto evitando comorbilidades asociadas a la enfermedad que van a impactar en la calidad de vida del paciente.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se ha llevado a cabo en pacientes con LDM, donde existen guías para determinar los candidatos de los subtipos juveniles y adultos, aunque el beneficio clínico no es claro para los pacientes del subtipo infantil tardío o aquellos pacientes que ya presentan un estado más avanzado de la enfermedad, tendiendo que facilitar tratamiento de soporte para el manejo de las comorbilidades generadas por la progresión de la enfermedad [18, 81, 82].

Una de las estrategias terapéuticas para poder administrar la enzima al sistema nervioso es la terapia génica. Dependiendo del tipo de vector, la terapia génica puede ser in vivo, donde los vectores virales se administran vía intra-parénquima o por vía sistémica, transformando las células del tejido diana o ex vivo, donde las células madre son aisladas del paciente e infectadas con el vector vírico in vitro para integrar las copias del gen correcto. Estas células son reintroducidas en el paciente para restaurar la actividad de ASA.

Actualmente Atidarsagene autotemcel (Libmeldy™, Orchard Therapeutics) es el único tratamiento específico aprobado en Europa desde diciembre del 2020. El mecanismo de acción se basa en la terapia génica de trasplante hematopoyético de células madre ex vivo. Este tratamiento está indicado en niños con las formas infantil tardía y juvenil-precoz sin manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como niños con la forma juvenil-precoz con manifestaciones clínicas precoces que aún conservan la habilidad de andar independientemente y antes del inicio del deterioro cognitivo [83].

Existen varios tratamientos en desarrollo preclínico basados en la terapia génica in vivo mediante el uso de adenovirus. El compuesto PBML04 (Pasage Bio) utilizará la administración intra-cisterna magna del vector AAVhu68 [84]; el compuesto An-c80L65-ARSA (Affinia Therapeutics) que ha demostrado una mejor penetración en el cerebro de primates no humanos [85] y está siendo diseñado para una única administración vía punción lumbar [86]; y el compuesto HMI-202 (Homology Medicines) que trata de corregir el defecto metabólico mediante una única administración del vector AAVH-

SC15-human-ARSA [87].

Otros desarrollos preclínicos abordan diferentes mecanismos de acción para tratar de corregir la enfermedad. El compuesto S202 (Biomarin) se basa en la ya conocida terapia de reducción de sustrato (TRS), con otros compuestos basados en la TRS ya comercializados para otras enfermedades lisosomales como Gaucher, CLN2, MPSI o MPSIV. EL mecanismo de acción se basa en el diseño de moléculas químicas que son capaces de inhibir la enzima ceramida galactosiltransferasa y por lo tanto reducen la síntesis del sustrato enzimático (en este caso los sulfátidos y la psicovina) contribuyendo a un menor acúmulo del sustrato. Estas suelen ser moléculas de bajo peso molecular lo que les permite atravesar la barrera hematoencefálica. El compuesto S202 reduce selectivamente la síntesis de las formas no hidroxiladas de la galactosilceramida y los sulfátidos, siendo fuentes primarias de la psicovina y el lisosulfatido, potencialmente para tratar LDM y la enfermedad de Krabbe. A pesar del beneficio observado en modelo murino, el tratamiento a largo plazo con dosis altas podría tener un impacto negativo en el sistema nervioso. Los autores hipotetizan que la inhibición de la enzima ceramida galactosiltransferasa puede alterar también los niveles de ceramida lo que podría impactar de forma negativa a los animales tratados. Se deben realizar más estudios para asegurar su uso potencial en humanos [88]. Otro compuesto con un novedoso mecanismo de acción es el AGT-183 (Armagen). Este compuesto se basa en la administración de una proteína de fusión, también comúnmente llamada caballo troyano. Mediante ingeniería genética se pueden diseñar constructos que fusionan una enzima a un anticuerpo monoclonal dirigido a un receptor que se exprese en la barrera hematoencefálica (por ejemplo, el receptor de la insulina humana, la transferina, receptor de proteína 1 relacionado con el receptor de lipoproteínas de baja densidad) activando la transcitosis a través de la barrera hematoencefálica para alcanzar a la célula diana en el tejido. El constructo ASA-receptor de la insulina demostró en modelo animal su distribución en el sistema nervioso central [89].

Otro mecanismo de acción para hacer llegar la enzima al sistema nervioso central se basa en el uso de dispositivos que acceden el espacio intratecal o cerebroventricular, permitiendo la inyección repetida de la terapia de remplazo enzimático. El compuesto SHP-611 (Takeda) se encuentra actualmente en desarrollo clínico en una fase 2b y su mecanismo de acción se centra en la administración semanal de 150 mg de ASA recombinante humana intratecalmente, mediante el uso de un dispositivo de administración intratecal [90].

Por lo tanto, podemos ver que hay una gran variedad de compuestos que están bajo desarrollo. Este hecho sumado a la terapia génica ex vivo ya aprobada en Europa, el trasplante y el estándar de tratamiento para las comorbilidades, hacen pensar que el panorama terapéutico futuro en la LDM para las formas precoces es esperanzador.

Conclusiones

Como hemos visto, la leucodistrofia metacromática es una leucodistrofia secundaria a un déficit enzimático lisosomal, que genera una serie de alteraciones metabólicas

as debido al acúmulo de los sulfátidos, afectando el proceso de mielinización y en consecuencia los pacientes pierden progresivamente el impulso nervioso en el sistema nervioso central y periférico, afectando de forma progresiva la función motora y cognitiva. Aunque la clasificación de los subtipos clínicos se basa en la edad de inicio, podemos considerar la enfermedad como un espectro de manifestaciones clínicas neurológicas donde se pueden diferenciar un grupo de inicio precoz con una progresión más rápida y grave, de inicio mayormente motor frente a un grupo tardío con una progresión más lenta y de inicio cognitivo. Desde el inicio de los síntomas motores hasta la pérdida de toda locomoción pueden pasar tan solo una media de 12 meses o menos en las formas graves, entrando en un estado de parálisis con una tasa de supervivencia muy baja, que dependerá en mayor o menor medida del estándar de tratamiento. Así como la calidad de vida de los pacientes está muy reducida, es importante tener en cuenta que la calidad de vida y la carga económica de la familia está muy comprometida. El apoyo debe ser por tanto visto desde un punto de vista integral. El viaje diagnóstico es complicado para los pacientes y la familia. Varios aspectos interfieren en el camino, como son el bajo conocimiento de la enfermedad, una constelación de signos y síntomas precoces no específicos, errores en el patrón de referencia médica, cambios sutiles no percibidos mediante las técnicas de neuroimagen y las barreras en el acceso de las técnicas de confirmación diagnóstica. El incremento de concienciación de la enfermedad, así como la generación de datos clínicos sobre la historia natural precoz y el acceso rápido a las técnicas de confirmación que nos proporcionen un resultado en un corto periodo de tiempo, son cruciales para acortar el viaje diagnóstico en ausencia del cribado neonatal. Los biomarcadores de detección de daño precoz o de carácter pronóstico que correlacionen con los síntomas clínicos son una necesidad médica no cubierta siendo las escalas motoras o cognitivas la única manera de cuantificar la progresión de la enfermedad. La inteligencia artificial mediante el aprendizaje automático y la visión computacional pueden ser herramientas que nos ayuden a progresar en el conocimiento de la LMD, así como la generación de criterios de valoración clínicos digitales mucho más homogéneos. Aunque las alternativas terapéuticas para las formas adultas por desgracia aún son muy limitadas, el panorama terapéutico para las formas precoces es muy esperanzador y necesario para poder vencer a esta enfermedad tan devastadora.

Agradecimientos

Jörn-Magnus Schenk y Yang Li por su revisión crítica y apoyo.

Conflictos de interés: Empleado a tiempo completo en Takeda Development Center Americas Inc.

Referencias

- Greenfield J.G., A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia. *Proc R Soc Med* 1933;26:690-697.
- Ferreira C.R., Gahl W.A., Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2017;2:1-71.
- Takahashi T., Suzuki T., Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues. *J Lipid Res* 2012;53:1437-1450.
- Patil S.A., Maegawa G.H., Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:729-745.
- Belletato C.M., Scarpa M., Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2010;33:347-362.
- Platt F.M., Boland B., van der Spoel A.C., The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol* 2012;199:723-734.
- Bergner C.G., van der Meer F., Winkler A., Wrzos C., Turkmen M., Valizada E., et al., Microglia damage precedes major myelin breakdown in X-linked adrenoleukodystrophy and metachromatic leukodystrophy. *Glia* 2019;67:1196-1209.
- Biffi A., Lucchini G., Rovelli A., Sessa M., Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. *Bone Marrow Transplant* 2008;42 Suppl 2:S2-6.
- Harrington M., Whalley D., Twiss J., Rushton R., Martin S., Huynh L., et al., Insights into the natural history of metachromatic leukodystrophy from interviews with caregivers. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:89.
- Lukatela G., Krauss N., Theis K., Selmer T., Gieselmann V., von Figura K., et al., Crystal structure of human arylsulfatase A: the aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis. *Biochemistry* 1998;37:3654-3664.
- Cesani M., Lorioli L., Grossi S., Amico G., Fumagalli F., Spiga I., et al., Mutation update of ARSA and PSAP genes causing metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 2016;37:16-27.
- LOVD. The ARSA gene homepage. [cited 2021 December] Available from: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ARSA>.
- Laugwitz L., Santhanakumaran V., Spieker M., Boehringer J., Bender B., Gieselmann V., et al., Extremely low arylsulfatase A enzyme activity does not necessarily cause symptoms: A long-term follow-up and review of the literature. *JIMD Rep* 2022;63:292-302.
- Shaimardanova A.A., Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., Mullagulova A.I., Kitaeva K.V., Allegrucci C., et al., Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:576221.
- Gieselmann V., Krageloh-Mann I., Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics* 2010;41:1-6.
- Gieselmann V., Polten A., Kreysing J., von Figura K., Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of a polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:9436-9440.
- Kehrer C., Blumenstock G., Gieselmann V., Krageloh-Mann I., German L., The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:850-855.
- Gomez-Ospina N., Arylsulfatase A Deficiency, in *GeneReviews* [Internet], Adam M.P., et al., Editors. 2006 May 30 [updated 2020 Apr 30], University of Washington, 1993-2020: Seattle.
- Mahmood A., Berry J., Wenger D.A., Escolar M., Sobeih M., Raymond G., et al., Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol* 2010;25:572-580.

- Kehrer C., Elgun S., Raabe C., Bohringer J., Beck-Wodl S., Bevtot A., et al., Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology* 2021;96:e255-e266.
- Heim P., Claussen M., Hoffmann B., Conzelmann E., Gartner J., Harzer K., et al., Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet* 1997;71:475-478.
- Poupetova H., Ledvinova J., Berna L., Dvorakova L., Kozich V., Elleder M., The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis* 2010;33:387-396.
- Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F., Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-254.
- Ozkara H.A., Topcu M., Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004;26:363-366.
- Hult M., Darin N., Döbeln von U., Månsson J.E., Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *J Inher Metab Dis* 2014;37:Abstract P-404.
- Pinto R., Caseiro C., Lemos M., Lopes L., Fontes A., Ribeiro H., et al., Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
- Gustavson K.H., Hagberg B., The incidence and genetics of metachromatic leukodystrophy in northern Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1971;60:585-590.
- Zlotogora J., Bach G., Barak Y., Elian E., Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes. *Am J Hum Genet* 1980;32:663-669.
- Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de Jong J.G., van Weely S., et al., The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-156.
- Eichler F., Sevin C., Barth M., Pang F., Howie K., Walz M., et al., Understanding caregiver descriptions of initial signs and symptoms to improve diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:370.
- Eichler F.S., Cox T.M., Crombez E., Dali C.I., Kohlschütter A., Metachromatic leukodystrophy: an assessment of disease burden. *J Child Neurol* 2016;31:1457-1463.
- Ammann-Schnell L., Groeschel S., Kehrer C., Frolich S., Krageloh-Mann I., The impact of severe rare chronic neurological disease in childhood on the quality of life of families-a study on MLD and PCH2. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:211.
- Parikh S., Bernard G., Leventer R.J., van der Knaap M.S., van Hove J., Pizzino A., et al., A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab* 2015;114:501-515.
- Bonkowsky J.L., Wilkes J., Bardsley T., Urbik V.M., Stoddard G., Association of diagnosis of leukodystrophy with race and ethnicity among pediatric and adolescent patients. *JAMA Netw Open* 2018;1:e185031.
- Grineski S., Morales D.X., Collins T., Wilkes J., Bonkowsky J.L., Geographic and specialty access disparities in US pediatric leukodystrophy diagnosis. *J Pediatr* 2020;220:193-199.
- Beerepoot S., Nierkens S., Boelens J.J., Lindemans C., Bugiani M., Wolf N.I., Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:240.
- Fumagalli F., Zambon A.A., Rancoita P.M.V., Baldoli C., Canale S., Spiga I., et al., Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inher Metab Dis* 2021;44:1151-1164.
- Wilmshurst J.M., Ouvrier R.A., Ryan M.M., Peripheral nerve disease secondary to systemic conditions in children. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419866367.
- Beerepoot S., Wolf N.I., Wehner K., Bender B., van der Knaap M.S., Krageloh-Mann I., et al., Acute-onset paralytic strabismus in toddlers is important to consider as a potential early sign of late-infantile

- Metachromatic Leukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2022;37:87-93.
40. Kohler W., Curiel J., Vanderver A., Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol* 2018;14:94-105.
41. Salmon E., Van der Linden M., Maerfens Noordhout A., Brucher J.M., Mouchette R., Waltregny A., et al., Early thalamic and cortical hypometabolism in adult-onset dementia due to metachromatic leukodystrophy. *Acta Neurol Belg* 1999;99:185-188.
42. Resende L.L., de Paiva A.R.B., Kok F., da Costa Leite C., Lucato L.T., Adult leukodystrophies: a step-by-step diagnostic approach. *Radiographics* 2019;39:153-168.
43. van der Knaap M.S., Schiffmann R., Mochel F., Wolf N.I., Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;18:962-972.
44. Lynch D.S., Wade C., Paiva A.R.B., John N., Kinsella J.A., Merwick A., et al., Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:543-554.
45. Maegawa G.H.B., Lysosomal Leukodystrophies Lysosomal Storage Diseases Associated With White Matter Abnormalities. *J Child Neurol* 2019;34:339-358.
46. Martin P., Hagberg G.E., Schultz T., Harzer K., Klose U., Bender B., et al., T2-pseudonormalization and microstructural characterization in advanced stages of late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Clin Neuroradiol* 2021;31:969-980.
47. Schoenmakers D.H., Beerepoot S., Krageloh-Mann I., Elgun S., Bender B., van der Knaap M.S., et al., Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1999-2009.
48. Groeschel S., Kehrer C., Engel C., C.I.D., Bley A., Steinfeld R., et al., Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. *J Inher Metab Dis* 2011;34:1095-1102.
49. Eichler F., Grodd W., Grant E., Sessa M., Biffi A., Bley A., et al., Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1893-1897.
50. Borges F.M., Costa M., Carneiro Z.A., Lourenco C.M., Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66:1344-1350.
51. Artigalas O.A.P., Leucodistrofia metacromática: caracterização epidemiológica, bioquímica e clínica de pacientes brasileiros [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009. [cited 2019 Apr 23]. Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/29560>.
52. Hong X., Daiker J., Sadilek M., Ruiz-Schultz N., Kumar A.B., Norcross S., et al., Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med* 2021;23:555-561.
53. Wiesinger T., Schwarz M., Oliva P., Mechtler T.P., Streubel B., Chanson C., et al., Newborn screening for metachromatic leukodystrophy in Northern Germany- a prospective study. *Mol Genet Metab* 2021;132:S112.
54. Morton G., Thomas S., Roberts P., Clark V., Imrie J., Morrison A., The importance of early diagnosis and views on newborn screening in metachromatic leukodystrophy: results of a Caregiver Survey in the UK and Republic of Ireland. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:403.
55. Screen4Care. [cited 2023 January] Available from: <https://screen4care.eu/>.
56. Global Initiative on Leukodystrophies, 2022. [cited 2022 June] Available from: <https://theglia.org/gliactn/projects>.
57. MLD Support Association UK. [cited 2022 June] Available from: <https://www.mldsupportuk.org.uk/clinicians-and-researchers/>.
58. LEUKOFRANCE. [cited 2022 June] Available from: <http://brain-team.fr/les-membres/les-centres-de-reference/leucodystrophies/>.
59. LEUKONET. [cited 2022 June] Available from: https://www-research4rare-de.translate.google.com/alumni/leukonet/?_x_tr_sl=de&_x_tr_tl=en&_x_tr_hl=en&_x_tr_pto=sc.
60. MLD Initiative. [cited 2022 June] Available from: <https://www.mldinitiative.com/home/about-us/>.
61. Lo Barco T., Kuchenbuch M., Garcelon N., Neuzraz A., Nabbout R., Improving early diagnosis of rare diseases using Natural Language Processing in unstructured medical records: an illustration from Dravet syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:309.
62. Kehrer C., Blumenstock G., Raabe C., Krageloh-Mann I., Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:156-160.
63. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B., Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
64. Russell D.J., Avery L.M., Rosenbaum P.L., Raina P.S., Walter S.D., Palisano R.J., Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys Ther* 2000;80:873-885.
65. Martin H.R., Poe M.D., Reinhartsen D., Pretzel R.E., Roush J., Rosenberg A., et al., Methods for assessing neurodevelopment in lysosomal storage diseases and related disorders: a multidisciplinary perspective. *Acta Paediatr* 2008;97:69-75.
66. Farmer C., Golden C., Thurm A., Concurrent validity of the differential ability scales, second edition with the Mullen Scales of Early Learning in young children with and without neurodevelopmental disorders. *Child Neuropsychol* 2016;22:556-569.
67. Connolly B.H., McClune N.O., Gattin R., Concurrent validity of the Bayley-III and the Peabody Developmental Motor Scale-2. *Pediatr Phys Ther* 2012;24:345-352.
68. Griffiths A., Toovey R., Morgan P.E., Spittle A.J., Psychometric properties of gross motor assessment tools for children: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:e021734.
69. Chatham C.H., Taylor K.I., Charman T., Liogier D'arhuy X., Eule E., Fedele A., et al., Adaptive behavior in autism: Minimal clinically important differences on the Vineland-II. *Autism Res* 2018;11:270-283.
70. Boucher A.A., Miller W., Shanley R., Ziegler R., Lund T., Raymond G., et al., Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:94.
71. Cao K.H., Zhang G., Jacobsen L., Wu J., LC-MS/MS assays to quantify sulfatides and lysosulfatide in cerebrospinal fluid of metachromatic leukodystrophy patients. *Bioanalysis* 2020;12:1621-1633.
72. Strolin M., Krageloh-Mann I., Kehrer C., Wilke M., Groeschel S., Demyelination load as predictor for disease progression in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2017;4:403-410.
73. Groeschel S., i Dali C., Clas P., Bohringer J., Duno M., Krarup C., et al., Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2012;79:1662-1670.
74. van Rappard D.F., Klauser A., Steenweg M.E., Boelens J.J., Bugiani M., van der Knaap M.S., et al., Quantitative MR spectroscopic imaging in metachromatic leukodystrophy: value for prognosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:105-111.
75. i Dali C., Hanson L.G., Barton N.W., Fogh J., Nair N., Lund A.M., Brain N-acetylaspartate levels correlate with motor function in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2010;75:1896-1903.
76. Feldmann J., Martin P., Bender B., Laugwitz L., Zizmare L., Trautwein C., et al., MR-spectroscopy in metachromatic leukodystrophy: A model free approach and clinical correlation. *Neuroimage Clin* 2022;37:103296.
77. Beerepoot S., Heijst H., Roos B., Wamelink M.M.C., Boelens J.J., Lindemans C.A., et al., Neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels in metachromatic leukodystrophy. *Brain* 2022;145:105-118.
78. Laugwitz L., Zizmare L., Santhanakumaran V., Cannet C., Bohringer J., Okun J.G., et al., Identification of neurodegeneration indicators and disease progression in metachromatic leukodystrophy using quantitative NMR-based urinary metabolomics. *JIMD Rep* 2022;63:168-180.
79. Gómez J., Artigas L., Valls R., Gervas-Arruga J., Application of artificial intelligence to predict protein biomarker candidates for the assessment of prognosis in patients with metachromatic leukodystrophy. *Mol Genet Metab* 2022;135:S49.
80. Davies E.H., Matthews C., Merlet A., Zimmermann M., Time to see the difference: video capture for patient-centered clinical trials. *Patient* 2022;15:389-397.
81. Page K.M., Stenger E.O., Connelly J.A., Shyr D., West T., Wood S., et al., Hematopoietic stem cell transplantation to treat leukodystrophies: clinical practice guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e363-e374.
82. Beschle J., Doring M., Kehrer C., Raabe C., Bayha U., Strolin M., et al., Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr* 2020;7:12.
83. Libmeldy, 2021. [cited 2022 December] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_en.pdf.
84. Passage Bio. Passage Bio receives FDA clearance of IND application for PBML04 for treatment of metachromatic leukodystrophy. [cited 2022 December] Available from: <https://www.passagebio.com/investors-and-news/press-releases-and-statements/news-details/2022/Passage-Bio-Receives-FDA-Clearance-of-IND-Application-for-PB-ML04-for-Treatment-of-Metachromatic-Leukodystrophy/default.aspx>.
85. Stanek L.M., Calcedo R., Mastis B., et al., CSF delivery of Anc80L65 in the non-human primate brain results in widespread gene transfer throughout the central nervous system compared to AAV9. Digital poster presented at 2021 American Society of Cell and Gene Therapy; May 11-14; virtual 2021.
86. Affinia Therapeutics. Our pipeline. [cited 2022 December] Available from: <https://www.affiniatx.com/our-science/our-pipeline/>.
87. Gingras J., St-Martin T., Gall K., Seabrook T.A., Lotterhand J., Rivas I., et al., Gene Therapy Candidate for Metachromatic Leukodystrophy (MLD): Summary of Preclinical In Vivo Data Following an Intravenous Delivery of HMI-202. *Mol Ther* 2021;29.
88. Babcock M.C., Mikulka C.R., Wang B., Chandriani S., Chandra S., Xu Y., et al., Substrate reduction therapy for Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy using a novel ceramide galactosyltransferase inhibitor. *Sci Rep* 2021;11:14486.
89. Boado R.J., Lu J.Z., Hui E.K., Sumbria R.K., Partridge W.M., Pharmacokinetics and brain uptake in the rhesus monkey of a fusion protein of arylsulfatase a and a monoclonal antibody against the human insulin receptor. *Biotechnol Bioeng* 2013;110:1456-1465.
90. ClinicalTrials.gov. NCT03771898. [cited 2022 December] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771898?term=EMBOLDEN&cond=MLD&draw=2&rank=1>.

BIOÉTICA, INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y SU APLICACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS

Isabel Espino Gutiérrez¹, Jean Paul Aulet², Talia Wegman-Ostrosky³, Jose Elías García-Ortiz⁴

¹Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. México

²School of Complex Adaptive Systems of the College of Global Futures at Arizona State University. US

³Subdirección de Investigación Básica. Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México. México

⁴División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. CMNO-IMSS. Guadalajara. Jal. México

jose.garciaor@imss.gob.mx

Resumen

Las enfermedades raras son aquellas que afectan a una de cada 2.000 personas (Unión Europea) o una de cada 2.500 personas (Estados Unidos). Existen alrededor de 10.000 enfermedades raras y la gran mayoría, son de origen genético. En años recientes, la utilización de la inteligencia artificial ha acelerado el diagnóstico clínico y molecular, la identificación de nuevos y mejores tratamientos, y la modificación de factores pronósticos a través de programas, algoritmos y aplicaciones. Sin embargo, estas nuevas tecnologías representan también un reto desde un punto de vista bioético que merece y deber ser evaluado bajo un esquema de buenas práctica en la ética en la medicina.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades raras, inteligencia artificial, algoritmos, medicina personalizada, bioética

BIOETHICS, ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND ITS APPLICATION TO RARE DISEASES

Abstract

Rare diseases are those that affect one in 2.000 people (European Union) or one in 2.500 people (United States). There are around 10.000 rare diseases and the vast majority are of genetic origin. In recent years, the use of artificial intelligence has accelerated clinical and molecular diagnosis, the identification of new and better treatments, and the modification of prognostic factors through programs, algorithms, and applications. However, these new technologies also represent a challenge from a bioethical point of view that deserves and should be evaluated under a scheme of good practice in ethics in medicine.

Keywords

Rare diseases, artificial intelligence, algorithms, personalized medicine, bioethics

Introducción

“Si oyes ruido de cascos... piensa en caballos no en cebras”, esta es una frase que constantemente se repite en las escuelas de medicina y cuyo significado en la clínica

quiere decir que ante los signos y síntomas que presenta un paciente, primero se debe pensar en lo común y epidemiológicamente más frecuente y no en enfermedades raras; esto tiene sentido como método de enseñanza ya que, en la mayor parte de los casos, pensar en lo más prevalente nos llevará con mayor frecuencia al diagnóstico correcto. Pero esta metodología de enseñanza también tiene como consecuencia que en general el médico no esté acostumbrado a pensar en las enfermedades raras como opción diagnóstica, lo que lleva a retraso en el tratamiento. En la actualidad, la inteligencia artificial es una herramienta que se está utilizando en el desarrollo de formas de diagnóstico nuevas, eficaces y más rápidas, mejores tratamientos y asesoramientos genéticos más precisos que hacen una realidad la medicina personalizada. Sin embargo, hay también implicaciones bioéticas al utilizar la inteligencia artificial en el campo de la genética que deben tomarse en cuenta por quienes hacen uso de estas tecnologías. En este documento, se abordan las aplicaciones de la inteligencia artificial en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras, así como algunas de sus implicaciones bioéticas.

Enfermedades raras

Las enfermedades raras (EERR), poco frecuentes, minoritarias o de baja prevalencia, se definen como aquellas que afectan a un número limitado de individuos en la población total. Esta definición establece una prevalencia de menos de 1 por cada 2.000 personas en la Unión Europea; o 1 por cada 2.500 personas en Estados Unidos [1,2], en otras palabras, aproximadamente 500 pacientes por cada enfermedad rara en una población de un millón de habitantes. Sin embargo, es importante considerar que el entorno familiar de una persona que padece una EERR también se ve afectado y de esta forma el universo de personas afectadas aumenta significativamente. Para las personas con EERR, esta condición tiene consecuencias adversas, tanto desde un punto de vista médico, como también desde el punto de vista social, ya que se disminuye la esperanza de vida y se afecta en forma importante la calidad de vida del paciente y su familia; se generan gastos económicos muchas veces excesivos para la familia; y

se pierden oportunidades sociales como la educación, el acceso al trabajo, las diversiones, etc.

Desde el año 2008, el último día de Febrero se celebra el Día de las Enfermedades Raras. Esto, con el propósito de hacer más visibles las EERR en la sociedad y ayudar, en alguna forma, a garantizar la igualdad en el reconocimiento y el acceso a tratamiento de los pacientes. La primera celebración fue el 29 de febrero de 2008 (¡el día más raro del año!) en Europa y los Estados Unidos particularmente para, con el paso de los años, convertirse en un evento celebrado en todo el mundo.

De acuerdo con datos de Orphanet, se ha calculado que existen alrededor de 10.000 enfermedades raras y si se agrupan todos los pacientes afectados, constituyen un porcentaje importante de todas las enfermedades a nivel global. Aproximadamente, cuatro de cada cinco ER tienen una causa genética. En más de la mitad de las ER, las manifestaciones clínicas aparecen al nacimiento o la niñez. Además, la mayoría de ellas se caracterizan por ser graves, crónicas, degenerativas y potencialmente letales; por ende, son incapacitantes, disminuyen la calidad de vida y limitan la autonomía de los individuos afectados. Debido a su baja prevalencia, las EERR tienen el inconveniente de que son poco conocidas por la mayoría de los médicos, lo que dificulta el diagnóstico oportuno; adicionalmente, muchas de ellas no tienen tratamiento específico y en el ámbito científico, ha existido poco interés para hacer investigación en estas enfermedades [3,4].

Inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) es una herramienta que puede ayudar a los pacientes con EERR desde el diagnóstico molecular, al acelerar el desarrollo de interpretación de variantes génicas, predecir estructuras proteicas o mejorar los algoritmos diagnósticos, hasta el desarrollo de nuevas terapias [5]. El término «inteligencia artificial» fue acuñado en 1956 durante la Conferencia de Dartmouth en New Hampshire en Estados Unidos [6] y se define como programa de computación, que comprende fórmulas matemáticas y algoritmos, diseñado para realizar operaciones específicas que se con-

sideran propias de la inteligencia humana, como el autoaprendizaje, el razonamiento y la habilidad de representar el conocimiento de los datos que reciben.

La inteligencia artificial a lo largo del tiempo ha desarrollado varias técnicas de programación para la resolución de problemas: las siguientes 5 categorías que descritas fueran redactadas por un programa lingüístico de Inteligencia artificial como ejemplo de los que este tipo de herramientas es capaz de hacer:

1. Inteligencia artificial débil o limitada: también conocida como IA de uso específico, se enfoca en resolver tareas específicas y limitadas, como el reconocimiento de voz o la visión por computadora. Ejemplos incluyen asistentes de voz como Siri o Alexa, o sistemas de reconocimiento de huellas dactilares.

2. Inteligencia artificial fuerte o general: también conocida como IA de uso general, se enfoca en resolver una amplia gama de tareas y puede imitar la inteligencia humana. Ejemplos incluyen sistemas de juego como AlphaGo o sistemas de procesamiento del lenguaje natural como GPT-3.

3. Aprendizaje automático: una rama de la IA que se enfoca en el desarrollo de algoritmos y técnicas que permiten que las computadoras aprendan y mejoren a medida que obtienen más datos. Ejemplos incluyen sistemas de recomendación de películas o el análisis predictivo en el campo de la salud.

4. Aprendizaje profundo: una técnica de aprendizaje automático que utiliza redes neuronales artificiales de varias capas para analizar y aprender patrones complejos en los datos. Ejemplos incluyen sistemas de reconocimiento de objetos y de rostros en imágenes.

5. Inteligencia artificial distribuida: una forma de inteligencia artificial que involucra la distribución de tareas y recursos entre varios agentes o sistemas, con el objetivo de mejorar el rendimiento y la escalabilidad. Ejemplos incluyen redes de sensores distribuidos o sistemas de robótica colaborativa. [7]

La inteligencia artificial puede resolver problemas como encontrar la mejor ruta para un destino, ganar en juegos como el ajedrez o interpretar y encontrar patrones en grandes cantidades de datos con Machine Learning. Con el aprendizaje automatizado se puede usar aprendizaje supervisado o aprendizaje no supervisado, el primero consiste en darle a la computadora datos con la interpretación de estos, por ejemplo: radiografías de manos y rodillas especificando cuál es cada una (etiquetándolos) para que después aprenda a distinguir entre ambas; en el segundo se le proporciona a la máquina datos sin etiquetar para encontrar patrones de semejanza y que después, por medio de algoritmos programados, organice en grupos los objetos que sean similares [8]. Estas formas de aprendizaje hacen que con Machine Learning se puedan resolver problemas como clasificación, clasificación con datos faltantes y detección de anomalías. Los sistemas de clasificación pueden distinguir a cuál de las categorías existentes pertenece cierto objeto. Por ejemplo, si se tiene como entrada una imagen, se genera como resultado una categoría específica.

La clasificación con datos faltantes ocurre, por ejemplo, cuando se quiere diagnosticar algún padecimiento pero no se pueden realizar todos los estudios necesarios por falta de equipo en el hospital o por no ser recomendable para ciertas personas, en estos casos se puede utilizar en específico Deep Learning (aprendizaje profundo) para estimar o reemplazar los datos faltantes. Finalmente, en la detección de anomalías, la computadora analiza un conjunto de eventos u objetos y habiendo aprendido previamente un patrón puede reconocer aquellos que son inusuales o atípicos [9].

Hasta el año 2019, los principales algoritmos de aprendizaje automatizado que se utilizaban en enfermedades raras eran métodos de ensamble, máquinas de vectores de soporte, redes neuronales artificiales, clustering y regresión logística. La mayoría de estos algoritmos aprenden de imágenes, datos "ómicos" o demográficos y después los clasifican, analizan o interpretan [10]. Recientemente, se ha integrado el Procesamiento del Lenguaje Natural (NLP), que puede ser usado para encontrar patrones en los registros escritos de las clínicas [11] e identificar anomalías o padecimientos y alertar a un especialista [12]. Para determinar el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad, se usan principalmente las redes neuronales artificiales, máquinas de vectores de soporte y métodos de ensamble. Estas tres técnicas pueden clasificar, identificar objetos, y analizar imágenes y son de especial utilidad para el diagnóstico. Por ejemplo, LeNet y AlexNet son dos modelos creados para la clasificación y análisis de imágenes, a los cuales se les puede dar como punto de entrada una tomografía computarizada (CT) y el programa analizará en una gran base de datos todas las tomografías que sean similares, ayudando a hacer diagnósticos más rápidos y eficientes al clasificar con el sistema los casos clínicos relevantes del mismo padecimiento [12]. En relación a un pronóstico, los algoritmos suelen utilizar la regresión logística porque sus respuestas son probabilísticas, es decir, determinan la probabilidad que cierta variable objetivo tiene de pertenecer a cierta categoría y a identificar tendencias sobre esta variable. Para mejorar tratamientos o para el campo de la investigación básica y clínica, se utiliza el clustering y el aprendizaje por conjuntos (ayuda a predecir números con valores reales). Clustering utiliza aprendizaje no supervisado y organiza un conjunto de objetos en grupos donde tengan características similares lo cual puede ayudar a mejorar el tratamiento. El aprendizaje por conjuntos ayuda a predecir números con valores reales, etiquetas de clase, probabilidades posteriores y detección de objetos que es importante para el área de la investigación [10].

Otros programas y herramientas, disponibles en la red y aplicaciones, para inteligencia artificial y enfermedades raras son el SISH, ADA Dx, y Face2Gene: SISH (self-supervised image search for histology) es un algoritmo desarrollado por investigadores del Mahmood Lab de la Escuela de Medicina de Harvard y Brigham and Women's Hospital, el cual es usado para encontrar casos similares en grandes repositorios patológicos de imágenes. Este programa puede ayudar a identificar EERR y que los especialistas determinen la forma en la que los pacientes pueden responder a ciertas terapias [13]. ADA DX es un tipo de sistema de soporte para la toma de decisiones diag-

nósticas (DDSSs), estos sistemas tienen el potencial de mejorar el diagnóstico clínico mediante la evaluación de datos de casos basados en el conocimiento médico incorporado; ADA DX permite dar seguimiento a un caso en específico agregando síntomas, y con base en esa información, el algoritmo genera dos listas de posibles diagnósticos que incluyen enfermedades raras y comunes; además, ya existen algoritmos con DDSSs específicos para EERR como lo son FindZebra, Phenomizer, PhenoTips, y Rare Disease Discovery [14]. Face2Gene es una herramienta muy poderosa para el diagnóstico de enfermedades entrenada para identificar mediante imágenes faciales de un paciente, una lista de potenciales diagnósticos sindrómicos; este sistema usa directamente redes neuronales de convolución profunda (DCNN) para la clasificación de las imágenes [15].

¿Por qué la inteligencia artificial puede ayudar al diagnóstico de enfermedades raras?

Acelerar el diagnóstico de una EERR es vital para el paciente por la posibilidad de acceso a un tratamiento específico. Para mejorar el proceso diagnóstico en tiempo y precisión de las enfermedades raras se han desarrollado estudios en los cuales se usan redes artificiales neuronales, por ejemplo: para detectar el síndrome Noonan en pacientes pediátricos, un estudio utilizó redes neuronales y registros de salud electrónicos mediante un modelo de deep learning que aprendía usando textos diagnósticos de este síndrome de la base de datos del Cincinnati Children's Hospital [16]; otros estudios utilizan estas redes artificiales neuronales para reconocer patrones en imágenes con aprendizaje supervisado para asociar fenotipos faciales con un diagnóstico específico y de esta forma apoyar a los expertos a diagnosticar de manera más eficiente y asertiva, enfermedades raras que provocan una morfología facial característica [17], como en la enfermedad de Fabry mediante análisis de imágenes aumentadas [18] o también se pueden utilizar para clasificación automatizada de la fibrosis pulmonar idiopática en imágenes patológicas [19]. En relación al pronóstico de enfermedades, hay algoritmos que utilizan regresión logística, métodos de ensamble y máquinas de vectores de soporte. Por ejemplo, en un estudio se comparó la eficiencia que tienen los modelos de redes neuronales artificiales contra aquellos de regresión logística para la predicción diagnóstica de arteritis de células gigantes, y se concluyó que los modelos desarrollados pudieron predecir el riesgo de esa enfermedad antes que una biopsia arterial temporal (TABx), actual estándar de oro para confirmar el padecimiento, sin embargo, esos modelos de predicción no sustituyen a TABx, solamente ayudan en la clasificación objetiva de pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes [20]. En otros estudios, se han utilizado máquinas de vectores de soporte para predecir automáticamente la velocidad del habla inteligible para personas con esclerosis lateral amiotrófica [21] y métodos de ensamble que generan la probabilidad de supervivencia de los pacientes con este trastorno [22]. Finalmente, un ejemplo de aplicación al tratamiento de EERR: en 2016 se realizó un estudio en el cual se utilizaba clustering para agrupar sistemáticamente los patrones de tratamiento en pacientes con

lupus eritematoso sistémico recién diagnosticado y los resultados asociados con ellos. Los hallazgos fueron que el tratamiento mínimo es el enfoque más común en pacientes con lupus eritematoso sistémico recién diagnosticados y que los resultados clínicos y económicos son peores con la monoterapia con corticosteroides pero puede mejorar con la adición de hidroxicloroquina [23]; lo que se concluyó en ese estudio fue que ese método de aprendizaje no supervisado y en general, métodos de machine learning tienen un gran potencial para mejorar los tratamientos de EERR, pues al agruparlos e identificar los resultados de cada uno de ellos se puede obtener patrones de aquellos que son más eficientes y aplicarlos en lugar de los menos eficientes.

Bioética y enfermedades raras

Es indudable que el uso de IA como herramienta tendrá un avance exponencial en los siguientes años, pero también representa un reto bajo un marco ético de buena práctica. Esto es un problema recurrente que se observa con el surgimiento de lo que llamamos tecnologías de innovación disruptiva, es decir, un desarrollo tecnológico tan innovador que no tiene precedente legal ni un código de ética formalizado. El surgimiento de dichos avances usualmente precede periodos de transición donde se opera sin mucha limitación e invoca los principios más básicos de la ética médica como compás moral para su aplicación clínica e investigativa. Entre estos, podemos denotar los principios de beneficencia, no-maleficencia, justicia y autonomía.

El principio de beneficencia propone una obligación moral por la cual el profesional de la salud debe operar bajo el mejor interés del paciente previniendo o removiendo daño al mismo y proveyendo un beneficio para su salud [24]. El uso de IA puede cumplir con este principio automatizando y agilizando los procesos previamente discutidos de diagnóstico y prevención de EERR basándose en bancos de datos genómicos y fenotipos patológicos. La aplicación de esta tecnología puede ayudar a determinar predisposiciones a ciertas enfermedades mucho antes que estas se manifiesten, o incluso previo a la concepción en clínicas de fertilidad y cuidado materno-fetal. También se han llevado a cabo estudios de descubrimiento de medicamentos genómicos, donde algoritmos de aprendizaje automático han generado un sinnúmero de estructuras moleculares para medicamentos nuevos en fracción del tiempo que tomaría sin dicha tecnología [24,25]. En el campo de la medicina dirigida la IA es una tecnología invaluable para el desarrollo de tratamientos personalizados, los que pavimentan el futuro de la medicina en todas sus ramas.

El principio de la no-maleficencia propone que un proveedor de la salud no debe ser el causante de un daño al paciente, sea por su práctica clínica o a través del uso de tecnologías y tratamientos en la misma. Como puede imaginarse, en la práctica de la medicina surgen muchos dilemas al aplicar este principio, ya que virtualmente todo tratamiento tiene un potencial efecto adverso. En su caso, es el trabajo del profesional de la salud el poder discernir cual es el curso de tratamiento más efectivo con la menor probabilidad de daño, o que el daño posible no supere al beneficio. Este principio sugiere que el uso de tecnologías de IA no deben resultar en un daño para el paciente, o en

un efecto secundario adverso que supere su utilidad dentro de la administración de servicios sanitarios.

El principio de la justicia recae en la equidad de distribución y acceso a servicios de salud. En el contexto de la IA se propone que esta tecnología sea accesible sin discriminación alguna debido a estatus socioeconómico, perfil racial, creencias personales, expresión de identidad propia, etc... Esto se puede traducir también al funcionamiento de la tecnología; es decir que su metodología algorítmica no difiera en resultados diagnósticos, métodos preventivos, o posibles procesos curativos de acuerdo a los parámetros de discriminación previamente descritos. La IA se puede utilizar para identificar y atacar disparidades en el acceso a mecanismos diagnósticos y preventivos como a tratamientos de enfermedades genéticas. También se puede utilizar para identificar planes logísticos y estratégicos de alcance para mejor brindarles servicios de salud y educación a estas poblaciones.

Finalmente, el principio de autonomía se define por el derecho que un individuo mantiene de tomar decisiones pertinentes a su propia salud. Esto implica también el manejo, acceso y utilización de información genómica. Sin embargo, no se restringe al intercambio de dicha información con proveedores de salud únicamente, también se extiende al intercambio y manejo ético de este recurso por parte de las compañías que se dedican a monetizar estadísticas poblacionales. Tema cual nos introduce a la discusión de posibles dilemas que podemos encontrar mediante la mala utilización de la IA en la medicina genética.

Las compañías de seguros médicos podrían tener acceso a información genómica y utilizarla como herramienta para denegar cobertura o aumentar la prima, basándose en modelos de predisposición o llevando a cabo sus propios ensayos diagnósticos. Esto conlleva un daño financiero directo e implicaciones detrimenales para la salud del paciente. Este ejemplo incumple con los cuatro principios previamente discutidos ya que no representa ningún beneficio para el paciente, ocasiona incalculables daños, restringe la equidad de acceso y violenta la autonomía del paciente para compartir su información médica, ya que muchos de los contratos que permiten este tipo de práctica fallan por ambigüedad en el consentimiento informado.

Otro problema primordial que presenta la utilización de IA y el aprendizaje automático mediante modelos de redes neuronales profundas, es que luego del entrenamiento inicial proveído por el usuario, estas aprenden por parámetros aún desconocidos para nosotros. Es decir, luego que se entrena la máquina por medio de exposición a conjuntos de datos, y se prosigue al proceso de ejecución de función, es la máquina la que define sus parámetros de medición y ejecución basándose en las definiciones que crea mediante su aprendizaje. Esto levanta varias preocupaciones porque puede significar errores en precisión y exactitud en sus mediciones, decisiones autónomas que sobrepasan el involucramiento humano, y hasta el desplazamiento completo del factor humano en el procesos; ya que una computadora entrenada para una función puede crear nuevos algoritmos para el desarrollo de nuevas IA aún más funcionalmente especializadas, sin nuestro consentimiento u opinión alguna; esto se reconoce como

“aprendizaje profundo” [24,26,27]. Un ejemplo ya observado experimentalmente sobre discriminación propagado por el uso de IA como herramienta diagnóstica, es la creación de un sesgo o parcialidad estadística a diagnosticar correctamente lesiones dermatológicas en pacientes con tonos de piel clara, mientras que los rangos de precisión y exactitud no permanecen en las muestras de pacientes con tonos de piel oscura. Esto se debe a que en el proceso de aprendizaje automático los parámetros que desarrolló la IA pueden estar estandarizados para diferenciar visualmente patrones de color en su proceso diagnóstico, algo que no es estandarizado a nivel clínico en la dermatología [24,28].

Anexo a las implicaciones éticas existen otros discursos filosóficos que se pueden conjurar, como argumentos ontológicos que ponen en cuestión la naturaleza de la identidad humana. Mientras la IA se vuelve cada vez más avanzada, esta podrá desarrollar capacidades de análisis e interpretación de información genética antes imprevisibles, reestructurando nuestras definiciones de los procesos biológicos y patológicos; a su vez produciendo dilemas existenciales para nuestra especie. Por otro lado en un argumento epistemológico, esta puede tomar la ruta del reduccionismo, donde fenómenos biológicos complejos pueden ser reducidos a simples modelos computacionales. Mientras esto puede servir de utilidad para identificar patrones y relaciones en la data, también puede llevar a una pérdida de información primordial para el entendimiento de los mecanismos subyacentes de enfermedades.

Por estos ejemplos y muchos otros habidos y por haber, es importante mantener cautela en el proceso de fiscalización ética de nuevas tecnologías, y hasta se puede debatir que deben ponerse en función ejercicios legales en premeditación al desarrollo de las mismas. Las implicaciones bioéticas de utilizar IA en el campo de las EERR son vastas y muchas aún desconocidas. Será una herramienta invaluable para el desarrollo de nuevas y más eficaces formas de diagnóstico, tratamientos y medicamentos, asesoramiento genético más preciso y medicina personalizada, y podrá significar un sistema de salud más accesible, eficiente y costo efectivo; pero puede ser una navaja de doble filo, y no hay que dejarle la conclusión al tiempo, ya que no hay mejor momento que el presente para aplicar la buena práctica de la ética en la medicina.

En conclusión, la inteligencia artificial es una herramienta que utilizada adecuadamente puede significar un avance exponencial y sin precedentes para la medicina; y en el ámbito de las enfermedades raras, esta promete revolucionar los medios de prevención, diagnóstico y tratamiento de las mismas. En esta era de la medicina de precisión, la inteligencia artificial puede ayudar a iluminar el escenario para enfermedades que por su rareza pasaban desapercibidas; cambiando así la frase con que se inició este artículo -“Si oyes ruido de cascos, piensa en caballos...pero no olvides que también pueden ser cebras”-.

Referencias

1. Smith CIE, Bergman P, Hagey DW. Estimating the number of diseases - the concept of rare, ultra-rare, and hyper-rare. *iScience*. 19 de agosto de 2022;25(8):104698.
2. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet EJHG*. febrero de 2020;28(2):165-73.
3. Klimova B, Storek M, Valis M, Kuca K. Global View on Rare Diseases: A Mini Review. *Curr Med Chem*. 2017;24(29):3153-8.
4. Orphanet Scientific Knowledge – Orphadata [Internet]. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.orphadata.com/orphanet-scientific-knowledge/>
5. Jammeh EA, Carroll CB, Pearson SW, Escudero J, Anastasiou A, Zhao P, et al. Machine-learning based identification of undiagnosed dementia in primary care: a feasibility study. *BJGP Open*. julio de 2018;2(2):bjgpopen18X101589.
6. McCorduck P. Machines who think: a personal inquiry into the history and prospects of artificial intelligence. 25th anniversary update. Natick, Mass: A.K. Peters; 2004. 565 p.
7. ChatGPT: Optimizing Language Models for Dialogue [Internet]. OpenAI. 2022 [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://openai.com/blog/chatgpt/>
8. Cielen D, Meysman A, Ali M. Introducing data science: big data, machine learning, and more, using Python tools. Shelter Island, NY: Manning Publications; 2016. 300 p.
9. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep learning. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2016. 775 p. (Adaptive computation and machine learning).
10. Schaefer J, Lehne M, Schepers J, Prasser F, Thun S. The use of machine learning in rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis*. 9 de junio de 2020;15(1):145.
11. Dias R, Torkamani A. Artificial intelligence in clinical and genomic diagnostics. *Genome Med*. 19 de noviembre de 2019;11(1):70.
12. Agarwal B, editor. Deep learning techniques for biomedical and health informatics. London, United Kingdom ; San Diego, CA, United States: Academic Press; 2020. 351 p.
13. Nguyen D. How AI Can Help Diagnose Rare Diseases [Internet]. 2022 [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://hms.harvard.edu/news/how-ai-can-help-diagnose-rare-diseases>
14. Ronicke S, Hirsch MC, Türk E, Larionov K, Tientcheu D, Wagner AD. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 21 de marzo de 2019;14(1):69.
15. Elmas M, Gogus B. Success of Face Analysis Technology in Rare Genetic Diseases Diagnosed by Whole-Exome Sequencing: A Single-Center Experience. *Mol Syndromol*. febrero de 2020;11(1):4-14.
16. Yang Z, Shikany A, Ni Y, Zhang G, Weaver KN, Chen J. Using deep learning and electronic health records to detect Noonan syndrome in pediatric patients. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. noviembre de 2022;24(11):2329-37.
17. Hsieh TC, Bar-Haim A, Moosa S, Ehmke N, Gripp KW, Pantel JT, et al. GestaltMatcher facilitates rare disease matching using facial phenotype descriptors. *Nat Genet*. marzo de 2022;54(3):349-57.
18. Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, et al. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep*. diciembre de 2022;33:100921.
19. Teramoto A, Tsukamoto T, Michiba A, Kiriya Y, Sakurai E, Imaizumi K, et al. Automated Classification of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Pathological Images Using Convolutional Neural Network and Generative Adversarial Networks. *Diagn Basel Switz*. 16 de diciembre de 2022;12(12):3195.
20. Ing EB, Miller NR, Nguyen A, Su W, Bursztyn LLC, Poole M, et al. Neural network and logistic regression diagnostic prediction models for giant cell arteritis: development and validation. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2019;13:421-30.
21. Wang J, Kothalkar PV, Kim M, Bandini A, Cao B, Yunusova Y, et al. Automatic prediction of intelligible speaking rate for individuals with ALS from speech acoustic and articulatory samples. *Int J Speech Lang Pathol*. noviembre de 2018;20(6):669-79.
22. Huang Z, Zhang H, Boss J, Goutman SA, Mukherjee B, Dinov ID, et al. Complete hazard ranking to analyze right-censored data: An ALS survival study. *PLoS Comput Biol*. diciembre de 2017;13(12):e1005887.
23. Kan H, Nagar S, Patel J, Wallace DJ, Molta C, Chang DJ. Longitudinal Treatment Patterns and Associated Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Ther*. marzo de 2016;38(3):610-24.
24. Arnold MH. Teasing out Artificial Intelligence in Medicine: An Ethical Critique of Artificial Intelligence and Machine Learning in Medicine. *J Bioethical Inq*. marzo de 2021;18(1):121-39.
25. Becker A. Artificial intelligence in medicine: What is it doing for us today? *Health Policy Technol*. junio de 2019;8(2):198-205.
26. Lakhani P, Sundaram B. Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks. *Radiology*. agosto de 2017;284(2):574-82.
27. Schirrmeyer RT, Springenberg JT, Fiederer LDJ, Glasstetter M, Eggenberger K, Tangermann M, et al. Deep learning with convolutional neural networks for EEG decoding and visualization. *Hum Brain Mapp*. noviembre de 2017;38(11):5391-420.
28. Adamson AS, Smith A. Machine Learning and Health Care Disparities in Dermatology. *JAMA Dermatol*. 1 de noviembre de 2018;154(11):1247-8.



INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS CONTRA EL INFRADIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES RARAS:

Herramientas para diagnosticar enfermedades lisosomales y el proyecto “Diagnóstico LAL-D”

Francesc Cayuela Solano

Founder/CEO
BDCARE. Big Data Research
francesc.cayuela@bdcare.cat

Resumen

Actualmente, entre un 3,5% y un 5,9% de la población está afectada por una enfermedad rara. Pero estos datos no reflejan la realidad ya que este tipo de enfermedades están infradiagnosticadas. Desde BDCare, una EBT de la UAB, trabajamos con tecnología de Inteligencia Artificial para mejorar el diagnóstico de las enfermedades raras al mismo tiempo que ofrecemos a doctores y pacientes un espacio online para el intercambio de experiencias e información. De este modo, hemos creado distintas plataformas al servicio de los pacientes de enfermedades raras, como son el proyecto ‘Diagnóstico LAL-D’ o el Hub de pacientes PATIENT73.

Palabras clave: Enfermedad rara, Inteligencia Artificial, diagnóstico, Red Neuronal, Big Data, Data Lake

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND NEW TECHNOLOGIES AGAINST UNDERDIAGNOSIS OF RARE DISEASES: TOOLS TO DIAGNOSE LYSOSOMAL DISEASES AND THE ‘LAL-D DIAGNOSTICS’ PROJECT

Abstract

Currently, between 3.5% and 5.9% of the population is affected by a rare disease. But these data do not reflect the reality since this type of diseases are underdiagnosed. At BDCare, a UAB EBT, we work with Artificial Intelligence technology to improve the diagnosis of rare diseases while providing doctors and patients with an online space for the exchange of experiences and information. Thus, we have created various platforms at the service of patients with rare diseases, such as the “LAL-D Diagnosis” project or the PATIENT73HUB.

Keywords: Rare disease, Artificial Intelligence, diagnosis, Neural Network, Big Data, Data Lake

Introducción

Según un estudio realizado a partir de la base de datos de Orphanet, el consorcio de referencia mundial en el conocimiento de las enfermedades huérfanas o raras, entre un 3,5% y un 5,9% de la población está afectado actualmente por una enfermedad de este tipo. Eso significa aproximadamente 300 millones de personas en todo el mundo [1], muchas más si tenemos en cuenta que este tipo de enfermedades están infradiagnosticadas. Ya de por sí, muchas de estas enfermedades raras conllevan una gran complejidad; son degenerativas o debilitantes a largo plazo, pueden afectar al comportamiento y a las capacidades físicas, mentales y sensoriales, etc. pero a todo esto, se suma la tardanza en recibir un diagnóstico.

Y es que, si bien lo ideal sería que las personas sospechosas de padecer una enfermedad rara recibieran un diagnóstico en menos de un año, según un estudio del IRDiRC [2], la realidad es que más de un 50% de pacientes con una enfermedad rara han sufrido un retraso en su diagnóstico, con una media de unos 6 años de espera [3].

Esta falta de un diagnóstico a tiempo puede agravar las patologías y las discapacidades provocadas por las enfermedades raras (EERR), aumentando también la sensación de aislamiento de los pacientes, que a menudo son víctimas de discriminación y de la dificultad para acceder a oportunidades profesionales, educativas y sociales [4]. Es por ello que, tal y como recomiendan la Comisión Europea [5] y la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) [6], es necesario seguir trabajando y desarrollando soluciones para obtener diagnósticos precisos y en el menor tiempo posible para los pacientes de EERR. Una herramienta tecnológica que puede ayudar en gran medida en este cometido es la Inteligencia Artificial (IA).

El término Inteligencia Artificial se origina en el año 1956, durante la histórica Conferencia de Dartmouth que reunió a diversos investigadores para discutir y desarrollar ideas sobre máquinas pensantes. Del mismo modo, durante la conferencia se estableció la primera

definición de IA: “Hacer que una máquina se comporte como un ser humano, de tal manera que se la podría llamar inteligente” [7].

Pero la gran revolución de la IA se ha estado gestando en los últimos 5-10 años. Actualmente estamos llegando a un punto de inflexión, que algunos expertos ya denominan como la Cuarta Revolución Industrial [8] y que convertirá la IA en una herramienta indispensable en muchos ámbitos como la educación, la economía o, por supuesto, la sanidad. Y es que la IA es una herramienta que nos permite analizar e interpretar una gran cantidad de datos en un tiempo muy limitado, ayudando en gran medida en la toma de decisiones de los profesionales [9].

Métodos

En BD Care, empresa de base tecnológica de la Universidad Autónoma de Barcelona, llevamos ya varios años trabajando con sistemas de IA y disponemos de una gran experiencia en la utilización y generación de conocimiento en el ámbito de los datos masivos (Big Data y Data Lake) y la transferencia de tecnología en entornos relacionados con la salud y la sanidad. Desde BD Care creemos firmemente que el uso de la tecnología, y en concreto de la IA, es imprescindible para combatir el infradiagnóstico de las enfermedades raras y agilizar el trabajo del personal sanitario al permitir automatizar los procesos de diagnóstico. Por otro lado, también consideramos de gran importancia dar valor a los datos de que disponen los hospitales.

Es por ello que hemos desarrollado diferentes soluciones tecnológicas a partir de la IA y del uso de datos para mejorar el diagnóstico de diversas enfermedades raras. Además, las herramientas que hemos desarrollado también facilitan realizar un seguimiento de los pacientes, establecer vías de comunicación entre los distintos actores (pacientes, personal médico y grupos expertos) y obtener predicciones de la evolución de los pacientes.

Una de estas soluciones basadas en la IA es el proyecto Diagnóstico LAL-D, enfocado a ayudar en el proceso de diagnóstico de las

personas afectadas por esta enfermedad. El proyecto trabaja sobre los datos que recoge el Sistema Nacional de Salud (SNS) por analítica de sangre y sobre datos externos al SNS a través de cuestionarios a las asociaciones de pacientes. De este modo, hemos desarrollado una plataforma que integra distintas herramientas como son el Doctor 2 Doctor (D2D), el Doctor 2 Patient (D2P, doctor2patient.es), el desarrollo de las Analíticas de sangre y el desarrollo del Fondo de ojo, entre otras.

Hace ya más de 5 años que estamos trabajando en este proyecto, tiempo durante el que hemos estado en contacto constante con pacientes y con el grupo de expertos en LAL-D. Esto nos ha permitido nutrirnos de una serie de conocimientos y experiencias muy necesarios para establecer nuestros objetivos y lograr que la tecnología sea eficaz. Después de establecer la línea de acción y montar la estructura de la plataforma, actualmente ya estamos en la fase de puesta en marcha, en concreto, con el hospital Sant

Joan de Déu de Barcelona, aunque nuestra intención es llevar la solución también a la Vall d'Hebron y a otros hospitales de Zaragoza, Málaga y Valencia.

Resultados

Los datos de los que disponemos actualmente nos han permitido realizar los primeros experimentos para entrenar nuestro sistema de IA aumentado en gran medida su fiabilidad. Entrenamos una red neuronal para que retorne la probabilidad de un paciente de sufrir la enfermedad, basándose en los resultados de la analítica de sangre, y si la probabilidad es mayor que 0.5, se clasifica como un caso positivo (Fig. 1). De este modo, a día de hoy estamos obteniendo diagnósticos con unos porcentajes de probabilidad de que una persona padezca la enfermedad entre el 70 y el 80%. Además, si la red neuronal logra un buen poder predictivo, se puede analizar cuál de los biomarcadores de la analítica de sangre ha tenido más relevancia en la

predicción, sirviendo así como una posible ayuda para los doctores (Fig. 2). Estos resultados son muy prometedores y estamos muy ilusionados por ello, pero queremos seguir trabajando y mejorando el sistema de IA de manera que podamos obtener unos resultados de probabilidad del 90-95%.

Esta precisión es muy importante para la automatización del proceso de diagnóstico, ayudando a los doctores a que en muy poco tiempo puedan disponer de la información completa del paciente para que puedan acabar de decidir si es necesaria alguna prueba más. Pero, al mismo tiempo, también estamos eliminando a todas aquellas personas que quedan por debajo del porcentaje la posibilidad de padecer la enfermedad. Es tan importante que lleguemos a un diagnóstico como lo es la información de que una persona segura que no tiene la enfermedad.

Pero la solución que hemos desarrollado va más allá del diagnóstico, puesto que también queremos dar respuesta a otras problemá-

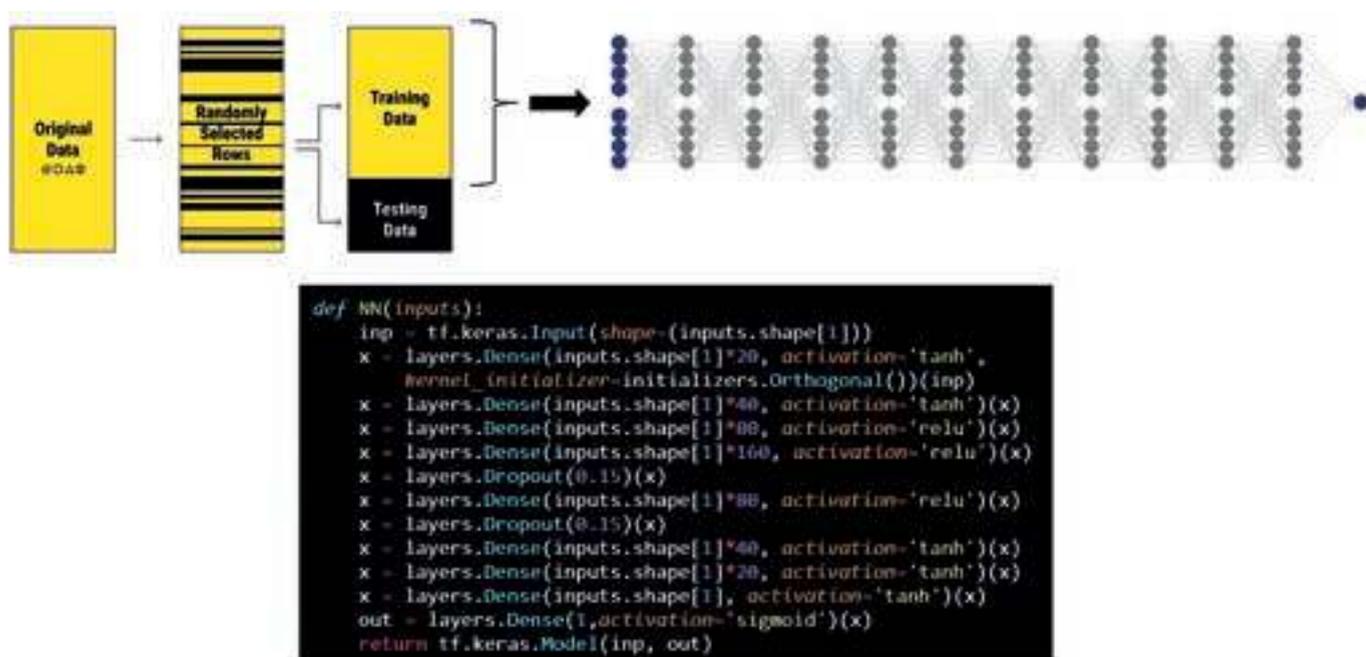


Figura 1. Secuencia de entrenamiento de la red neuronal y muestra del código con el que se ha programado.

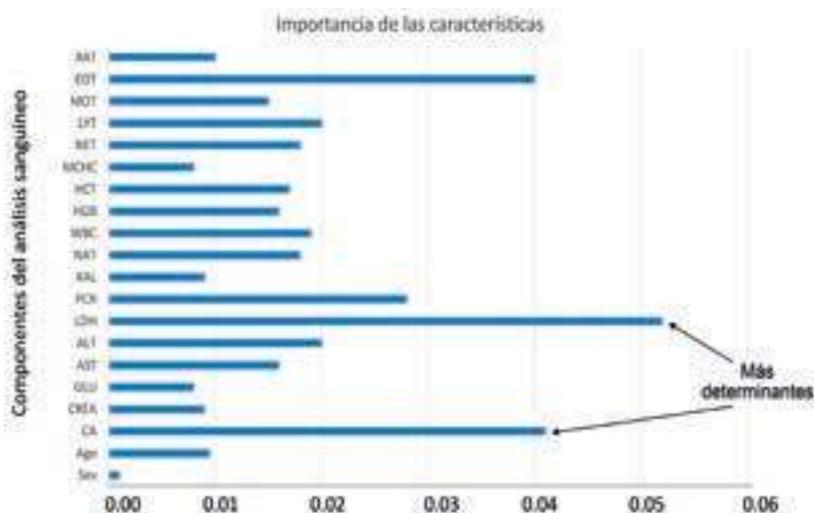


Figura 2. Ejemplo del peso de los distintos biomarcadores analizados en sangre en la predicción hecha por la red neuronal.
 BAT: basófilos; EOF: eosinófilos; MOT: monocitos; LPT: linfocitos; NET: neutrófilos; MCHC: concentración hemoglobina corpuscular media; HCT: hematocrito; HGB: hemoglobina; WBC: leucocitos; NAT: sodio; KAL: potasio; PCB: proteína C reactiva; LDH: lacto-deshidrogenasa; ALI: alanina transaminasa; AST: aspartatoaminotransferasa; GLU: glucosa; CREA: creatinina; CA: calcio; Age: edad; Sex: sexo

tics de las enfermedades raras, como por ejemplo el aislamiento de las personas afectadas o la falta de información de los profesionales sanitarios. De este modo, con el Doctor 2 Patient también ofrecemos acompañamiento a los pacientes dentro de la propia plataforma, a través del intercambio de experiencias e información sobre la propia enfermedad, tratamientos, ensayos clínicos, etc. Por otro lado, los doctores también disponen de un espacio en el que encontrar información, visualizar los posibles pacientes y estar en contacto con el grupo de expertos de LAL-D: el Doctor 2 Doctor (Fig. 3).

Estos proyectos que hemos desarrollado nos han permitido construir diferentes algoritmos y sistemas de tecnología de IA, aumentando constantemente el conocimiento que tenemos sobre la gestión y el procesamiento de Big Data y Data Lakes. De este modo, nuestra intención es hacer esta solución extensible a más enfermedades, puesto que no solo hemos desarrollado la tecnología para analíticas de sangre, sino también para reconocimiento de imágenes,

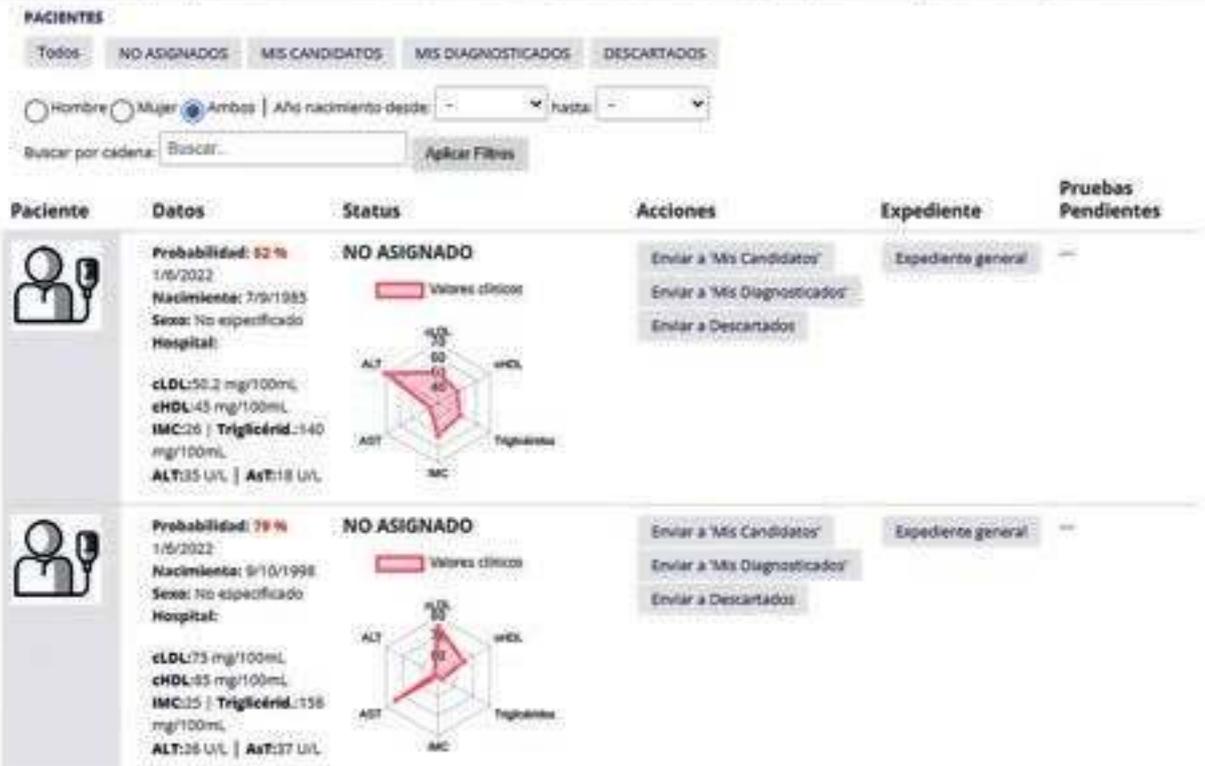


Figura 3. Ejemplo de visualización de la plataforma online Doctor 2 Doctor.

análisis de radiografías o sistemas de 3D, entre otras. De este modo, podríamos aprovechar los datos de los hospitales y aportarles valor.

Al mismo tiempo, al desarrollar estas tecnologías nos dimos cuenta de la gran carencia de datos, información y experiencias sobre las enfermedades raras, y de la dispersión de las asociaciones de pacientes y centros de investigación. Es por ello que desde BD Care hemos impulsado el proyecto PATIENT73 (patient73.org) con el objetivo de crear un punto de encuentro de las enfermedades raras. Se trata de un espacio virtual que pone en contacto a personas afectadas por enfermedades raras (sean pacientes, familiares, etc.) con doctores, especialistas y expertos en enfermedades pero también con centros de investigación, hospitales y asociaciones de pacientes, al mismo tiempo que se nutre un repositorio de datos y conocimiento sobre enfermedades raras. Una plataforma online de acceso gratuito y a disposición de todo el mundo, con un enfoque global y que busca cubrir la necesidad de pacientes y profesionales de obtener información exacta y actualizada.

Cabe destacar que, dado que estas soluciones tecnológicas trabajan con datos clínicos de pacientes de enfermedades raras y otros datos sensibles, hemos tenido en especial consideración el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y, asimismo, estamos en constante contacto con expertos en materia legislativa y jurídica que nos asesoran a la hora de proceder. Y es que el uso de IA en este contexto de trabajo con datos clínicos conlleva diversos retos. Un ejemplo es la interoperabilidad, ya que cada sistema de salud y cada hospital disponen de un sistema de gestión de datos personalizado, lo que dificulta el compartir estos datos y el intercambio de información. Es por ello que es necesario establecer estándares para lo-

grar una forma consistente de representar los registros de los pacientes. Por otro lado, también se tienen que establecer sistemas de encriptación efectivos, que ayuden a proteger mejor la identidad de los titulares de los datos clínicos personales.

Comentarios

Esto no es anecdótico, y es una manera de proceder que forma parte de nuestro ADN, puesto que creemos en la necesidad de afrontar la problemática de las enfermedades raras desde una experiencia y un conocimiento multidisciplinar. Además, del mismo modo que reivindicamos la tecnología como un elemento esencial de la sanidad, también creemos que es imprescindible desarrollar esta tecnología desde el humanismo, poniendo al paciente en el centro de todos nuestros esfuerzos. La implantación de la IA y otras tecnologías similares en el ámbito de la salud es una puerta que ya se ha abierto, pero que nosotros queremos hacer más grande y robusta para que nadie se quede fuera. Porque, al fin y al cabo, son las personas las que dan sentido a la tecnología.

Referencias

1. Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Oly, A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28, 165–173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
2. Austin, C.P., Cutillo, C.M., Lau, L.P.L., Jonker, A.H., Rath, A., Julkowska, D., Thomson, D., Terry, S.F., de Montleau, B., Ardigo, D., Hivert, V., Boycott, K.M., Baynam, G., Kaufmann, P., Taruscio, D., Lochmüller, H., Suematsu, M., Incerti, C., Draghia-Akli, R., Nors-

ted, I., Wang, L., Dawkins, H.J.S. and (2018), Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective. *Clinical And Translational Science*, 11: 21–27. <https://doi.org/10.1111/cts.12500>

3. Benito-Lozano, J., López-Villalba, B., Arias-Merino, G., Posada De la Paz, M., & Alonso-Ferreira, V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 1–10. (2022) <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-022-02530-3>

4. Lugones Botell, Miguel, & Ramírez Bermúdez, Marieta. (2012). Enfermedades raras. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 28(3), 340-0. Recuperado en 13 de enero de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300014&lng=es&tlng=pt.

5. Consulta Pública las Enfermedades Raras: Un Desafío para Europa. Comisión Europea Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores Comisión Europea, L-2920 Luxemburgo. Tel. (352) 43 01-1. 2008 http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf

6. European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). EURORDIS Recommendations from the Rare 2030 foresight study. Febrero 2021. https://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf

7. Banda, H. Inteligencia Artificial: Principios y Aplicaciones. (2014) https://www.researchgate.net/publication/262487459_Inteligencia_Artificial_Principios_y_Aplicaciones

8. Schwab, K. (2020). La Cuarta Revolución Industrial. *Futuro Hoy*, 1(1), 06–10. <https://doi.org/10.52749/fh.v1i1.1>

9. Núñez, D. B., Mascaró, J. C., Gutiérrez, L. Q., & Gol-Montserrat, J. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DECISIONES CLÍNICAS: Cómo está cambiando el comportamiento del médico. <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2020/12/Decisiones-clinicas-e-inteligencia-artificial.pdf>

PRIMER TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO IN ÚTERO PARA ENFERMEDAD DE POMPE

COMENTARIOS AL ARTÍCULO: “In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe’s Disease”

Paula A Rozenfeld

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), UNLP, CONICET, asociado CIC PBA, Facultad de Ciencias Exactas, La Plata, Argentina
paularozenfeld@gmail.com

El artículo sobre el cual se expone este comentario se ha publicado muy recientemente en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* (1). Es un proyecto original, novedoso y prometedor de una estrategia de tratamiento prenatal. Consiste en la posibilidad de tratar una enfermedad lisosomal devastadora, como lo es la enfermedad de Pompe de inicio infantil, una patología donde el daño en los órganos blanco inicia in utero.

La enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil es una enfermedad genética, progresiva, que se debe a la deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (GAA), la cual se encarga de degradar el glucógeno en los lisosomas. Las principales manifestaciones clínicas son debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica, y en ausencia de tratamiento la expectativa de vida es de alrededor de solo 2 años. Existe un tratamiento específico para la Enfermedad de Pompe, la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa. Esta terapia mostró efectividad, logrando aumentar la supervivencia de los pacientes; sin embargo la miopatía persiste. Además, existen problemas de efectividad debidas a la edad de inicio del tratamiento específico y al desarrollo de reacciones inmunitarias en pacientes con ausencia de material inmunológico de reactividad cruzada (CRIM). Se ha demostrado que la inducción de tolerancia a la ERT al momento de inicio del tratamiento disminuye o mejora este tipo de reacciones adversas.

En este estudio se ha realizado TRE a un feto con diagnóstico prenatal en vellosidades coriónicas positivo para Enfermedad de Pompe infantil y CRIM negativo. Los padres

son consanguíneos, han tenido 3 gestaciones previas con enfermedad de Pompe, una de las cuales se interrumpió. Sus dos hermanos nacidos han fallecido antes de los 2 años de vida.

Dada la gravedad de la enfermedad de Pompe presentada en sus hermanos, se decidió administrarle Alglucosidasa alfa al feto a la semana 24 de gestación. El protocolo de administración intra útero fue el siguiente: se administraron dosis de alglucosidasa alfa 20mg/kg de peso fetal estimado, cada 2 semanas, mediante canalización de la vena umbilical bajo guía por ecografía. Al momento de inicio de cada infusión, se tomó una muestra de sangre fetal para determinación de actividad enzimática y el título de anticuerpos específicos anti-droga.

No se observaron reacciones adversas en la madre ni el feto. Luego del nacimiento, el niño fue tratado para inducción de tolerancia y se continuó con el TRE con Alglucosidasa alfa. Los niveles del marcador de daño muscular creatina quinasa fueron normales y presentó un buen desarrollo motor y ecocardiogramas normales. Los niveles del biomarcador específico glucosa tetrasacárido se redujeron rápidamente y permanecieron en niveles normales. Se realizó un estudio histológico a la placenta de este feto, donde no se observaron depósitos de glucógeno, a diferencia de otros estudios de placentas de fetos con Pompe sin tratamiento.

Este primer protocolo clínico de fase 1 de ERT in útero mostro eficacia y seguridad de la terapia. Hasta esta publicación los resultados son prometedores en términos de la res-

puesta al tratamiento en este niño. Este trabajo revela la importancia de poder diagnosticar y predecir el fenotipo en forma prenatal en pacientes con Pompe severo, en casos con hijos previos afectados o casos que tengan las mismas variantes genéticas ya conocidas, permitiéndole a la familia poder tomar decisiones reproductivas y/o de tratamiento a tiempo.

Referencias

- 1.- Cohen JL, Chakraborty P, Fung-Kee-Fung K, et al. In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe’s Disease. *N Engl J Med*. 2022 Dec 8;387(23):2150-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2200587.

GRANDES MODELOS LINGÜÍSTICOS GENERAN SECUENCIAS DE PROTEÍNAS FUNCIONALES EN UNA AMPLIA VARIEDAD DE FAMILIAS

COMENTARIOS AL ARTÍCULO: “Large language models generate functional protein sequences across diverse families”

Pilar Giraldo Castellano

FEETEG. Zaragoza. España
giraldocastellano@gmail.com

Recientemente se ha publicado en la revista *Nature Biotechnology* 26 enero 2023 [1], los experimentos realizados mediante un sistema de inteligencia artificial capaz de generar enzimas artificiales simulando modelos lingüísticos de aprendizaje. Todo ello se ha realizado en US por un grupo de investigadores expertos en Biología molecular, Biofísica, Bioingeniería con el soporte del Departamento de Salud y el NIH de US (GM123159/U.S).

Han aplicado modelos lingüísticos de aprendizaje profundo en Inteligencia Artificial a diversas aplicaciones biotecnológicas, en este caso al diseño y la ingeniería de proteínas. El modelo se llama ProGen, y es un modelo de lenguaje que puede generar secuencias con una función predecible a través de grandes familias de proteínas, de forma similar a la generación de frases de lenguaje natural gramatical y semánticamente correctas. El modelo se ha entrenado con secuencias de aminoácidos de 280 millones de proteínas de más de 19.000 familias a las que se les ha añadido etiquetas de control que especifican las propiedades de las proteínas. La Inteligencia Artificial fue capaz de aprender cómo debían formarse las enzimas, simplemente estudiando los datos brutos de la secuencia. Las estructuras atómicas de las proteínas artificiales medidas con cristalografía de rayos X, tenían el aspecto que debían, aunque las secuencias no se parecían a nada explorado con anterioridad.

Posteriormente para validar el modelo se centraron en el estudio de una familia de enzimas, la lisozima, que son pequeñas proteínas, de unos 300 aminoácidos, pero con un número importante de combinaciones posibles (20.300) a partir de 20 aminoácidos,

y afinaron el modelo con 56.000 secuencias de cinco familias de lisozima, aportando información contextual sobre estas proteínas.

El modelo generó rápidamente un millón de secuencias y el equipo de investigación seleccionó 100 para probarlas, basándose en su parecido con las secuencias de proteínas naturales. Con esta primera aproximación de 100 proteínas, el equipo fabricó cinco proteínas artificiales para comprobar actividad en células comparando la actividad con la de una enzima que se encuentra en la clara de huevo de gallina, conocida como lisozima de clara de huevo de gallina. Lisozimas similares se encuentran en las lágrimas, saliva y la leche humanas, donde nos defienden contra bacterias y hongos. Dos de las cinco enzimas artificiales generadas eran capaces de descomponer las paredes celulares de las bacterias con una actividad comparable a la de la lisozima de clara de huevo de gallina, aunque sus secuencias sólo eran idénticas entre sí en un 18%. Las dos secuencias eran aproximadamente un 90% y un 70% idénticas a cualquier proteína conocida. Una sola mutación en una proteína natural puede hacer que deje de funcionar, pero en otra ronda de cribado, el equipo descubrió que las enzimas generadas por Inteligencia Artificial mostraban actividad incluso cuando tan sólo el 31,4% de su secuencia se parecía a la natural.

El experimento demuestra que el procesamiento del lenguaje natural, aunque se desarrolló para leer y escribir textos lingüísticos, puede aprender al menos algunos de los principios subyacentes de la biología.

Esta aplicación de Inteligencia Artificial al diseño de proteínas funcionales abre un ca-

mino nuevo y expectante para la elaboración de enzimas secuencialmente correctas aplicables a entidades que carecen de cualquier tipo de tratamiento como ocurre en una mayoría de enfermedades lisosomales o incluso mejorar o facilitar la producción de las ya existentes. En cualquier caso el avance se presenta como de gran interés en Biomedicina.

Referencias

1. Madani A, Krause B, Greene ER, Subramanian S, Mohr BP, Holton JM, Olmos JL Jr, Xiong C, Sun ZZ, Socher R, Fraser JS, Naik N. Large language models generate functional protein sequences across diverse families. *Nat Biotechnol.* 2023 Jan 26. doi: 10.1038/s41587-022-01618-2



REVISIÓN. MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS ENFERMEDADES RARAS

José A. Sánchez-Alcázar

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD-CSIC)
Universidad Pablo de Olavide. Sevilla. España
jasanalc@upo.es

Resumen.

Las enfermedades raras son aquellas que tienen una baja prevalencia en la población (menos de 5 individuos por cada 10.000 habitantes). Sin embargo, las patologías poco frecuentes afectan a un gran número de personas ya que, según la Organización Mundial de la Salud, existen más de 7.000 enfermedades raras que afectan al 7% de la población mundial. La mayoría de los casos aparecen en la edad pediátrica, dada la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y de anomalías congénitas.

Muchos pacientes con enfermedades raras sufren las consecuencias de la denominada odisea diagnóstica, es decir, extensas y prolongadas pruebas diagnósticas y visitas clínicas, a veces durante años, con la esperanza de identificar la etiología de su enfermedad. Para los pacientes con enfermedades raras, obtener el diagnóstico genético puede significar el final de la odisea diagnóstica, y el comienzo de otra, la odisea terapéutica. Este escenario es especialmente desafiante para la comunidad médico-científica, ya que más del 90% de las enfermedades raras no cuentan actualmente con un tratamiento efectivo. Este fracaso terapéutico en las enfermedades raras indica que son necesarios nuevos enfoques y estrategias terapéuticas. Nuestro grupo de investigación propone que el uso de las técnicas de medicina de precisión personalizada puede ser una alternativa para encontrar posibles terapias en las enfermedades raras genéticas como las enfermedades de depósito lisosomal (EDLs). Para ello, proponemos que las propias células de los pacientes puedan ser utilizadas para llevar a cabo estudios fisiopatológicos y cribado farmacológicos personalizados para la identificación de posibles tratamientos.

Palabras clave: Medicina de precisión, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades mitocondriales, miopatías congénitas, enfermedades de depósito lisosomal.

REVIEW. PRECISION MEDICINE FOR RARE DISEASES

Summary

Rare diseases are those that have a low prevalence in the population (less than 5 individuals per 10,000 inhabitants). However, rare pathologies affect many people since, according to the World Health Organization, there are more than 7,000 rare diseases that

affect 7% of the world's population. Most cases appear in the pediatric age, given the high frequency of diseases of genetic origin and congenital anomalies.

Many patients with rare diseases suffer the consequences of the so-called diagnostic odyssey, that is, extensive and prolonged diagnostic tests and clinical visits, sometimes for years, in the hope of identifying the etiology of their disease. For patients with rare diseases, obtaining the genetic diagnosis can mean the end of the diagnostic odyssey, and the beginning of another, the therapeutic odyssey. This scenario is especially challenging for the medical-scientific community, since more than 90% of rare diseases do not currently have an effective treatment. This therapeutic failure in rare diseases indicates that new therapeutic approaches and strategies are needed. Our research group proposes that the use of personalized precision medicine techniques may be an alternative to find possible therapies in rare genetic diseases such as lysosomal storage diseases (LSDs). To this end, we propose that patients' own cells can be used to carry out personalized pathophysiological and pharmacological studies for the identification of potential treatments.

Key words: Precision medicine, neurodegenerative diseases, mitochondrial diseases, congenital myopathies, lysosomal storage diseases.

MEDICINA DE PRECISIÓN EN LAS ENFERMEDADES RARAS

1. Medicina de precisión en las enfermedades raras. A pesar de los esfuerzos realizados en la investigación de las enfermedades raras y el desarrollo de los medicamentos huérfanos por parte de los gobiernos nacionales, la industria farmacológica y las fundaciones privadas, no existen tratamientos adecuados para más del 95% de las enfermedades raras. El avance de la genómica y la proteómica funcional ha situado a la medicina en los últimos años a las puertas de una nueva revolución, la medicina de precisión, caracterizada por el desarrollo de terapias moleculares, genéticas y celulares que se materializan en tratamientos específicos para pacientes concretos [1].

La última década ha sido testigo de un rápido progreso en nuestra comprensión de las bases genéticas de muchas enfermedades.

Con este mayor conocimiento de las causas moleculares viene la posibilidad de redefinir la enfermedad a una resolución más alta y, junto con esto, realizar terapias más precisas. Sin embargo, para que la medicina de precisión tenga éxito a nivel terapéutico, además de la genómica, la metabolómica y la proteómica, nuestro grupo de investigación propone la necesidad de conocer la respuesta celular, y por tanto el comportamiento de las mutaciones particulares in vitro, a las diversas opciones terapéuticas.

El enfoque de la medicina de precisión que ya se aplica con éxito en diferentes áreas de atención médica como la oncología, la cardiología y la nutrición, tiene así un recorrido prometedor en las enfermedades raras [2].

La aplicación de la medicina de precisión en las enfermedades raras se basa en la hipótesis de que la variación genética interindividual o las diferentes mutaciones pueden afectar tanto a la susceptibilidad a las enfermedades como a la respuesta a los compuestos farmacológicos. El objetivo principal de la medicina de precisión personalizada es optimizar la eficacia terapéutica y reducir los riesgos de toxicidad de los medicamentos en un paciente concreto.

2. Cultivos de fibroblastos y transdiferenciación. En la actualidad los cultivos celulares derivados de los pacientes se obtienen con relativa facilidad mediante biopsias cutáneas, permitiendo disponer de cultivos de fibroblastos que proporcionan información importante para entender las alteraciones fisiopatológicas y el comportamiento de la mutación a tratamientos específicos. Además, las actuales técnicas de transdiferenciación celular directa o indirecta (mediante la generación de células madre pluripotenciales inducidas, iPSCs) permiten la obtención de los tipos celulares más afectados en la enfermedad como pueden ser las neuronas o las fibras musculares, dos de los tipos más afectadas en muchas enfermedades raras [1] (Figura 1).

Esta aproximación personalizada puede ser útil tanto para la evaluación de nuevos fármacos como para el reposicionamiento de los ya existentes. Otra de las ventajas de la medicina de precisión es que permite evaluar la respuesta celular a combinaciones de diferentes fármacos con lo que se diversifica las posibles dianas terapéuticas y se optimiza el posible tratamiento a los pacientes.

3. Plataformas BrainCure/MitoCure/MyoCure. Nuestro grupo ha desarrollado tres plataformas para la realización de medicina de precisión o personalizada en las enfermedades en tres grandes grupos de enfermedades raras: la plataforma BrainCure para las enfermedades raras neurodegenerativas que cursan con acumulación cerebral de hierro; la plataforma MitoCure para las enfermedades mitocondriales; y la plataforma MyoCure para las miopatías congénitas.

4. Plataforma Braincure. La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NACH) es un grupo de trastornos neurodegenerativos raros de origen genético, caracterizado por una disfunción del sistema nervioso central y la acumulación de hierro en determinadas áreas del cerebro que provoca la discapacidad progresiva de los pacientes. La mayoría de las NACH se inician clínicamente en la infancia y se heredan siguiendo un patrón autosómico recesivo. Actualmente, no existen tratamientos curativos de la enfermedad. El objetivo de esta plataforma es profundizar en la fisiopatología de la enfermedad y encontrar tratamientos personalizados eficaces utilizando fibroblastos y células neuronales derivadas de los pacientes NACH. Para ello, caracte-

rizamos los mecanismos fisiopatológicos y evaluamos la efectividad de una librería de compuestos farmacológicos comerciales en la recuperación de las alteraciones patológicas en los fibroblastos y células neuronales de los pacientes. En una primera etapa, se lleva a cabo un cribado farmacológico en los fibroblastos de los pacientes con NACH. En paralelo, se generarán células neuronales derivadas de los fibroblastos de los pacientes mediante reprogramación directa. Los compuestos más favorables en el cribado con fibroblastos son seleccionados para los ensayos en las células neuronales diferenciadas.

5. Estrategia para encontrar tratamientos alternativos para la neurodegeneración asociada a la pantotenato quinasa (PKAN). El subtipo más frecuente de NACH es la neurodegeneración asociada a la pantotenato quinasa (PKAN) causada por mutaciones en el gen enzima pantotenato quinasa 2 (PANK2) que interviene en el primer paso en la ruta biosintética de la coenzima A. Desde el punto de vista fisiopatológico estas mutaciones causan deficiencia de coenzima A, acumulación de hierro y lipofuscina y un gran aumento del estrés oxidativo. Las mutaciones así mismo provocan bajos niveles de expresión del enzima mutante [2].

Nuestras observaciones sugieren que el tratamiento con pantotenato puede aumentar los niveles de expresión del enzima PANK2 en los fibroblastos derivados de pacientes que albergan mutaciones con expresión residual del enzima. Además, hemos confirmado el efecto positivo del pantotenato utilizando neuronas inducidas generadas por reprogramación directa de fibroblastos mutantes. La restauración de los niveles de expresión de la PANK2 se acompañó de una corrección de todas las alteraciones fisiopatológicas detectadas como la deficiencia de coenzima A, la acumulación de hierro y lipofuscina, la bioenergética y el estrés oxidativo [2]. Estas observaciones nos llevan a proponer nuestro modelo de cribado como una herramienta útil para identificar pacientes con mutaciones de PANK2 con expresión enzimática residual que responden in vitro a la suplementación con pantotenato y orientan hacia la posibilidad de un tratamiento con dosis altas de pantotenato. Esta hipótesis debe confirmarse mediante la realización de ensayos clínicos controlados. El conocimiento de los múltiples tipos de mutaciones del gen PANK2 y su sensibilidad a la suplementación con pantotenato permitirá la realización de terapias personalizadas en PKAN. Además, estas estrategias de detección personalizadas en PKAN pueden facilitar la detección de más chaperonas farmacológicas (CF) capaces de estabilizar los niveles de expresión y la actividad de la enzima mutante. Los recientes resultados de nuestro grupo han identificado 6 compuestos (pantotenato, pantetina, L-carnitina, tiamina, omega 3 y vitamina E) que son capaces de restaurar los niveles de expresión de PANK2 y corregir las alteraciones fisiopatológicas en los fibroblastos de pacientes con PKAN [3].

6. Medicina de precisión en PKAN. La aplicación de la medicina de precisión al tratamiento de trastornos neurodegenerativos como la PKAN y los tratamientos multidiana que actúan a distintos procesos celulares parecen ser estrategias prometedoras en contraste con el enfoque tradicional de "un solo fármaco para todos" [4]. De hecho, las patologías neurodegenerativas pueden presentar características clínicas variables incluso en pacientes con la misma mutación que, por lo tanto, es muy poco probable que todos se beneficien del tratamiento con un solo medicamento. Además, las terapias multidianas con compuestos antioxidantes y activadores mitocondriales son prometedoras para abordar la naturaleza multifactorial y compleja de las enfermedades neurodegenerativas como PKAN [3]. El uso de las terapias multidianas ha surgido en los últimos años como una estrategia poderosa en el desarrollo de terapias potenciales para trastornos neurológicos. En este contexto, el desarrollo de un enfoque de medicina de precisión utilizando fibroblastos y neuronas inducidas derivadas de pacientes con PKAN representa una excelente posibilidad para identificar tratamientos y combinaciones óptimas.

7. Medicina de precisión en la neurodegeneración asociada a la PLA2G6 (PLAN). Uno subtipo más frecuente de NACH es PLAN causada por mutaciones en el gen PLA2G6 que codifica un enzima responsable de la renovación de los fosfolípidos de las membranas celulares. En los modelos celulares generados hemos demostrado que la mutación provoca



Figura1. Flujo de trabajo para realizar medicina de precisión personalizada en las enfermedades raras genéticas. **Fase 1.** Obtención del diagnóstico molecular. **Fase 2.** Biopsia de piel para desarrollar los cultivos de fibroblastos. **Fase 3.** Estudios fisiopatológicos y cribados farmacológicos. **Fase 4.** Generación de los tipos celulares más afectados por la enfermedad mediante reprogramación directa o indirecta. **Fase 5.** Los compuestos identificados en el cribado farmacológico en los fibroblastos son evaluados en los tipos celulares más afectados.

peroxidación lipídica, acumulación de hierro y alteraciones mitocondriales. Todas las alteraciones patológicas fueron corregidas con la suplementación con vitamina E. Estos resultados sugieren que el bloqueo de la progresión de la peroxidación lipídica es una diana terapéutica esencial en PLAN [5].

En la actualidad la plataforma BrainCure está realizando medicina de precisión en los 4 subtipos más frecuentes: PKAN, pantothenate kinase associated neurodegeneration, con mutaciones en el gen *PANK2*; PLAN, PLA2G6 associated neurodegeneration, con mutaciones en el gen *PLA2G6*; BPAN, Beta-propeller protein associated neurodegeneration, con mutaciones en el gen *WDR45*; y MPAN, Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration, con mutaciones en el gen *C19orf12*.

8. Plataforma Mitocure. Las enfermedades mitocondriales abarcan un amplio espectro de trastornos musculares y neurodegenerativos, crónicos y progresivos, causadas por mutaciones en el ADN nuclear (nDNA) o mitocondrial (mtDNA), la mayoría de las cuales no tienen tratamiento eficaz. Estas enfermedades tienen una gran heterogeneidad y afectan fundamentalmente a la capacidad de producción energética de las células. Las terapias farmacológicas actuales se basan fundamentalmente en: 1) Eliminar los metabolitos tóxicos; 2) Intentar circunvalar los bloqueos de la cadena respiratoria; 3) Administrar metabolitos y cofactores para mejorar la síntesis de ATP; 4) Prevenir el estrés oxidativo. Dada la diversidad de mutaciones y las diferentes opciones terapéuticas, nuestra propuesta defiende que en las enfermedades mitocondriales es obligado una aproximación terapéutica personalizada. En esta plataforma evaluamos la efectividad terapéutica de los distintos tratamientos disponibles en los fibroblastos derivados de los pacientes mitocondriales y en las células neuronales obtenidas por reprogramación directa. Para ello, estudiamos los efectos de estos tratamientos sobre las alteraciones fisiopatológicas presentes en los fibroblastos y células neuronales derivadas de los pacientes. En los modelos celulares estudiamos la proliferación celular y/o muerte celular en medio con galactosa (que fuerza la obtención de energía por la mitocondria), las actividades enzimáticas de la cadena respiratoria mitocondrial, los niveles de expresión de las proteínas mitocondriales, el potencial de membrana mitocondrial, la bioenergética celular y la activación de la mitofagia y/o la apoptosis.

En la actualidad la plataforma MitoCure está realizando medición de precisión en más de 20 mutaciones que afectan directamente a la fosforilación oxidativa. Recientemente, hemos demostrado que el tratamiento con tetraciclinas permitió la supervivencia de los fibroblastos mutantes *GFM1* (una mutación que afecta a la síntesis de proteínas mitocondriales) cultivados en medio de estrés nutricional. Nuestros hallazgos indican que las tetraciclinas inducen la UPRmt (respuesta a proteínas mal plegadas en la mitocondria) y mejora tanto la bioenergética celular como la expresión de proteínas mitocondriales en las células mutantes *GFM1* [6]. Además, hemos identificado un compuesto, el pterostilbeno (un análogo del resveratrol), como un potente activador de la UPRmt. Los efectos positivos del pterostilbeno se vieron aumentados significativamente en combinación con un cóctel mitocondrial que consiste en: pterostilbeno, nicotinamida,

riboflavina, tiamina, biotina, ácido lipoico y L-carnitina. Este cóctel mitocondrial aumentó la actividad de las sirtuinas y la activación de la UPRmt, mejorando así las alteraciones patológicas [7]. En conclusión, nuestros trabajos sugieren que la activación de los mecanismos compensatorios celulares, como la UPRmt, es una estrategia terapéutica prometedora para las enfermedades mitocondriales [8].

9. Plataforma Myocure. Las miopatías congénitas son un grupo de enfermedades musculares genéticas que se clasifican con base en las características histopatológicas observadas en la biopsia muscular [9]. La miopatía nemalínica (MN) que forma parte de este grupo de enfermedades, fue descrita por primera vez como una alteración musculoesquelética congénita no progresiva, caracterizada por la presencia de inclusiones en las fibras musculares denominadas «bastones nemalínicos» [10]. Esta patología contiene una amplia heterogeneidad genética que produce un fenotipo similar [11]. Su incidencia es de 1 en 50,000 nacidos vivos; aunque en nuestro país se desconoce la incidencia de esta patología, puesto que en la práctica clínica es una enfermedad poco común [12]. Se han encontrado mutaciones en más de 10 genes diferentes que causan la enfermedad; siete de los cuales codifican para componentes de filamento delgado sarcomérico (*NEB*, *ACTA1*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2*, *LMOD3*) y 3 genes (*KBTBD13*, *KLHL40* y *KLHL41*), pertenecientes a la familia de proteínas BTB-BACK-kelch (BBK) involucradas en la vía ubiquitina-proteasoma [13].

Los objetivos de la plataforma Myocure son: 1) Establecer modelos celulares para entender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. 2) Identificar potenciales terapias mediante el desarrollo de una metodología de cribado farmacológico en los modelos celulares desarrollados.

En los fibroblastos derivados de los pacientes con mutaciones en *NEB* y *ACTA1* hay un defecto en la polimerización de actina. Esta alteración nos permite realizar ensayos farmacológicos de cribado consistentes en probar compuestos capaces de corregir la polimerización de filamentos de actina en células mutantes. Actualmente estamos evaluando el efecto de los estimuladores de la GTPasa Rho, diferentes combinaciones de aminoácidos, estimuladores de la UPRmt, fármacos que aumentan el calcio intracelular y medicamentos que estimulan la función mitocondrial, entre otros.

Medicina de precisión en las enfermedades de depósito lisosomal (ELD). Las EDLs representan un grupo de enfermedades de aproximadamente 70 alteraciones genéticas monogénicas causadas por defectos en múltiples aspectos de la función de los lisosomas [14], normalmente mutaciones en los genes que codifican las enzimas catabólicas que participan en la degradación de macromoléculas biológicas [15]. La característica principal de estos pacientes es que acumulan compuestos que normalmente son degradados en el lisosoma. En muchas enfermedades esta acumulación afecta varios órganos con síntomas graves y muerte prematura [16]. Las EDLs pueden ser diagnosticadas determinando el déficit de la enzima específica causante de la enfermedad en sangre, leucocitos o fibroblastos [17]. Son enfermedades con elevada morbilidad y mortalidad, si bien las manifestaciones

clínicas entre las distintas EDLs, así como entre los distintos pacientes con una misma enfermedad, son diferentes [18]. La incidencia global para las EDLs y la prevalencia para cada una de ellas es muy variable [19], estimándose que afecta a 1 de cada 4000 individuos en algunos países [20].

En las dos últimas décadas se han desarrollado importantes avances en la terapia de las enfermedades lisosomales muchas de las cuales están ahora en la práctica clínica o en ensayos clínicos. Actualmente la mayor dificultad reside en desarrollar terapias para el tratamiento de las manifestaciones cerebrales de estas enfermedades [21]. Según la clasificación del sustrato acumulado estas enfermedades lisosomales se denominan esfingolipidosis, glucogenosis, mucopolisacaridosis, y mucopolisidosis.

Aproximadamente el 75% de EDLs con afectación del sistema nervioso central (SNC) manifiestan retraso mental, convulsiones, neurodegeneración, alteraciones del comportamiento y alteraciones psicomotoras. Debido a la naturaleza de los signos clínicos asociados al SNC sigue siendo uno de los principales desafíos en el desarrollo de tratamientos para estas clases de trastornos en estas enfermedades [22]. La barrera hematoencefálica es generalmente considerada un obstáculo para que el enzima utilizado en los tratamientos de reemplazo enzimático alcance el cerebro desde el torrente sanguíneo [23-25]. Por lo tanto, nuevas estrategias son necesarias para hacer llegar la enzima recombinante al cerebro o restaurar la actividad de las enzimas mutantes mediante chaperonas farmacológicas.

Antes del desarrollo de la ERT, el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) era la única terapia para tratar las EDLs. Se ha utilizado con éxito para tratar la enfermedad de Gaucher (EG) y las formas neuropáticas de las mucopolisacaridosis (MPS) tipo I. Otro enfoque de tratamiento es la reducción de sustrato, que tiene como objetivo disminuir la producción del material de almacenamiento. Hay medicamentos aprobados por el mercado en esta categoría para EG y Niemann-Pick tipo C (NPC) y varios ensayos clínicos y preclínicos para otras enfermedades, como la enfermedad de Fabry (FD), enfermedad de Pompe (EP) y gangliosidosis GM 2 (GM2) [20].

El tratamiento personalizado *in vitro* de los fibroblastos y células neuronales (que son uno de los tipos celulares más afectados) derivadas de los pacientes con EDLs con una amplia gama de opciones farmacológicas disponibles actualmente y el seguimiento de su efecto sobre los cambios fisiopatológicos ayudarán a una mejor y más objetiva elección terapéutica para los pacientes. El modelo propuesto también será útil para evaluar la eficacia de nuevas opciones terapéuticas desarrolladas en el futuro.

Una gran parte de las mutaciones asociadas a enfermedades humanas causan la desestabilización de proteínas específicas y la actividad estas proteínas inestables puede ser rescatada por moléculas pequeñas que actúan como chaperonas farmacológicas (CF) [26-28]. Sin embargo, no todos los genotipos de una enfermedad dada son susceptibles para la terapia con CF [29]. En trabajos previos de nuestro grupo de investigación hemos descrito que la mutación L444P afecta la función mitocondrial en fibroblastos primario derivado de pacientes

con la EG [30]. La disfunción mitocondrial se asoció con un potencial de membrana mitocondrial reducido, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), activación de mitofagia y flujo autofágico alterado. Ambas anomalías, disfunción mitocondrial y actividad deficiente de β -glucocerebrosidasa, se restauraron parcialmente mediante la suplementación con coenzima Q₁₀ (CoQ) o un derivado de L-idoñojirimicina, N-[N-(4-adamantan-1-ylcarboxamidobutil) tiocarbamoil]-1,6-anhidro-L-idoñojirimicina (NAdBt-AIJ), y más marcadamente por la combinación de ambos tratamientos. Estos datos sugieren que la suplementación dirigida a aumentar la función de las mitocondrias mediante CoQ y al plegamiento incorrecto de proteínas por parte de las chaperonas farmacológicas pueden ser terapias prometedoras en las formas neurológicas de la Enfermedad de Gaucher. En modelos de macrófagos de la EG hemos descrito que la suplementación con CoQ mejora el fenotipo patológico [31]. Siguiendo este enfoque, muchos medicamentos comerciales se han reubicado con éxito como CF para las enfermedades raras [32].

Conclusiones

Las propias células derivadas del paciente se pueden utilizar para realizar estudios fisiopatológicos y cribados farmacológicos personalizados en las enfermedades genéticas raras incluidas las EDLs. Para que la medicina de precisión tenga éxito a nivel terapéutico, además de la información proporcionada desde genómica, farmacogenómica, metabólica y proteómica, nuestra propuesta argumenta que también es necesario conocer la respuesta celular, y por lo tanto el comportamiento de mutaciones particulares in vitro, a diversas opciones terapéuticas. La medicina de precisión se basa en la suposición de que diferentes mutaciones y marcadas variaciones genéticas interindividuales pueden contribuir significativamente a la respuesta a los medicamentos. El objetivo de la medicina personalizada es maximizar la probabilidad de eficacia terapéutica para un paciente individual.

Referencias

- Villalon-García I, Alvarez-Cordoba M, Suarez-Rivero JM, Povea-Cabello S, Talaveron-Rey M, Munuera-Cabeza M, Sanchez-Alcazar JA: Precision Medicine in Rare Diseases. *Diseases* 2020, 8(4):42.
- Alvarez-Cordoba M, Fernandez Khoury A, Villanueva-Paz M, Gomez-Navarro C, Villalon-García I, Suarez-Rivero JM, Povea-Cabello S, de la Mata M, Cotan D, Talaveron-Rey M et al: Pantothenate Rescues Iron Accumulation in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration Depending on the Type of Mutation. *Mol Neurobiol* 2019, 56(5):3638-3656.
- Alvarez-Cordoba M, Reche-Lopez D, Cilleros-Holgado P, Talaveron-Rey M, Villalon-García I, Povea-Cabello S, Suarez-Rivero JM, Suarez-Carrillo A, Munuera-Cabeza M, Pinero-Perez R et al: Therapeutic approach with commercial supplements for pantothenate kinase-associated neurodegeneration with residual PANK2 expression levels. *Orphanet J Rare Dis* 2022, 17(1):311.
- Strafella C, Caputo V, Galota MR, Zampatti S, Marella G, Mauriello S, Cascella R, Giardina E: Application of Precision Medicine in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 2018, 9:701.
- Villalon-García I, Alvarez-Cordoba M, Povea-Cabello S, Talaveron-Rey M, Villanueva-Paz M, Luzon-Hidalgo R, Suarez-Rivero JM, Suarez-Carrillo A, Munuera-Cabeza M, Salas JJ et al: Vitamin E prevents lipid peroxidation and iron accumulation in PLA2G6-Associated Neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2022, 165:105649.
- Suarez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, Povea-Cabello S, Alvarez-Cordoba M, Villalon-García I, Talaveron-Rey M, Suarez-Carrillo A, Munuera-Cabeza M, Reche-Lopez D, Cilleros-Holgado P et al: UPR(mt) activation improves pathological alterations in cellular models of mitochondrial diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2022, 17(1):204.
- Suarez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, Romero-Gonzalez A, Gomez-Fernandez D, Povea-Cabello S, Alvarez-Cordoba M, Villalon-García I, Talaveron-Rey M, Suarez-Carrillo A, Munuera-Cabeza M et al: Pterostilbene in Combination With Mitochondrial Cofactors Improve Mitochondrial Function in Cellular Models of Mitochondrial Diseases. *Front Pharmacol* 2022, 13:862085.
- Suarez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, Povea-Cabello S, Alvarez-Cordoba M, Villalon-García I, Talaveron-Rey M, Suarez-Carrillo A, Munuera-Cabeza M, Reche-Lopez D, Cilleros-Holgado P et al: Activation of the Mitochondrial Unfolded Protein Response: A New Therapeutic Target? *Biomedicines* 2022, 10(7).
- North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, Amburgey K, Quijano-Roy S, Beggs AH, Sewry C et al: Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014, 24(2):97-116.
- Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T: Nemaline Myopathy. A New Congenital Myopathy. *Brain* 1963, 86:793-810.
- Sanoudou D, Beggs AH: Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy—a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med* 2001, 7(8):362-368.
- Yamamoto DL, Vitiello C, Zhang J, Gokhin DS, Castaldi A, Coulis G, Piasek F, Filomena MC, Eggenhuizen PJ, Kunderfranco P et al: The nebulin SH3 domain is dispensable for normal skeletal muscle structure but is required for effective active load bearing in mouse. *J Cell Sci* 2013, 126(Pt 23):5477-5489.
- Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ: The genetics of congenital myopathies. *Handb Clin Neurol* 2018, 148:549-564.
- Ballabio A, Gieselmann V: Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1793(4):684-696.
- Sanjurjo P, Baldellou A, Aldamiz-Echevarria K, Montejo M, Garcia Jimenez M: [Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation]. *An Sist Sanit Navar* 2008, 31 Suppl 2:55-73.
- Kaye EM: Lysosomal Storage Diseases. *Current treatment options in neurology* 2001, 3(3):249-256.
- Futerman AH: [Lysosomal storage diseases: pathological mechanisms and therapeutic options.]. *Med Sci (Paris)* 2005, 21(11 Suppl):16-19.
- Wilcox WR: Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *The Journal of pediatrics* 2004, 144(5 Suppl):S3-14.
- 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; discussion 79.
- Pinto EVF, Rojas Malaga D, Kubaski F, Fischinger Moura de Souza C, de Oliveira Poswar F, Baldo G, Giugliani R: Precision Medicine for Lysosomal Disorders. *Biomolecules* 2020, 10(8).
- Platt FM, Lachmann RH: Treating lysosomal storage disorders: current practice and future prospects. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1793(4):737-745.
- Macaulay SL, Sands MS: Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Experimental neurology* 2009, 218(1):5-8.
- Desnick RJ, Schuchman EH: Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nat Rev Genet* 2002, 3(12):954-966.
- Neumann H: Microglia: a cellular vehicle for CNS gene therapy. *The Journal of clinical investigation* 2006, 116(11):2857-2860.
- Enns GM, Huhn SL: Central nervous system therapy for lysosomal storage disorders. *Neurosurg Focus* 2008, 24(3-4):E12.
- Andreotti G, Cabeza de Vaca I, Poziello A, Monti MC, Guallar V, Cubellis MV: Conformational response to ligand binding in phosphomannomutase2: insights into inborn glycosylation disorder. *J Biol Chem* 2014, 289(50):34900-34910.
- Goldin E, Zheng W, Motabar O, Southall N, Choi JH, Marugan J, Austin CP, Sidransky E: High throughput screening for small molecule therapy for Gaucher disease using patient tissue as the source of mutant glucocerebrosidase. *PLoS one* 2012, 7(1):e29861.
- Newton CL, Whay AM, McArdle CA, Zhang M, van Koppen CJ, van de Lagemaat R, Segaloff DL, Millar RP: Rescue of expression and signaling of human luteinizing hormone G protein-coupled receptor mutants with an allosterically binding small-molecule agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011, 108(17):7172-7176.
- Andreotti G, Guarracino MR, Cammisia M, Corra A, Cubellis MV: Prediction of the responsiveness to pharmacological chaperones: lysosomal human alpha-galactosidase, a case of study. *Orphanet journal of rare diseases* 2010, 5:36.
- de la Mata M, Cotan D, Oropesa-Avila M, Garrido-Maraver J, Cordero MD, Villanueva Paz M, Delgado Pavaon A, Alcocer-Gomez E, de Laveria I, Ybot-Gonzalez P et al: Pharmacological Chaperones and Coenzyme Q10 Treatment Improves Mutant beta-Glucocerebrosidase Activity and Mitochondrial Function in Neuronopathic Forms of Gaucher Disease. *Sci Rep* 2015, 5:10903.
- de la Mata M, Cotan D, Oropesa-Avila M, Villanueva-Paz M, de Laveria I, Alvarez-Cordoba M, Luzon-Hidalgo R, Suarez-Rivero JM, Tiscornia G, Sanchez-Alcazar JA: Coenzyme Q10 partially restores pathological alterations in a macrophage model of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017, 12(1):23.
- Hay Mele B, Citro V, Andreotti G, Cubellis MV: Drug repositioning can accelerate discovery of pharmacological chaperones. *Orphanet journal of rare diseases* 2015, 10:55.

ENFERMEDAD DE FABRY EL PUNTO DE VISTA DEL CARDIÓLOGO

David Rodrigo Carbonero, MD, PhD

Laboratorio Imagen Cardíaca - EACVI Accredited

Prof. Asociado Facultad de Medicina EHU/UPV

TTE, TEE and Congenital Heart Diseases EACVI Accredited

Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo. España

jdavidrodrigo@gmail.com

Resumen

Las publicaciones más recientes han arrojado cambios tanto en el diagnóstico, fisiopatología, como en el abordaje terapéutico de la Enfermedad de Fabry. Predominantemente, en la forma no clásica de la enfermedad, se produce acumulación de glicosfingolípidos en el tejido cardíaco, junto con inflamación miocárdica dando lugar a la variante cardíaca.

La evidencia científica indica que las causas cardiovasculares suponen el mayor riesgo de mortalidad promoviendo mayor interés sobre las manifestaciones cardíacas como hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y trastornos de la conducción.

Actualmente el diagnóstico mediante técnicas no invasivas de imagen como la ecocardiografía o la cardioponencia magnética facilitan la clasificación del estadio de la EF que indica el momento de instauración del tratamiento oportuno para detener la progresión de la enfermedad hacia fibrosis miocárdica irreversible.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, glicosfingolípidos, variante cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, ecocardiografía, cardioponencia magnética.

FABRY DISEASE. THE CARDIOLOGIST'S POINT OF VIEW.

Abstract

Fabry disease is an inherited autosomal recessive disease linked to the X chromosome. It is characterized by the deficit of the lysosomal enzyme α -galactosidase A which leads to an accumulation of glycosphingolipids in numerous tissues. Primarily, in the non-classical form of the disease, its deposit occurs in the cardiac tissue which with the myocardial inflammatory activity leads to the cardiac variant.

The most recent reviews have shown changes in both the pathophysiology and diagnosis, as well as in the therapeutic approach to Fabry Disease.

According to the most recent reports, the highest risk factors of mortality are the cardiovascular causes, promoting greater interest in cardiac manifestations such as left ventricular hypertrophy, heart failure and conduction disorders.

Currently, diagnosis by non-invasive imaging techniques such as echocardiography or

magnetic cardioresonance help to recognize the stage of Fabry Disease easier. That indicates the time of establishment of appropriate treatment to stop the progression of the disease to irreversible myocardial fibrosis.

Keywords: Fabry disease, glycosphingolipids, cardiac variant, left ventricular hypertrophy, echocardiography, magnetic cardioresonance.

1. Introducción

La Enfermedad de Fabry (EF) o Enfermedad de Anderson-Fabry es un trastorno de almacenamiento lisosomal multisistémico ligado al cromosoma X que inicialmente fue descrito en 1898 [1,2]. Esta esfingolipidosis lisosomal es inducida por mutaciones en el gen α -galactosidasa A (*GLA*) responsable de la codificación de la enzima lisosomal α -galactosidasa A (α -gal A) [2,3].

La enzima es activada en los lisosomas y, en condiciones normales, degrada glicosfingolípidos. Sin embargo, las mutaciones en el gen *GLA* disminuyen o anulan su actividad lo que conlleva un acúmulo multisistémico progresivo de glicosfingolípidos [2,3]. En consecuencia, se producen depósitos del sustrato globotriaosilceramida (Gb3) en plasma, orina, endotelio de riñones, corazón y sistema nervioso y en células específicas como cardiomiocitos, podocitos glomerulares, células de músculo liso vascular y neuronas [3,4].

La EF es clínicamente heterogénea y lentamente progresiva con dos posibles fenotipos descritos. Cuanto más profundo es el déficit de α -gal A, más graves son las manifestaciones clínicas y antes se manifiestan [2,3].

La EF de fenotipo clásico se evidencia durante la infancia o la adolescencia con <1% de actividad de α -gal A. Típicamente pueden presentar dolor neuropático distal, angioqueratomas y córnea verticillata y, a menudo, síntomas digestivos y del sistema nervioso central [1,2]. La EF atípica o no clásica, es una forma tardía que se manifiesta en la edad adulta. Suele conservarse cierta actividad enzimática residual y las concentraciones plasmáticas de liso-Gb3 (forma desacilada de la globotriaosilceramida, que puede determinarse en sangre y orina) son más bajas. Este fenotipo aún afecta cardíaca, renal y cerebrovascular, aunque con una mayor afectación cardíaca [1-3,5].

Las complicaciones cardiovasculares son la mayor causa de mortalidad a una edad media de 55 años en varones y 66 años en mujeres y limitación de la calidad de vida de los pacientes con EF. [4,6] Por lo general, traducen el resultado de la acumulación de esfingolípidos en el nódulo sinoauricular, el sistema de conducción, el endotelio vascular y los cardiomiocitos y se manifiestan en forma de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), fibrosis miocárdica, insuficiencia cardíaca, trastornos graves de la conducción y arritmias, valvulopatía, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión y dilatación de la raíz aórtica [6-8].

Muchos pacientes con afectación cardíaca son asintomáticos, mientras que otros presentan angina, disnea, palpitaciones, síncope o insuficiencia cardíaca [7].

La HVI es la característica distintiva de la EF y puede detectarse mediante electrocardiograma (ECG) y técnicas de imagen como ecocardiografía y cardioponencia magnética (CRM) [4]. Los progresos realizados en las técnicas de diagnóstico por imagen han fomentado el diagnóstico precoz y la determinación del estadio de la cardiopatía asociada a la EF; sugieren que la inflamación del miocardio desempeña un papel central y sientan las bases para investigaciones futuras [4].

Tras la introducción del tratamiento con la terapia sustitutiva enzimática y las chaperonas, el diagnóstico y el tratamiento precoz han pasado a ser esenciales para retrasar la progresión de la enfermedad y prevenir las complicaciones cardíacas importantes [4,6,9].

2. Epidemiología y Demografía

La prevalencia de la EF se aproxima a 1:40.000 y 1:117.000 individuos. Sin embargo, esta prevalencia está subestimada. En los cribados neonatales, se describieron valores de prevalencia más altos, por ejemplo, en España, donde la prevalencia de EF en varones se estimó en 1:7.575 [8,12].

De acuerdo con los datos del Registro de Fabry, las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad. En un principio, la afectación renal fue la primera causa, siendo revertida por la administración de un tratamiento óptimo. Actualmente, un 40% de los pacientes fallecen como resultado de complicaciones cardiovasculares frente a <10% por complicaciones neurológicas o renales [3,9].

Las patologías cardíacas, suelen ser más tempranas en varones y, además, son mucho mayores los casos de angiopatía y fibrosis cardíaca. La aparición de unos u otros síntomas, o que estén ligados de esta forma al sexo, puede deberse a diferentes variantes del mismo gen Xq22 [6,10].

Los principales factores predictivos que determinan mayores complicaciones cardiovasculares en pacientes con EF son: el sexo masculino, incremento de la edad, la magnitud de HVI, prolongación del QRS (≥ 120 ms) y el realce tardío de gadolinio (RTG) en CRM [6].

En un análisis realizado entre 1995 y 2017, de 5491 pacientes con diagnóstico clínico de HVI y/o MCH en los que se aplicó un screening de la EF, se observó una prevalencia de variantes genéticas patógenas del gen *GLA* de 0,93% en varones y de 0,90% en mujeres. Similar al dato obtenido en una cohorte de pacientes con MCH en la que se ha diagnosticado EF en un 1% [6,11].

Las variantes genéticas asociadas a la variante cardíaca incluyen la p. N215S (prevalente en Norteamérica y Europa), la p.F113L (prevalente en Portugal) y la IVS4+919G>A

(prevalente en Taiwán). La expresión fenotípica y la penetrancia varían entre las familias con la misma variante y, también, dentro de la misma familia. Hay varios fenotipos, con presentaciones clásicas graves tempranas, y la presentación posterior, más insidiosa [4, 8]. La variante cardíaca puede ser infradiagnosticada debido a que puede presentarse únicamente HVI y/o alteraciones en la conducción sin otras manifestaciones de EF [6].

3. Etiopatogenia y fisiopatología cardíaca

En la EF, debido a variaciones en el gen *GLA*, se produce una menor actividad catalítica enzimática, con un plegamiento inestable y/o con alteración del tráfico normal al lisosoma en el que actúa [3,4].

En consecuencia, la enzima que tendría que ser activada en los lisosomas y degradar los glicoesfingolípidos deja de hacerlo en distintas medidas desencadenando un acúmulo multisistémico progresivo de los glicoesfingolípidos Gb3 y su forma desacilada, liso-Gb-3 [3,4].

La acumulación de Gb3 afecta a todos los tipos de células y tejidos del corazón, incluidos los miocitos, las células endoteliales y de músculo liso de los vasos intramiocárdicos, el endocardio, los fibroblastos valvulares y el tejido de conducción cardíaco [4, 12].

La acumulación miocárdica (Figura 1) conduce a una HVI y disfunción diastólica progresivas, mientras que la afectación de los vasos intramurales induce alteraciones estructurales y funcionales, que causan una isquemia miocárdica. Además, como producto de la fibrosis y la afectación del tejido de conducción cardíaco subyacen la aparición de arritmias ventriculares y trastornos de la conducción [4, 13].

Los estudios realizados in vitro muestran que la Gb3 intralisosómica causa un deterioro de la endocitosis y la autofagia, induce la apoptosis e interfiere en la producción de energía mitocondrial. La depleción de energía junto con los factores tróficos pueden activar vías de hipertrofia celular. Por lo tanto, la hipertrofia de los miocardiocitos y la proliferación de músculo liso de los vasos intramiocárdicos resulta del aumento en la concentración de liso-Gb-3 [4, 6, 14]. Sin embargo, la acumulación de esfingolípidos no explica la totalidad del espectro de la fisiopatología de la EF. Junto con los efectos mecánicos, la acumulación desencadena otros procesos secundarios que dan lugar a un deterioro bioquímico y funcional en los miocitos [4,15].

Los estudios realizados en miocardiocitos aislados de biopsias endomiocárdicas han puesto de manifiesto que los glicoesfingolípidos intracelulares provocan una disfunción de los miofilamentos sarcoméricos y una miofibrilolisis [4, 16].

Además, Birket et al. [4] pusieron de relieve la aparición de una potenciación de la función de los canales de sodio y calcio que dio lugar a unos potenciales de acción espontáneos más elevados y más breves en los miocardiocitos de la EF derivados de células madre pluripotenciales inducidas [4,17]. Estas observaciones sugirieron que los glicoesfingolípidos almacenados podrían alterar la expresión de los canales iónicos y/o el tráfico por la mem-

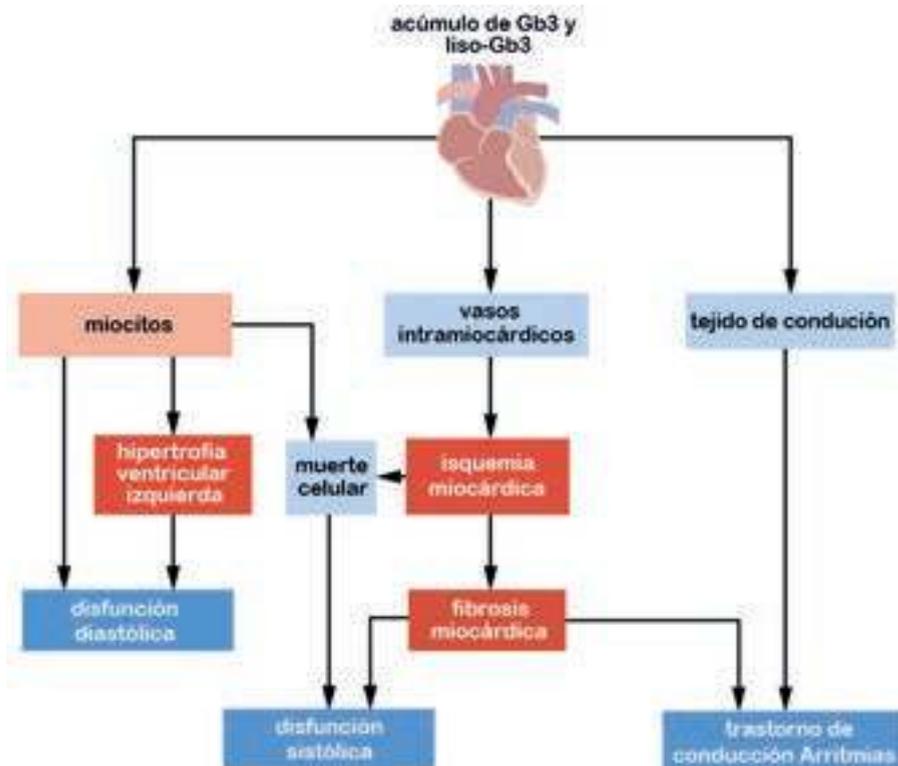


Figura 1: Fisiopatología clásica por depósito en la Enfermedad de Fabry (modificado de Pieroni M et al., 2020) [4]

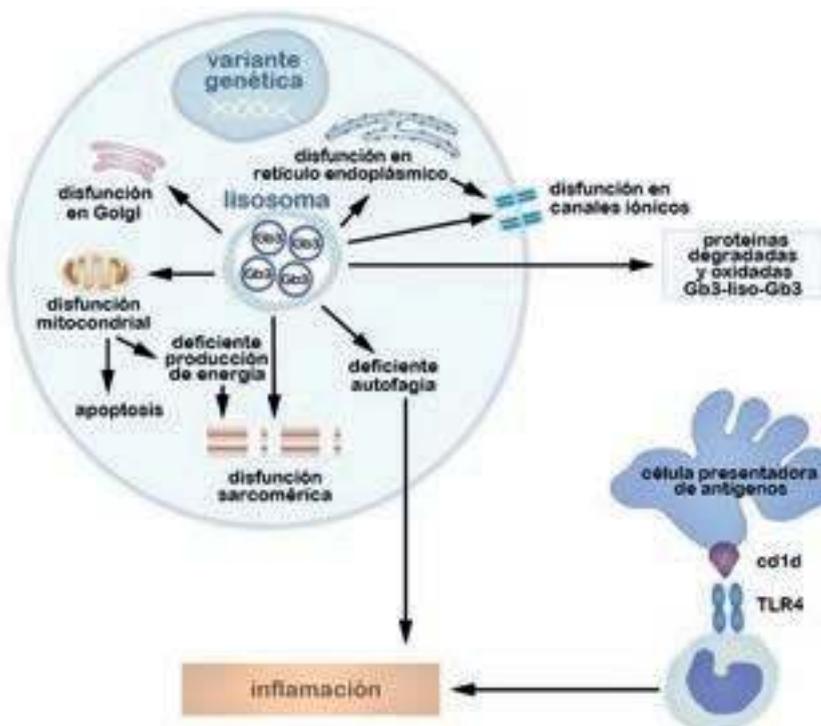


Figura 2: Vías secundarias fisiopatológicas en la Enfermedad de Fabry (modificado de Pieroni M et al., 2020) [4]

brana celular, alterando con ello las propiedades eléctricas de los miocardiocitos [4].

Finalmente, la Gb3 y la liso-Gb3 pueden actuar de por sí como antígenos que activan los linfocitos T citotóxicos naturales invariables dando lugar a una inflamación crónica y autoinmunidad como muestra la Figura 2. Los efectos que se producen a través de los glicoesfingolípidos son abolidos por los anticuerpos dirigidos contra el receptor toll-like 4, lo cual sugiere un papel fundamental de esta vía inflamatoria que promueve el remodelado de la matriz extracelular y la fibrosis a través de la acción del factor de crecimiento tumoral β . Una autofagia defectuosa fomenta la inflamación a través de los activadores del inflammasoma y libera especies moleculares oxidativas reactivas [18-20].

4. Pruebas diagnósticas

4.1. Cardioresonancia magnética (CRM):

La CRM es cada vez más importante para el diagnóstico de la afectación cardíaca en la EF. Las ventajas frente a otras modalidades de diagnóstico por imagen son: el estudio de morfología, función, flujos vasculares y viabilidad en un solo examen; empleo de un contraste menos nefrotóxico; y la posibilidad de visión tridimensional panorámica entre otras. El examen por imágenes de CRM con RTG es el gold-estándar de diagnóstico e indica fibrosis cardíaca en pacientes con miocardiopatía con EF. Además, proporciona información de la gravedad en caso de presencia de HVI [6,9]. Otro signo característico de la CRM es el T1 nativo bajo, que indica almacenamiento miocárdico de glicoesfingolípidos y aparece antes de que se produzca una HVI importante [4].

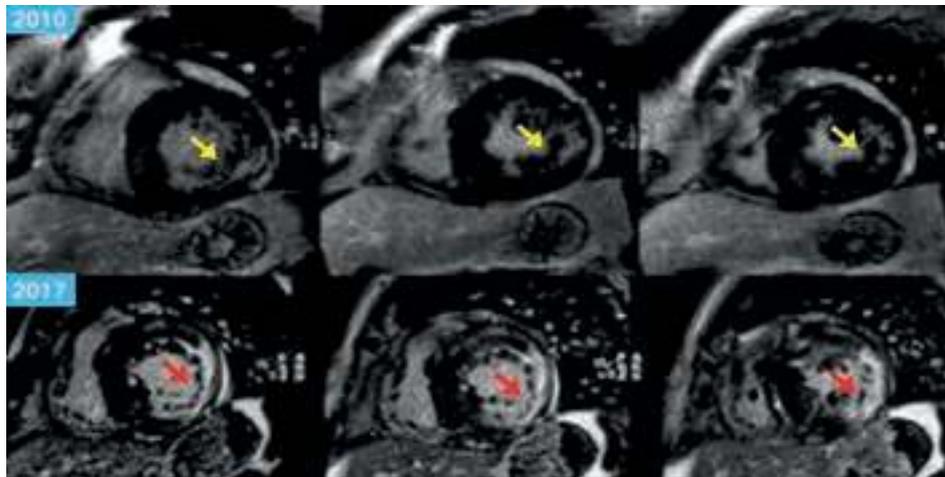


Figura 3: Evolución de Imágenes en Cardioresonancia magnética de realce tardío de Gadolinio en eje corto entre 2010 y 2017 (Modificado de Aguiar P et al., 2021) Hipertrofia concéntrica y realce tardío de gadolinio a nivel de la cara inferolateral (Flechas amarillas). Incremento de fibrosis y adelgazamiento de pared (Flechas rojas) [1].

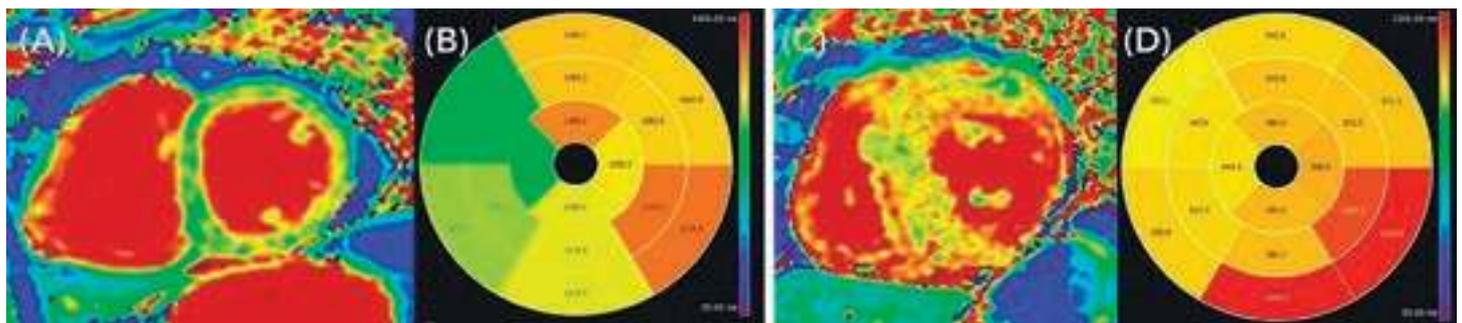


Figura 4: Secuencia en cardioresonancia magnética de T1 mapping de dos pacientes en diferentes estadios (Modificado de Aguiar P et al., 2021) A y B son estadios iniciales, sin hipertrofia ventricular izquierda, con niveles T1 bajos (color verde) septal y T1 altos (marrón) inferolateral. C y D corresponde a un estadio avanzado, con pseudonormalización de T1 septal (color verde a amarillo) y el incremento de la fibrosis inferolateral (color marrón a oscuro) [1].

La CRM permite la identificación de fibrosis por RTG (Figura 3) al mostrar un patrón que involucra típicamente los segmentos basal y medio de las paredes anterolateral e inferolateral y, en casos graves, el tercio basal de otras paredes del ventrículo izquierdo. La razón de esta distribución de RTG sigue sin estar clara, y puede deberse a un estrés no homogéneo de la pared ventricular izquierda, disfunción microvascular o inflamación crónica del miocardio [6,9].

El RTG en la EF generalmente evita el subendocardio, lo que ayuda a distinguirlo del patrón observado con el infarto de miocardio [7].

En el 40% de los pacientes con EF sin HVI y en más del 90% con HVI se observan valores bajos nativos de T1 (Figura 4) del miocardio secundario al almacenamiento de glicoesfingolípidos, lo que hace que el mapeo de T1 sea una prueba útil para la detección precoz de la afectación cardíaca, incluso en ausencia de HVI [6].

Cabe destacar que las secuencias de mapeo T1 son herramientas de investigación, y sus resultados deben interpretarse con precaución debido a las dificultades para estandarizar las mediciones [6]. Una T1 nativa baja también se puede encontrar en casos de sobrecarga de hierro (hemocromatosis) pero, se puede descartar por los valores bajos de T2 [6].

En lo que respecta al mapeo T2, Augusto et al. [4] pusieron de manifiesto que cuando había un RTG se observaban asociaciones significativas entre el aumento de los valores de T2 en los segmentos con RTG, un aumento de la troponina y el péptido natriurético tipo B aminoterminal, alteraciones

electrocardiográficas y un deterioro del strain (patrón de deformación miocárdica) longitudinal global. En estos pacientes, tanto la elevación del T2 relacionada con el RTG como la global fueron superiores a las observadas en otros trastornos miocárdicos [4].

En un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a 182 pacientes con EF, Nordin et al. [4] propusieron un modelo de 3 fases de la progresión de la EF cardíaca: En la primera fase se produce acumulación, que se inicia en la infancia y se caracteriza por una reducción progresiva de T1 sin HVI ni RTG [4].

La segunda fase se caracteriza por inflamación y/o hipertrofia, con T1 bajo. La HVI inicial sobre todo en los varones, y signos de inflamación en el mapeo T2 en el segmento inferolateral basal, asociados a un RTG [4].

La tercera fase presenta fibrosis y/o deterioro, con valores de T1 crecientes (pseudonormalización) y RTG con adelgazamiento de la pared en el segmento inferolateral basal (Figura 5). El aumento de la hipertrofia miocárdica frente al componente de almacenamiento, el aumento de la fibrosis y la inflamación miocárdica son posibles mecanismos desencadenantes de la pseudonormalización progresiva de T1 en las fases avanzadas [4].

Las imágenes de CRM pueden identificar y cuantificar la HVI (por el grosor de la pared y la medición tridimensional de la masa del VI) y el tamaño de la aorta ascendente si las imágenes ecocardiográficas son subóptimas o no diagnósticas [7].

El mapeo miocárdico derivado de la CRM puede tener una alta sensibilidad y especificidad para discriminar a los pacientes con EF. Nappi et al. [8] mostraron la viabilidad de las imágenes PET-Resonancia Magnética (PET-RM) para la detección temprana de la afectación cardíaca, incluso en pacientes con estadio no hipertrófico. Los exámenes PET-RM pueden proporcionar resultados únicos y simultáneos para detectar la inflamación miocárdica [8].

4.2.- Electrocardiograma: En pacientes con EF, el ECG rara vez es normal y, a menudo, muestra HVI. Se debe considerar la EF si la HVI ocurre en combinación con un intervalo PR corto frecuente (como resultado de la conducción acelerada en ausencia de vía accesoria), bradicardia sinusal con incompetencia cronotrópica y/o alteraciones graves de la conducción AV. También pueden ocurrir arritmias auriculares o ventriculares, QRS alargado y bloqueo de la rama del haz [6].

Las arritmias supraventriculares y ventriculares son comunes en la EF, y pueden ocurrir incluso en la fase prehipertrofica como las primeras manifestaciones de la EF, antes de cualquier anomalía clínica o de imagen cardíaca. Las guías recientes para el manejo de pacientes con EF recomiendan un ECG Holter anual sistemático de 48 horas [6].

La miocardiopatía progresiva se asocia a un voltaje elevado, un patrón de strain ventricular izquierdo, una depresión del segmento ST-T y una inversión de la onda T (Figura 6) en las derivaciones inferolaterales y alteraciones de la onda Q en ausencia de infarto de miocardio que reflejan fibrosis [4,6,7].

Los Holter cardíacos con una frecuencia marcadamente alta de anomalías, han llevado a nuevas decisiones de manejo como la colocación de marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable (DCI) y tratamiento anticoagulante. La taquicardia ventricular y la FA, incluida la muerte súbita cardíaca, son relativamente frecuentes en pacientes con EF con MCH y/o fibrosis miocárdica [6].

4.3. Ecocardiografía: La ecocardiografía transtorácica es el primer paso de la evaluación inicial y el seguimiento para evaluar la morfología cardíaca, la función valvular y el diámetro ascendente de la aorta, aunque no hay características ecocardiográficas patognomónicas en la EF [7,8].

La principal característica ecocardiográfica es la HVI (Figura 7) que típicamente combina engrosamiento concéntrico sin obstrucción ventricular izquierda y FEVI normal. Sin embargo, también se han descrito hipertrofia asimétrica septal o apical, junto con obstrucción subaórtica [6,7]. La función ventricular izquierda global evaluada por FEVI durante la ecocardiografía solo se reduce en pacientes en etapa terminal [8].

En una cohorte de 139 pacientes con EF, las principales características ecocardiográficas observadas fueron HVI concéntrica en el 96% de los pacientes, agrandamiento auricular izquierdo y engrosamiento valvular con o sin regurgitación leve. Se observó disminución de la tensión longitudinal dentro de la pared ventricular izquierda inferolateral basal en ausencia de hipertrofia localizada, así como adelgazamiento infrecuente de la pared inferolateral basal del ventrículo izquierdo. También se produjeron casos de hipertrofia ventricular derecha con función sistólica preservada, deterioro de la función de la aurícula izquierda y dilatación aórtica moderada, y se describió hipertrabeculación y no compactación del ventrículo izquierdo [6].

En pacientes sin HVI, la disminución de las velocidades de imagen Doppler tisular en el anillo mitral puede ser el primer signo de deterioro miocárdico intrínseco inicial, lo que sugiere que la disfunción miocárdica precede a la HVI y favorece el tratamiento temprano específico de la EF [6].

La presencia de una pared basal del ventrículo izquierdo (VI) inferolateral adelgazada o un aumento del índice de rendimiento miocárdico o índice Tei del VI son predictores de un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte de origen cardiológico [7].

La pérdida del gradiente de strain circunferencial de base a vértice es típica en la EF pero no es patognomónica [4].

En los portadores de variantes patógenas, el strain longitudinal global y el speckle tracking o rastreo de marcas permiten una detección temprana de la afectación cardíaca con independencia de la HVI [4].

4.4.- Estudio histológico: La biopsia endomiocárdica generalmente no es necesaria porque los marcadores bioquímicos no invasivos, las estrategias de imagen y las pruebas genéticas son suficientes, pero puede ser útil para confirmar que la HVI se asocia con la deposición de glicosfingolípidos (Figura 8) si el diagnóstico es incierto. Puede contemplarse el uso de la biopsia endomiocárdica con microscopía electrónica para el diagnóstico de la EF en los pacientes con variantes de trascendencia desconocida y concentraciones de liso-Gb3 bajas [4, 7, 8].

Los hallazgos histológicos incluyen vacuolas perinucleares que se tiñen con tinción periódica de ácido-Schiff y Sudan-Black. La microscopía electrónica revela cuerpos de mielina que son vesículas unidas a una sola membrana que contienen figuras lamelares concéntricas [7]. Las células endoteliales y del músculo liso arterial y las células endoteliales capilares intersticiales también contienen depósitos de glicosfingolípidos. Los hallazgos histológicos no son patognomónicos ya que se observan hallazgos histológicos similares con la cloroquina o la toxicidad de la amiodarona [7].

4. Biomarcadores: De manera asociada a la evaluación clínica y de diagnóstico por imagen, biomarcadores como la troponina y el péptido natriurético tipo B aminoterminal

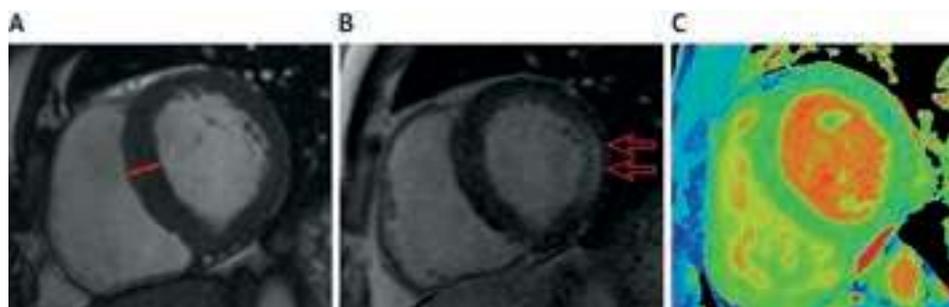


Figura 5: Secuencia de cardioresonancia magnética de EF (Modificado de Perry R et al., 2019) (A) Imagen de eje corto de un paciente con masa ventricular izquierda aumentada con aumento del grosor de la pared en el tabique (línea roja). (B) Imagen con realce de gadolinio tardío (áreas de color blanco, con flechas rojas) en la región inferolateral. (C) Mapa de color T1 de la nieta del paciente que se muestra en A y B, en etapa temprana de la enfermedad, con cambios tempranos con señal T1 reducida (azul) [10].

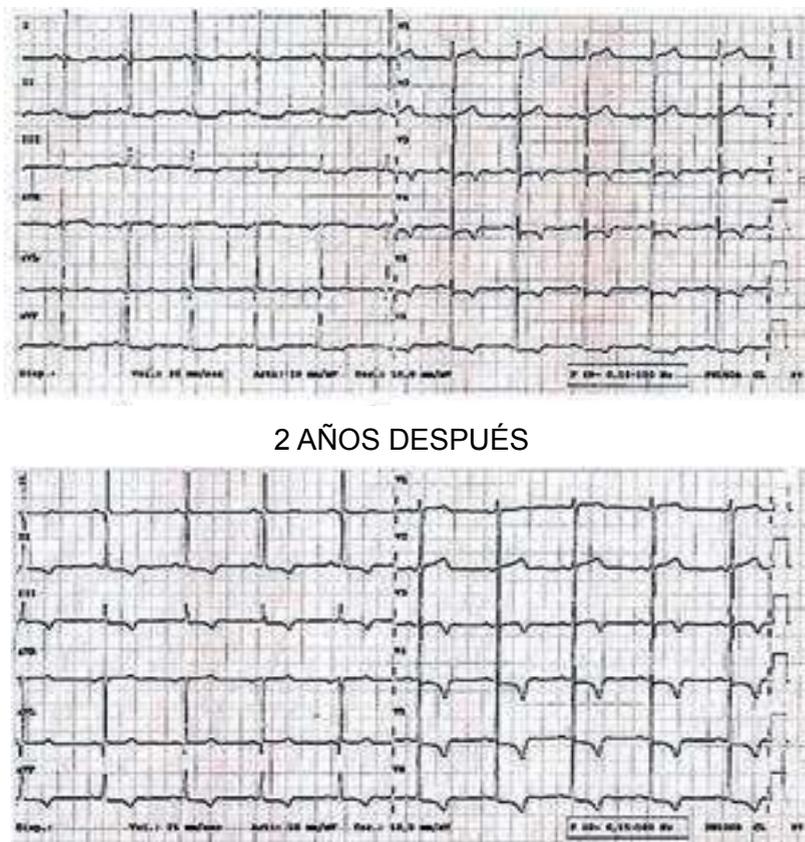


Figura 6: Alteraciones electrocardiográficas (Modificado de Pieroni M et al., 2021) Caso representativo de una mujer de 59 años con EF clásica con progresión electrocardiográfica: inversión de la onda T más profunda y extensa a los 2 años de seguimiento [4].

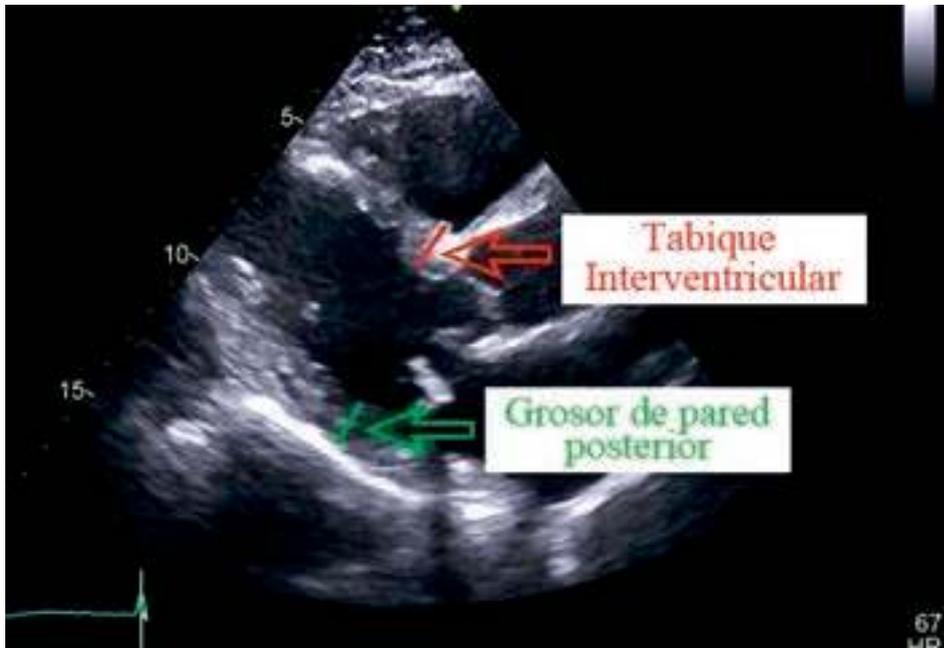


Figura 7: Imagen ecocardiográfica de paciente con EF (Modificado de Perry R et al., 2019) Una vista de eje longitudinal paraesternal 2D del aumento del grosor del tabique interventricular (línea roja) y de la pared posterior (línea verde) [10].

son importantes para la determinación del estadio de la afectación cardíaca, sin embargo, se dispone de pocos datos con respecto a los biomarcadores para detectar la afectación cardíaca. Los resultados preliminares sugieren la existencia de una correlación entre los biomarcadores del remodelado cardíaco y la inflamación y la progresión de la enfermedad. En cardiología, la troponina T de alta sensibilidad (TNTas) se establece para detectar el daño del tejido miocárdico [8,9].

En una gran cohorte de pacientes con EF la TNTas, se correlacionó positivamente con la presencia y extensión de RTG en la CRM. Por lo tanto, se ha propuesto que la troponina T debe ensayarse regularmente en todos los pacientes con EF. Los valores dentro del rango normal, junto con la ecocardiografía y ECG normales, indican que la miocardiopatía por EF es poco probable; los valores anormales limitados deben conducir a una ecocardiografía y una resonancia magnética repetidas, y, por último, los valores elevados indican miocardiopatía avanzada con reemplazo de fibrosis que debe desencadenar un seguimiento cercano [6].

En pacientes con EF y afectación cardíaca, evaluados por hallazgos ecocardiográficos, los niveles de péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) están elevados y se correlacionan con los hallazgos ecocardiográficos y/o en el ECG, pero no con la fibrosis miocárdica, ni con la progresión de la enfermedad [7,8].



Figura 8: Biopsia endomiocárdica de paciente con EF (Modificado de Pieroni M et al., 2006) Depósito de glicoesfingolípidos intracelulares en endocardio (End) y en el miocardio subendocárdico (SM) y una capa media (ML) hipocogénica del miocardio parcialmente respetada [46].

En un estudio se demostró que la pro-hormona N-terminal de las concentraciones de NT-proBNP se correlaciona con RTG e HVI. Sin embargo, queda por estudiar si la evaluación regular de esos biomarcadores puede tener un impacto directo en el manejo [6].

Pruebas de resistencia: El ECG de esfuerzo suele mostrar una disminución de la capacidad de trabajo en pacientes con miocardiopatía avanzada e incompetencia cronotrópica. La ecocardiografía de ejercicio se puede realizar en pacientes sintomáticos con HVI para detectar la obstrucción provocable del tracto de salida del ventrículo izquierdo [6].

La angiografía coronaria en pacientes con EF generalmente no muestra anomalías lumenales epicárdicas pero sí un flujo lento difuso probablemente causado por enfermedad de vasos pequeños [6].

Referencias

1. Aguiar P, Gago MF, Guedes M, Hermida A, Noguera RJ, Pérez T, et al. Enfermedad de Fabry en el adulto, cuestiones clave [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/ef-adulto cuestiones-clave-2021.pdf>
2. Politei J, Rodrigo D, Perez T, Perez PM. Actualización Enfermedad de Fabry. XXII Congreso SVNCEHKE. 2020.

3. Barriales Villa, R. Enfermedad de Fabry: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Lección 1. Módulo 4. Congreso SEC. 2021
4. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC [Internet]. 2021 [Consulta, 7/10/2021]; 77(7):922-936. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
5. Wang WT, Sunga SH, Liaoa JN, Hsub TR, Niub DM, Yua WC. Cardiac manifestations in patients with classical or cardiac subtype of Fabry disease. JAMA [Internet]. 2020 [Consulta, 10/10/21]; 83(9): 825-829. Disponible en: https://journals.lww.com/jama/Fulltext/2020/09000/Cardiac_manifestations_in_patients_with_classical.11.aspx
6. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. Arch Cardiovasc Dis. Abril de 2019;112(4):278-87.
7. Nagueh SF. Fabry disease: Cardiovascular disease [Internet]. UpToDate. 2022 [Consulta, 12/3/22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-cardiovascular-disease?source=history_widget
8. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16: 551-8.
9. Serra VM, Barba MA, Torrá R, Pérez De Isla L, López M, Calli A, et al. Aportación de la resonancia magnética al diagnóstico de la afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry. Med Clínica. 4 de septiembre de 2010; 135 (7): 300-5.
10. Nefropatía de la Enfermedad de Fabry. Nefrología al día [Internet]. [Consulta, 9/11/21]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-enfermedad-fabry-268>
11. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. Abril de 2018; 55(4): 261-8.
12. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol. Abril de 2019; 39: 12- 24.
13. Knott KD, Augusto JB, Nordin S, Kozor R, Camaioni C, Xue H, et al. Quantitative Myocardial Perfusion in Fabry Disease. Circ Cardiovasc Imaging. Julio de 2019;12(7): e008872.
14. Ivanova M. Altered Sphingolipids Metabolism Damaged Mitochondrial Functions: Lessons Learned From Gaucher and Fabry Diseases. J Clin Med. 14 de abril de 2020;9(4): E1116.
15. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primer. 1 de octubre de 2018;4(1):27.
16. Chimenti C, Hamdani N, Boontje NM, DeCobelli F, Esposito A, Bronzwaer JGF, et al. Myofibrillar Degradation and Dysfunction of Human Cardiomyocytes in Fabry Disease. Am J Pathol. Junio de 2008;172(6):1482-90.
17. Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, Adamson AD, Letang V, Cervello P, et al. A Human Stem Cell Model of Fabry Disease Implicates LIMP-2 Accumulation in Cardiomyocyte Pathology. Stem Cell Rep. 13 de agosto de 2019;13(2):380-93.
18. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. Mol Genet Metab. Noviembre de 2017;122(3):19-27.
19. Mauhin W, Lidove O, Masat E, Mingozzi F, Mariampillai K, Ziza JM, et al. Innate and Adaptive Immune Response in Fabry Disease. JIMD Rep. 2015;22: 1-10.
20. Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB, Ruiz-Ortega M, Mezzano S, Ortiz A. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. Hum Mol Genet. 15 de octubre de 2015; 24(20) :5720-32.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL E IMAGEN CARDÍACA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY

David Rodrigo Carbonero, MD, PhD

Laboratorio Imagen Cardíaca - EACVI Accredited
Prof. Asociado Facultad de Medicina EHU/UPV
TTE, TEE and Congenital Heart Diseases EACVI Accredited
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo. España
jdauidrodrigo@gmail.com

Resumen

El término "big data" hace referencia, a la recogida de datos analíticos, físicos y clínicos de pacientes, que es demasiado amplia y compleja para ser analizada por los métodos tradicionales de procesamiento de datos. Como alternativa a esta dificultad del manejo extenso de datos, surgió como respuesta el concepto de "big data", que permite el rápido procesamiento de grandes volúmenes de datos mediante el uso de computadoras con algoritmos de machine learning.

Los biomarcadores cardíacos, los test de gota seca, y las modalidades avanzadas de imagen cardíaca, tales como la ecocardiografía con strain rate, y la resonancia magnética cardíaca con mapeo T1, permite detectar la Enfermedad de Fabry de manera más efectiva que en el pasado. Las clásicas terapias de reemplazo enzimático, y las nuevas alternativas que están surgiendo en el tratamiento de la enfermedad de Fabry, hace que sea más crucial el diagnóstico temprano de la enfermedad. La implementación de técnicas de inteligencia artificial aplicadas a imagen cardíaca puede ayudar a realizar un diagnóstico precoz para dirigir las terapias y evitar el desarrollo de lesiones irreversibles en los órganos diana.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, big data, inteligencia artificial, ecocardiografía, cardiorensonancia magnética.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND CARDIAC IMAGING IN FABRY DISEASE

Abstract

Healthcare "big data" refers to collecting, and analyzing patient, physical, and clinical data that is too vast or complex to be understood by traditional means of data processing. Instead, big data is often processed by machine learning algorithms and data scientists. The rise of healthcare big data comes in response to the digitization of healthcare information and the rise of value-based care.

Cardiac biomarkers, point-of-care dried blood spot testing, and advanced imaging modal-

ities including echocardiography with strain imaging and magnetic resonance imaging (MRI) with T1 mapping now allow us to detect Fabry cardiomyopathy much more effectively than in the past. While enzyme replacement therapy (ERT) has been the mainstay of treatment, several promising therapies are now in development, making early diagnosis of FD even more crucial. Ongoing initiatives involving artificial intelligence (AI)-empowered interpretation of echocardiographic images may lead to more timely diagnosis of FD. Fabry disease should no longer be considered a rare, untreatable disease, but one that can be effectively identified and treated at an early stage before the development of irreversible end-organ damage.

Keywords: Fabry disease, big data, artificial intelligence, echocardiography, magnetic resonance.

Introducción

La inteligencia artificial (IA) consiste en el procesamiento de datos mediante tecnología para lograr objetivos que normalmente requieren la función cognitiva humana. De este modo se tiene al alcance humano el potencial de clasificar patrones complejos, y representaciones de dichos datos más allá de la interpretación humana directa [1].

Tipos de inteligencia artificial

Para ello la IA se vale del aprendizaje automático conocido como Machine Learning (ML) (Figura 1), que es una subdisciplina de la IA que emplea algoritmos para aprender patrones de forma empírica y con la capacidad de hacer predicciones precisas a partir de diversas fuentes de datos. Como discipli-



Figura 1: Escala de inteligencia artificial, aprendizaje automático y aprendizaje profundo (Modificado de Krittawong C et al., 2019 Representación gráfica del contenido de la inteligencia artificial [5, 3, 6].

na académica, el ML comprende elementos de matemáticas, estadística e informática. Incluso, supera a la estadística tradicional porque es capaz de identificar relaciones no lineales e interacciones de alto orden entre múltiples variables [1,2].

En medicina, esto podría representar entrenar a un modelo para relacionar las características de una persona (p. ej., altura, peso, tabaquismo) con un resultado determinado como, por ejemplo, la aparición de diabetes dentro de cinco años). Una vez que el algoritmo se haya entrenado con éxito, será capaz de hacer predicciones de resultados cuando se aplique a nuevos datos. Las predicciones realizadas por modelos entrenados mediante el aprendizaje supervisado pueden ser discretas (p. ej., positivas o negativas, benignas o malignas) o continuas (p. ej., una puntuación de 0 a 100) [2].

El Deep Learning (DL) o aprendizaje profundo ha surgido como una herramienta del aprendizaje automático que aprovecha los grandes conjuntos de datos y el aumento de la potencia de cálculo para tomar decisiones eficientes sobre datos complejos. Incluye redes neuronales convolucionales profundas, que suelen procesar datos de entrada brutos, como la imagen de cardioresonancia magnética (CRM) para predecir un resultado categórico [1]. ML, y DL en particular, están comenzando a aplicarse a diferentes tipos de imágenes cardíacas [3, 4].

Sin embargo, debe recordarse que los modelos basados en el aprendizaje profundo se vuelven efectivos solo cuando se les proporciona la cantidad necesaria de datos para hacer las observaciones correctas [7].

Se necesita un enfoque particular en la estimación del tamaño de la muestra, métodos de análisis de desarrollo y validación, y garantizar que el modelo esté disponible para una validación independiente, para mejorar la calidad de los modelos de predicción clínica basados en el aprendizaje automático [7].

Otra técnica prometedora es el aprendizaje por refuerzo, en el que se entrena a un agente por ensayo y error utilizando la retroalimentación de acciones y experiencias previas [3, 8]. El desarrollo de la tendencia Big Data ha ampliado la información disponible, gracias a la cual pueden crearse redes neuronales profundas universales. Para poder implementarlo en el ámbito sanitario es fundamental crear más bases de datos de fotos médicas con acceso abierto, que se utilizarán para crear redes neuronales e inferencias apropiadas al analizar nuevas imágenes. Los enormes sistemas informáticos de próxima generación se basarán en rendimientos que utilicen Deep Learning, Computer Vision, Big Data y otros, por lo que se deben desarrollar nuevas tecnologías que puedan procesar grandes volúmenes de datos (9, 10).

Sin embargo, el Big Data también se asocia con un cierto tipo de desafíos en forma de complejidad, amenazas a la seguridad y la privacidad, así como la demanda de nuevas tecnologías y habilidades humanas. Su principal problema es la integración y homogeneidad de los datos, porque provienen de diferentes fuentes y existen diferentes formatos, por ejemplo, el formato de fechas entre E.E.U.U. y Europa (9, 11).

Aplicaciones de la inteligencia artificial

La teoría y la práctica demuestran que la analítica de Big Data en el sector sanitario puede contribuir a mejorar la atención al paciente, designar e implementar métodos apropiados para el tratamiento del paciente y apoyar el tratamiento clínico y el apoyo diagnóstico. Es el arma que puede ayudar a diseñar mecanismos fiables que midan la variabilidad de, por ejemplo, múltiples parámetros cardiológicos con el fin de usarlos en la medicina preventiva [1, 2, 9, 12].

En el ámbito de las pruebas ecocardiográficas, se analizaron datos de más de 145.000 pruebas. La ecocardiografía es un método subjetivo de diagnóstico y depende en gran medida de las habilidades del operador, por lo tanto, el factor humano tiene gran influencia en los resultados. El estudio proporcionó evidencia de que el aprendizaje automático puede convertirse en una herramienta eficiente para apoyar a los médicos en la interpretación de la ecocardiografía. Mediante el cálculo de riesgos personales a partir de datos retrospectivos empíricos se consigue detectar la enfermedad en etapas tempranas [13].

La identificación de pacientes con alto riesgo de complicaciones de la enfermedad permite a los médicos tomar decisiones correctas sobre el tratamiento oportuno, que puede mejorar significativamente la calidad del tratamiento, ayudar a evitar complicaciones de la enfermedad, desarrollar un enfoque personalizado para el tratamiento del paciente, optimizar costes y mejorar la calidad de la atención médica [13].

El aprendizaje automático a su vez está teniendo un impacto dramático en la CRM en muchos aspectos. Hasta la fecha, el principal impacto ha consistido en reducir significativamente el tiempo requerido para la segmentación y el análisis de imágenes. La cuantificación totalmente automatizada precisa y reproducible de la masa y el volumen ventricular izquierdo y derecho ya está disponible en productos comerciales. Las áreas de investigación activa incluyen el análisis de la perfusión y el mapeo miocárdico [3].

En concreto, la aplicación en el campo de la CRM podría tener un papel facilitador de detección, diagnóstico y estimación de grado de afectación cardíaca [1].

A pesar de los avances significativos descritos anteriormente, se requieren ensayos clínicos controlados prospectivos para establecer la efectividad de los algoritmos en la práctica clínica. Las métricas informadas dependen de la aplicación, pero deben incluir no solo la sensibilidad y la especificidad, sino también el valor predictivo positivo y las métricas del modelo, como el área bajo la curva característica operativa del receptor. Para que el campo avance, los algoritmos deben publicarse utilizando repositorios de código abierto para permitir la replicación, la evaluación comparativa y la mejora por parte de otros grupos [3].

Aplicaciones de la inteligencia artificial en enfermedad de Fabry.

Los avances recientes en la compresión de la Enfermedad de Fabry (EF) cardíaca han

arrojado información relevante particularmente en la identificación de mecanismos de daño cardíaco. Anteriormente, se consideraba al almacenamiento lisosomal como único y principal desencadenante.

La EF, a diferencia de otras enfermedades de depósito, tiene la posibilidad de revertirse o estabilizarse mediante un óptimo abordaje terapéutico. Se ha demostrado una mejora sintomática, de la calidad de vida y una alteración favorable del curso de la enfermedad, así como del riesgo potencial de progresar a una forma irreversible, mediante el empleo de la TSE y la terapia de chaperonas como migalastat.

No obstante, para asegurar su eficacia, los tratamientos específicos deben instaurarse de forma precoz tras la detección de anomalías cardíacas estructurales o funcionales.

Dado que el resultado está condicionado por la precocidad de su establecimiento, se considera primordial el diagnóstico de los pacientes afectados por la EF lo antes posible.

Acompañando a los avances en el abordaje terapéutico se han producido nuevas corrientes de estudios científicos con el objetivo de analizar la amplitud de pruebas diagnósticas disponibles para favorecer el diagnóstico precoz de la EF, como son la cardiorresonancia magnética y el ecocardiograma.

Estas técnicas diagnósticas son fundamentales para determinar el pronóstico de la EF y la probabilidad del éxito del tratamiento en función del estadio de enfermedad que se observe.

A través de la bibliografía recogida sobre las aplicaciones de la inteligencia artificial en el ámbito sanitario, se plantea la posibilidad futura de extrapolar a la EF el actual uso de la inteligencia artificial en la ecocardiografía y la cardiorresonancia magnética en la detección de afectación cardíaca temprana.

Establecer redes amplias neuronales que aúnen los cambios característicos en las pruebas de imagen podría servir para reducir el decalaje entre el diagnóstico y el inicio oportuno de los tratamientos actuales.

Por lo tanto, un abordaje multidisciplinar con la colaboración entre los especialistas en EF, cardiólogos e ingenieros podría ser esencial para identificar a los pacientes antes del inicio irreversible de la afectación cardíaca y permitirles obtener el máximo beneficio de los enfoques terapéuticos actuales y futuros.

La IA es la herramienta del futuro para realizar un diagnóstico más preciso, personalizado y precoz que acortará los tiempos de demora en su diagnóstico y permitirá guiar y optimizar las diferentes estrategias de tratamiento utilizadas en la EF.

La IA facilitará la identificación de aquellos pacientes que se beneficiarán de la instauración de un tratamiento precoz y evitará la progresión de la EF a un estadio irreversible y tardío.

La implementación de la IA y la identificación y diferenciación con algoritmos de ML de aquellos grupos de pacientes en estadios iniciales que pueden beneficiarse de tratamiento precoces comparados con los grupos de pacientes con enfermedad tardía e irreversible permitirá optimizar el gasto sanitario y, por ende, ayudará a la sostenibilidad y viabilidad del sistema sanitario actual diseñando programas de atención al paciente personalizados y tratamiento coste-efectivos.

Comentarios

Una pieza clave en las futuras directrices sanitarias serán la implementación de estrategias que optimicen el gasto sanitario, la creación de grupos multidisciplinarios en los diferentes ámbitos médicos que trabajen de manera solapada en una misma patología que permitirá una visión más holística, global e integral de dicha patología y la extensión de esta actuación multidisciplinar a la colaboración conjunta con los Ingenieros Biomédicos.

Esto traduce la importancia de la implementación del Grado de Ingeniería Biomédica en las universidades, ya que el futuro inmediato es la medicina digital, y solo podrá llevarse a cabo si se incluyen en los futuros planes de estudios sanitarios, de manera paralela, los estudios médicos combinados con Ingeniería Biomédica y la gestión sanitaria.

Como ejemplo de lo anterior mostramos una matriz DAFO (tabla 1) sobre cómo debería ser la implementación del Big Data en el sistema sanitario español, basado en nuestra percepción personal.

Referencias

1. Feeny AK, Chung MK, Madabhushi A, Attia ZI, Cikes M, Firouznia M, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Agosto de 2020;13(8): e007952.
2. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 19 de marzo de 2019;19(1): 64.
3. Leiner T, Rueckert D, Suinesiaputra A, Baeßler B, Nezafat R, Išgum I, et al. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 7 de octubre de 2019;21(1): 61.
4. Madani A, Arnaout R, Mofrad M, Arnaout R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *Npj Digit Med*. 21 de marzo de 2018;1(1):1-8.
5. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriaes-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC [Internet]. 2021 [Consulta, 7/10/2021]; 77(7):922-936. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
6. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J*. 1 de julio de 2019;40(25):2058-73.
7. Dhiman P, Ma J, Andaur Navarro CL, Speich B, Bullock G, Damen JAA, et al. Methodological conduct of prognostic prediction models developed using machine learning in oncology: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 8 de abril de 2022;22(1):101.

8. Fabry disease: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2022 [Consulta,21/3/22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=fabry%20disease%20and%20clinical%20features&source=search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=default&display_rank=1

9. Tallón-Ballesteros AJ, Chen CH. Machine Learning and Artificial Intelligence: Proceedings of MLIS 2020. IOS Press; 2020. 482 p.

10. Rojas I, Joya G, Català A. Advances in Computational Intelligence 15th International Work-Conference on Artificial Neural Networks Proceedings, Part I, IWANN 2019, Gran Canaria, Spain, June 12-14, 2019

11. Buhl HU, Röglinger M, Moser F, Heidemann J. Big Data. *Bus Inf Syst Eng*. 1 de abril de 2013;5(2):65-9

12. Dash S, Shakyawar SK, Sharma M, Kaushik S. Big data in healthcare: management, analysis and future prospects. *J Big Data*. 19 de junio de 2019;6(1):54

13. Metsker O, Yakovlev A, Ilin A, Kovalchuk S. Echocardiography Population Study in Russian Federation for 4P Medicine Using Machine Learning. *Stud Health Technol Inform*. 2019; 261: 137-42

Tabla 1. - matriz DAFO sobre la implantación de “big data”

DEBILIDADES	AMENAZAS	FORTALEZAS	OPORTUNIDADES
<p>El sistema sanitario español no está preparado para el uso de Big Data.</p> <p>La falta de recursos humanos y técnicos dificulta la implementación de Big Data.</p> <p>La falta de estándares y protocolos dificulta la interoperabilidad de los datos.</p>	<p>La falta de inversión en tecnología dificulta la implementación de Big Data.</p> <p>La falta de colaboración entre los diferentes actores del sistema sanitario dificulta la implementación de Big Data.</p> <p>La falta de formación de los profesionales dificulta la implementación de Big Data.</p>	<p>El sistema sanitario español cuenta con una gran cantidad de datos que pueden ser utilizados para mejorar la atención al paciente.</p> <p>La existencia de profesionales altamente cualificados que pueden utilizar Big Data para mejorar su práctica profesional.</p> <p>La existencia de tecnologías que permiten el uso de Big Data en el sistema sanitario.</p>	<p>El uso de Big Data puede mejorar la atención al paciente y reducir los costes del sistema sanitario.</p> <p>El uso de Big Data puede permitir la identificación de nuevos tratamientos y medicamentos.</p> <p>El uso de Big Data puede permitir la personalización de la atención al paciente.</p>



DÍA MUNDIAL DE LAS ENFERMEDADES RARAS

La visión desde una Asociación de Pacientes

Para un paciente o una familia con una enfermedad rara, el momento del diagnóstico es el más difícil de asimilar. Si es cierto que llevábamos un cierto tiempo sintiéndonos mal, sintiéndonos "raros" y no sabíamos a que era debido hasta que recibimos la noticia: "el diagnóstico".

Desde que acudimos, por regla general, al médico de atención primaria para saber por qué no nos encontramos bien hasta que somos diagnosticados por un especialista de nuestra enfermedad puede transcurrir un largo periodo de tiempo.

Del médico de atención primaria, nos derivan a médicos de distintas especialidades hasta que en la mayoría de los casos es el hematólogo el que, después de distintas pruebas, da nombre a nuestra enfermedad.

Por un lado, al recibir el diagnóstico de nuestra enfermedad nos da una "tranquilidad" por conocer ya, que es lo que tenemos. Pero, por otra parte, entramos en un mundo que no conocíamos, estamos ante una "enfermedad minoritaria" y es entonces cuando nos volvemos personas vulnerables ante la incertidumbre de como evolucionará mi enfermedad.

Es el momento en el que tenemos que estar "bien tratados" y eso se consigue con la especialización de nuestros médicos y la investigación continua que realizan. Por lo que debemos luchar para ser tratados por expertos en nuestra enfermedad.

Conseguimos ser tratados por expertos cuando nos llevan en Centros de Referencia, ya que son los facultativos conocedores de nuestra patología: como se diagnostica y que pruebas médicas nos tienen que realizar, tratamientos médicos, ensayos clínicos, seguimiento de la enfermedad por la respuesta a los tratamientos y el análisis de posibles efectos secundarios.

En la mayoría de los casos el médico que nos trata nuestra enfermedad debe contar con expertos de otras especialidades, y con otros profesionales sanitarios: enfermería, psicología, fisioterapia, ...

Es muy importante que tengamos una buena comunicación con nuestros médicos y profesionales sanitarios que nos brindan su atención. La relación médico – paciente es un punto fundamental para que nosotros podamos transmitir a los expertos nuestros interrogantes, preocupaciones y miedos. Así, se crea un ambiente de confianza, propicio para que nos conozcan mejor los profesionales que nos ayudan y lograremos satisfacer más nuestras necesidades.

No debemos olvidar que la ayuda psicológica es necesaria tanto para pacientes como para las familias. Cuando se diagnostica una enfermedad como es una enfermedad hematológica rara se produce un cambio tanto en la vida de la persona diagnosticada como en la familia. Y esto supone un impacto emocional que se expresa en miedos por las consecuencias, desconcierto, dudas, tristeza porque se pasa de vivir la vida de una determinada manera y de la que teníamos cierto control, enfado, además la angustia que lleva consigo este tipo de enfermedad de la que apenas hay información. En este punto la llamada del Día Mundial de las Enfermedades Raras, da la oportunidad de poner atención en entidades generalmente graves y que aunque afecten a pocas personas, el sentirse arropado por un interés general en ellas y por el importante papel de las Asociaciones de Pacientes, dando acogida, información, apoyo emocional y compartir experiencias de otros afectados sirve de soporte para superar obstáculos que en el momento inicial pueden parecer insalvables.

Teresa Pérez Valero

Presidenta de ASPHER



EDIFICIO “ASOCIACIÓN GAUCHER”

<https://aeefegaucher.es>
gaucher98@yahoo.es
tf 722443307

Un edificio precisa de promotores, dirección técnica, terrenos, ocupantes..., también administrador, estar conectado a suministros, redes de comunicación, ... estar dotado de servicios, y muy importante, con luces y vistas al exterior.

La Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher arranca en 1998, cuando los Hnos. Martell Muñoz, -promotores- deciden fundar la Asociación; Su altruista idea no fue sino el cimiento de nuestro proyecto, un edificio pequeño, asentado sobre unos cimientos firmes; dar visibilidad y divulgación de nuestra enfermedad, tanto entre las Instituciones, empresa farmacéutica como entre nuestros asociados y a la Sociedad, conocer sobre la misma y mejorar la atención sanitaria de los enfermos.

El terreno es amplio, pero se puede abarcar, nuestro ámbito nacional se integra por todas las plantas o pisos autonómicos.

El edificio está gestionado por una junta vecinal que ejecuta lo que la Asamblea anualmente acuerda y por cuya presidencia ya han pasado varios de sus vecinos; Carmen, José Antonio, Serafín, María Soledad, siendo nuestra intención que de todos los pisos de cada planta, un vecino/a/e acepte el compromiso de trabajar para la Comunidad y asuma el cargo.

Contamos con una excelente Administración, Mónica, y de una Secretaria que levanta acta puntual y exacta de todo cuanto acontece, Mayte; que unido a una Presidenta siempre dispuesta y entregada, Marisol, cierra un círculo de esfuerzo, trabajo y eficacia, por lo que la Comunidad está de enhorabuena.

Con estos antecedentes logísticos nuestra estructura resulta consolidada: Obviamente, y como así obliga el código técnico de la edificación, nos hemos visto obligados a asumir y a realizar importantes cambios a lo largo de nuestro cuarto de siglo de existencia, para reformar nuestro edificio, nuestra estructura, o simplemente para solventar averías inesperadas pero de esencial trascendencia; Hablamos sobre el obligado corte temporal en el suministro de nuestro tratamiento enzimático que sufrimos hace ya unos años, de la asunción de una mayor responsabilidad y autonomía en gestionar nosotros mismos la organización de nuestros Encuentros, de afrontar la singular realidad del Covid-19 haciendo uso de herramientas tecnológicas hasta entonces prácticamente desconocidas para nosotros (videollamadas, ponencias y charlas a través de zoom, streaming, ..), de crear una organización administrativa interna para gestionarnos con mayor eficacia y eficiencia, etc.

Esta singular Comunidad de vecinos organiza sus mini vacaciones colectivas con una periodicidad anual, y aunque cortas, pues tan solo duran un fin de semana, resultan de lo más atractivas y fructíferas, ya que celebramos un Encuentro Anual, donde la convivencia y puesta en común de todos los vecinos y las ponencias médicas que mantenemos sobre nuestra patología lo hacen un evento del máximo interés, y de obligada consecución en el tiempo.

Pertenece y estamos integrados desde hace años, en Comunidades mucho más grandes, como FEDER, EURORDIS, o la IGA; somos conscientes que la unión hace la fuerza, y que juntos nos hace ser más visibles. Ello nos permite también estar más actualizados en cuanto a nuestra enfermedad en particular y en cuanto a las Enfermedades Raras en general; además de acogernos a Proyectos, Ayudas y Subvenciones que desde allí se canalizan, y de las que ya hemos sido, y seguiremos intentando, ser beneficiarios.

Tenemos la suerte de contar con un elenco de profesionales médicos, tanto de ámbito nacional como internacional, que conocen a la perfección nuestra “rareza”, que trabajan de forma constante y con ilusión con nuestra patología, y todas las actualizaciones médicas que pueden beneficiar a toda esta comunidad de vecinos. Mención especial merece la FEETEG, con la Dra. Dña Pilar Giraldo como cabeza y referente, y otros muchos profesionales tanto nacionales (que no deberíamos entrar a enumerar para no incurrir en el olvido imperdonable), como internacionales (Dr. Ari Zimran, Dr. Atul Mehta,) quienes tanto de su conocimiento y saber sobre la Enfermedad de Gaucher nos han y siguen regalando.

Sin olvidar que la industria farmacéutica también colabora con nosotros en todo cuanto la Ley permite, Sanofi, Takeda...etc...

Contamos con tratamientos diversos y eficaces que nos permiten afrontar el día a día con moderado optimismo y fuerzas para seguir. Nuestro sistema público de Salud, salvo alguna excepción a regular, nos permite disponer de un combustible gratuito y eficaz, lo que no es poco en esta época de restricción y crisis para una Comunidad de vecinos.

Y como buenos vecinos, pagamos nuestra cuota para el sostenimiento en común de la Comunidad, y una cuota extra para cofinanciar nuestro Encuentro. El resto de necesidades en nuestra infraestructura la pretendemos paliar mediante presentación y solicitud de Proyectos y en la búsqueda de ayudas externas, que tan esenciales nos resultan y que tanto agradecemos; pues si bien somos una Asociación sin ánimo de lucro, disponer

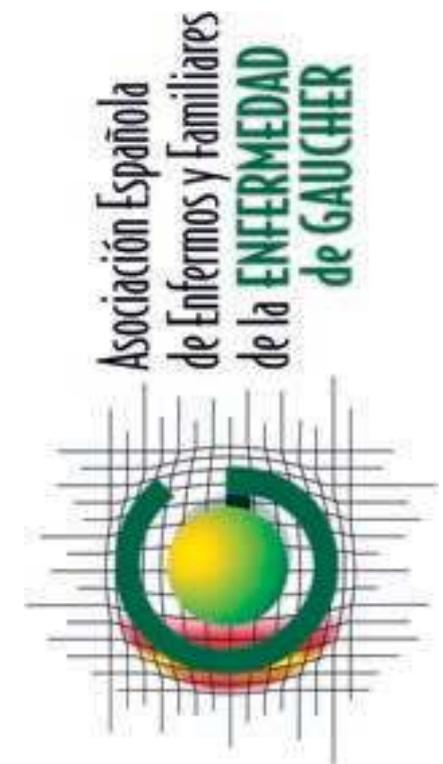
de herramientas y fondos, se hacen necesarios para el desarrollo de nuestros fines estatutarios.

Y además, contamos con ventanas que mantenemos abiertas, para comunicar la esperanza a otros vecinos de “bloques raros”, transmitir nuestras ganas de vivir al resto de “ciudadanos no raros”, para recibir el sol y fuerza que día a día necesitamos, o directamente para mirar al cielo, donde residen nuestros antiguos vecinos que hacia allí volaron.

Es este el Edificio de nuestra Asociación, te invitamos a conocernos y si te gusta, puedes entrar a vivir en él.

Fdo.: Un Vecino

C/Requejo,12
49176 Tamame de Sayago.
Zamora. España



INFORMACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista **en-LISOS** es una publicación en versión electrónica que edita dos números por año y acepta manuscritos en español dedicados a las enfermedades lisosomales. Cuenta con un Comité Editorial compuesto por expertos nacionales e internacionales.

Admite artículos originales, artículos de revisión, casos clínicos, cartas al editor y editoriales sobre cualquier aspecto relacionado con las enfermedades lisosomales. Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas ni estar aceptados para su publicación. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial ó como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

Dirección de correo electrónico para el envío de artículos: feeteg@fehha.org

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

El manuscrito constará de tres partes:

1. título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento/s e institución/es donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia (incluyendo correo electrónico de contacto), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de interés (o su inexistencia).

2. el cuerpo del artículo, que se dividirá en los apartados:

a) Originales: Resumen de 250 palabras máximo, Resumen en inglés. Palabras clave, Introducción: Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización. Materiales y métodos: Debe describir claramente los criterios de selección del material del estudio, sujetos y diseño del mismo. Deben señalarse claramente los métodos de evaluación estadística. Los autores deben detallar en este apartado los procedimientos éticos que han seguido, necesarios para experimentos con animales, pacientes, manejo de datos confidenciales, consentimiento informado y que cuentan con la autorización del comité de ética de su institución.

Resultados: Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.

Discusión: Deben de contrastarse los resultados con lo referido en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el estudio. Al final de este apartado se incluirán las conclusiones.

b) Revisiones: Resumen estructurado, Palabras clave, Introducción, Desarrollo (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

c) Correspondencia y notas clínicas: Introducción, Caso/s clínico/s descritos detalladamente. Las referencias a fármacos deben realizarse a través del nombre genérico. Las unidades de parámetros biológicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales, Discusión

Bibliografía: Las referencias se identificarán en el texto mediante números arábigos entre corchetes, alineados con la escritura [1-3,6]. Se enumerarán correlativamente por orden de aparición en el texto y se describirán en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al. En el caso de 6 o menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos.

3. Tablas y pies de figuras, cada una de ellas separadas por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título, deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva en el orden citado dentro del texto, y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Los pies de figura se incluirán a doble espacio y contendrán la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto. Deben referenciarse en el texto por orden.

Las figuras se presentarán de forma individual, cada una en un archivo pdf o jpg. Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

Los textos deberán estar procesados en Word a doble espacio en fuente tipográfica Arial de 11 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones:

Se recomienda incluir 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Y emplear los términos del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud).

Abreviaturas: Deben usarse solamente abreviaturas estándares. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043-5, así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó un trabajo original. Los estudios en animales deben seguir la normativa específica (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press. 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información, siguiendo la normativa del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679).

Conflicto de intereses: Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones y que pudieran dar lugar a conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

en-LISOS

Propiedad & publicación de la Fundación FEETEG

EDITORES

Pilar Giraldo Castellano. Presidenta de FEETEG
Mercedes Roca Espiau. Radiodiagnóstico, FEETEG

EDITORES ASOCIADOS

José Elías García Ortiz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Guadalajara. México
Paula Rozenfeld. Investigadora Independiente CONICET. La Plata. Argentina
Feliciano Ramos Fuentes. Dpto. Pediatría. Universidad de Zaragoza
Laura López de Frutos. Bióloga. Genetista. Zaragoza
Jorge Cebolla Sanz. Bioquímico. Veterinario. Zaragoza
Marcio Andrade Campos. Hematólogo. Barcelona
Ignacio de Blas Giral. Dpto. Patología Animal. Universidad de Zaragoza
Esther Franco García. Hematóloga. Zaragoza
Domingo González Lamuño. Presidente de AECOM
Jesús Villarrubia Espinosa. Hematólogo. H. Ramón y Cajal. Madrid
Eduardo López Santamaría. Presidente Asociación AELALD
Teresa Pérez Valero. Presidenta de ASPHER
Soledad Prieto Rodríguez. Presidenta de AEEFEG

CONSEJO EDITORIAL

Francesc Palau Martínez. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
Ralf Koehler. Investigador ARAID. Universidad de Zaragoza

DISEÑO

Andrés Ferrer

SECRETARÍA GENERAL

Concepción Pérez Valero



sanofi



en-LISOS ha sido creada para facilitar la comunicación en lengua española entre los miembros de la gran comunidad de hispanoparlantes dedicados al estudio y manejo de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL).

Pretende mejorar la comunicación y ofrecer información actual con respecto a los avances importantes en diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las EDL proporcionando resúmenes concisos y fáciles de leer de hallazgos recientes importantes en investigación básica, clínica y traslacional. La información presentada en no representa necesariamente las opiniones, creencias o posiciones de la Revista **en-LISOS** no se responsabiliza de ningún error u omisión en los contenidos; la confianza en cualquier información presentada corre por cuenta y riesgo del usuario.

El contenido de la publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright. Los manuscritos se aceptan en forma de resumen en el caso de que hayan sido publicados previamente con el consentimiento expreso de los editores de la revista.

El contenido de la Revista está protegido por el copyright © 2022 FEETEG. Reservados todos los derechos.

ISSN 2794-0357