

en-LISOS

Nº 9 / Marzo 2026

La revista en castellano de las enfermedades lisosomales

**¿POR QUÉ PACIENTES CON LA MISMA ENFERMEDAD
LISOSOMAL PUEDEN PRESENTAR DISTINTOS SÍNTOMAS?
CONTRIBUCIÓN DESDE EL LABORATORIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO
DEL DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL**

**CRIBADO NEONATAL: UNA HERRAMIENTA DE PREVENCIÓN
IMPRESINDIBLE, AÚN PENDIENTE DE EQUIDAD Y CONSENSO**

WORLD Symposium 2026

ÍNDICE

Nota editorial:

Marcio Andrade Campos
Hematólogo. FEETEG.

P. 3

Revisión: ¿Por qué pacientes con la misma enfermedad lisosomal pueden presentar distintos síntomas?

Andrés D. Klein, Ph.D.

Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM). Santiago de Chile.

P. 4

Revisión: Análisis de las ventajas y limitaciones del cribado genómico en la etapa neonatal

Raquel Yahyaoui Macias, M.D, Ph.D

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA. Hospital Universitario Regional de Málaga. España.

P. 7

Revisión: Contribución desde el laboratorio clínico al diagnóstico del déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL-D)

Luisa Martínez Triguero, Amparo Alba Redondo, Cristina Aguado Codina,

Elena Rodríguez Romero, Begoña Laiz Marro

Unidad de Hormonas/Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

P. 10

Resumen: 8ª Jornada del Grupo Español de Enfermedades de Depósito Lisosomal (GEEDL)

Comité Editorial de en-LISOS.

P. 15

Revisión: Terapia Génica, ¿Hasta dónde debemos llegar?

Mª Pilar Ribate Molina

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Jorge. Campus Universitario Villanueva de Gállego. España.

P. 21

WORLD Symposium 2026

Pilar Giraldo. Comité Editorial de en-LISOS

FEETEG. Zaragoza. España.

P. 23

Noticias: De marzo a septiembre. Días internacionales y mundiales para visibilizar las enfermedades raras

José Elías García Ortiz, Ph.D.

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, México.

P. 29

La opinión de los pacientes: Cribado neonatal: una herramienta de prevención imprescindible, aún pendiente de equidad y consenso

Eduardo López Santamaría

Asociación de familias LAL-D.

P. 32

Portada: imagen correspondiente a expresión transcriptómica de monocitos de sangre periférica (estudio propio)

Procedencia ilustraciones: algunas ilustraciones proceden de Freepik

La conmemoración del día internacional de las enfermedades raras (ER) tiene su cita anual el último día del mes de febrero. A nivel global diferentes iniciativas se suceden con el propósito de visualizar la brecha y dificultades que las familias afectadas por uno o más miembros con una ER enfrentan y concienciar a la población general y a las entidades público-privadas.

Este presente número 9 de en-LISOS reúne artículos de gran interés a esta causa. Como es esperable, este número incluye un resumen de la cita obligada en el WORLDSymposium de enfermedades raras; incluyendo importantes trabajos desde grupos colaborativos iberoamericanos de Argentina, Colombia, España y México que enriquecieron el evento. Felicitamos a Pau Sarlé Valles y José Víctor Álvarez Gonzáles y a sus tutores por recibir el premio a jóvenes investigadores. El Dr. García Ortíz, nos entrega las fechas conmemorativas de enfermedades raras de marzo a septiembre 2026, recordándonos nuestro compromiso con pacientes y familias.

El diagnóstico en las ERs se dificulta por el solapamiento de las manifestaciones clínico-biológicas con otras enfermedades y a la variabilidad fenotípica de las mismas. A este respecto, El Dr. Klein aborda la variabilidad clínica de las EDL en portadores del mismo genotipo mediante estudios de mapeo genético con el fin de identificar factores biológicos involucrados.

Frente a las dificultades diagnósticas, el cribado neonatal es un tema debate desde hace más de 10 años, en este número la Dra. Yahyaoui Macías, nos ofrece una perspectiva de los retos del uso generalizado del cribado genómico, donde aún existen importantes desafíos técnicos, y en especial éticos. Por otro lado, Eduardo López presidente de la asociación de pacientes con déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) nos recuerda la importancia del cribado y de lo que supone tener un diagnóstico temprano.

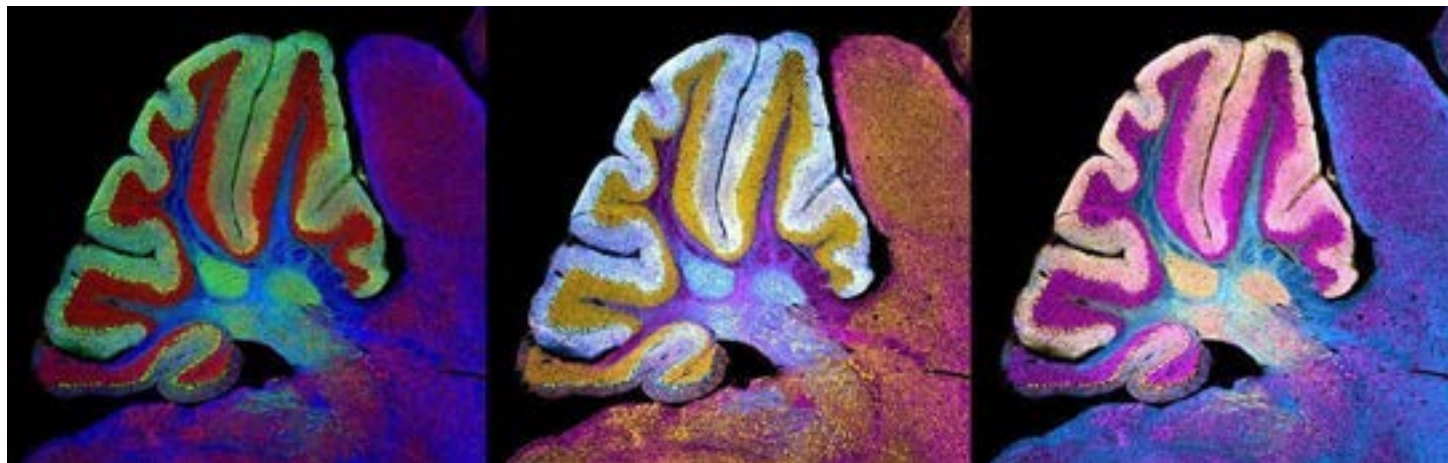
El déficit de lipasa ácido lisosomal (LAL-D), es una ER autosómica recesiva, de manifestaciones progresivas que pueden aparecer desde edades tempranas hasta adultas. La enfermedad de Wolman es el cuadro clínico de mayor gravedad con inicio en la infancia, sin embargo, formas adultas pueden pasar desapercibidas y tener dificultades diagnósticas durante años. Cuando el cribado no es posible, la búsqueda activa de pacientes partiendo de un perfil inicial ha demostrado utilidad. Desde la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG), se han impulsado varios programas para diagnóstico de diferentes enfermedades de depósito lisosomal (EDL). La Dra. Martínez Triguero nos comparte la experiencia, del Servicio de análisis clínico del Hospital La Fé de Valencia en colaboración con FEETEG, incorporando un algoritmo al sistema informático con el fin de identificar casos potenciales de LAL-D. Un ejemplo de éxito que ojalá sea incorporado en otros centros.

El uso de la inteligencia artificial (IA), esta cambiando la forma en la que analizamos los datos, identificamos patrones, creamos y seguimos algoritmos. Es una tecnología que debemos aprender a incorporar y que nos ofrece cada vez más opciones de uso. La Dra. Giraldo nos brinda el resumen de la reunión del Grupo Español de Enfermedades de Depósito Lisosomal (GEEDL) del pasado enero donde se realizó una actualización de los avances en el estudio de la afectación ósea en las EDL, y la IA estuvo presente en más de una de las charlas. Su papel en la generación de modelos predictivos pronósticos y en la correlación genotipo-fenotipo de la EG es prometedor.

El soporte científico del uso de IA en ERs/EDLs crece cada día más. El machine learning ha sido de los modelos más usados, identificando patrones de utilidad diagnóstica y pronóstica. Una de las dificultades en el uso de la IA, es proveer al sistema de datos de calidad y cantidad adecuadas. Una rama de la IA, el procesamiento de lenguajes naturales (NLP por sus siglas en inglés), es una rama de la AI que analiza el lenguaje humano para identificar patrones, sin embargo, la variabilidad lingüística, por ejemplo, en la forma de describir una enfermedad o síntomas crea dificultades en su aplicación. Anteriormente, la Dra. Valero ya la Dra. Roca, utilizaron un reporte estructurado para solventar esta variabilidad en la evaluación de la enfermedad ósea en la EG. Recientemente, una iniciativa del gobierno francés ha utilizado resúmenes sobre enfermedades metabólicas elaborados por expertos de diferentes centros y comparados mediante NLP con historias clínicas de pacientes, para generar hojas informativas para pacientes y médicos de atención primaria; y potencialmente para ayudar a identificar pacientes mediante IA en los registros hospitalarios.

Para concluir, este número trae una reflexión de la mano de la Dra. Ribate Molina sobre el alcance de la terapia génica, con especial énfasis en la bioética y la responsabilidad de uso de una tecnología prometedora.

Desde en-LISOS, los invitamos a disfrutar de este número que nos trae temas de interés multidisciplinar y novedades en el estudio y manejo de las enfermedades de depósito lisosomal. Asimismo, a acompañarnos y continuar creando conciencia en nuestros entornos, porque cada persona importa.



¿POR QUÉ PACIENTES CON LA MISMA ENFERMEDAD LISOSOMAL PUEDEN PRESENTAR DISTINTOS SÍNTOMAS?

Andrés D. Klein, PhD.

Centro de Genética y Genómica. Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago. Chile

Resumen

El lisosoma es el centro de degradación y reciclaje celular. Mutaciones en genes que codifican para proteínas lisosomales son la causa de las enfermedades de depósito lisosomal, en donde se acumula material parcialmente degradado intracelularmente, lo que gatilla la disfunción tisular y los síntomas clínicos de los pacientes. Una observación interesante es que pacientes con la misma mutación pueden presentar distintas manifestaciones clínicas, incluso dentro de una misma familia, lo que sugiere que existen otros factores afectando la severidad de la misma. Éstos aún son desconocidos, pero la evidencia sugiere que existen factores ambientales y biológicos. En nuestro laboratorio nos enfocamos en identificar estos últimos. Utilizamos técnicas de mapeo genético (ligamiento), particularmente en familias con varios pacientes con distintas severidades, para identificar las variantes genómicas que podrían dar cuenta de estos cambios, ya que podrían ser informativos sobre nuevas formas de predecir los síntomas que van a desarrollar pacientes (biomarcadores). Cuando no tenemos acceso a muestras de familias, modelamos las enfermedades en organismos modelo de distintos *backgrounds genéticos*, para generar así la variabilidad fenotípica. Usamos organismos ya secuenciados, lo que nos permite identificar genes rápidamente. Por otra parte, los individuos menos afectados, que incluso podrían ser asintomáticos, son clave para el desarrollo de nuevas terapias, dado que ellos tienen el secreto biológico para resistir a la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedades lisosomales, terapias, biomarcadores, genes modificadores.

Abstract

The lysosome serves as the primary center for cellular degradation and recycling. Mutations in genes encoding lysosomal proteins cause lysosomal storage diseases (LSDs), characterized by the intracellular accumulation of partially degraded material. This buildup triggers progressive tissue dysfunction and the clinical symptoms observed in patients. A compelling observation in the field is that patients harboring the same mutation can exhibit markedly different clinical manifestations, even within the same family. This phenomenon suggests that additional factors influence disease severity. While these modifiers remain largely unknown, evidence points toward both environmental and biological contributors. Our laboratory focuses specifically on identifying the latter. We employ genetic mapping and linkage

analysis—particularly in families with multiple affected members showing varying degrees of severity—to identify genomic variants underlying these phenotypic differences. These variants are highly informative, as they may serve as biomarkers to predict disease progression and patient outcomes. In the absence of family samples, we model these diseases in model organisms across diverse genetic backgrounds to generate phenotypic variability. Utilizing pre-sequenced organisms allows for the rapid identification of candidate genes. Furthermore, we believe that mildly affected or asymptomatic individuals are crucial for therapeutic development, as they may possess the biological mechanisms necessary to resist disease progression.

Key words: Lysosomal Storage Disorders, therapeutics, biomarkers, modifier genes

Cascadas Patológicas y Terapias en Enfermedades Lisosomales

Desde hace muchos años, trabajamos en entender por qué pacientes con Gaucher y Niemann-Pick C (NPC) pueden desarrollar distintos síntomas [1, 2]. Esto viene de una observación clínica importante y de una genuina curiosidad. El responder esta pregunta nos ayudaría a desarrollar biomarcadores de severidad y nuevas estrategias terapéuticas. Conocemos que las enfermedades lisosomales se producen por variantes de pérdida de función en genes que codifican para enzimas o transportadores lisosomales. Como consecuencia de esto, se acumula material parcialmente degradado en el lisosoma, el centro de degradación y reciclaje celular. Esto es tóxico para los tejidos. Dependiendo de la naturaleza de las sustancias que se acumulen, los tejidos que son afectados[3].

Inicialmente se podría especular que los síntomas podrían depender del tipo de mutación, si se genera algo de proteína, si ésta tiene actividad remanente y si capaz de llegar al lisosoma (o si existen problemas de tráfico intracelular). Por otra parte, los lisosomas no se encuentran aislados en la célula e interactúan con otros organelos, gatillando la disfunción éstos. Un ejemplo clásico es la disfunción mitocondrial, la planta de energía celular. Esto produce que el metabolismo energético se encuentre alterado, produciendo estrés oxidativo que llevan a la activación de cascadas de muerte celular[4, 5]. La disfunción lisosomal además produce un bloqueo en un programa de limpieza celular llamado autofagia, responsable de degradar y reciclar organelos disfuncionales[6]. Cuando una célula percibe que las

condiciones son poco favorables para el normal desarrollo de sus actividades fisiológicas, puede activar un proceso de muerte celular programada (apoptosis). Esto ocurre de forma organizada, de manera tal que los componentes de la célula “enferma” puedan ser aprovechado por las células vecinas. El problema es que muchas células vecinas, particularmente neuronas, activan la apoptosis, lo que lleva a los síntomas neurológicos característicos de cada enfermedad. En paralelo, se activan procesos inflamatorios, que también pueden contribuir a la sintomatología[7]. Lo que acabo de describir se conoce como cascadas patológicas.

Al conocer estas cascadas, es posible diseñar terapias para corregir o compensar cada uno de los pasos previamente descritos, lo que ha llevado al desarrollo de fármacos[8]. Por ejemplo, hay terapias enfocadas en restituir la enzima deficiente. En este grupo se encuentran las terapias de reemplazo enzimático en las cuales generalmente se infunde por vía venosa la enzima deficiente, las cuales a través de mecanismos celulares bien estudiados logran entrar a la célula y llegar a los lisosomas, donde son funcionales y catalizan las reacciones químicas de degradación[9]. Esta estrategia se puede aplicar cuando las enzimas actúan dentro del lisosoma, pero no cuando son proteínas de la membrana lisosomal. La terapia génica también está en esta categoría. En éstas se agregan “copias buenas” del gen que se encuentre defectuoso, generalmente a través de vectores virales, teniendo un gran potencial para curar estas enfermedades porque reparan la génesis del problema biológico. Estudios en ratones sugieren que esta podría ser una excelente solución[10]. Aquí, la ventana de tratamiento es crítica. Mientras más temprano, mejor, porque detiene la progresión de la enfermedad. Esta estrategia tiene muchos desafíos, desde cuál es el mejor vector hasta como tratar la enfermedad cuando afecta el cerebro. En teoría, bastaría con una inyección de virus para restituir la enzima deficiente. Actualmente existen terapias génicas en estudios clínicos con resultado muy prometedores[11].

Otras estrategias apuntan a disminuir la cantidad de material que se acumula intracelularmente. Esto a través de terapias de reducción de sustratos[12]. Esta estrategia busca reducir la biosíntesis del material que se acumula, por lo tanto, hay menos material que potencialmente se puede acumular. Un ejemplo clásico es el uso de Miglustat para la enfermedad de Gaucher y de Niemann-Pick C, un inhibidor de la síntesis endógena de esfingolípidos, aprobada para Gaucher

tipo I desde principios de los años 2000 y para NPC en 2009 [13, 14]. Recientemente la agencia estadounidense Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de nuevas drogas para NPC: Arimoclomol (para restaurar la proteostasis) en conjunto de Miglustat y de la N-Acetil L-Leucina (NALL). N-Acetil L-Leucina (NALL), un aminoácido modificado que mejora la función mitocondrial y la autofagia. Actualmente se están desarrollando terapias experimentales destinadas a bloquear o retrasar la apoptosis (por ej. Imatinib), activar la autofagia y eflujo de lípidos (por ej. ciclodextrinas y efavirenz), anti-inflamatorias (inhibidores de cGAS-STING), mejoran la función lisosomal (inhibición de *PLA2G15*), dieta ketogénica, entre otras [8, 15–19].

Misma mutación, distintos síntomas: oportunidades para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas

Este fenómeno ha sido ampliamente descrito para las enfermedades lisosomales, pero muy poco estudiado, particularmente en pacientes que presentan la misma mutación [20, 21]. ¿Qué factores podrían influenciar en este fenómeno? En realidad, son muchos. La mayoría de la evidencia viene de estudios realizados en ratones modelos de las enfermedades lisosomales. Por ejemplo, la supervivencia de éstos es distinta dependiendo del sexo. En general, las hembras viven más que los machos. Algunos estudios en pacientes sugieren diferencias similares en humanos [22, 23]. Por otra parte, conocemos que existen factores ambientales. Cuando la misma cepa de ratones modelo han sido llevadas a distintos bioterios se observan diferencias en la supervivencia de éstos [24]. Factores como temperatura, humedad, ciclo de luz, enriquecimiento cognitivo o generación de nuevas variantes genéticas podrían influenciar en la severidad de la progresión de las enfermedades.

Justamente en este problema estamos trabajando desde la Universidad del Desarrollo, en Chile. Existen diversas estrategias para identificar variantes genéticas que modifican (aumentan o retrasan) el desarrollo de síntomas. A estos genes se les llama “genes modificadores”, los cuales podrían servir como biomarcadores para predecir la severidad o progresión que un paciente va a desarrollar y tienen un gran potencial como blancos terapéuticos. Estamos particularmente interesados en entender la biología de pacientes que presentan síntomas leves o que son asintomáticos, dado que ellos tienen el “secreto biológico” para tratarlos. Lo complejo es encontrar a estos pacientes, particularmente a los asintomáticos. Esto lo hemos logrado a través del estudio de familias completas.

Para identificar genes modificadores utilizamos la estrategia de mapeo por ligamiento o *linkage* en inglés [25]. Ésta se basa en la co-segregación (seguimiento) de variantes genéticas en los individuos con ciertos síntomas. Así, esta estrategia busca las variantes causales del fenotipo de interés (Figura 1).

En esta genealogía de una familia con enfermedad de depósito lisosomal, se observa variabilidad en la severidad clínica (presencia o ausencia de síntomas neurológicos) a pesar de compartir la mutación causal

primaria. El análisis de ligamiento permite identificar un gen modificador al observar la co-segregación de marcadores genéticos (representados por colores) con el fenotipo clínico. Los individuos con síntomas graves comparten un haplotipo específico (en azul) en una región cromosómica determinada (locus), mientras que los hermanos con síntomas leves o ausentes heredan una variante distinta (en amarillo) en dicha posición. Esta correlación entre el fragmento de ADN heredado y la severidad de la enfermedad permite localizar la región genómica responsable de la modulación del fenotipo.

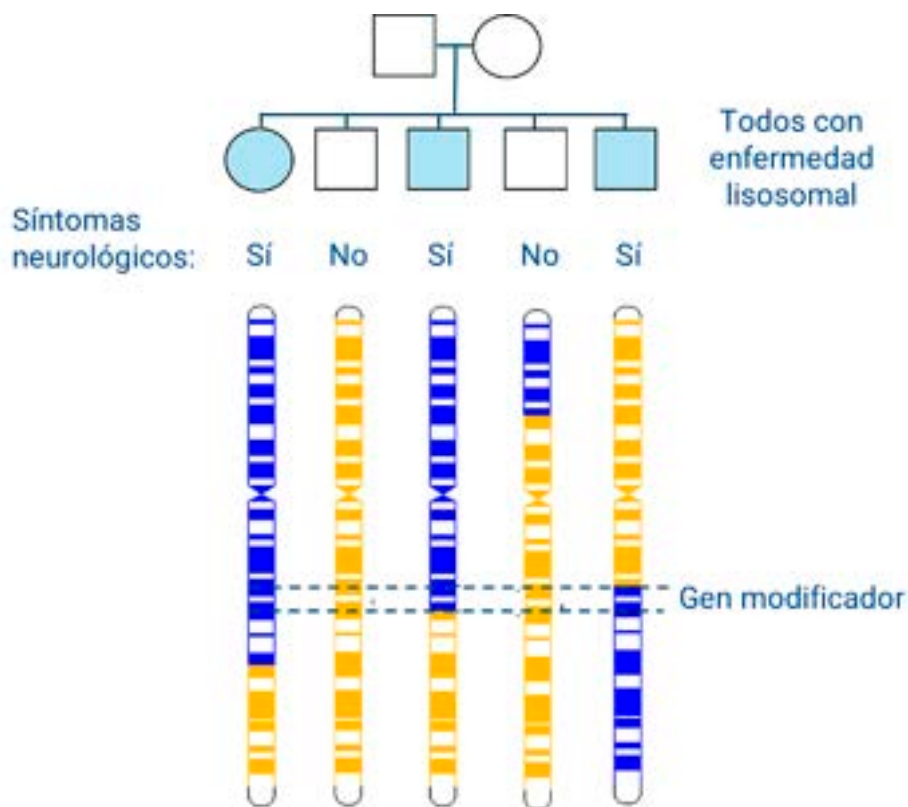


Figura 1: Estrategia de mapeo genético por ligamiento para la búsqueda de genes modificadores de la severidad de una enfermedad lisosomal.

Recientemente, analizamos una familia con la enfermedad de NPC que presentaba síntomas clínicos variables (neurológicos leves y severos)[2]. Secuenciamos sus genomas y realizamos mapeos genéticos por ligamiento[26]. Priorizamos variantes predichas de pérdida de función presentes en los pacientes leves (variantes que previenen el desarrollo de los síntomas neurológicos), porque es más fácil inhibir la actividad de una proteína que activarla, pensando en futuras terapias. Así, identificamos variantes de pérdida de función en *CCDC115*, *SLC4A5*, *DEPDC5*, *ETFDH*, *SNRNP200* y *DOCK1* que co-segregaban con un compromiso neurológico más leve. Posteriormente queríamos estudiar el poder predictivo de las variantes en los genes descritos como biomarcadores de severidad. Para ello necesitábamos otras cohortes de pacientes NPC secuenciados junto con sus datos clínicos, los que no teníamos. Por lo tanto, decidimos estudiarlos en un organismo modelo, en este caso, levaduras. Sí, podemos estudiar procesos celulares conservados entre ambas especies[27]. Es más, este modelo es ampliamente utilizado para estudiar enfermedades neurológicas [28]. Para *NPC1* y *NPC2* la conservación entre humanos y levaduras es tan alta, que las proteínas se pueden intercambiar sin

generar cambios celulares [29, 30]. Por lo tanto, tomamos cepas de levaduras cuyos genomas ya se han secuenciado y evaluamos la presencia de variantes predichas de pérdida de función en los genes que identificamos en la familia. Las cepas presentaban distintos números de dichas variantes las que usamos para predecir severidad. Modelamos la enfermedad de NPC a través utilizando un inhibidor farmacológico de *NPC1* llamado U18666A (U18) [31]. Lo que pasó fue muy interesante. Al igual que en los pacientes, las cepas con mayor número de

variantes en estos genes crecían mejor que las sin variantes, al ser tratadas con U18. Estas diferencias no se veían en las células sin fenotipo NPC. Esto nos indicaba que el crecimiento de las levaduras se puede usar como proxy para evaluar la “severidad” de la enfermedad en levaduras. Estos resultados validaron nuestra hipótesis.

Para continuar con nuestro análisis, estudiamos el transcriptoma de las levaduras tratadas con U18, a través de RNA-Seq. El estudio reveló una correlación positiva entre los transcritos mitocondriales y el crecimiento (*fitness*) celular. Esto sugiere que mientras mejor se encuentra la actividad mitocondrial, mejor el crecimiento (menor es la severidad de la enfermedad). Esto es congruente con el uso de NALL como terapia para NPC. Finalmente, evaluamos el potencial terapéutico del gen *SLC4A5* (llamado *bor1* en levaduras). Dado que los pacientes con variantes en *SLC4A5* presentan una enfermedad más leve, modelamos la enfermedad en levaduras deletantes (carentes) de este gen. Lo que observamos fue sorprendente. Las células sin *bor1* son más mucho más resistentes al tratamiento con U18: crecen mejor, sus vacuolas (lisosomas) presentan fenotipos normales, la cantidad de lípidos acumulada se normali-

za y de manera inesperada, la función mitocondrial también se encontraba incrementada, destacando su potencial como blanco para el desarrollo de terapias. En conjunto, estudiando por qué algunos individuos presentan síntomas neurológicos leves reveló posibles genes modificadores que tienen potencial como biomarcadores de la severidad, destacando las vías mitocondriales y a *SLC4A5* como un blanco terapéutico[2].

En conclusión, entender los mecanismos por los que pacientes presentan resistencia al desarrollo de ciertos síntomas, nos permite desarrollar terapias para los susceptibles. Estrategias de mapeo de genes son muy útiles para esto, ya sea utilizando muestras de familias o en organismos modelo de distintos *backgrounds* genéticos. Esta estrategia se puede aplicar a un gran número de enfermedades lisosomales y otras.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por el Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo (FONDECYT) número 1230317, de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) Chile,

Conflictos de interés: N/A.

Bibliografía

- Klein AD, Ferreira NS, Ben-Dor S, et al (2016) Identification of Modifier Genes in a Mouse Model of Gaucher Disease. *Cell Rep* 16:2546–2553. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2016.07.085>
- Las Heras M, Szenfeld B, Olguín V, et al (2025) Genomic modifiers of neurological resilience in a Niemann-Pick C family. *FEBS Lett*. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.70091>,
- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al (2018) Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 4:. <https://doi.org/10.1038/S41572-018-0025-4>
- Vázquez MC, Balboa E, Alvarez AR, Zanlungo S (2012) Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann-Pick type C disease. *Oxid Med Cell Longev* 2012:. <https://doi.org/10.1155/2012/205713>
- Kartha R V., Terluk MR, Brown R, et al (2020) Patients with Gaucher disease display systemic oxidative stress dependent on therapy status. *Mol Genet Metab Rep* 25:. <https://doi.org/10.1016/J.YMGMR.2020.100667>
- Mizushima N (2007) Autophagy: process and function. *Genes Dev* 21:2861–2873. <https://doi.org/10.1101/GAD.1599207>
- Amor S, Puentes F, Baker D, Van Der Valk P (2010) Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 129:154–169. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2567.2009.03225.X;PAGE=STRING:ARTICLE/CHAPTER>
- Klein AD, Eden ER, Zanlungo S (2025) Treating Niemann-Pick C lysosomal storage: approved and emerging approaches. *Trends Mol Med* 31:195–196. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.11.011>
- Concolino D, Deodato F, Parini R (2018) Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr* 44:. <https://doi.org/10.1186/S13052-018-0562-1>
- Ellison S, Parker H, Bigger B (2023) Advances in therapies for neurological lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 46:874–905. <https://doi.org/10.1002/JIMD.12615;WGROUP:STRING:PUBLICATION>
- Massaro G, Geard AF, Liu W, et al (2021) Gene Therapy for Lysosomal Storage Disorders: Ongoing Studies and Clinical Development. *Biomolecules* 11:. <https://doi.org/10.3390/BIOM11040611>
- Beraza-Millor M, Rodríguez-Castejón J, del Pozo-Rodríguez A, et al (2024) Systematic Review of Genetic Substrate Reduction Therapy in Lysosomal Storage Diseases: Opportunities, Challenges and Delivery Systems. *Biodrugs* 38:657. <https://doi.org/10.1007/S40259-024-00674-1>
- Lyseng-Williamson KA (2014) Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. *Drugs* 74:61–74. <https://doi.org/10.1007/S40265-013-0164-6>
- Giraldo P, Andrade-Campos M, Alfonso P, et al (2018) Twelve years of experience with miglustat in the treatment of type 1 Gaucher disease: The Spanish ZAGAL project. *Blood Cells Mol Dis* 68:173–179. <https://doi.org/10.1016/J.BCMD.2016.10.017>
- Alvarez AR, Klein A, Castro J, et al (2008) Imatinib therapy blocks cerebellar apoptosis and improves neurological symptoms in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. *FASEB Journal* 22:. <https://doi.org/10.1096/fj.07-102715>
- Camargo F, Erickson RP, Garver WS, et al (2001) Cyclodextrins in the treatment of a mouse model of Niemann-Pick C disease. *Life Sci*. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01384-4](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01384-4)
- Wang A, Chen C, Mei C, et al (2024) Innate immune sensing of lysosomal dysfunction drives multiple lysosomal storage disorders. *Nat Cell Biol* 26:219–234. <https://doi.org/10.1038/S41556-023-01339-X>
- Kulu B, Kisa PT, Er E, et al (2025) Ketogenic Diet in Niemann-Pick Type C: Insights From a Case Report. *Int J Dev Neurosci* 85:. <https://doi.org/10.1002/JDN.70052>
- Nyame K, Xiong J, Alsohybe HN, et al (2025) PLA2G15 is a BMP hydrolase and its targeting ameliorates lysosomal disease. *Nature* 642:474–483. <https://doi.org/10.1038/S41586-025-08942-Y>
- Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, et al (2005) Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet* 42:. <https://doi.org/10.1136/JMG.2004.028019>
- Las Heras M, Szenfeld B, Ballout RA, et al (2023) Understanding the phenotypic variability in Niemann-Pick disease type C (NPC): a need for precision medicine. *NPJ Genom Med* 8:. <https://doi.org/10.1038/S41525-023-00365-W>,
- Cougnoux A, Fellmeth M, Gu T, et al (2020) Maternal immune activation modifies the course of Niemann-pick disease, type C1 in a gender specific manner. *Mol Genet Metab* 129:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.004>
- Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, et al (2019) Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Mol Genet Metab* 126:466–469. <https://doi.org/10.1016/J.YMGME.2019.02.004>
- Liu B, Li H, Repa JJ, et al (2008) Genetic variations and treatments that affect the lifespan of the NPC1 mouse. *J Lipid Res* 49:663–669. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700525-JLR200>
- Borecki IB, Province MA (2008) Linkage and Association: Basic Concepts. *Adv Genet* 60:51–74. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(07\)00403-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(07)00403-8)
- Ott J, Wang J, Leal SM (2015) Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet* 16:275–284. <https://doi.org/10.1038/NRG3908>,
- Olguín V, Durán A, Heras M Las, et al (2022) Genetic Background Matters: Population-Based Studies in Model Organisms for Translational Research. *Int J Mol Sci* 23:. <https://doi.org/10.3390/IJMS23147570>
- Ferreira-Junior JR, de Lima Camandona V, Barros MH (2025) From Yeast to Therapeutics: Modeling Neurodegenerative Diseases in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*. <https://doi.org/10.1002/YEA.70008;JOURNAL:JOURNAL:10970061;WGROUP:STRING:PUBLICATION>
- Malathi K, Higaki K, Tinkelenberg AH, et al (2004) Mutagenesis of the putative sterol-sensing domain of yeast Niemann Pick C-related protein reveals a primordial role in subcellular sphingolipid distribution. *Journal of Cell Biology* 164:547–556. <https://doi.org/10.1083/JCB.200310046>
- Berger AC, Vanderford TH, Gernert KM, et al (2005) *Saccharomyces cerevisiae* Npc2p is a functionally conserved homologue of the human Niemann-Pick Disease Type C 2 protein, hNPC2. *Eukaryot Cell* 4:1851–1862. <https://doi.org/10.1128/EC.4.11.1851-1862.2005;ISSUE:ISSUE:DOI>
- Lu F, Liang Q, Abi-Mosleh L, et al (2015) Identification of NPC1 as the target of U18666A, an inhibitor of lysosomal cholesterol export and Ebola infection. *Elife* 4:. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.12177>

ANÁLISIS DE LAS VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL CRIBADO GENÓMICO EN LA ETAPA NEONATAL

Raquel Yahyaoui Macías

Hospital Regional Universitario de Málaga. España

raquelyahyaoui@gmail.com

Resumen

El cribado neonatal ha sido históricamente una de las intervenciones de salud pública con mayor impacto en la reducción de la morbimortalidad infantil y en la prevención de discapacidades graves. En la última década, el desarrollo acelerado de las tecnologías de secuenciación masiva del ADN ha impulsado el interés por ampliar los programas clásicos de cribado bioquímico hacia el denominado cribado genómico neonatal. Este enfoque plantea la posibilidad de identificar de manera precoz un amplio espectro de enfermedades genéticas potencialmente tratables antes de la aparición de síntomas clínicos, lo que permitiría intervenciones tempranas y un seguimiento personalizado desde el nacimiento.

No obstante, la incorporación del análisis genómico a programas poblacionales universales introduce importantes retos técnicos, éticos, clínicos y económicos que deben ser cuidadosamente evaluados. El presente artículo de revisión analiza de forma crítica las ventajas y limitaciones del cribado genómico en la etapa neonatal, revisando la evidencia científica más relevante publicada en los últimos años y la experiencia acumulada en proyectos piloto desarrollados en Estados Unidos, Europa, y Australia. Se discuten los beneficios potenciales en términos de diagnóstico precoz, equidad en el acceso a la atención sanitaria y avance hacia la medicina personalizada, así como los desafíos asociados a la interpretación de variantes genéticas, la gestión de hallazgos secundarios, el consentimiento informado y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Finalmente, se ofrecen conclusiones orientadas a una implementación responsable, gradual y basada en la evidencia de esta estrategia emergente.

Palabras clave: Cribado neonatal; genómica; secuenciación masiva; enfermedades raras; salud pública.

Abstract

Neonatal screening has historically been one of the public health interventions with the greatest impact on reducing infant morbidity and mortality and preventing serious disabilities. In the last decade, the accelerated development of massive DNA sequencing technologies has driven interest in expanding classic biochemical screening programs towards so-called neonatal genomic screening. This approach raises the possibility of early identification of a wide spectrum of po-

tentially treatable genetic diseases before the appearance of clinical symptoms, which would allow early interventions and personalized monitoring from birth.

However, the incorporation of genomic analysis into universal population programs introduces important technical, ethical, clinical and economic challenges that must be carefully evaluated. This review article critically analyzes the advantages and limitations of genomic screening in the neonatal stage, reviewing the most relevant scientific evidence published in recent years and the experience accumulated in pilot projects developed in the United States, Europe, and Australia. The potential benefits in terms of early diagnosis, equity in access to healthcare and progress towards personalized medicine are discussed, as well as the challenges associated with the interpretation of genetic variants, the management of secondary findings, informed consent and the sustainability of healthcare systems. Finally, conclusions are offered aimed at a responsible, gradual and evidence-based implementation of this emerging strategy.

Key words: Neonatal screening; genomics; massive sequencing; rare diseases; public health.

Introducción

Los programas de cribado neonatal constituyen uno de los mayores éxitos de la medicina preventiva moderna. Desde su introducción a mediados del siglo XX, han permitido la detección temprana de enfermedades congénitas graves mediante pruebas simples realizadas en los primeros días de vida, con un impacto demostrado en la reducción de mortalidad, discapacidad y costes sanitarios a largo plazo [1]. Tradicionalmente, estos programas se han basado en análisis bioquímicos dirigidos a un número limitado de patologías que cumplen criterios bien establecidos de gravedad, prevalencia, disponibilidad de tratamiento eficaz y coste-efectividad.

En los últimos años, el abaratamiento y la mejora de las tecnologías de secuenciación de nueva generación han abierto la posibilidad de analizar simultáneamente cientos o miles de genes en recién nacidos aparentemente sanos. El cribado genómico neonatal surge así como una posible evolución del cribado clásico, con la promesa de identificar enfermedades monogénicas antes de la aparición de síntomas irreversibles y de facilitar una atención sanitaria más perso-

nalizada desde etapas muy tempranas de la vida [2].

Sin embargo, esta aproximación supone un cambio de paradigma que desafía los principios tradicionales del cribado poblacional. A diferencia de las pruebas bioquímicas, el análisis genómico genera una enorme cantidad de información, no siempre clínicamente accionable, y plantea interrogantes complejos sobre su utilidad real, su impacto psicológico y sus implicaciones éticas y sociales [3]. Por ello, resulta fundamental analizar de manera crítica la evidencia disponible antes de considerar su implementación a gran escala.

Experiencia de los proyectos piloto en marcha

En Estados Unidos, el proyecto BabySeq ha sido uno de los estudios pioneros en la evaluación sistemática del cribado genómico neonatal mediante secuenciación del exoma completo. Este proyecto incluyó tanto recién nacidos sanos como neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos, permitiendo comparar el rendimiento diagnóstico y el impacto clínico en contextos asistenciales distintos. Los resultados mostraron que aproximadamente un 10 % de los recién nacidos presentaban variantes patogénicas o probablemente patogénicas asociadas a enfermedades monogénicas con relevancia clínica, aunque solo una fracción de estas condiciones tenía implicaciones médicas inmediatas en la infancia temprana [4]. BabySeq aportó además evidencia empírica sobre la carga asistencial adicional, la necesidad de equipos multidisciplinares y el papel central del consejo genético en la comunicación de resultados. El proyecto BabySeq contempla una segunda fase, denominada BabySeq2, destinada a ampliar la población estudiada y evaluar la aplicabilidad del cribado genómico neonatal en contextos más diversos. Esta fase prevé el uso de secuenciación del genoma completo, en contraste con la secuenciación del exoma empleada inicialmente, con el objetivo de analizar si una mayor cobertura genómica aporta beneficios clínicos adicionales en el marco del cribado poblacional.

En el Reino Unido, The Generation Study, integrada en el programa Genomics England, constituye una de las iniciativas más ambiciosas de cribado genómico neonatal a gran escala. Este estudio evalúa la secuenciación genómica de recién nacidos con el objetivo de detectar un conjunto predefinido de enfermedades genéticas raras,

de inicio temprano y con opciones terapéuticas disponibles, dentro del sistema nacional de salud. El proyecto se caracteriza por una cuidadosa selección de genes, un sólido marco ético y una evaluación continua de la utilidad clínica, la aceptabilidad social y la sostenibilidad del modelo [5].

En Bélgica, el proyecto BabyDetect representa una de las experiencias más recientes de implementación del cribado genómico neonatal en un entorno asistencial real. Se trata de un estudio prospectivo iniciado en 2022 que evalúa la viabilidad técnica, clínica y organizativa de incorporar un panel de secuenciación dirigido al cribado neonatal estándar. BabyDetect analiza más de 160 enfermedades genéticas raras y tratables utilizando muestras de sangre seca obtenidas en las tarjetas de cribado convencionales. Los datos preliminares publicados indican una elevada tasa de aceptación parental y la identificación de un número significativo de diagnósticos genéticos clínicamente relevantes que no habrían sido detectados mediante cribado bioquímico tradicional, permitiendo en estos casos el inicio precoz de seguimiento clínico y medidas terapéuticas específicas [6]. Esta experiencia aporta evidencia empírica relevante sobre el potencial del cribado genómico para ampliar el alcance diagnóstico del cribado neonatal, así como sobre los retos asociados a la interpretación de variantes y al aumento de la carga asistencial.

En el ámbito europeo, el programa Screen4Care, financiado por la Unión Europea,

constituye un esfuerzo colaborativo destinado a reducir el retraso diagnóstico en enfermedades raras mediante la combinación de cribado genómico, herramientas digitales y análisis avanzado de datos. Aunque su alcance no se limita exclusivamente al periodo neonatal, Screen4Care incluye la evaluación del potencial del cribado genómico temprano como estrategia para mejorar la detección precoz de enfermedades raras pediátricas y armonizar prácticas entre distintos sistemas sanitarios europeos [7].

En Australia, el estudio BabyScreen+ constituye una de las experiencias más avanzadas de cribado genómico neonatal a gran escala. Se trata de un estudio prospectivo que evalúa la viabilidad, aceptabilidad y resultados clínicos del uso de secuenciación del genoma completo a partir de muestras de sangre seca obtenidas en el cribado neonatal rutinario. Los resultados publicados muestran que esta estrategia permitió identificar condiciones genéticas graves y tratables que no habrían sido detectadas mediante el cribado bioquímico convencional, además de presentar una elevada aceptación parental y una integración factible en el sistema sanitario público, lo que refuerza su potencial como modelo para futuros programas de cribado genómico poblacional [8].

En España, diversas iniciativas de investigación están explorando la integración del análisis genético en el contexto del cribado neonatal ampliado, con especial interés en enfermedades raras de inicio precoz y con opciones terapéuticas disponibles. El pro-

yecto CRINGENES se enmarca en este contexto, promoviendo el uso responsable de herramientas genómicas en el ámbito del cribado neonatal y fomentando el debate científico y social sobre su implementación progresiva [9].

Desafíos

Uno de los principales desafíos del cribado genómico neonatal es la interpretación de las variantes genéticas detectadas. La elevada proporción de variantes de significado incierto limita la utilidad clínica inmediata de muchos hallazgos y puede generar incertidumbre tanto en los profesionales como en las familias [10]. Este reto se ve agravado por el conocimiento todavía incompleto sobre la penetrancia y expresividad de numerosas enfermedades genéticas en la población general.

Desde el punto de vista ético, el consentimiento informado adquiere una complejidad especial en el contexto neonatal, ya que los progenitores deben tomar decisiones sobre información genética que puede tener implicaciones a lo largo de toda la vida del menor. Asimismo, la gestión de hallazgos secundarios, la confidencialidad de los datos genómicos y el posible uso futuro de esta información representan desafíos adicionales que requieren marcos regulatorios sólidos y transparentes [11].

Características generales y flujo de la mayoría de los estudios piloto de cribado neonatal genómico



Figura 1. Características generales, ventajas y limitaciones de la mayoría de los estudios piloto de cribado neonatal genómico

Ventajas

Entre las principales ventajas del cribado genómico neonatal destaca la posibilidad de un diagnóstico precoz de enfermedades raras antes de la aparición de síntomas irreversibles, lo que puede mejorar de forma sustancial el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados [12]. En determinados casos, el inicio temprano de tratamientos o medidas preventivas puede evitar daños permanentes o incluso la muerte.

Además, este enfoque permite una mejor estratificación del riesgo, la personalización de los seguimientos clínicos y la reducción del denominado peregrinaje diagnóstico que afecta a muchas familias con enfermedades raras. Desde una perspectiva de salud pública, el cribado genómico podría contribuir a una utilización más eficiente de los recursos sanitarios a largo plazo.

Limitaciones

A pesar de su potencial, el cribado genómico neonatal presenta importantes limitaciones. La ausencia de tratamientos efectivos para muchas de las enfermedades detectables cuestiona la utilidad clínica de su identificación temprana y plantea dilemas éticos relevantes [13]. Asimismo, el impacto psicológico de conocer una predisposición genética sin una intervención clara puede ser negativo para las familias.

Desde el punto de vista económico, los costes asociados a la secuenciación, interpretación, almacenamiento de datos y seguimiento clínico son elevados. Aunque estos costes han disminuido progresivamente, su sostenibilidad en sistemas sanitarios públicos sigue siendo objeto de debate [14]. Existe además el riesgo de aumentar las desigualdades en salud si el acceso a estas tecnologías no se garantiza de forma equitativa.

Conclusiones

El cribado genómico en la etapa neonatal representa una oportunidad potencialmente transformadora para la medicina preventiva y personalizada, pero su implementación generalizada debe abordarse con cautela. La evidencia disponible sugiere beneficios claros en contextos bien definidos y para un número limitado de enfermedades, pero también pone de manifiesto desafíos técnicos, éticos y económicos significativos.

Un enfoque progresivo, basado en proyectos piloto, selección rigurosa de genes y un sólido marco ético y legal, parece esencial para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos asociados a esta estrategia. La toma de decisiones debe apoyarse en la mejor evidencia científica disponible y en un debate social amplio, informado y participativo.



Bibliografía

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
2. Green RC, Goddard KAB, Jarvik GP, Amendola LM, Appelbaum PS, Berg JS, et al. Clinical sequencing exploratory research consortium: Accelerating evidence-based practice of genomic medicine. *N Engl J Med*. 2016;375(21):1993-2005.
3. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA, et al. Points to consider: Ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet*. 2015;97(1):6-21.
4. Green RC, Shah N, Genetti CA, Yu T, Zettler B, Uveges MK, et al; BabySeq Project Team. Actionability of unanticipated monogenic disease risks in newborn genomic screening: Findings from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet*. 2023;110(7):1034-1045.
5. Turnbull C, Scott RH, Thomas E, Jones L, Murguesu N, Pretty FB, et al. The 100,000 Genomes Project: Bringing whole genome sequencing to the NHS. *Nat Med*. 2018;24(5):725-733.
6. Boemer F, Hovhannesyan K, Piazzon F, Minner F, Mni M, Jacquemin V, et al; BabyDetect Expert Panel. Population-based, first-tier genomic newborn screening in the maternity ward: results of the BabyDetect project. *Nat Med*. 2025;31(4):1339-1350.
7. Saier C, Sansen S, Berghout J, Freyler K, Einhorn M, Einhorn Y, et al. TREAT: systematic and inclusive selection process of genes for genomic newborn screening as part of the Screen4Care project. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):231. doi:10.1186/s13023-025-03692-6.
8. Lunke S, Downie L, Caruana J, Kugenthiran N, De Fazio P, Hollizeck S, et al. Feasibility, acceptability and clinical outcomes of the BabyScreen+ genomic newborn screening study. *Nat Med*. 2025;31(12):4236-4245. doi:10.1038/s41591-025-03986-z.
9. Proyecto Cringenes. Una nueva dimensión del cribado neonatal. Disponible en: <https://www.cringenes.com>
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
11. Burke W, Tarini B, Press NA, Evans JP. Genetic screening. *Epidemiol Rev*. 2016;38(1):105-116.
12. Kingsmore SF, Smith LD, Kunard CM, Bainbridge M, Batalov S, Benson W, et al. A genome sequencing system for universal newborn screening, diagnosis, and precision medicine for severe genetic diseases. *Sci Transl Med*. 2020;12(530):eaax0393.
13. Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB, Beggs AH, Brenner SE, Brower AM, et al. Newborn sequencing in genomic medicine and public health. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2017;18:139-158.
14. Buchanan J, Wordsworth S, Schuh A. Issues surrounding the health economic evaluation of genomic medicine. *Genet Med*. 2020;22(10):1573-1580.

CONTRIBUCIÓN DESDE EL LABORATORIO CLÍNICO AL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL (LAL-D)

M^a Luisa Martínez Triguero, Amparo Alba Redondo, Cristina Aguado Codina, Elena Rodríguez Romero, Begoña Laiz Marro

Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

martinez_mlutri@gva.es

Resumen

El déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es una enfermedad genética ultrarara, que radica en el gen *LIPA*, codificante de la enzima LAL, que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol y triglicéridos. Si la enzima no funciona correctamente se depositan colesterol esterificado y triglicéridos en tejidos.

Clínicamente se reconocen 2 formas, una de comienzo neonatal, clásica enfermedad de Wolman, con clínica gastrointestinal grave, pudiendo provocar fallo hepático agudo si no se diagnostica pronto, y otra forma de inicio tardío, más leve, fácilmente confundible con enfermedades hepáticas y/o lipídicas más frecuentes.

Según el Documento de Consenso del grupo de expertos español sobre LAL-D, puede ser diagnosticada desde el laboratorio clínico buscando alteraciones en parámetros hepáticos, ALT y AST, y lipídicos, cLDL, cHDL, sin justificar por la presencia de otras enfermedades. Es aquí donde desde el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe junto con La Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), realizamos un cribado de la enfermedad. Aplicamos un algoritmo diagnóstico al Sistema Informático del Laboratorio seleccionando diariamente los pacientes con estos parámetros alterados, descartando otras enfermedades que justifiquen estos hallazgos. Se realiza la actividad enzimática de LAL remitida a FEETEG y estudio genético en los casos necesarios, posteriormente.

Aplicando este protocolo hemos diagnosticado 1 paciente con esta enfermedad, que había sido erróneamente diagnosticado de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota. Se le administró Sebelipasa alfa, una LAL recombinante humana ya comercializada presentando muy buena evolución.

Palabras clave: Déficit lipasa ácida lisosomal, enfermedad de Wolman, enfermedad de depósito de ésteres de colesterol, gen *LIPA*, Sebelipasa alfa, dislipidemia,

Abstract

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is an ultra-rare genetic disorder caused by variants in the *LIPA* gene, which encodes the LAL enzyme, that catalyzes the hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides. The dysfunction of the enzyme cause accumulation of esterified cholesterol and triglycerides are deposited in tissues. Two forms of

the disease are recognized: one with neonatal onset, classic Wolman disease, with severe gastrointestinal symptoms that can lead to acute liver failure if not diagnosed early; and another, milder, late-onset form that is easily confused with more common liver and/or lipid diseases. According to the Consensus Document of the Spanish expert group on LAL-D, it can be diagnosed in the clinical laboratory by looking for abnormalities in liver parameters (ALT and AST) and lipid parameters (LDL-C and HDL-C), without being explained by the presence of other diseases. Clinical Analysis Service of Hospital Universitario y Politecnico La Fe with FEETEG Research Group, conducts screening for the disease. We apply a diagnostic algorithm to the Laboratory Information System, selecting patients daily with these altered parameters and ruling out other diseases that could explain these findings. LAL enzyme activity is measured and genetic testing is performed when necessary. Applying this protocol, we have diagnosed one patient with the disease, who had been erroneously diagnosed with heterozygous familial hypercholesterolemia. The patient was administered sebelipase alfa, a commercially available recombinant human LAL enzyme with very good evolution.

Keywords: Lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, *LIPA* gene, Sebelipase alfa, dyslipidemia.

Introducción

Las enfermedades lisosomales son trastornos de origen genético originados como consecuencia de alteraciones en la función o en la síntesis de una enzima o de una proteína, necesarias para el funcionamiento normal de los lisosomas. Si este proceso no puede realizarse de manera adecuada se acumula el sustrato correspondiente en diferentes tejidos. Es importante conocer el defecto responsable, así como los genes que codifican cada una de las enzimas para facilitar un diagnóstico precoz que permita su tratamiento.

El déficit de la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es considerada una enfermedad lisosomal ultrarara, presentando una prevalencia aproximada de 1 cada 350.000 nacidos vivos [1]. La prevalencia de la enfermedad cuando su inicio es tardío se estima entre 1:40.000-1:300.000 [2]. Es una enfermedad genética que presenta un patrón de transmisión autosómico recesivo. Afecta al gen *LIPA* (MIM*613947), que se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.31), del cual se han descrito más de 100 variantes que podrían considerarse patogénicas. Este gen codifica la enzima lipasa ácida lisosomal, que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol y triglicéridos [3].

La baja prevalencia, junto con la circunstancia de que la enfermedad presenta una clínica que puede solaparse con otras enfermedades mucho más comunes, hace que

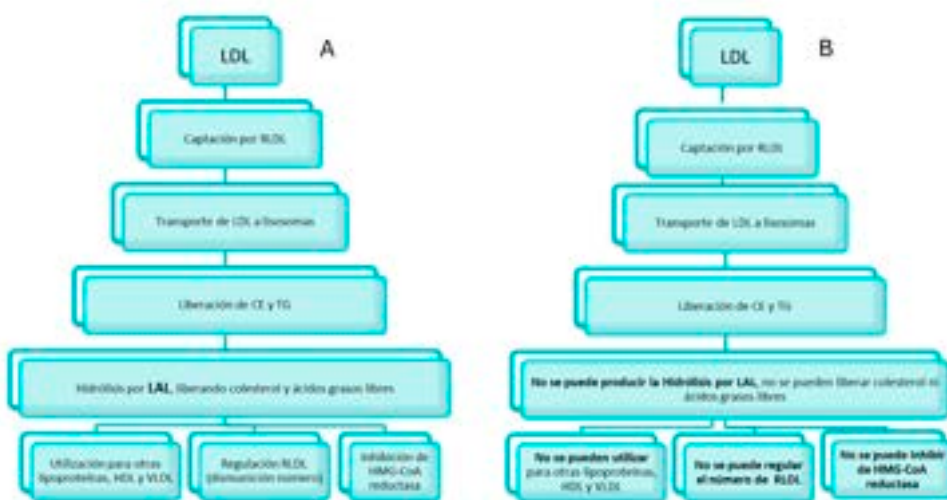


Figura 1 Metabolismo intracelular del colesterol en el hepatocito de individuos sanos (A) y con déficit de lipasa ácida lisosomal (B). RLDL= Receptor LDL. CE= Colesterol esterificado. TG=Triglicéridos. LDL= Lipasa ácida lisosomal

esté infradiagnosticada en la actualidad. De aquí el interés de hacer una búsqueda de la enfermedad mediante un cribado adecuado.

Fisiopatología de la enfermedad

Metabolismo lipídico en condiciones normales.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituyen el transportador principal del colesterol de origen endógeno (cLDL), compuesto vital para el organismo. La mayoría de estas lipoproteínas circulantes son captadas por el hígado a través de su receptor (RLDL), el cual permite que sean internalizadas en los hepatocitos para ser transportadas a los lisosomas, donde el colesterol esterificado y los triglicéridos son hidrolizados por la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL), liberando colesterol y ácidos grasos libres que pueden ser luego reutilizados para el metabolismo de otras lipoproteínas (HDL, VLDL). Este colesterol liberado ejerce un mecanismo regulador dentro del hepatocito, suprimiendo la síntesis de colesterol endógeno mediante la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, de esta manera se favorece también el almacenamiento del exceso de colesterol a través de la enzima ACAT, disminuyendo como resultado de todo ello la captación de colesterol en exceso mediante la disminución del número de receptores LDL. Figura 1A.

Metabolismo lipídico en LAL-D.

Si la actividad del enzima LAL está alterada no puede llevarse a cabo todo el proceso anterior de manera adecuada [4,5], acumulándose colesterol esterificado y triglicéridos en el hígado, produciendo una esteatosis hepática, así como en otros tejidos. Tampoco se produce la inhibición de la síntesis de colesterol endógeno ni se disminuye el número de receptores LDL, lo cual provoca un aumento aún mayor en el acumulo de colesterol. Tampoco pueden utilizarse colesterol y ácidos grasos libres para el metabolismo de otras lipoproteínas, como las HDL. En resumen, se produce un aumento de colesterol a expensas de LDL, un aumento de triglicéridos junto con una disminución de HDL. Figura 1B.

Clínica

Dentro del déficit de LAL se reconocen 2 formas completamente diferenciadas, una forma de inicio precoz, en lactantes, enfermedad de Wolman [6], y otra forma de inicio tardío (en niños y adultos) [7,8], conocida como enfermedad por almacenamiento de colesterol esterificado, considerándose ambas formas en la actualidad como parte de la misma entidad.

La enfermedad de inicio precoz aparece durante el periodo neonatal en pacientes cuya actividad enzimática es nula. Cursa con manifestaciones gastrointestinales graves, vómitos, diarrea, malabsorción, dolor y/o distensión abdominal, presentando a la exploración hepatoesplenomegalia, pudiendo llegar a fallo hepático agudo, provocando una alta mortalidad durante los primeros meses de vida [9].

Si el paciente tiene un cierto grado de actividad enzimática, la clínica puede aparecer más tarde, en la infancia o incluso en la adolescencia, presentando un perfil más crónico, manifestándose más como una hiperlipemia con aumento de transaminasas y una esteatosis hepática [10]. En esta fase la enfermedad puede confundirse con otras hiperlipemias más frecuentes. Con el paso del tiempo se puede desarrollar una hepatopatía crónica en diverso grado, pudiendo progresar a fibrosis, cirrosis o incluso necesitando un trasplante hepático si se deja evolucionar. También puede aparecer arteriosclerosis precoz.

Diagnóstico

Aunque la enfermedad presenta una baja prevalencia, los pacientes diagnosticados en España están lejos de las previsiones diagnósticas según la prevalencia de la enfermedad, incluso hay comunidades autónomas en las que no se ha diagnosticado ningún caso Figura 2 y Tabla 1

Hasta el momento no se ha identificado un biomarcador específico de la enfermedad, y, por tanto, nos basamos en la utilización de parámetros de función hepática y lipídica. Según el conocimiento de la enfermedad, el grupo de expertos español publicó en el año

2017 [11] un algoritmo para enfocar el diagnóstico desde 3 vertientes:

1.- Desde las alteraciones hepáticas, con diagnóstico bioquímico basado en aumento de ALT por encima de 1,5 veces el valor de referencia

2.- Desde el punto de vista lipídico, aumento de cLDL > 160 mg/dL en adultos, 130 mg/dL en niños y descenso de cHDL < 50 mg/dL en mujeres, < 40 mg/dL en hombre, <45 mg/dL en niños.

3.- Uniendo ambos puntos de vista, desde el Laboratorio Clínico puede hacerse el diagnóstico de la enfermedad teniendo en cuenta las alteraciones tanto hepáticas como lipídicas. Figura 3.

Dentro de este diagrama, utilizando el punto de vista mixto, paciente con alteraciones lipídicas y hepáticas, en nuestro laboratorio hemos aplicado un algoritmo al Sistema de Información del Laboratorio, Figura 4, que selecciona pacientes candidatos a padecer la enfermedad según criterios analíticos, basados en parámetros hepáticos y lipídicos. De esta manera se revisan los pacientes que pudieran ser susceptibles de padecer la enfermedad cada día, dentro de las muestras que realizamos en el laboratorio, pertenecientes a un Área de 300.000 personas, junto con la población que es remitida como referencia desde otras Áreas. En la tabla 2 se expresan las concentraciones de los parámetros hepáticos y lipídicos considerados en el momento de hacer el cribado.

Hay que tener en cuenta que algunas muestras se seleccionan porque tienen otras alteraciones hepáticas, enfermedades de depósito o enfermedades lipídicas ya conocidas, con lo cual se descartan. En el resto de las muestras se lleva a cabo el estudio de la actividad enzimática de LAL, para comprobar si el paciente es compatible con la enfermedad, y posteriormente si es preciso, se llevará a cabo el estudio del gen *LIPA* para búsqueda de variantes patogénicas.

Así de una manera rápida y eficaz llevamos a cabo una búsqueda dentro de las analíticas en las que se hallan solicitado los parámetros que nos indica el algoritmo diagnóstico, permitiendo hacer un cribado bioquímico de



Figura 2. Prevalencia LAL-D en España por Comunidades Autónomas. LAL-D Patient organization (www.lald.org)

Tabla 1. Distribución de LAL-D por CCAA

| COMUNIDAD AUTÓNOMA | POBLACION 2026 | CASOS | PREVALENCIA ESTIMADA | |
|----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------|
| | | DIAGNOSTICADOS 2026 | 1:40000 | 1:300000 |
| | | | POSIBLES CASOS | |
| Andalucía | 8.713.242 | 3 | 218 | 29 |
| Cataluña | 8.186.259 | 9 | 205 | 27 |
| Madrid | 7.167.412 | 9 | 179 | 24 |
| Comunitat Valenciana | 5.491.582 | 4 | 137 | 18 |
| Galicia | 2.726.314 | 3 | 68 | 9 |
| Castilla y León | 2.412.242 | 2 | 60 | 8 |
| Canarias | 2.268.035 | 1 | 57 | 8 |
| País Vasco | 2.248.789 | 4 | 56 | 7 |
| Castilla-La Mancha | 2.140.796 | 5 | 54 | 7 |
| Murcia | 1.598.436 | 2 | 40 | 5 |
| Aragón | 1.375.040 | 2 | 34 | 5 |
| Illes Balears | 1.255.061 | | 31 | 4 |
| Extremadura | 1.054.677 | | 26 | 4 |
| Asturias | 1.020.009 | 4 | 26 | 3 |
| Navarra | 688.372 | | 17 | 2 |
| Cantabria | 596.189 | | 15 | 2 |
| La Rioja | 329.522 | 1 | 8 | 1 |
| Mérida | 87.127 | | 2 | 0 |
| Ceuta | 83.740 | | 2 | 0 |
| TOTAL | 49.442.844 | 49 | 1.236 | 165 |

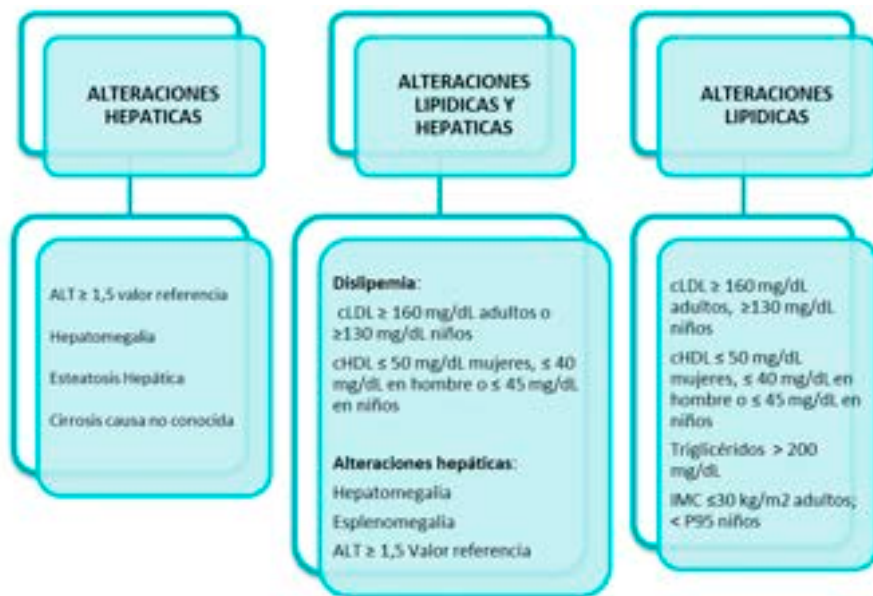


Figura 3. Parámetros diagnósticos utilizados para cribado pacientes con sospecha LAL-D.

la enfermedad. Este estudio se realiza en colaboración con el grupo de Investigación de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), que realiza el estudio enzimático en estas muestras que se le remiten en gota de sangre seca, remitiéndonos el resultado para, en su caso, seguir con comprobaciones o estudios genéticos posteriores, si fuera el caso. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Nº Reg 2021-167-1.

En 2024 se ha llevado a cabo otra publicación del grupo español centrado sobre todo en la enfermedad de Wolman, utilizando un algoritmo similar aunque algo más extenso [12].

Diagnóstico diferencial

Los síntomas observados en los pacientes con LAL-D, sobre todo en el debut infantil, puede confundirse con otras enfermedades de depósito, glucogenosis, enfermedad de Niemann-Pick, defectos en la síntesis de ácidos biliares, etc. En las formas de debut más tardío, la hepatomegalia y el aumento de enzimas hepáticas puede llevar a confusión con enfermedades hepáticas más frecuentes, enfermedad por hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis criptogénica. Debemos también descartar hepatitis víricas, autoinmunes.

Las alteraciones lipídicas también pueden llevar a confusión con otras enfermedades lipídicas mucho más prevalentes, hiperlipemia familiar combinada (HFC), hipercolesterolemia familiar (HF). En la tabla 3 se detalla el diagnóstico diferencial con otras dislipemias,

los patrones de herencia son diferentes de las otras 2 hiperlipemias más frecuentes, Hiperlipemia Familiar Combinada e Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota, aunque su perfil lipídico es muy similar. De hecho, estudiando pacientes diagnosticados de Hipercolesterolemia Familiar sin estudio genético se han encontrado pacientes con LAL-D que estaban erróneamente diagnosticados [13,14]. La hipercolesterolemia autosómica recesiva y la sitosterolemia son menos frecuentes.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con LAL-D hasta hace pocos años se había basado en medidas sintomáticas, encaminadas a reducir las complicaciones. Para controlar la dislipemia se utiliza tratamiento dietético con dieta baja en grasas. Se usaba tratamiento farmacológico con estatinas en monoterapia o en combinación con otros hipolipemiantes si era necesario; pero aunque se consiguiera mejorar el perfil lipídico el daño hepático es difícil de controlar y seguía progresando, requiriendo incluso trasplante hepático en fases tardías de la enfermedad. Aunque este procedimiento a largo plazo no evitaba la progresión de la enfermedad ni el aumento del riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes.

En 2015 las agencias reguladoras del medicamento estadounidense (FDA) y europea (EMA) aprobaron la comercialización de Sebelipasa alfa (KANUMA®), Alexion, AstraZeneca Rare Disease, primer fármaco autorizado para el tratamiento de LAL-D, tras publicarse los primeros ensayos en fase 3 [15]. Sebelipasa alfa es una lipasa ácida lisosomal recombinante humana, capaz de unirse al receptor LDL en la superficie celular, ser internalizada por los lisosomas y suplir la actividad deficiente de la enzima endógena. En enero de 2018 el Ministerio de Sanidad Español aprobó la financiación del fármaco como tratamiento sustitutivo enzimático a largo plazo en pacientes, de todas las edades, diagnosticados de la enfermedad.

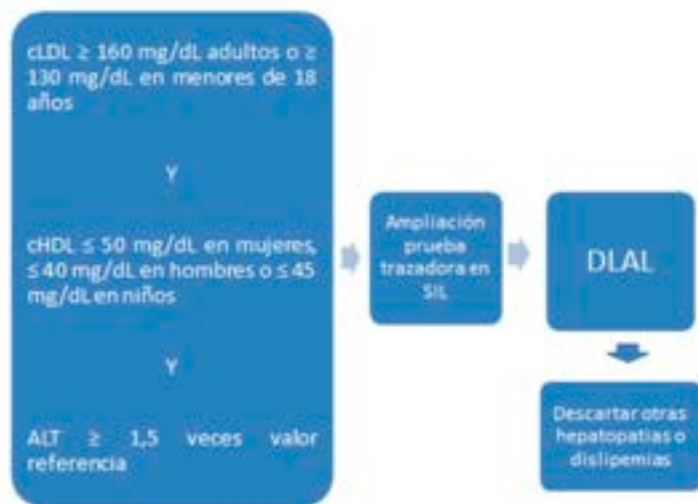


Figura 4. Algoritmo diagnóstico utilizado en Laboratorio Clínico de Hospital Universitario y Politécnico La Fe para cribado bioquímico de LAL-D.

Tabla 2. Concentraciones de parámetros hepáticos y lipídicos en el momento de realizar el cribado de la enfermedad

| | Parámetros | Valores de referencia |
|--|--------------------------|-----------------------|
| | Colesterol total (mg/dL) | 291 < 200 |
| | cLDL (mg/dL) | 179 < 130 |
| | cHDL (mg/dL) | 34 > 40 |
| | Triglicéridos (mg/dL) | 222 < 150 |
| | AST (U/L) | 56 15-45 |
| | ALT (U/L) | 127 10-40 |

cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad, cHDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa

Tabla 3. Diagnóstico Diferencial de LAL-D con otras dislipemias.

| | Genes | Herencia | Prevalencia | Perfil lipídico | Clinica/Exploración |
|----------------|--|----------------------|--|------------------|---|
| LAL-D | LIPA | Autosómica recesiva | 1/10.000-130.000 | ↑ cLDL + cHDL | ↑ ALT Esteatosis Hepática AE prematura |
| HFC | Cligapénica (LPL, LPL ApoA4/A5/6/IV-V) | Autosómica dominante | 1-2/100 | ↑ cLDL + cHDL | Ateroesclerosis prematura Diabetes mellitus Hiperuricemia |
| HF | LDLR | Autosómica dominante | HFHe 1/500 HFhe 1/10 ⁶ | ** cLDL | AE prematura Aroza corneal Xantomas |
| HAR | LDLRAP1 | Autosómica recesiva | 1/5x10 ⁶ | ** cLDL | AE prematura |
| Esteatocitosis | ABCG5 ABCG8 | Autosómica recesiva | 1/10 ⁶ | ** Sapo norm | AE prematura Hemólisis/Trombocitopenia Xantomas |

HFC: Hiperlipemia Familiar Combinada, HF: Hipercolesterolemia Familiar, HAR: Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva, HFhe: Hipercolesterolemia Familiar heterocigota, HFo: Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Poder disponer de este tratamiento específico ha supuesto un gran cambio en la evolución de estos pacientes. En el último registro internacional sobre pacientes con LAL-D rápidamente progresiva, de debut infantil, tratados con sebelipasa alfa, se ha podido constatar que la supervivencia de los pacientes ha sido mucho más larga que los pacientes que siguieron la evolución natural. Según la historia natural de la enfermedad sin este tratamiento se predecía una edad media de fallecimiento de 3.7 meses, presentando un cambio en la supervivencia de un 26% al menos, hasta los 6 m de edad y un 11% en sobrevivientes pasado 1 año [16].

Según el registro de pacientes diagnosticados de la enfermedad, pero que no presentaban la forma rápidamente progresiva, que han podido seguirse ya durante al menos 5 años, se ha podido observar un importante descenso en las concentraciones de transaminasas, como expresión del daño hepático, el 41% de los pacientes normalizaban sus concentraciones de transaminasas tras 1 año de tratamiento [17]. Los distintos estudios con seguimiento ya presentados han mostrado una gran eficacia y seguridad.

Caso clínico

Fruto del trabajo anteriormente expuesto se diagnosticó el caso clínico que vamos a exponer. Se trata de un varón de 19 años diagnosticado desde los 3 años de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe), pero sin estudio genético. Presentaba la siguiente analítica basal en nuestro laboratorio, Tabla 4.

En los antecedentes personales del paciente se encontraba la presencia de dislipemia desde los 3 años y aparición de hepatomegalia desde los 7 años, que fue diagnosticada de esteatosis hepática por biopsia. No

existían antecedentes familiares paternos ni maternos de dislipemia, pero investigando en la historia aparecía el abuelo paterno fallecido de cirrosis hepática.

Se realizó el Diagnóstico Diferencial con otras enfermedades tanto hepáticas como lipídicas, descartándose que padeciera hepatitis vírica, colestásica, autoinmune. No parecía que hubiera tomado fármacos hepatotóxicos, aunque en el momento que se le realizó la analítica tomaba pitavastatina. También fueron descartadas enfermeda-

des de depósito, hemocromatosis, Enf de Wilson, o déficit de alfa-1-antitripsina. El paciente fue diagnosticado a edad temprana de HFHe pero no había antecedentes familiares de dislipemia ni se le había realizado estudio genético alguno. No parecía tampoco ser una hiperlipemia familiar combinada por la ausencia de antecedentes familiares de dislipemia o diabetes.

Exploraciones complementarias: Se realizó eco doppler hepato-esplénica con diagnóstico de esteatosis hepática moderada-grave acompañado de esplenomegalia. La biopsia hepática reveló también esteatosis leve con grado de actividad inflamatoria A2 compatible con Esteatohepatitis no alcohólica.

Descartadas otras causas, se envió a cuantificar la actividad de LAL a la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), con el siguiente resultado:

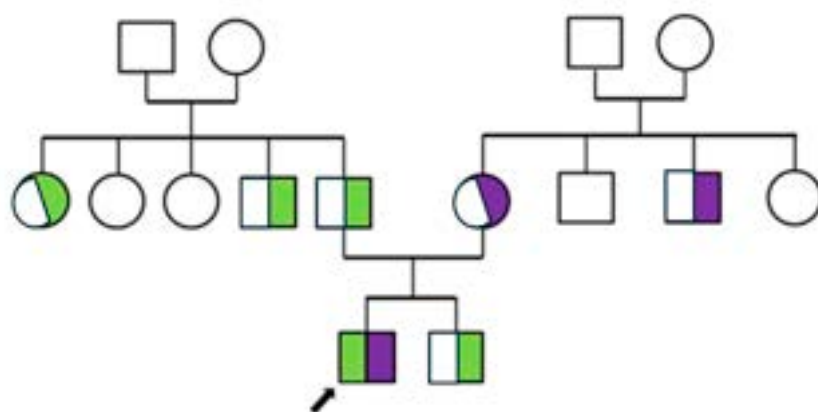
- Actividad lipasa ácida lisosomal en gota de sangre seca: 0,01 nmol/punch/h (Valores de referencia intralaboratorio: 0,61-2,79 nmol/punch/h). Actividad relativa valor medio en población de referencia intralaboratorio 1%.

- Actividad lipasa ácida lisosomal en leucocitos: 5,0 nmol/mg proteína/h. (Valores de referencia intralaboratorio: 258-1141 nmol/mg proteína/h). Actividad relativa valor medio en población de referencia intralaboratorio 1%.

El resultado fue compatible con paciente afecto de LAL-D.

Diagnóstico definitivo: Se confirmó la reducción de la actividad enzimática por repetición y se llevó a cabo el estudio genético del probando, Figura 5.

En el estudio genético se identificaron 2 alelos con variantes patogénicas relacionadas con el LAL-D, en el alelo 1 – NP_000226: p.Ser133*, previamente descrita y relacionada con la enfermedad de Wolman, en el alelo 2 – NP_000226: p.delSer275_Gln298, variante que se considera como la más frecuentemente relacionada con LAL-D.



Estudio molecular del gen LIPA (MIM*613497)

| Gen MIM*613497 | Variante genética detectada | | |
|----------------|-----------------------------|------------------|----------------------|
| | Condición | mRNA NM_000235.2 | Proteína NP_000226.2 |
| LIPA | Heterocigosis | c.398delC | p.Ser133* |
| | Heterocigosis | c.894G>A | p.delSer275_Gln298 |

Figura 5. Árbol genealógico y caracterización molecular de las variantes en el gen LIPA.

Tras realizar el estudio familiar se comprobó que la variante del alelo 1 (p.Ser133*) la había heredado del padre y la del alelo 2 (p.delSer275_Gln298) la había heredado de la madre, ambas en heterocigosidad compuesta. El hermano del probando era portador de la variante heredada del padre. Tras estudiar a la familia se comprobó que de 4 hermanos que tenía el padre 2 eran portadores de la variante y de 3 hermanos que tenía la madre 1 era portador. El árbol genealógico completo de la familia puede verse en la Figura 5.

Tratamiento: El paciente comienza a ser tratado con Sebelipasa Alfa 1mg/Kg (90 mg) cada 2 semanas, con la evolución que puede verse en la Tabla 4.

En la actualidad el paciente sigue en tratamiento con muy buena evolución tanto en los parámetros hepáticos como lipídicos.

Agradecimientos

A FEETEG por su ayuda en la realización de éste cribado, A LAL-D Patient Organization por aportación de información sobre la enfermedad en España, y a Alexion, Astra Zeneca Rare Disease por su apoyo logístico.

Conflicto intereses: M^a Luisa Martínez Triguero ha recibido honorarios por consultoría de Alexion, Astra Zeneca Rare Disease. El resto de los autores no presenta conflicto de intereses.

Tabla 4. Evolución parámetros lipídicos y hepáticos tras tratamiento con Sebelipasa Alfa.

| | Basal | 3 m | 6m | 1 año | 2 años | 3 años | 4 años |
|--------------------------|-------|-----|-----|-------|--------|--------|--------|
| Colesterol total (mg/dL) | 291 | 227 | 183 | 177 | 145 | 253 | 165 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 179 | 67 | 138 | 58 | 58 | 124 | 76 |
| cHDL (mg/dL) | 34 | 44 | 23 | 34 | 32 | 42 | 44 |
| cLDL (mg/dL) | 222 | 170 | 143 | 131 | 101 | 186 | 106 |
| AST (U/L) | 56 | 28 | 30 | 27 | 41 | 34 | 32 |
| ALT (U/L) | 127 | 39 | 43 | 40 | 66 | 61 | 39 |

Bibliografía

- Jones SA, Valayannopoulos V, Scheneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 2016;18(5):452-8. doi: 10.1038/gim.2015.108. Epub 2015 Aug 27.
- Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S et al. Lysosomal acid lipase deficiency: An under-recognized cause of dyslipemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235:21-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003. Epub 2014 Apr 15.
- Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease. Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed mdisease. *J hepatol* 2013; 58: 1230-1243. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014. Epub 2013 Feb 26.
- Wolman M. Wolman disease and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34(4):207-12. doi: 10.1177/000992289503400406.
- Sheth S, Toth PP, Baum SJ, and Aggarwal M. Distinguishing Lysosomal Acid Lipase Deficiency From Familial Hypercholesterolemia *JACC* 2023; 24(18):102023. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.102023>.
- Del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK, Forbes CD, Reynders J. Large scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Human mutat* 2019; 40(11):2007-2020. doi: 10.1002/humu.23837. Epub 2019 Jul 12.
- Bernstein DJ, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesterol ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an undesdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58(6):1230-1243. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014. Epub 2013 Feb 26.
- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J pediatr Gastroenterol, Nutr* 2015; 61(6):619-625. doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
- Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 2016; 18(5):452-458. doi: 10.1038/gim.2015.108. Epub 2015 Aug 27.
- Bessler KJ, Blanchard V, Francis GA. Lysosomal acid lipase deficiency; a rare inherited dyslipemia but potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver disease. *Front genet* 2022; 13: 1013266. doi: 10.3389/fgene.2022.1013266. eCollection 2022.
- Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo B, Barba MA, Garcia I, Cebolla JJ y Ros E. Actualización en DLAL: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 429.e1-429.e10. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.044.
- De las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro MJ et al. Practical recommendations for the diagnosis and management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a focus on Wolman Disease. *Nutrients* 2024; 16(24):4309. doi.org/10.3390/nu16244309.
- Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A et al. Lysosomal acid lipase deficiency: A hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia. *J of Clin Lipidol* 2017; 11:477-484. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.11.002.
- Sjouke B, Defesche JC, de Randamie JSE, Wiegman A, Fouchier SW, Hovingh GK. Sequencing for LIPA mutations in patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016; 251:263-265. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.008.
- Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Rurrow TA, Camarena C et al. A Phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373:1010-1020. DOI: 10.1056/NEJMoa1501365.
- Vijay S, Evans J, Lacaille F, Abel F, de las Heras J. Survival, growth, and safety findings in patients with rapidly progressive, infantile-onset LAL-D: results from the international LAL-D registry. *Mol genet metab* 2025; 146(4):109290. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109290. Epub 2025 Nov 17.
- D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel f, Balwani M, Wilson DP et al. Sebelipase alfa improves aminotransferase levels in lysosomal acid lipase deficiency: data from an international registry. *Liver Int* 2025; 45:e70279. doi: 10.1111/liv.70279.

En esta Jornada se ha abordado la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher y otras enfermedades de depósito lisosomal de forma integral. Desde una visión actual de su fisiopatología, destacando cómo la infiltración celular y la inflamación crónica provocan complicaciones que abocan a la pérdida de densidad mineral ósea y fracturas y a complicaciones vasculares intraóseas como la osteonecrosis. Se revisan los métodos de diagnóstico actuales, sus limitaciones, y la investigación de nuevos biomarcadores (proteínas, microARNs, lípidos) en los que aplicando técnicas de inteligencia artificial se busca predecir el riesgo de afectación ósea grave. Además, se destaca el rol crucial de la vitamina D, cuya deficiencia es común y agrava la enfermedad ósea, recomendando su suplementación sistemática. Finalmente, se exploran nuevas tecnologías como la IA en radiología para mejorar la eficiencia diagnóstica.

Puntos clave

1. La afectación ósea en la enfermedad de Gaucher es prevalente y constituye un aspecto complejo y relevante.
2. El hueso en la enfermedad de Gaucher está comprometido por la infiltración intramedular de células de depósito y la inflamación.
3. La infiltración de células de depósito a nivel intraóseo puede causar un desarrollo óseo anormal, huesos más finos y deformidades.
4. La inflamación subyacente que se produce en las enfermedades lisosomales libera sustancias que provocan manifestaciones óseas más graves.
5. Antes del 2000, más del 50% de los pacientes de los pacientes que se diagnosticaban en España con enfermedad de Gaucher presentaban lesiones óseas graves e irreversibles al diagnóstico. Con la aplicación del tratamiento enzimático sustitutivo en la primera década de la vida, el porcentaje de alteraciones óseas irreversibles se ha reducido en la actualidad al 30% aproximadamente.
6. La esplenectomía se consolida como el factor que asocia con mayor frecuencia a complicaciones óseas, como necrosis, fracturas y necesidad de reemplazos articulares.
7. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienden a tener una disminución acusada de la densidad mineral ósea. El objetivo es comprender la importancia del metabolismo de la vitamina D y el papel que juega junto con otras proteínas cuantificables en sangre para identificar marcadores de predicción de alteraciones óseas graves.

Fisiopatología de la Afectación Ósea en la Enfermedad de Gaucher



Irene Serrano Gonzalo
Investigadora
predoctoral. FEETEG

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad de depósito lisosomal causada por variantes en el gen GBA1, que codifica para la enzima beta-glucocerebrosidasa ácida. El déficit de esta enzima provoca la acumulación del sustrato glucosilceramida dentro de los lisosomas de los macrófagos, dando lugar a las denominadas "células de Gaucher". Estas células se acumulan en diversos tejidos, provocando manifestaciones a nivel visceral, hematológico y esquelético. La glucosilceramida puede escapar de la célula tras su deacetilación y medirse en sangre, siendo un biomarcador específico de la enfermedad. En el hueso, las células de Gaucher, como macrófagos activados, infiltran la médula ósea. Esta infiltración desplaza el tejido hematopoyético normal, además estas células secretan citoquinas que promueven un ambiente proinflamatorio. Esta combinación de infiltración e inflamación crónica deriva en diversas complicaciones óseas, que pueden ser agudas (crisis óseas) o crónicas (osteonecrosis, fracturas, deformidades).

Evaluación Actual y Limitaciones en la Afectación Ósea de Gaucher

Actualmente, la evaluación de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher se basa en técnicas de imagen y biomarcadores en sangre, pero ambos procedimientos tienen limitaciones para predecir el desarrollo de complicaciones.

Para la evaluación de la afectación ósea se utilizan principalmente tres técnicas:

1. Radiografía (Rayos-X): Menos utilizada actualmente en países desarrollados, pero común en otros lugares.
2. DEXA (Absorciometría de rayos X de doble energía): Se utiliza para determinar la densidad mineral ósea y diagnosticar osteopenia/osteoporosis.
3. Resonancia Magnética (RM): Mide la infiltración medular y ayuda a identificar complicaciones como crisis óseas, necrosis avascular o infartos.

Los biomarcadores clásicos son:

- Glucosilesfingosina: específico de la enfermedad.
- Actividad de la enzima Quitotriosidasa y la citoquina CCL18/PARC: Marcadores de inflamación y carga de macrófagos.

Estos métodos proporcionan una "foto" del estado actual del hueso, pero no predicen futuras complicaciones. Además, los biomarcadores clásicos no guardan una asociación consistente y robusta con la gravedad de la afectación ósea.

Puntos clave

1. Las técnicas de imagen como DEXA y Resonancia Magnética son los métodos estándar para evaluar el hueso.
2. La DEXA mide específicamente la densidad mineral ósea.
3. La Resonancia Magnética es clave para identificar la infiltración y complicaciones vasculares como la necrosis.
4. Los biomarcadores clásicos (Glucosilesfingosina, enzima quitotriosidasa, CCL18/ PARC) son útiles para el diagnóstico y seguimiento general de la enfermedad, pero no para la afectación ósea específica.
5. Existe una falta de herramientas predictivas para anticipar qué pacientes desarrollarán complicaciones óseas graves.

Nuevos Biomarcadores en Investigación para la Afectación Ósea

La investigación actual se centra en identificar nuevos biomarcadores que puedan predecir la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher. Se están explorando diversas moléculas como proteínas relacionadas con el metabolismo óseo, microRNAs (miRNAs) y paneles de proteínas identificadas mediante machine learning.

En varios estudios recientes se ha prestado especial atención al estudio de proteínas del metabolismo óseo asociadas al desarrollo de pérdida de densidad mineral ósea como TRAP5b y la ratio RANKL/osteoprotegerina que se encuentran elevados en los pacientes con enfermedad de Gaucher [1]. En otro estudio del mismo grupo se encontraron elevadas la esclerostina y DKK1 en estos pacientes, moléculas que inhiben la formación ósea (vía WNT) y promueven la resorción [2].

Nuestro grupo ha investigado la expresión de miRNAs en 60 pacientes con enfermedad de Gaucher al diagnóstico o previamente al inicio de tratamiento. Los miRNAs se aislaron de exosomas plasmáticos y se

secuenciaron mediante NGS (Next-Generation Sequencing) para posteriormente validarlos mediante ddPCR (droplet digital PCR). La clasificación de los pacientes se realizó en función del grado de afectación ósea en leve, moderada y grave, utilizando la puntuación obtenida por el S-MRI. Se excluyeron los pacientes esplenectomizados de los análisis para evitar sesgos. Finalmente, se identificaron tres miRNAs (miR-127-3p, miR-184 y miR-660-5p) que aparecen infra-expresados en el grupo con afectación ósea grave en comparación con el grupo de menor afectación. También, los miRNAs indicados, mostraron una correlación significativa con la presencia de complicaciones irreversibles como la osteonecrosis y los infartos óseos, así como con la infiltración [3].

Mediante técnicas de inteligencia artificial aplicadas a la búsqueda de proteínas fácilmente cuantificables en sangre periférica, se identificaron 4 proteínas como posibles biomarcadores de afectación ósea. Este trabajo se publicó en 2024 y las proteínas identificadas fueron la hormona paratiroidea (PTH), el receptor de la interleucina 1 tipo 2 (IL1 R2), la subunidad b del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB) y el ligando 3 de quimiocina (CCL3/MIP-1 α). Todas ellas están relacionadas con procesos de inflamación, metabolismo óseo o angiogénesis [4].

Puntos clave

1. Proteínas como TRAP5b, RANKL, esclerostina y DKK1 son buenos candidatos como marcadores de pérdida de densidad mineral ósea.
2. Los miRNAs, como el miR-127-3p, miR-184 y miR-660-5p, se perfilan como posibles herramientas para predecir complicaciones óseas graves como la necrosis avascular.
3. La aplicación de técnicas de machine learning ha permitido identificar cuatro proteínas (PTH, receptor IL1 R2, CCL3/MIP-1 α y PDGFB) como potenciales biomarcadores de afectación ósea.

A pesar de estos avances, ninguno de estos nuevos biomarcadores se ha implementado en la práctica clínica rutinaria. Es crucial continuar la investigación para validar estos marcadores y mejorar el manejo y pronóstico de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher.

Referencias

1. Ivanova M, Dao J, Noll L, Fikry J, Goker_alpan O. Trap5b and rankl/opg predict bone pathology in patients with Gaucher disease. *J Clin Med.* 2021 May 20;10(10):2217.
2. Ivanova MM, Dao J, Kasaci N, Friedman A, Noll L, Goker-Alpan O. Wnt signaling pathway inhibitors, sclerostin and DKK-1, correlate with pain and bone pathology in patients with Gaucher disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 022 Nov 24; 13:1029130.
3. Serrano-Gonzalo I, López de Frutos L, Sanchó-Albero M, Roca-Espiau M, Köhler R, Giraldo P. Expression Profiles of Exosomal miRNAs in Gaucher Patients and Their Association With Severity of Bone Involvement. *J Inherit Metab Dis.* 2025 Jul;48(4): e70061.
4. Cebolla JJ, Giraldo P, Gómez J, Montoto C, Gervas-Arruga J. Machine Learning-Driven Biomarker Discovery for Skeletal Complications in Type 1 Gaucher Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 6;25(16):8586.

Concepto y Aplicaciones de la Inteligencia Artificial



Francisco Bauza
BIFI. Universidad de Zaragoza

La inteligencia artificial (IA) constituyen un conjunto de técnicas y tecnologías que permiten a las máquinas realizar tareas asociadas a la inteligencia humana. Esto incluye en el área médica la clasificación (diagnóstico), procesamiento del lenguaje (ej. Chat GPT), clustering (agrupación de datos), detección de anomalías y generación de contenido (ej. crear imágenes o diseñar fármacos). Dentro de la IA existen varios campos. Históricamente, los 'sistemas expertos' como CADUCEUS o MYCIN eran algoritmos programados explícitamente con el conocimiento de expertos para ayudar en el diagnóstico. Otro enfoque son los algoritmos para simulación, como los usados en epidemiología. Sin embargo, el campo que más ha crecido es el aprendizaje automático (machine learning), y dentro de este, el aprendizaje profundo (deep learning) con redes neuronales. Este crecimiento se debe a dos factores principales: el aumento de la potencia computacional (hardware como tarjetas gráficas de NVIDIA) y la enorme disponibilidad de datos digitales.

Un ejemplo de clasificación en medicina es facilitar modelos predictivos para diagnóstico, conociendo las características de un paciente (síntomas, resultados de análisis, etc.), el modelo clasifica al paciente como 'sano' o 'enfermo', o predice la probabilidad de que lo sea. La generación de contenido en medicina tiene entre otras aplicaciones, el cómo entrenar una red neuronal para que diseñe un fármaco o una biomolécula con una estructura específica y propiedades deseadas (solubilidad, toxicidad, capacidad de inhibición).

Aplicación de Machine Learning para predecir pérdida de densidad mineral ósea en la Enfermedad de Gaucher

Nuestro grupo ha realizado un estudio con el objetivo de identificar predictores de pérdida de densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis) en pacientes con enfermedad de Gaucher, utilizando técnicas de machine learning. Se han analizado conjuntamente datos clínicos, de imagen, genéticos y microRNAs para desarrollar un modelo predictivo aplicado a la pérdida de densidad mineral ósea. El estudio partió de una cohorte de 360 pacientes, de los cuales 60 tenían datos de expresión de 2.600 microRNAs. Los pacientes se clasificaron en sin pérdida de densidad mineral ósea (39), osteopenia (10) y osteoporosis (10). Debido al elevado número de variables (2.600 microRNAs) en comparación con el número de pacientes (60), se enfrentó un problema de 'sobredimensionamiento'. Para manejarlo, se aplicaron varias técnicas: 1.-Filtrado de variables: Se eliminaron los microRNAs con baja concentración o presentes en pocos

pacientes, reduciendo así el número a 240. 2.- Reducción de grupos: Las categorías de 'osteopenia' y 'osteoporosis' se fusionaron en una sola clase, 'con pérdida de mineralización ósea', para simplificar el problema a una clasificación binaria (con/sin la afección). 3.-Selección de características: Para el modelo predictivo final, se seleccionaron solo los 10 microRNAs más informativos para que el modelo fuera práctico.

Se aplicó un modelo de regresión logística y se separaron los datos en conjuntos de entrenamiento y de prueba para evaluar su rendimiento en pacientes no detectados previamente. El modelo que combina 10 microRNAs con variables clínicas (sexo, crisis óseas, etc.) alcanzó una precisión de casi el 80% en la detección de pacientes con pérdida de densidad mineral ósea.

Para conseguir un modelo predictivo se construyeron dos modelos. El primero usaba solo la información de 10 microRNAs. Este modelo acertaba en un 70% de los casos al identificar a pacientes con pérdida de densidad mineral ósea, pero solo un 50% en pacientes sin pérdida. El segundo modelo combinaba los microRNAs con variables clínicas numéricas (como niveles de inmunoglobulinas, S-MRI y categóricas como genotipo, sexo). Este modelo mejoró el rendimiento, acertando casi en un 80% al identificar a los pacientes con pérdida de densidad mineral ósea y en un 60% a los pacientes sin pérdida. Las variables categóricas más influyentes resultaron ser el sexo y la historia previa de crisis óseas.

Se han detectado 2 microRNAs específicos cuyas concentraciones diferían significativamente entre el grupo con afección ósea y el grupo sin afección. Por ejemplo, en uno de ellos, la mayoría de los pacientes sin afección ósea apenas tenían concentración de ese microRNA, mientras que los que tenían afección mostraban concentraciones más altas. También se han considerado la edad y el sexo femenino como factores de confusión, por lo que al analizar solo a los pacientes menores de 50 años de ambos sexos con pérdida de densidad mineral ósea, se identificó un tercer microRNA relevante, en este grupo.

Estrategia de validación y ampliación de un estudio de biomarcadores (microRNAs)

Se discute la estrategia para ampliar un estudio sobre microRNAs a una población más numerosa para validar los hallazgos iniciales. La discusión se centra en si se deben utilizar solo los tres microRNAs más significativos encontrados o un conjunto más amplio, considerando que para validar los hallazgos obtenidos en esta población, no es necesario incluir más microRNAs que los que se quieren probar para demostrar su significancia específica. Los microRNAs identificados pueden ser medidos de forma individual, no es necesario realizar un análisis completo de todos los microRNAs nuevamente. El diseño del estudio de validación debe comparar grupos de pacientes relevantes (con afectación vs. sin afectación) sin necesidad de comparar con la población general sana.

Puntos clave

La inteligencia artificial se puede entender como un conjunto de técnicas, conocimientos, tecnología, que hacen que máquinas, ordenadores, sistemas autónomos puedan realizar tareas, que se relacionan o se asumen que están relacionadas con la inteligencia humana.

Las tareas incluyen clasificación, clustering, procesamiento del lenguaje y generación de contenido.

El machine learning y el deep learning son subcampos dominantes gracias a la potencia de hardware y a la disponibilidad de datos.

Las aplicaciones en medicina son variadas: diagnóstico, pronóstico, gestión hospitalaria, análisis de imagen y diseño de fármacos.

Evolución de los Métodos Diagnósticos de Imagen en la Enfermedad de Gaucher



Mercedes Roca Espiau
Especialista en
Radiología. FEETEG

El diagnóstico y seguimiento de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher ha evolucionado desde métodos tradicionales como la radiografía simple y la resonancia magnética convencional hacia herramientas más avanzadas. Se utilizan para valorar la infiltración medular, la osteopenia, la osteonecrosis y otras complicaciones. La evolución se mide comparando exámenes a lo largo del tiempo.

La radiografía simple sigue vigente para valorar alteraciones en la remodelación ósea, osteopenia, osteonecrosis y fenómenos escleróticos.

La resonancia magnética es clave para valorar la infiltración medular y su evolución con el tratamiento.

El seguimiento comparativo es esencial para tomar conciencia de la evolución del paciente, ya que los cambios iniciales pueden no ser significativos.

Desarrollo del Grado de Infiltración y el Informe Estructurado

En 1997 nuestro grupo diseñó un sistema de puntuación semicuantitativo (score) propio para la enfermedad de Gaucher, que fue publicado en 2007[1], que se distingue de otros utilizados, por ser el único en la evaluación en incluir la pelvis ósea. Se distinguen los diferentes patrones de infiltración (homogéneo, no homogéneo) y complicaciones como necrosis, crisis óseas y fracturas. Posteriormente, en 2019, desarrollamos un informe estructurado para el examen de médula ósea por resonancia magnética inspirado por la estandarización durante la pandemia de COVID, se creó para guiar a radiólogos menos experimentados y para la gestión de big data [2]. Estas herramientas han permitido estandarizar la evaluación

y manejar grandes volúmenes de datos, facilitando análisis con técnicas como el machine learning.

En el estudio realizado junto a la Universidad de Newcastle analizando 419 estudios de resonancia magnética de 130 pacientes de nuestra cohorte de enfermedad de Gaucher utilizando métodos de machine learning y la puntuación del informe estructurado. Se identificó que el patrón de infiltración más frecuente en la columna lumbar es el homogéneo. En la pelvis, el patrón más común es el no homogéneo difuso. En el fémur, el patrón predominante es el no homogéneo reticular y su afectación es indicador de mayor gravedad. El score y el nivel de infiltración al diagnóstico eran mayores en hombres que en mujeres y en el seguimiento a largo plazo (más de 30 años en algunos casos), se observa que el aclaramiento de la médula y la reducción de la infiltración eran más rápidos en las mujeres [3].

Novedades y Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Radiología

La inteligencia artificial (IA) está revolucionando la radiología, especialmente en el diagnóstico por imagen, a través de aplicaciones que permiten la adquisición y procesamiento de imágenes, detección de lesiones y generación de informes. Estas tecnologías, incluyendo la IA generativa, actúan como asistentes que mejoran la eficiencia, precisión y estandarización del trabajo del radiólogo.

La IA se aplica en varias áreas técnicas de la radiología: 1.- En la adquisición de imágenes, permite acortar significativamente los tiempos de las secuencias de resonancia magnética (de 6-10 min a 1.5 min) sin perder calidad. 2.- En el procesamiento, automatiza tareas como la medición de volumen de lesiones o el recuento de metástasis. 3.- Para la detección, sistemas tipo CAD marcan áreas patológicas, actuando como un primer o segundo lector. 4.- Finalmente, en la elaboración de informes, existen sistemas que guían al radiólogo, transcriben automáticamente los hallazgos a partir de marcaciones en un modelo anatómico, e incluso simplifican el lenguaje técnico para que sea comprensible para pacientes y otros especialistas.

Estas herramientas permiten al radiólogo ganar tiempo para dedicarlo a tareas de mayor valor añadido como el diagnóstico diferencial y la colaboración clínica.

Por ejemplo, un sistema de informes automáticos para TAC toracoabdominal, que está más desarrollado en Francia, puede generar un informe completo de detección de metástasis en un minuto y medio, una tarea que manualmente podría llevar de 30 a 45 minutos. Además, el sistema analiza automáticamente todos los informes y estudios previos del paciente, ahorrando el tiempo que antes se dedicaba a buscar y comparar manualmente. El sistema está basado en un árbol de decisión y guía al radiólogo a través de las diferentes estructuras a analizar. El tiempo de informe se reduce drásticamente, pasando de 30-45 minutos a solo 1 minuto y medio. Automatiza la tarea de comparación con estudios previos, presentando toda la información relevante en una pantalla, lo cual es crucial en oncología para diferenciar entre recidiva y resto tumoral.

Otras Novedades en Equipos y Métodos de Diagnóstico Óseo

Han surgido nuevas tecnologías y enfoques en el diagnóstico por imagen ósea que van más allá de las aplicaciones de IA. Esto incluye nuevos equipos de TAC y resonancia magnética, así como nuevos métodos para evaluar la densidad ósea, como el TC oportunista y la espectrometría multielectrónica por radiofrecuencia (REMS).

Entre los equipos, destacan los TAC portátiles que se puede llevar a la cabecera del enfermo y los TAC de doble energía, capaces de detectar edema óseo mediante un software que realiza la sustracción virtual de calcio, permitiendo ver la médula ósea subyacente y generando imágenes codificadas por colores donde el edema resalta, complementando a la resonancia magnética. Es particularmente útil para diagnosticar fracturas asociadas a osteoporosis (cuello femoral) o fracturas de insuficiencia (hueso ilíaco).

Puntos clave

El radiólogo siempre necesitará supervisar los sistemas de IA, ya que actúan como asistentes y no reemplazan el juicio clínico.

Las nuevas herramientas de IA ayudan a los radiólogos a enfocarse más en tareas complejas como el diagnóstico y el consejo clínico, en lugar de tareas rutinarias y tediosas.

En circunstancias precisas como los estudios de pacientes oncológicos, los sistemas de IA pueden recopilar y mostrar automáticamente todos los informes y estudios previos, lo que facilita enormemente la diferenciación entre una recidiva y un resto tumoral, una tarea que antes era muy lenta.

Los equipos de RM actuales son más confortables, rápidos y con antenas flexibles o versiones móviles y delicadas para articulaciones.

En cuanto a la densidad ósea, el 'TC oportunista' aprovecha estudios de TC realizados por otras razones (ej. abdominal) para analizar de forma secundaria la salud ósea y detectar fracturas vertebrales.

Otra novedad es el REMS, un método basado en ecografía que evalúa la densidad en la columna lumbar y el fémur de forma rápida, sin radiación y proporcionando un índice de fragilidad.

Referencias

- 1.- Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. Eur J Radiol. 2007 Apr;62(1):132-7.
- 2.- Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. Quant Imaging Med Surg. 2022 Jul;12(7):3717-3724.
- 3.- Valero-Tena E, Roca-Espiau M, Verdú-Díaz J, Diaz-Manera J, Andrade-Campos M, Giraldo P. Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease. Front Med (Lausanne). 2023 May 12;10:1098472.

Rol e implicaciones de la Vitamina D en la salud general y en enfermedades lisosomales



Esther Valero Tena
Medicina Interna.
Hospital MAZ

La vitamina D es una vitamina liposoluble esencial para el metabolismo óseo y que también actúa como una hormona. Se obtiene por exposición solar y adquisición en la dieta, pero requiere dos hidroxilaciones (en hígado y riñón) para activarse. Además de su rol en la salud ósea y el metabolismo fosfocálcico, tiene receptores en múltiples órganos, implicándose en la inmunomodulación, la regulación celular y, por tanto, en una amplia gama de enfermedades como las infecciosas, autoinmunes, oncológicas, cardiovasculares y metabólicas. El colesterol no solo actúa como molécula reguladora, sino que también constituye la estructura básica de todas las hormonas esteroideas y los análogos de la vitamina D [1].

La vitamina D, ya sea procedente de la piel por la luz solar o a través de la dieta, pasa por un primer proceso de hidroxilación en el hígado, formando el metabolito que se determina comúnmente en sangre (25-OH vitamina D). Después pasa por una segunda hidroxilación en el riñón, convirtiéndose en calcitriol, la forma hormonal activa. Este metabolito final actúa a nivel de la paratiroides (regulando la producción de PTH), intestino, riñón y hueso para mantener la homeostasis fosfocálcica, favoreciendo la absorción de calcio. Además, tiene acción directa sobre el sistema músculo-esquelético y otros sistemas, modulando el sistema inmune y la proliferación celular, lo que explica su rol en la inflamación y diversas patologías más allá de las óseas.

El déficit de vitamina D es muy frecuente en la población general y especialmente en pacientes con enfermedades lisosomales, se recogen en la literatura varias publicaciones relacionadas con el déficit de vitamina D en enfermedades lisosomales [2], pero no existe ningún estudio sistemático en el que se identifique su prevalencia. La deficiencia se asocia a peor salud ósea (osteopenia, osteoporosis, fracturas) y puede agravar otras manifestaciones de la enfermedad (renales, cardíacas, neurodegenerativas).

En la enfermedad de Gaucher, estabiliza la enfermedad ósea y modula la inflamación. En un estudio publicado en 2024 con 25 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, se encontró que el 100% tenía niveles bajos de vitamina D. Se inició tratamiento con colecalciferol, además de la terapia de reemplazo y una dieta adecuada en calcio. El objetivo era evaluar el efecto de la suplementación de vitamina D producía en la salud ósea de estos pacientes. Tras la intervención, se observó que la densidad mineral ósea de los pacientes se mantuvo estable durante los dos años siguientes. La conclusión del estudio es que existe una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en la enfermedad de Gaucher y que tratarla es crucial para proteger la salud ósea [3].

En enfermedad de Fabry, se ha publicado

un estudio incluyendo 77 pacientes con enfermedad de Fabry. Se encontró deficiencia de vitamina D en 36 de ellos, es decir, casi la mitad. Esto ocurriría a pesar de que algunos de estos pacientes ya recibían suplementación. Solo el 27% de los pacientes que no se suplementaban inicialmente tenían niveles normales. Este hallazgo sugiere una posible resistencia a la vitamina D o la existencia de polimorfismos en sus receptores, lo que requiere más investigación. Hay que tener en cuenta que el deterioro renal que sufren estos pacientes modificaría la hidroxilación en este órgano. La deficiencia se asoció a una mayor proteinuria, progresión de la nefropatía y peor función cardíaca [4].

Debido a la alta prevalencia de la deficiencia y su impacto en complicaciones graves, se concluye que se debe considerar una suplementación universal en todos los pacientes con Fabry. En la enfermedad de Fabry, su suplementación se asocia a menor proteinuria y mejoría de la función cardíaca.

En enfermedades como Niemann-Pick A, B y A/B, la vitamina D mejora la densidad mineral ósea y puede tener efectos protectores a nivel neurológico y muscular [5].

En un estudio publicado en 2023, en el que se analizaron 15 pacientes con enfermedad de Pompe que recibían terapia de reemplazo. Se determinó que estos pacientes tenían una baja densidad mineral ósea y una mayor incidencia de fracturas. El estudio correlacionó el inicio temprano de la terapia de reemplazo con una mejoría en la densidad mineral ósea. Aunque no se midió directamente la vitamina D, los autores destacan la importancia de optimizar los niveles de vitamina D y calcio para el manejo de la salud ósea en estos pacientes, dado su alto riesgo de osteoporosis y fracturas. Esto subraya la necesidad de un enfoque integral que incluya el estado nutricional, además de la terapia específica [6].

En una revisión clínica de 12 pacientes con enfermedad de Pompe, se encontró un déficit de vitamina D en todos los pacientes, 4 de ellos con niveles extremadamente bajos.

Los pacientes con Pompe tienen un gran riesgo por la mayor inmovilización, lo que reduce la exposición solar y contribuye al déficit. La conclusión fue que es muy importante suplementar la vitamina D en estos pacientes para mejorar no solo la salud ósea, sino también la muscular. Esto refuerza la recomendación de vigilar y corregir activamente los déficits nutricionales en esta población.

En los pacientes con mucopolisacaridosis, un estudio que incluyó 126 pacientes con diversas mucopolisacaridosis. Se observó que el 59% de ellos tenían niveles bajos de vitamina D. Los autores atribuyeron este hallazgo a la baja exposición solar debido a la movilidad limitada de los pacientes. Dada la alta prevalencia del déficit, la recomendación principal es medir sistemáticamente los niveles de vitamina D en todos los pacientes con mucopolisacaridosis y suplementar cuando sea necesario [7].

En los pacientes con déficit de lipasa ácida lisosomal, es recomendable controlar las vitaminas liposolubles, en especial la vitamina D y la E. Por las dificultades en la absorción a nivel de mucosa intestinal, que presentan estos pacientes con déficit de lipasa ácida lisosomal, al igual que ocurre

en la enfermedad de Fabry, o en los sujetos sometidos a cirugía bariátrica requieren suplementar todas las vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina D. En los pacientes con problema de malabsorción intestinal lo que dificulta la absorción de vitaminas liposolubles, se debe realizar una medición periódica del metabolismo fosfocálcico y se puede considerar el uso de formulaciones intramusculares de vitamina D.

Puntos clave

El déficit de vitamina D es muy frecuente en general en las enfermedades del depósito lisosomal y por lo tanto la recomendación es de suplementación sistemática en todos los casos, la vitamina D es un fármaco de bajo coste y con alto perfil de seguridad.

Hay que considerar factores de riesgo adicional en el déficit de vitamina D, como la inmovilidad, la baja exposición solar y el uso de fármacos osteopenizantes (corticoides, antiepilépticos, anticoagulantes) y por tanto estar sensibilizados para corregir la vitamina D y el calcio.

La vitamina D, además de su función en el metabolismo óseo, tiene un importante efecto inmunomodulador y está implicada en la prevención de infecciones respiratorias ya que ayuda a proteger la mucosa respiratoria, reduciendo el riesgo de infecciones.

Igualmente el efecto inmunomodulador es beneficioso en enfermedades autoinmunes, por ejemplo en los pacientes con artritis reumatoide es un factor de riesgo para la osteoporosis, por lo que es necesaria la monitorización y suplementación con vitamina D. A veces, estos pacientes presentan resistencia a la vitamina D (similar a la resistencia insulínica), entonces se necesitan dosis mucho más altas, incluso supra-terapéuticas, para conseguir un efecto adecuado

Aún se necesita más investigación para comprender completamente los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la vitamina D con las enfermedades lisosomales.

Referencias

- 1.- Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. *Endocr Pract.* 2020 Dec;26(12):1514-1523. doi: 10.4158/EP-2020-0347.
- 2.- Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Ceron-Rodríguez M, Marlen C, Parra-Ortega I. The impact of vitamin D in patients with lysosomal diseases on ERT. *Mol Genet Metab.* 2023;138(2):106987.
- 3.- Barbato A, Vergatti A, Giaquinto A, et al. Imiglucerase, cholecalciferol, and bone-diet in skeletal health management of type I Gaucher disease patients: a pilot study and systematic review. *JBMR Plus.* 2024 May 27;8(8):ziae071. doi: 10.1093/jbmrpl/ziae071.
- 4.- Ducki C, Wojtkiewicz M, Bartoszewicz M, Fiedor P. The Role of Vitamin D in Rare Diseases-A Clinical Review. *Biomedicine.* 2025 Feb 22;13(3):558. doi: 10.3390/biomedicine13030558.
- 5.- Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Apr 17;18(1):85. doi: 10.1186/s13023-023-02686-6.
- 6.- Tarnopolsky MA, Nilsson MI. Nutrition and exercise in Pompe disease. *Ann Transl Med.* 2019 Jul;7(13):282. doi: 10.21037/atm.2019.05.52. PMID: 31392194
- 7.- Nur BG, Nur H, Mihci E. Bone mineral density in patients with mucopolysaccharidosis type III. *J Bone Miner Metab.* 2017 May;35(3):338-343.

Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs) y su papel en Enfermedades Lisosomales



Sonia Roca Esteve
Investigadora
predoctoral. FEETEG

Los neutrófilos son células sanguíneas que constituyen la primera línea de defensa del sistema inmunitario innato frente a patógenos. Desempeñan tres funciones principales: fagocitosis, degranulación y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs).

Las NETs son estructuras compuestas por ADN propio del neutrófilo y proteínas antimicrobianas, como la elastasa de neutrófilo (NE) y mieloperoxidasa (MPO), entre otras. Durante este proceso, el ADN es liberado extracelularmente junto con dichas proteínas, formando una red capaz de atrapar e inmovilizar patógenos y favorecer su eliminación. El proceso de formación de NETs, denominado NETosis, puede ocurrir a través de distintas vías. Inicialmente se describió como NETosis suicida o lítica, a una forma de muerte celular programada distinta de la apoptosis y la necrosis. Sin embargo, posteriormente, se han caracterizado mecanismos de liberación de las NETs en las que el neutrófilo mantiene su viabilidad, conocida como NETosis vital.

En este estudio nos centramos en la NETosis suicida o lítica, un proceso dependiente de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este mecanismo implica la activación del complejo NADPH oxidasa, que da lugar a la generación de ROS y la activación de enzimas como MPO y NE, las cuales promueven la descondensación de la cromatina y la desintegración de la membrana nuclear, facilitando la expulsión del ADN extracelularmente, dando lugar a la formación de las NETs.

Aunque este proceso es un mecanismo de defensa frente a infecciones, su producción excesiva o su eliminación deficiente se ha asociado con diversas patologías, como el desarrollo de aterosclerosis y/o trombosis, favoreciendo así un estado de inmunotrombosis.

Se ha descrito que el material no degradado presente en pacientes con enfermedades lisosomales induce estrés oxidativo, dando lugar a la generación de ROS [1-3]. Estas ROS se encargan de activar enzimas MPO y NE en los neutrófilos, promoviendo la desintegración de la membrana nuclear y la descondensación de la cromatina, permitiendo la liberación del ADN para formar las NETs.

La inflamación y activación neutrofílica llevan a un estado proinflamatorio y protrombótico, denominado inmunotrombosis. En el contexto de la aterosclerosis, los componentes de las NETs favorecen el reclutamiento celular y la progresión de la placa aterosclerótica. En la trombosis, las NETs participan en la activación de la cascada de coagulación y contribuyen a la estabilización del trombo.

Estudio de la implicación de las NETs en Enfermedades Lisosomales

En este estudio se investigó la implicación de las NETs en enfermedades lisosomales, específicamente en la Enfermedad de Gaucher (EG), el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D) y la Enfermedad de Fabry (EF), entidades caracterizadas por un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo persistente. Se planteó la hipótesis de que el aumento de estrés oxidativo en estos pacientes podría inducir la formación de NETs, contribuyendo al daño vascular mediante mecanismos de inmunotrombosis, isquemia y necrosis, y favoreciendo el desarrollo de fibrosis a largo plazo.

La acumulación de material no degradado en estas enfermedades favorece la generación de estrés oxidativo y el aumento de ROS. Estas ROS podrían inducir la formación de NETs, las cuales, a su vez, contribuirían al daño vascular. Para ello, se seleccionaron biomarcadores asociados a las NETs: por un lado, componentes estructurales de las NETs, como la MPO, NE, ADN libre circulante y el heterodímero S100A8/S100A9; por otro lado, se seleccionaron otras moléculas, como la P-selectina, por ser un indicador de activación plaquetaria, y la DNasa, como enzima responsable de la degradación del ADN. Todos estos biomarcadores fueron cuantificados mediante ensayos de inmunocuantificación y técnicas fluorimétricas.

Se analizaron muestras de plasma de 38 pacientes EG tipo 1 (19 con eventos vasculares intraóseos y 19 sin ellos), 33 con LAL-D, 40 portadores de LAL-D, 35 con EF y 60 sujetos sanos como grupo control. Los resultados mostraron perfiles diferenciales de biomarcadores de las NETs según la enfermedad estudiada. En LAL-D, todos los biomarcadores de NETs mostraron diferencias significativas respecto a los controles, observándose un aumento significativo, excepto en el ADN libre circulante, que mostró una disminución. Además, se identificaron diferencias significativas entre portadores y controles, lo que constituye un hallazgo relevante. Este perfil de alteraciones en LAL-D fue comparable al previamente observado por nuestro grupo en el estudio realizado en pacientes con COVID-19, el cual fue utilizado como modelo de inflamación sistémica [4].

En EG, se observó un incremento significativo de DNasa en todos los pacientes, y una disminución del ADN libre circulante en pacientes sin eventos. En EF, tanto en varones como en mujeres, se detectó un aumento de DNasa, NE y P-selectina.

En conclusión, las diferencias observadas en los biomarcadores sugieren una alteración en la formación de NETs, lo que podría contribuir al daño vascular en estas enfermedades. Por lo tanto, la modulación o inhibición de la formación de NETs representa una estrategia terapéutica potencial para reducir la gravedad clínica y mejorar la supervivencia. Entre las posibles intervenciones se incluyen la administración de DNasa, el uso de fármacos antiinflamatorios, inhibidores de NETosis y estrategias de anticoagulación selectiva [5].

Puntos clave

Hemos analizado biomarcadores de NETs, incluyendo Mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilo, heterodímero S100A8/S100A9, ADN libre circulante, P-selectina y DNasa.

Los pacientes con LAL-D mostraron un perfil de NETs similar al de pacientes con COVID-19, con diferencias en todos los biomarcadores con respecto a controles.

Los pacientes con enfermedad de Fabry, tanto en varones como en mujeres, se observó un aumento significativo de DNasa, elastasa de neutrófilo y P-selectina.

En todos los pacientes con Gaucher se observó un aumento de DNasa, y en el caso de los pacientes sin eventos una disminución del ADN libre circulante.

Las diferencias observadas se asocian a una mayor formación de NETs y, por lo tanto, estos biomarcadores podrían ser útiles para identificar perfiles de riesgo de aterosclerosis y trombosis.

Como posibles dianas terapéuticas se plantean la DNasa, estrategias antiinflamatorias, inhibidores de NETosis y anticoagulación selectiva.

Referencias

- Guerreiro G, Deon M, Vargas CR. Evaluation of biochemical profile and oxidative damage to lipids and proteins in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Biochem Cell Biol.* 2023 Aug 1;101(4):294-302.
- Sahasrabudhe SA, Terluk MR, Rudser KD, Cloyd JC, Kartha RV. Biological Variation in Peripheral Inflammation and Oxidative Stress Biomarkers in Individuals with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 16;23(16):9189.
- Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, Kaneski CR. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab.* 2008 Nov;95(3):163-8.
- Serrano-Gonzalo I, Menéndez-Jandula B, Franco-García E, Arévalo-Vargas I, Lahoz-Gil C, Latre P, Roca-Esteve S, Köhler R, López de Frutos L, Giraldo P. Neutrophil extracellular traps and macrophage activation contribute to thrombosis and post-covid syndrome in SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2025 Feb 24;16:1507167.
- Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Oct;61(2):194-211.

Fisiopatología de la Afectación Ósea en los Trastornos Metabólicos de Lípidos



Isidro Arévalo Vargas
Investigador
predoctoral. FEETEG

La enfermedad de Gaucher se presenta como el paradigma de la afectación ósea en los errores del metabolismo lipídico. Es causada por una deficiencia en la enzima beta-glucosidasa, lo que lleva a la acumulación del sustrato liso-GB1 [1]. La disfunción lisosomal, causada por déficit enzimático, por fallo en el tráfico de proteínas o un transportador, conduce a una acumulación lipídica (esfingolípidos o colesterol). Esta acumulación daña células como el macrófago activado, generando una cascada de citoquinas e inflamación. Este proceso, junto con el acúmulo de esfingolípidos, causa infiltración medular [2]. La acumulación de células cargadas de lípidos desplaza los elementos normales de la médula ósea y puede causar obstrucción vascular intraósea que provoca muerte celular (osteonecrosis).

Lípidos bioactivos e inflamación: La acumulación de lípidos específicos como la glucosil esfingosina (lyso-Gb1 en Gaucher) desencadena una cascada inflamatoria con liberación de citoquinas [3].

Desequilibrio en el remodelado óseo: Las citoquinas inflamatorias rompen el balance entre la actividad de los osteoblastos (formación) y los osteoclastos (resorción), favoreciendo esta última y llevando a la fragilidad ósea [4].

Disfunción celular ósea: La alteración general del microambiente medular provoca una disfunción en la degradación y exocitosis de las células óseas.

La afectación ósea es muy frecuente en estos pacientes, con reportes de más del 90% de prevalencia, constituyendo la manifestación clínica más limitante en la enfermedad de Gaucher tipo 1 [4].

Hemos realizado un estudio exploratorio midiendo 12 lípidos diferentes mediante espectrometría de masas en gota de sangre seca de pacientes con enfermedades como Fabry, Gaucher, Niemann-Pick tipo C (NPC), déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD) y adrenoleucodistrofia. Los resultados más significativos incluyeron un aumento de la glucosilceramida y una disminución marcada de la dihidroceramida en pacientes con NPC. Además, se observó la respuesta esperada en los biomarcadores habituales: Lyso-SM en pacientes con ASMD, Lyso-Gb1 en pacientes con Gaucher, y lyso-Gb3 en pacientes con Fabry.

El siguiente paso es ampliar el estudio para validar la técnica y los nuevos hallazgos, como los relacionados con NPC.

Diagnóstico, Monitorización y Tratamiento de la Afectación Ósea

El diagnóstico y seguimiento de la afectación ósea en enfermedades de depósito lisosomal es un proceso multifactorial que comienza con la sospecha clínica y se confirma con pruebas específicas, seguido de una monitorización continua para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Puntos clave

Línea base ósea y estratificación del riesgo: Utiliza técnicas de imagen (como resonancia magnética, densitometría) para evaluar el estado inicial del hueso y clasificar el riesgo del paciente según la presencia de dolor, crisis óseas, baja densidad ósea u osteonecrosis.

Biomarcadores: Son esenciales no solo para el diagnóstico sino también para el seguimiento de la carga de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (lyso-Gb1, quitotriosidasa).

Seguimiento: Se recomienda un seguimiento clínico y analítico cada 6 a 12 meses, ajustando la frecuencia y las pruebas de imagen según la evolución del paciente.

Tratamiento temprano: Es la mejor estrategia para evitar lesiones óseas irreversibles como la osteonecrosis o deformidades.

Tratamiento de soporte: Incluye la suplementación con vitamina D y calcio, fomento del ejercicio físico y evitar factores de riesgo como el tabaco y el alcohol.

Referencias

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441. doi: 10.3390/ijms18020441. PMID: 28218669; PMCID: PMC5343975.
2. Platt, F.M., d'Azzo, A., Davidson, B.L. et al. Lyso-somal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 4, 27 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
3. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, Kindmark A, Mistry P, Poll L, Weinreb N, Deegan P. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019 Jun;34(6):996-1013. doi: 10.1002/jbmr.3734. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31233632; PMCID: PMC6852006.
4. Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol.* 2007 Apr;62(1):132-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.11.024. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17161930.



REVISIÓN: TERAPIA GÉNICA, ¿HASTA DÓNDE DEBEMOS LLEGAR?

M^a Pilar Ribate Molina

Universidad San Jorge. Campus Universitario Villanueva de Gállego. Zaragoza. España

Resumen

La terapia génica ha evolucionado desde los descubrimientos iniciales del ADN hasta herramientas de edición como CRISPR-Cas9, posibilitando intervenciones precisas para corregir mutaciones y tratar enfermedades graves. Este avance ha consolidado la terapia génica somática como una estrategia clínica efectiva para patologías previamente incurables, mientras que la edición germinal continúa siendo éticamente controvertida por su heredabilidad y riesgos imprevisibles. Los distintos ejemplos existentes sobre la aplicación clínica de la terapia génica dejan en evidencia la necesidad de un control sobre la seguridad, los efectos a largo plazo, la equidad en el acceso y los potenciales usos no terapéuticos. El desarrollo de la terapia génica requiere marcos regulatorios internacionales sólidos, supervisión independiente y un compromiso ético orientado exclusivamente a fines médicos para garantizar un progreso seguro, justo y socialmente responsable.

Palabras clave: terapia génica, ética biomédica, edición genética, CRISPR-Cas9

Abstract

Gene therapy has evolved from the initial discoveries of DNA to editing tools such as CRISPR Cas9, enabling precise interventions to correct mutations and treat serious diseases. This advance has established somatic gene therapy as an effective clinical strategy for previously incurable conditions, while germline editing remains ethically controversial due to its heritability and unpredictable risks. Existing examples of the clinical application of gene therapy highlight the need for control over safety, long-term effects, equity of access, and potential non-therapeutic uses. The development of gene therapy requires robust international regulatory frameworks, independent oversight, and an ethical commitment focused exclusively on medical ends to ensure safe, fair, and socially responsible progress.

Keywords: gene therapy, biomedical ethics, gene editing, CRISPR Cas9

Introducción

Desde que, en 1953 James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin y Maurice Wilkins descifraron la estructura en doble hélice del ADN, un hallazgo que revolucionó la biología al mostrar cómo se almacena y copia la información genética, esta área de conocimiento ha avanzado a un ritmo vertiginoso. Este descubrimiento permitió desarrollar técnicas esenciales como la biología mo-

lecular moderna, la ingeniería genética y la secuenciación del ADN, que se consolidaron entre las décadas de 1970 y

1990. El desarrollo posterior de tecnologías de edición genética culminó en CRISPR-Cas9, un sistema inspirado en el mecanismo defensivo de ciertas bacterias que permite cortar y modificar el ADN con una precisión sin precedentes. Se trata, por lo tanto, de una técnica de edición genética que funciona como unas 'tijeras moleculares' capaces de cortar el ADN en un punto exacto, permitiendo eliminar, modificar o añadir secuencias específicas. Su origen está en un sistema defensivo natural de las bacterias, que utilizan CRISPR para reconocer y cortar el ADN de virus invasores. Tras este corte, la célula repara el ADN, lo que los científicos pueden aprovechar para corregir mutaciones, inactivar genes dañinos o insertar versiones funcionales. CRISPR ha transformado el campo de la biomedicina situándose como una herramienta clave para el tratamiento de enfermedades genéticas y el avance de la terapia génica moderna. Esta herramienta fue adaptada como tecnología de edición en 2012 y destaca por ser más precisa, rápida y económica que otras metodologías utilizadas con anterioridad [1].

Editar el ADN, decidir el futuro: los dilemas éticos de la terapia génica

La terapia génica es una estrategia médica que busca tratar o prevenir enfermedades modificando el material genético de una persona. Ha pasado de ser una idea teórica a una realidad clínica gracias a décadas de investigación, pero modificar genes no es solo una cuestión científica, también afecta a valores humanos sociales. y Para comprender los aspectos éticos, que rodean a esta ciencia es importante conocer que existen dos tipos de terapia génica:

Terapia génica somática, dirigida a células del cuerpo que no se transmiten a los hijos, como, por ejemplo, las de la médula ósea o la sangre. Afecta solo al paciente tratado, actualmente utilizada en la práctica clínica.

Terapia génica germinal, dirigida a óvulos, espermatozoides o embriones, cuyos cambios sí pasarían a futuras generaciones. Si bien podría evitar que las generaciones futuras de una familia padecieran un trastorno genético concreto, también podría afectar al desarrollo del feto de formas inesperadas o tener efectos secundarios a largo plazo que aún se desconocen. Por todo ello, es altamente controvertida y está prohibida en muchos países.

En los últimos años, el avance de las tecnologías en terapia génica somática, al generar menos controversia ética, está per-

mitiendo tratar enfermedades antes consideradas incurables, como la atrofia muscular espinal, algunas inmunodeficiencias o ciertos tipos de ceguera hereditaria, con resultados clínicos muy prometedores como veremos a continuación. Según la American Society of Gene & Cell Therapy, hoy existen más de veinte terapias génicas aprobadas por agencias regulatorias internacionales.

Por todo ello, podríamos afirmar que la terapia génica somática es menos polémica éticamente que la germinal, aun así, no está exenta de dilemas éticos complejos ligados a la seguridad, el impacto social y la equidad [2]. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo que estas técnicas pueden tener sobre el ADN, cuestionando, en ocasiones, su seguridad. Estas terapias pueden llegar a ser muy costosas, lo que puede limitar el acceso a quienes viven en determinados países o tienen ciertos recursos económicos afectando a la equidad de este tipo de tratamientos. Y por último, la modificación de determinados genes podría tener un impacto social al generar dudas sobre si estas técnicas podrían utilizarse para "mejorar rasgos humanos y no solo para tratar enfermedades. Teniendo también presente que estas decisiones pueden afectar a generaciones futuras, especialmente cuando las modificaciones se hacen en embriones o células reproductivas.

La ética no pretende frenar la innovación, sino garantizar que el progreso científico se traduzca en bienestar humano real. La investigación en terapia génica necesita marcos éticos sólidos, transparencia, supervisión independiente y diálogo con la sociedad. Aunque tecnologías CRISPR-Cas9 han mejorado enormemente la precisión de la edición genética, todavía existen riesgos: mutaciones no deseadas, respuestas inmunes imprevistas o efectos a largo plazo aún desconocidos, como se ha indicado anteriormente. Esto activa el principio de precaución, que exige que una intervención sea segura y proporcional al beneficio esperado antes de su aplicación clínica.

Como sociedad, adquiere especial relevancia el acceso equitativo de la población a este tipo de terapias ya que, actualmente, está fuertemente condicionado por factores económicos, sociales y geográficos. Desgraciadamente, el código postal sigue pesando más que el código genético, ya que el acceso a estos tratamientos depende tanto del lugar donde se nace como de la enfermedad que se pretende curar. Existe un riesgo real de que solo ciertos países o poblaciones privilegiadas se beneficien de estos tratamientos de alto coste, ampliando desigualdades ya existentes. Muchas terapias génicas tienen un coste extremadamente elevado, lo que plantea el peligro

de crear “pacientes de primera y segunda categoría”, al ser solo accesible para determinados países o grupos sociales.

Desde la bioética se subraya que el beneficio de la terapia génica no debe aumentar las desigualdades en salud, sino contribuir a reducirlas. Esto implica decisiones políticas, sistemas de financiación justos y cooperación internacional. La ética toma un papel principal en este proceso cuando hay decisiones concretas, pacientes reales y científicos con poder para cambiar vidas [3]. La historia reciente de la terapia génica ofrece ejemplos claros de buenas prácticas y otros que funcionan como advertencias.

Entre la cura y el límite: lo que la terapia génica puede hacer... y lo que quizá no debería

Uno de los casos más citados como uso éticamente apropiado y de éxito de la terapia génica es el tratamiento de la atrofia muscular espinal, una enfermedad genética grave que afecta a bebés y niños pequeños. Esta buena práctica de terapia génica somática (no heredable) tenía como objetivo terapéutico evitar la muerte o una discapacidad severa en los pacientes. Los ensayos clínicos siguieron protocolos estrictos de seguridad, consentimiento informado y evaluación riesgo-beneficio. Este tipo de intervención cumple los principios clásicos de la bioética: beneficencia, no maleficencia y justicia, aunque el elevado coste del tratamiento sigue siendo objeto de debate social y político. Se trata claramente de reparar un error que causa enfermedad grave no de “mejorar al ser humano.

Otro ejemplo positivo es el uso de terapia génica para tratar ciertas cegueras hereditarias, como la amaurosis congénita de Leber. En este caso la intervención se limita a células del ojo con el beneficio clínico de recuperar parte de la visión, que es tanto medible como un objetivo concreto y claro. Por lo tanto, esta terapia no afecta a la línea germinal ni a futuras generaciones. Este tratamiento ha sido aprobado por agencias reguladoras tras años de evaluación, reflejando cómo la prudencia científica y la supervisión ética pueden ir de la mano del avance biomédico

Sin embargo, no todas las actuaciones han sido éticamente correctas. Un ejemplo claro es el caso del científico chino He Jiankui, que, en 2018, anunció que había utilizado la técnica CRISPR para editar embriones humanos con el objetivo de “crear” dos niñas resistentes al VIH. El equipo de He no reprodujo exactamente la mutación CCR5, que confiere resistencia al VIH, sino que generó mutaciones nuevas y no validadas, cuyos efectos a largo plazo se desconocen a día de hoy. La comunidad científica internacional reaccionó con una condena unánime, ya que el experimento se llevó a cabo sin supervisión ética adecuada, con consentimiento insuficiente y aplicando una técnica cuyos riesgos a largo plazo eran desconocidos. Además, la edición se realizó en la línea germinal, lo que implica que las modificaciones pueden heredarse siguientes generaciones. Tras la polémica, este investigador fue juzgado y condenado a prisión por violar la normativa biomédica china. El caso es considerado un ejemplo paradigmático de cómo el uso irresponsable de la edición genética puede vulnerar principios éticos fundamentales, desde la auto-

mía hasta la justicia y la seguridad biomédica, nombradas anteriormente.

Otro caso cuestionado éticamente ocurrió en 2025, cuando una empresa privada anunció la creación de ratones modificados genéticamente para expresar rasgos

inspirados en el genoma del mamut lanudo, como un pelaje más largo, grueso y de tonalidad dorada. Aunque la compañía lo presentó como un “hito” numerosos expertos cuestionaron tanto la relevancia científica como las implicaciones éticas de estas prácticas. Investigadores independientes señalaron que los animales solo presentan “algunos genes especiales, pero que el avance real hacia recrear un mamut era muy limitado. Además, científicos advirtieron que este tipo de experimentos pueden generar expectativas engañosas, distraer recursos de la conservación real de especies vivas y plantear preguntas sobre los límites aceptables de la edición genética con fines no terapéuticos o recreativos.

Por ello, sería importante definir, claramente dónde está la frontera entre tratar enfermedades y mejorar traits humanos, como la inteligencia o la fuerza física, o incluso de otras especies. Muchos expertos advierten que permitir usos no terapéuticos podría reactivar dinámicas eugenésicas que la sociedad ya ha rechazado históricamente [4,5].

Terapia génica: grandes promesas, grandes responsabilidades

La terapia génica encarna una de las promesas más poderosas de la biomedicina moderna, pero también una de sus mayores responsabilidades. La pregunta ya no es solo qué podemos hacer, sino qué debemos hacer y para quién. En ese equilibrio entre ciencia y valores se juega el futuro de una medicina más precisa, más justa y más humana. Por ello, las principales declaraciones éticas internacionales defienden que la terapia génica debe orientarse exclusivamente a fines médicos y no al “diseño” de personas. Es importante destacar que no todas las actuaciones éticas ocurren en el laboratorio. Un ejemplo menos visible pero fundamental ha sido la respuesta internacional ante el desarrollo de la edición genética. En 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recomendaciones claras para regular la edición del genoma humano [6]. Además, la UNESCO considera el genoma humano patrimonio de la humanidad y defiende que su modificación heredable requiere un consenso global [7]. Otros organismos internacionales y comités de bioética también insisten en la necesidad de regular cuidadosamente su uso para

garantizar que sea seguro, justo y respetuoso con la dignidad humana. Estas iniciativas reflejan una ética de la responsabilidad colectiva, que reconoce que ciertos avances afectan a toda la sociedad, no solo a quien los desarrolla.

Estos avances representan una medicina revolucionaria, en eso estamos todos de acuerdo, pero que sus promesas deben equilibrarse con un análisis cuidadoso de sus implicaciones éticas. Será necesario una regulación estricta, una reflexión global compartida y un compromiso ético sostenido para aprovechar sus beneficios minimizando riesgos [8]. Para los pacientes y sus familias,

comprender estos aspectos puede ayudarles a tomar decisiones informadas y participar activamente en las conversaciones sobre su salud y la medicina del futuro.

Esta revolución científica abre enormes posibilidades, pero también plantea preguntas profundas sobre límites, justicia y responsabilidad. ¿Todo lo que es posible debe hacerse?

Referencias

1. Adabala, A. Ethical and Scientific Concerns Relating to CRISPR/Cas Gene Therapy. *Critical Debates in Humanities, Science and Global Justice*. 2025; 6(1): 182-191.
2. Buedo P, Bianchini A, Klas K, Waligora M. Bioethics of somatic gene therapy: what do we know So far? *Curr Med Res Opin*. 2023;39(10):1355-1365.
3. Brokowski C, Adli M CRISPR Ethics: Moral Considerations for Applications of a Powerful Tool. *J Mol Biol*. 2019;431(1):88-101. doi: 10.1016/j.jmb.2018.05.044. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29885329; PMCID: PMC6286228.
4. Lange, V. & Kappel, K. (). CRISPR Gene- Therapy: A Critical Review of Ethical Concerns and a Proposal for Public Decision- Making. *Canadian Journal of Bioethics/ Revue canadienne de bioéthique*. 2022; 5(2), 78-87. <https://doi.org/10.7202/1089787ar>
5. Paul A. Martin & Ilke Turkmendag () Thinking the unthinkable: how did human germline genome editing become ethically acceptable? *New Genetics and Society*, 2021;40:4, 384-405, doi:
6. WHO Expert Advisory Committee Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing. *Human Genome Editing: recommendations*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. UNESCO. Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. 1997
8. Wewior, N. Navigating the Nuanced Ethical Landscape of Gene Therapy. In: C. Altman, M., Schwan, D. (eds) *Ethics and Medical Technology*. The International Library of Bioethics.2025;vol 113. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-94690-5_7





WORLD Symposium 2026

Pilar Giraldo. Comité Editorial de en-LISOS

FEETEG. Zaragoza. España

giraldocastellano@gmail.com

WORLDSymposium es la Reunión Anual de Investigación en enfermedades lisosomales presencial mas importante en 2026.

Este año han participado mas de 1.800 asistentes y se han presentado más de 400 resúmenes científicos en tres sesiones distintas de pósters, con posibilidad de acceso a los inscritos a la plataforma bajo demanda de las sesiones científicas, simposios satélite y presentaciones e-Posters.

Lo mas destacado en esta 22 edición han sido los premios otorgados a investigadores relevantes en el campo de las enfermedades lisosomales como el Prof. Michael H. Gelb, que ha recibido el reconocimiento Catalyst por su trabajo "Biochemical Newborn Screening for All Treatable Lysosomal Diseases". el Dr Gelb es actualmente profesor de Química en la Cátedra Boris y Barbara L. Weinstein y profesor adjunto de Bioquímica en la Universidad de Washington. Sus principales logros incluyen el descubrimiento de la prenilación de proteínas, el desarrollo de reactivos proteómicos ICAT, identificación de fosfolipasas implicadas en generación de mediadores lipídicos, desarrollo de fármacos antiparasitarios y de la espectrometría de masas para el cribado neonatal. Por su trabajo, ha recibido numerosos premios, el más destacado es el Premio Guthrie de la Sociedad Internacional de Screening Neonatal. Sus nuevos ensayos se han centrado en el cribado neonatal ampliado para las enfermedades lisosomales. La aplicación de su investigación ha transformado el cribado neonatal a escala global. Así el WORLDSymposium 2026 tiene el honor de reconocer la importante labor internacional del Dr. Gelb contribuyendo a la ampliación del cribado neonatal y al amplio impacto positivo que ha tenido en las familias que viven con enfermedades lisosomales en numerosos países alrededor del mundo.

El Dr. Peter Marks, ha recibido el premio Roscoe O. Brady por su trabajo "Accelerating

the Global Pace of Progress for Rare Diseases". El Dr. Marks ha trabajado incansablemente durante la última década ayudando a cambiar la dinámica de la investigación en enfermedades raras priorizando la innovación y el compromiso de la atención a los pacientes. Durante su mandato en la FDA, defendió las políticas positivas de colaboración entre la industria farmacéutica, investigadores en genética molecular y metabolismo y las familias. Su diálogo abierto con familias, defensores y patrocinadores, ayudó a impulsar la regulación del posicionamiento terapéutico, avanzando en la seguridad y disponibilidad de terapias, contribuciones con impacto duradero en los pacientes y la comunidad médica en general. El Dr. Marks ha sido un extraordinario defensor inquebrantable de las familias que padecen enfermedades raras, trabajó incansable para garantizar que las voces de los pacientes no sólo fueran escuchadas, sino que también fueron fuente de información y guiaron el camino a seguir. Su legado estará marcado por su compasión, coraje y dedicación para conseguir un trato diferencial para todos los individuos con enfermedades raras.

El Premio al Líder del Defensor del paciente se ha otorgado este año a **Bob Stevens**, WORLDSymposium 2026 Patient Advocate Leader (PAL).

Bob Stevens es un líder respetado a nivel mundial en el ámbito de la comunidad de enfermedades lisosomales, actualmente es el CEO del grupo de la Sociedad MPS e Investigación en Enfermedades Raras (RDRP). Durante más de 25 años, ha dedicado su vida a apoyar a personas y familias afectadas por trastornos lisosomales y otras enfermedades raras, combinando experiencia profesional con su propia experiencia

como padre de dos hijos con MPS II (síndrome de Hunter). Su historia comenzó como padre de una enfermedad rara antes de convertirse en administrador de la Sociedad MPS y presidente de RDRP. Bajo su liderazgo la Sociedad MPS ha ampliado su alcance global liderando una organización de pacientes a nivel mundial que brinda apoyo personalizado, servicios psicológicos y acceso a servicios legales en todo el Reino Unido e internacionalmente. La Sociedad se ha convertido en un equipo de unas 40 personas y ha invertido más de £5 millones en investigación desde su fundación en 1982, avanzando en los tratamientos y la atención de las comunidades con enfermedades lisosomales. También proporcionan soporte logístico global para la participación de pacientes en ensayos clínicos y colabora con la industria para ofrecer investigaciones innovadoras y centradas en el paciente.

El Comité de premios a jóvenes investigadores ha seleccionado a 10 de los 87 que optaron a este reconocimiento de los cuáles 2 corresponden a investigadores españoles en enfermedades lisosomales y que aportamos a continuación:

Pau Sarlé Vallés de la U Autónoma de Barcelona (Ingeniería de proteínas i nanomedicina (IBB). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB); 2 Malalties neurodegeneratives, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España con el trabajo "Next-generation enzyme replacement strategies for Gaucher disease"

El tratamiento de reemplazo enzimático (ERT) ha mejorado de forma notable el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher, pero presenta limitaciones importantes, como la inestabilidad de la enzima en sangre, la necesidad de dosis elevadas



Imagen de Pau Sarles tomada durante la presentación de su trabajo en WORLD 2026

y su elevado coste anual. Además, el tratamiento actual no es plenamente eficaz para las manifestaciones óseas y neurológicas.

Para superar estos problemas, los autores han optimizado la producción y purificación de distintas variantes de la enzima β -glucocerebrosidasa (GBA) en un sistema de expresión mamífero, desarrollando dos variantes más económicas con actividad catalítica comparable a la comercial. Con el fin de mejorar su eficacia terapéutica, estas enzimas se han conjugado con un polímero biocompatible, lo que aumenta su estabilidad y biodistribución sin afectar a su actividad.

La eficacia de estas nuevas enzimas, tanto conjugadas como no conjugadas, se ha demostrado en modelos celulares y en ratones con enfermedad de Gaucher, mostrando una mejor internalización y distribución que el tratamiento estándar.

En conjunto, los resultados aportan una prueba de concepto para una nueva generación de terapias de reemplazo enzimático, potencialmente más eficaces y accesibles para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Jose Victor Alvarez Gonzalez del IIS de Santiago de Compostela, CH Universitario de Santiago de Compostela con el trabajo "Advances in the administration of ERT (oral pathway) improving the biodistribution of enzymes".

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad lisosomal rara y multisistémica. Los tratamientos actuales incluyen el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia de reemplazo enzimático (ERT), que se administra mediante infusiones intravenosas semanales. Sin embargo, la ERT presenta una eficacia limitada debido a su incapacidad para alcanzar tejidos críticos como el cerebro y el hueso.

la ERT intravenosa para restaurar la actividad enzimática y reducir la acumulación de glucosaminoglicanos (GAG) en fibroblastos de pacientes con MPS I. Los estudios de permeabilidad confirmaron el paso de la enzima a través de la barrera intestinal. Los análisis proteómicos evidenciaron la normalización de proteínas relacionadas con el metabolismo energético y mejoras significativas en procesos celulares como el citoesqueleto, el tráfico intracelular, la función lisosomal, la síntesis y degradación de GAG y la matriz extracelular.

Además, estudios in vivo en ratones knockout para MPS I demostraron la biodistribución de las enzimas encapsuladas en todos los tejidos afectados, incluyendo el paso a través de la barrera hematoencefálica y el acceso al hueso poco vascularizado.

Estos resultados sugieren que la administración oral de ERT mediante encapsulación en NLC representa un avance significativo en el tratamiento de la MPS I, al permitir la llegada del fármaco a áreas previamente inaccesibles y abrir nuevas líneas de investigación para estrategias terapéuticas en enfermedades lisosomales.

¡Enhorabuena a ambos investigadores! Es una gran satisfacción el nivel que esta alcanzando la investigación en lisosomales!

En este Symposium se han presentado más de 400 trabajos científicos procedentes de diferentes países, aquí queremos referir las presentaciones correspondientes a estudios realizados en países de habla hispana, que se presentaron a lo largo de 3 sesiones efectuadas en días consecutivos y que se han publicado en resumen en la revista *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 144, Issue 2, February 2026. Aparecen en orden alfabético referido al primer autor:

Para superar estas limitaciones, este estudio explora un nuevo método para mejorar la distribución del fármaco y simplificar su administración: la administración oral de la enzima encapsulada en transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC). La encapsulación de la ERT en estos sistemas permitió su administración oral eficaz.

Los análisis in vitro mostraron que la formulación con NLC fue tan efectiva como



Imagen de José Víctor Álvarez tomada durante la presentación de su trabajo en WORLD 2026

Advances in the administration of ERT (oral pathway) improving the biodistribution of enzymes

Jose V. Alvarez Gonzalez, Daniel CAIOLA, Cristobal Colon, Susana Bravo Lopez, Carmen Pena, Bruno K. Rodino-Janeiro, Francisco J. Otero Espinar, Maria L. Couce.

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Pharmacy of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

Advances in the early diagnosis of mucopolisaccharidosis type II

Jose Victor Alvarez Gonzalez, Eines Monteagudo Vilavedra, Daniel J Caiola, Susana J Bravo López, Cristobal Colón, Francisco J Otero Espinar, Beatriz Martín López Pardo, Paula Sánchez Pintos, María L Couce.

IIS de Santiago de Compostela, CH Universitario de Santiago de Compostela, Universidad de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España.

Induction of immune tolerance in a patient with type 3 gaucher disease

Carmen A. Arellano, Jose E. García Ortiz

Instituto mexicano del Seguro Social. Guadalajara. Mexico.

Validation of top-performing in silico predictors for VUS identified by NGS in lysosomal disorders

Isidro Arévalo-Vargas, Irene Serrano-Gonzalo, Sonia Roca-Esteve, Carlos Lahoz-Gil, Pilar Mozas, Pilar Giraldo

Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG).Zaragoza, España .

followME Fabry pathfinders real-word registry in Spain and Portugal: Cardiac and renal outcomes with migalastat in patients with Fabry disease

Olga Azevedo, Tomas Ripoll-Vera, Patricio Aguiar, Roser Torra, Vicent Climent-Paya, María Camprodón Gómez, Joaquín de Juan Ribera, Manuel López Mendoza, Mario Espinosa, Jorge Julian Fernández Martín, Joao-Paulo Oliveira, Elena Fortuny, Jose M García Pinilla, Juan R Gimeno, Francisco Javier Mena Martín, Ana Aguinaga, Ana L Vaz, Jennifer Hiros, Vipul Jain, Biliانا O Veleva Rotse, Vicent Torregrosa.

Hospital Senhora de Oliveira. Guimares. Portugal, Hospital U Son Llatzer & IdISBa. Palma de Mallorca. España, Unidade Local de Saude de Santa María. Lisbon. Portugal, Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona. España, Hospital General Universitario Dr Balmis. Alicante. España, Hospital U Vall d'Hebron. Barcelona. España, Hospital General Universitario de Elda. España, Hospital U Virgen del Rocío. Sevilla. España, Hospital U Reina Sofía. Cordoba. España, Hospital U Alvaro Cunqueiro. Vigo. España, Unidade Local de Saude de São João. Porto. Portugal, Hospital U Son Espases & IdISBa. Palma de Mallorca. España, Hospital U Virgen de la Victoria. Málaga. España, Hospital U Virgen de la Arrixaca. Murcia. España, Hospital U Río Hortega. Valladolid. España.

From childhood to adulthood: A descriptive analysis of clinical features in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)

Maria Camprodon-Gomez, Ana Felipe Rucian, Lucy D. Dougherty De Miguel, Ana Gabriela Lungo Peccorini, Clara Carnicer, José A. Arranz Amo, Ángel Valls Villalba, Meritxell Sariol, Mireial Del Toro Riera.

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Long-term cardiac outcomes in attenuated MPS I patients under enzyme replacement therapy: A retrospective study from paediatric to adult metabolic centres

Daniela Castillo Garcia , Meera V. Patela , Manuela Aimufua , Peter Woolfson , Reena Sharma , Ana Jovanovic , Janet Gorton , Mairead Jones , Laura J. Bell , Daniel Hand, Maria De Castro Lopez , Eduardo Padilla , Laura Kusyka , Karen Tylee , Simon Jones, Karolina Stepien , University of Manchester, Manchester, United Kingdom, b Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, United Kingdom, c Salford Royal NHS Foundation Trust, Stockport, United Kingdom, d Independent Researcher, Pachuca, Mexico.

MPS IV, Morquio disease: Treatment with elosulfase, vitamin d, and zoledronic acid. A strategy that impacts growth and bone health in patients

Magdalena Ceron-Rodriguez,

Hospital Infantil de Mexico, Mexico City, Mexico.

Evaluating Glc4 as a longitudinal marker of functional decline in late-onset Pompe disease

Jordi Diaz-Manera, Domenico Iannucci, James Clark, Cristina Domínguez-González

Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.

Immunomodulatory and metabolic role of D vitamin in lysosomal diseases

Pilar Giraldo, Irene Serrano Gonzalo, Isidro Arevalo-Vargas, Sonia Roca-Esteve, Esther Valero-Tena.

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales, Zaragoza, Spain, Hospital MAZ, Zaragoza, Spain.

Therapeutic exercise in Pompe disease: Evidence from 2012 to 2025 and future directions for metabolic impact assessment

Domingo Gonzalez-Lamuño Leguina, Luis Aldamiz-Echevarría.

Pediatrics, University Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain, Research Institute IDIS, Santiago de Compostela, Spain.

Beyond substrate storage: Genotype-specific inflammatory signatures in Fabry disease

Haylen Marin Gomez.

Hospital San Agustin de Linares, Linares, Spain.

From storage to signaling: Immune activation as the first hit in Fabry disease

Haylen Marin Gomez.

Hospital San Agustin de Linares, Linares, Spain.

Methods to detect cross-reactivity to pegunigalsidase of anti-alpha-galactosidase A IgG antibodies produced against other enzyme replacement therapy in Fabry disease patient serum

Saida Ortolano, Tania Pérez-Márquez, Marta Alves-Villar, Adrián Alonso-Núñez, Alberto José Rivera Gallego, Cristina Melcón-Crespo, Rosario Sanchez-Martinez, Haylen Marin Gomez, Jorge Julián Fernández Martín.

Galicia Sur Health Research Institute, Vigo, Spain, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain, Hospital San Agustin de Linares, Linares, Spain.

Characterization of fibrosis and NETs related biomarkers in patients and carriers of lysosomal acid lipase deficiency

Sonia Roca-Esteve, Irene Serrano Gonzalo, Isidro Arevalo-Vargas, Ralf Köhler, Pilar Giraldo.

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales, Zaragoza, Spain, Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo, Zaragoza, Spain.

Characterization of recombinant hexosaminidase A produced in a glyco-engineered komagataella phaffii strain

Lina D. Rodríguez, Rafael G. Garzón, Diego Suarez, Carlos Javier Alméciga Díaz, Angela J. Espejo.

Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá, Colombia.

Next-generation enzyme replacement strategies for Gaucher disease

Pau Sarlé Vallés, Eddi Pradas Gracia, Pablo Castillo-Sanchez, Sebastian Tanco, Mercedes Arrúe, Marta Artola, Maria J. Vicent, Marta Martínez-Vicente, Julia Lorenzo.

Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain, Leiden University, Leiden, The Netherlands, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain.

Identifying predictive markers of lysosomal acid lipase deficiency in a retrospective patient cohort

Irene Serrano Gonzalo, Sonia Roca-Esteve, Isidro Arevalo-Vargas, Ralf Köhler, Pilar Giraldo.

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y Otras Lisosomales, Zaragoza, Spain, Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo, Zaragoza, Spain.

Radiologic evaluation of bone marrow infiltration (BMI) in adult patients with type 1 Gaucher disease (GD1) treated with enzyme replacement therapy with imiglucerase (ERT-I). Importance of fat fraction (FF) quantification: A study of the Argentine group for the diagnosis and treatment of GD

Barbara C. Soberon, Guillermo I. Drelichman, Nicolás Fernández Escobar, Gabriel H. Aguilar, Maria S. Larroude, Nora Basack, Maya Schweri, Victoria M. Welsh, Julieta Bietti, Ruben E. Colimodio, Norberto Guelbert, Graciela Pujal, Beatriz Girardi, Maria Romero Maciel, Marta Dragosky, Maria F. Cuello, Sandra L. Quijano, Adriana D.V. Arizón, Blanca Diezo, Victoria C. Lanza, Vanesa Avalos, Adriana E. Rocaspana, Gustavo L. Kantor, Nora P. Watman, Rodolfo G. Fernández.

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina, Consultorio de Enfermedades Lisosomales, Buenos Aires, Argentina, Centro Rossi, Buenos Aires, Argentina, Hospital Samic Eldorado, Eldorado, Argentina, Consultorio Particular, Formosa, Argentina, Alassia Childrens Hospital, Santa Fe, Argentina, Consultorio Particular, Buenos Aires, Argentina, Hospital de Niños de Córdoba, Buenos Aires, Argentina, Medical Office, Resistencia, Argentina, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina, Hospital JR Vidal, Corrientes, Argentina, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina, Hospital Julio C Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina, Hematología, Hospital Iturraspe, Santa Fe, Argentina, o Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia, Buenos Aires, Argentina, Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil-Don Victorio Tetamanti, Mar del Plata, Argentina, Hospital Juan. P. Garrahan, CABA, Argentina, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina, Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina, Hospital Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina.

The role of adherence (AD) to treatment and bone marrow infiltration (BMI) by Gaucher cells as prognostic factors for the appearance of new osteonecrosis during the follow-up of patients with type 1 Gaucher disease (GD1) treated with enzyme replacement therapy with imiglucerase (ERT-I): A study of the Argentine group for the diagnosis and treatment of GD

Barbara C. Soberon, Nicolas Fernández Escobar, Guillermo I. Drelichman, Maria S. Larroude, Nora Basack, Gabriel H. Aguilar, Pablo Dinardo, Gustavo P. Carro, Heber Matias Figueredo, Paula Ortiz, Eduardo Rodríguez Bouhier, Agustin M. Cardoso, Beatriz A. Cejas, Lorena N. Sartori, Graciela O. Elena, César A. Crespi, Juan J. Chain, Julieta De Víctor, Maria P. Cárdenas, María C. Braxs, Constanza Arnaiz, Fernando González, Patricia Casais, Dana Elina Tatín.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, Consultorio de Enfermedades lisosomales, Buenos Aires, Argentina, Centro Rossi, Buenos Aires, Argentina, Clinica de Quilmes, Quilmes, Argentina, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Buenos Aires, Argentina, Hospital de Alta Complejidad, Formosa, Argentina, Centro Integral de Salud Banda, Santiago del Estero, Argentina, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Buenos Aires, Argentina, FLENI, Buenos Aires, Argentina, Fernando Arenas Raffo Hospital, Santa Rosa, Mendoza, Argentina, H Publico Materno Infantil, Salta, Argentina, Hospital Elizalde, Buenos Aires, Argentina, HIEA y C San Juan de Dios, La Plata, Argentina, Hospital del Niño Jesús de Tucuman, San Miguel de Tucuman, Argentina, o Hospital Materno Infantil de Tigre, Tigre, Argentina, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, Clinica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina, Hospital Provincial Neuquen, Neuquen, Argentina, Hospital Fernando Barreyro, Posadas, Argentina, Centro de Hematología Pavlovsky, Buenos Aires, Argentina, u CEMIC, Buenos Aires, Argentina.

Understanding the molecular and metabolic changes on a CRISPRCas9 generated HEXAKO astrocytoma model for the study of TaySachs disease

Diego A. Suarez, Carlos Javier Alméjiga-Díaz, Angela J. Espejo

Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá, Colombia.

Assessment of alpha-mannosidase and alpha-L-fucosidase in dried blood spots collected on filter paper. High-risk screening results in patients with Hurler-like phenotype in Colombia

Alfredo Uribe-Ardila, Juliana M. Bedoya Villegas, Patricia Moreno Silva.

Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia, Laboratorio de Investigación en Bioquímica Médica, Mosquera, Colombia.

Leukocyte acid sphingomyelinase analysis in control population and patients with clinical suspicion of Niemann-Pick disease type A/B

Alfredo Uribe-Ardila, Patricia Moreno Silva.

Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia, Laboratorio de Investigación en Bioquímica Médica, Mosquera, Colombia.

Characterization of bone and joint cell models of MPS II generated through CRISPR/Cas9 technology

Emilio Vaena, Romina Ceci, Maria C. Alvarez, Paula A. Rozenfeld

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, La Plata, Argentina

Molecular Genetics and Metabolism. ISSN 1096-7192. Volume 147, Issue 2, February 2026

Late-Breaking abstracts

Performance and molecular findings of the 1st newborn screening for Pompe disease and MPS I in Spain

José V. Alvarez Gonzalez, DANIEL CAIOLA, Pablo Crujeiras, Piedad Cózar Marta, Rebeca E. Barcia, Cristobal Colon.

Neonatology- Metabolism, Instituto de Investigacion Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, Metabolic disorders, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, Laboratorio de Metabolopatías, Complejo Hospital Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, Laboratorio de Metabolopatías, C.H. Universitario de Santiago de Compostela, SANTIAGO DE COMPOSTELA, Spain.

Migalastat therapy is associated with stabilization of quality of life in Fabry disease: A 12-month longitudinal analysis

Manuel Cueto, Ana L. Valencia, Harris A. Peñaranda Molina, German E. Pulido⁴, Daniel F. Carrillo Lopez, Dany Quiñonez.

Clínica Colsanitas, Barranquilla, Colombia, Hospital Departamental Santa Sofía de Caldas, Manizales, Colombia, Medical affairs, Pint pharma, Bogotá, Colombia, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia, Pint Pharma Colombia, BOGOTA D.C., Colombia, Pint Pharma, Bogotá, Colombia.

Stability assessment of lysosomal sphingolipid biomarkers (Lyso-Gb1, Lyso-Gb3, Lyso-SM) in dried blood spots over a nine-month storage period

Dana Velasquez Rivas, Nicolás Fernández, Consuelo Durand, Marina L. De los Santos, Gustavo A. García, Mauricio F. Farez.

Centro de Enfermedades Metabólicas y Pesquisa, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, D'Amico Sistemas S.A., Caba, Argentina, FLENI, Caba, Argentina.

Todos ellos también pueden escucharse en la grabación efectuada de e-Posters.

Comité de Redacción de en-LISOS



Receptores de los premios a jóvenes investigadores de la edición 22 del WORLD Symposium

DE MARZO A SEPTIEMBRE: DÍAS INTERNACIONALES Y MUNDIALES PARA VISIBILIZAR LAS ENFERMEDADES RARAS

José Elias García Ortiz

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

jose.garciaor@imss.gob.mx

Las enfermedades raras se caracterizan por su baja frecuencia en la población (generalmente afectan a menos de 1 de cada 2.000 o 2.500 personas, según el país donde se documenten [1]). Aunque cada una es poco común por separado, en conjunto se han identificado más de 7.000 casos, lo que impacta a más de 300 millones de personas en todo el mundo [1]. Aproximadamente el 70% de estos padecimientos comienzan en la infancia [2]. Muchas de estas condiciones son crónicas y progresivas y pueden llegar a ser graves, provocando discapacidades severas o incluso la muerte prematura [3].

Ante este panorama, visibilizarlas resulta fundamental: la mayoría no tiene acceso a la cura y enfrenta grandes barreras en su diagnóstico y tratamiento, por lo que darlas a conocer es el primer paso hacia una mejor atención. Como ha señalado la Organización Panamericana de la Salud, estas enfermedades "deben dejar de ser invisibles y ocupar un lugar prioritario en la agenda de salud" [4].

En este contexto, surgen los días internacionales y mundiales dedicados a las enfermedades raras: fechas promovidas por pacientes, familias y entidades de salud que buscan generar conciencia, impulsar la investigación y lograr un diagnóstico temprano, además de fomentar el apoyo social. Continuando con la revisión de estas efemérides, este artículo se centra en el periodo comprendido entre marzo y septiembre, un lapso que concentra un número importante de fechas dedicadas a la concienciación sobre diversas enfermedades raras. Es de resaltar que el mes de mayo actualmente registra el mayor número de días dedicados a estos padecimientos, por lo que, a juicio de este autor, es el verdadero mes de las enfermedades raras. A continuación, se presenta una selección representativa de estos días (una lista más extensa puede leerse en la Tabla 1), cada uno enfocado en visibilizar una enfermedad rara específica, con una breve descripción de su naturaleza e importancia.

Principales días de concientización (marzo–septiembre)

21 de marzo – Día Mundial del Síndrome Down:

El síndrome Down es una afección genética causada por la presencia de una copia extra del cromosoma 21, también conocida como trisomía 21. No es una enfermedad, sino una condición que acompaña a la persona a lo largo de toda su vida [5]. Se caracteriza

por un grado variable de discapacidad cognitiva y por rasgos físicos peculiares, como rostro aplanado, ojos almendrados y cuello corto. Las personas con síndrome Down pueden presentar cardiopatías congénitas, problemas de tiroides y una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias. Este día, establecido por las Naciones Unidas en 2011, busca generar una mayor conciencia pública sobre la valiosa contribución de las personas con síndrome Down a la sociedad, así como resaltar la importancia de su autonomía e independencia individual, en particular, la libertad de tomar sus propias decisiones [6].

15 de abril – Día Internacional de la Enfermedad de Pompe:

La enfermedad de Pompe es un trastorno metabólico hereditario raro causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida, lo que provoca la acumulación de glucógeno en los lisosomas de las células musculares. Esta acumulación daña progresivamente los músculos, incluidos el corazón y los músculos respiratorios [7]. Existen formas infantiles graves y formas de inicio tardío más leves. Aunque no tiene cura, la terapia de reemplazo enzimático ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes. Este día busca aumentar la conciencia sobre esta enfermedad lisosomal y promover el acceso al diagnóstico temprano y al tratamiento.

17 de abril – Día Mundial de la Hemofilia:

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario en el que la sangre no coagula adecuadamente debido a la falta de suficientes proteínas (factores) de coagulación [8]. Esto puede provocar hemorragias espontáneas o sangrado prolongado tras una lesión o una cirugía. Las personas con hemofilia no sangran más rápido de lo normal, pero pueden sangrar durante un periodo más prolongado. El Día Mundial de la Hemofilia se celebra para aumentar la conciencia sobre esta condición y otros trastornos de la coagulación. La fecha fue elegida en honor al fundador de la Federación Mundial de Hemofilia, Frank Schnabel, y sirve como una oportunidad para abogar por un mejor tratamiento y atención para las personas que viven con hemofilia en todo el mundo [9].

15 de mayo – Día Mundial de la Mucopolisacaridosis (MPS):

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias causadas por la ausencia o el mal funcionamiento de ciertas enzimas necesarias para

descomponer moléculas llamadas glicosaminoglicanos [10]. Esta deficiencia provoca la acumulación de estas sustancias en las células, lo que conduce a daños progresivos en diversos órganos, incluidos el corazón, los huesos, las articulaciones y los sistemas respiratorio y nervioso central. Existen varios tipos de MPS, cada uno con características clínicas específicas, pero todos comparten la naturaleza progresiva y multisistémica. El objetivo de este día es dar a conocer las MPS, promover la investigación y el diagnóstico temprano, y mejorar el acceso a tratamientos que pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

13 de junio – Día Internacional de la Sensibilización sobre el Albinismo:

El albinismo es una condición genética rara que se caracteriza por la ausencia o la reducción significativa de la pigmentación (melanina) en la piel, el cabello y los ojos [11]. Las personas con albinismo son vulnerables a problemas de visión y a daño solar en la piel y, en muchas regiones del mundo, enfrentan discriminación y violencia. Además, la falta de melanina en los ojos causa fotofobia, nistagmo y disminución de la agudeza visual. Este día internacional fue proclamado por la Asamblea General de las Naciones Unidas para crear conciencia sobre los derechos humanos de las personas con albinismo y combatir la discriminación y el estigma que enfrentan en muchas partes del mundo [12].

21 de junio – Día Mundial de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA):

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a las neuronas motoras del cerebro y de la médula espinal [13]. A medida que estas neuronas mueren, los músculos que controlan se debilitan y atrofian, lo que conduce finalmente a la parálisis. La ELA no afecta los sentidos ni la capacidad intelectual en la mayoría de los casos. Aunque no existe cura, los tratamientos pueden ayudar a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Este día busca sensibilizar sobre esta devastadora enfermedad y apoyar la investigación para encontrar tratamientos más eficaces.

22 de julio – Día Internacional de la Concientización del Síndrome X Frágil:

El síndrome X frágil es la causa hereditaria más común de discapacidad intelectual y la causa genética más frecuente del trastorno del autismo [14]. Es un trastorno genético causado por un cambio en el gen FMR1

ubicado en el cromosoma X, que impide la producción de una proteína necesaria para el desarrollo normal del cerebro. Afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque los síntomas suelen ser más graves en los hombres, ya que solo tienen un cromosoma X. Las manifestaciones incluyen discapacidad intelectual variable, problemas de comportamiento, ansiedad y rasgos físicos característicos. El día de la concienciación busca educar al público y a los profesionales de la salud sobre el síndrome X frágil, así como promover la investigación y el apoyo a las familias afectadas.

8 de septiembre – Día Mundial de la Fibrosis Quística:

La fibrosis quística es una enfermedad genética hereditaria que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo [15]. Es causada por mutaciones en el gen CFTR, que codifica una proteína que regula el transporte de cloro y sodio a través de las membranas celulares. Esto provoca la producción de un moco espeso y pegajoso que puede obstruir los pulmones, dificultar la digestión y causar infecciones respiratorias recurrentes. Aunque la esperanza de vida y la calidad de vida de las personas con fibrosis quística han mejorado enormemente en las últimas décadas gracias a los avances en el tratamiento, la enfermedad sigue siendo crónica y progresiva. El Día Mundial de la Fibrosis Quística tiene como objetivo aumentar la conciencia sobre la enfermedad y la necesidad de continuar la investigación para encontrar una cura definitiva.

Un compromiso que debe continuar

La creación de días internacionales o mundiales dedicados a las enfermedades raras no es un gesto simbólico sin impacto, sino una herramienta poderosa que ha demostrado su capacidad para generar cambios reales. Gracias a estas fechas conmemorativas, hoy existe un mayor reconocimiento de que las enfermedades poco frecuentes

representan un reto global de salud pública. Se estima que entre el 6% y el 8% de la población mundial vive con alguna de estas condiciones [16].

Incluso organismos de alto nivel, como la ONU y la OMS, han respondido recientemente, adoptando resoluciones que instan a incluir las enfermedades raras en las estrategias nacionales de salud [17]. Esto responde a la necesidad urgente de corregir las desigualdades históricas derivadas de la falta de atención a estos pacientes. Sin embargo, la lucha por la visibilidad y la equidad apenas comienza. Los días mundiales e internacionales continúan siendo imprescindibles para mantener el tema presente en la agenda pública, recordando a gobiernos, industrias y a la sociedad que detrás de cada conmemoración hay personas que esperan soluciones.

Estas fechas también tienen un valor incalculable como espacios de apoyo para las familias. Cada efeméride se convierte en un punto de encuentro para comunidades que, aunque geográficamente dispersas, comparten realidades similares. Padres, madres y pacientes de distintos rincones del mundo se conectan, comparten vivencias y se sienten acompañados al saber que no están solos. La visibilidad fomenta la empatía, rompe estigmas y fortalece las redes de apoyo y las asociaciones de pacientes. Además, cuando la sociedad entiende mejor estas enfermedades, aumentan las probabilidades de lograr diagnósticos tempranos —evitando años de incertidumbre médica— y se estimulan las inversiones en investigación para desarrollar nuevos tratamientos. Abordar las enfermedades raras “requiere una respuesta coordinada que integre ciencia, políticas públicas y participación social”, colocándolas como una prioridad tanto en salud como en derechos humanos [18].

En resumen, los días internacionales y mundiales dedicados a las enfermedades raras —ya sea entre marzo y septiembre o en

cualquier momento del año— son mucho más que simples fechas: son recordatorios del deber colectivo de no dejar atrás a quienes conviven con condiciones poco comunes. Mantener y fortalecer estas iniciativas de concienciación es clave para que lo “raro” deje de ser invisible, para que más personas accedan a diagnósticos oportunos y para que la ciencia continúe abriendo caminos hacia una mejor calidad de vida. Apoyar y difundir estas jornadas es, en última instancia, sembrar solidaridad y conocimiento: una base esencial para construir un futuro más inclusivo, con más soluciones para todos.

Referencias

- [1] [2] [3] [4] [16] [17] [18] <https://www.paho.org/es/noticias/8-5-2025-enfermedades-raras-ops-aboga-por-abordaje-integral-equitativo-con-participacion>
- [5] <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/down-syndrome/symptoms-causes/syc-20355977>
- [6] <https://www.un.org/es/observances/down-syndrome-day>
- [7] <https://www.pompe.com/es/about-pompe-disease>
- [8] <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/hemophilia/symptoms-causes/syc-20373327>
- [9] <https://wfh.org/world-hemophilia-day/>
- [10] <https://mpslisosomales.org/las-mucopolisacari-dosis/>
- [11] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/albinism>
- [12] <https://www.un.org/es/observances/albinism-awareness-day>
- [13] <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/amyotrophic-lateral-sclerosis/symptoms-causes/syc-20354022>
- [14] <https://fragilex.org/learn/fragile-x-syndrome/>
- [15] <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/cystic-fibrosis/symptoms-causes/syc-20353700>



Calendario de fechas internacionales o mundiales de enfermedades raras que se conmemora del 1 de marzo al 30 de septiembre.

| MES | DIA | CONMEMORACIÓN |
|------------|-----|---|
| Marzo | 3 | Día Mundial de las Anomalias Congénitas |
| Marzo | 13 | Día Mundial del Síndrome Patau |
| Marzo | 18 | Día Mundial del Síndrome Edwards |
| Marzo | 21 | Día Mundial del Síndrome Down |
| Marzo | 22 | Día Internacional de Cat Eye Syndrome |
| Marzo | 31 | Día Mundial de las Lipodistrofias |
| Marzo | 31 | Día Mundial del Cáncer de Colon |
| Abril | 2 | Día Mundial de Concientización del Autismo |
| Abril | 6 | Día Internacional del Síndrome Beckwith Wiedemann |
| Abril | 6 | Día Internacional del Síndrome de Bohring-Opitz |
| Abril | 11 | Día Mundial del Parkinson |
| Abril | 15 | Día Internacional de la Enfermedad de Pompe |
| Abril | 17 | Día Mundial de la Hemofilia |
| Abril | 29 | Día Internacional de las Enfermedades no Diagnosticadas |
| Mayo | 1 | Día Internacional de la Concientización del Síndrome de Myhre |
| Mayo | 5 | Día Internacional del Síndrome Cri du Chat |
| Mayo | 6 | Día Mundial de la Osteogénesis Imperfecta |
| Mayo | 7 | Día Mundial de la Espondilitis Anquilosante |
| Mayo | 8 | Día Internacional de la Talasemia |
| Mayo | 8 | Día Internacional del Síndrome de Cornelia de Lange |
| Mayo | 15 | Día Mundial de la Mucopolisacaridosis |
| Mayo | 15 | Día Mundial de la Esclerosis Tuberosa |
| Mayo | 15 | Día Mundial del síndrome Ehlers Danlos |
| Mayo | 16 | Día Mundial de los Desórdenes Congénitos de la Glicosilación |
| Mayo | 16 | Día Mundial del Angioedema Hereditario |
| Mayo | 17 | Día Mundial de la Neurofibromatosis |
| Mayo | 18 | Día Mundial de la Porfiria |
| Mayo | 20 | Día Mundial de Concientización del Síndrome Behcet |
| Mayo | 20 | Día Mundial del Síndrome Williams |
| Mayo | 22 | Día Internacional del Síndrome de Microdelección 22q11.2 |
| Mayo | 28 | Día Internacional del Síndrome Treacher-Collins |
| Mayo | 30 | Día Internacional del Síndrome Prader-Willi |
| Junio | 2 | Día Internacional de la Miastenia |
| Junio | 10 | Día Mundial de la Amiloidosis Hereditaria |
| Junio | 11 | Día Mundial del síndrome KBG |
| Junio | 13 | Día Internacional de la Sensibilización sobre el Albinismo |
| Junio | 17 | Día Mundial de la encefalopatía epiléptica por deficiencia de CDKL5 |
| Junio | 19 | Día Internacional de la Anemia Falciforme |
| Junio | 21 | Día Mundial de la Esclerosis Lateral Amiotrófica |
| Junio | 23 | Día Mundial del Síndrome Dravet |
| Junio | 23 | Día Mundial del Raquitismo Hipofosfémico Ligado al X |
| Junio | 23 | Día Mundial de la Telangiectasia Hemorrágica (HTT) o enfermedad Rendu-Osler |
| Junio | 28 | Día Mundial de la Fenilcetonuria |
| Julio | 3 | Día Internacional del Síndrome Rubinstein-Taybi |
| Julio | 3 | Día del Síndrome FOXG1 |
| Julio | 17 | Día Internacional del síndrome Koolen de Vries |
| Julio | 22 | Día Internacional de la Concientización del Síndrome X Frágil |
| Julio | 25 | Día del Síndrome asociado a CTNFB1 |
| Agosto | 10 | Día Internacional de la Enfermedad Tay-Sachs |
| Agosto | 28 | Día Mundial del Síndrome Turner |
| Septiembre | 7 | Día Mundial de la Distrofia Muscular Duchenne y Becker |
| Septiembre | 8 | Día Mundial de la Fibrosis Quística |
| Septiembre | 9 | Día internacional del síndrome 9p |
| Septiembre | 16 | Día mundial del síndrome Usher |
| Septiembre | 18 | Día Concientización Síndrome Pitt-Hopkins |
| Septiembre | 24 | Día Mundial de la Hipercolesterolemia Familiar |
| Septiembre | 24 | Día Internacional del Síndrome Hemolítico Urémico Atípico SHU/aHUS |
| Septiembre | 25 | Día Internacional de la Ataxia |
| Septiembre | 28 | Día Mundial de las Leucodistrofias |

CRIBADO NEONATAL: UNA HERRAMIENTA DE PREVENCIÓN IMPRESCINDIBLE, AÚN PENDIENTE DE EQUIDAD Y CONSENSO

Eduardo López Santamaría

Presidente de LAL- D PO Lysosomal Acid Lipase Deficiency Patient Organization. Barcelona. España

asociacionlal@gmail.com

Cada año nacen en Europa unos 3,7 millones de bebés. Gracias al cribado neonatal, conocido popularmente como la "prueba del talón", cientos de miles de estos recién nacidos pueden beneficiarse de un diagnóstico precoz que cambia el curso del desarrollo de sus enfermedades graves. Para quienes convivimos con enfermedades raras, muchas de ellas de aparición temprana y potencialmente devastadoras si no se detectan a tiempo, el cribado neonatal es mucho más que una prueba: es una herramienta de prevención vital.

El cribado en Europa

En los años sesenta, gracias a médicos norteamericanos se descubrió que una enfermedad rara llamada fenilcetonuria (PKU) podía evitar graves daños si se detectaba a tiempo, gracias a una prueba sencilla (una gota de sangre en un papel de filtro). Algunos países europeos, como UK, Suecia, Alemania y Francia, comenzaron a analizar la sangre de los recién nacidos para tomar medidas preventivas que ayudarían a mejorar la evolución de los pacientes. Fue el inicio del cribado neonatal.

Durante los años 80 y 90, los programas se fueron ampliando para incluir otras enfermedades importantes, como el hipotiroidismo congénito o la fibrosis quística. Cada país avanzaba a su propio ritmo, pero la idea clave ya estaba clara: detectar antes para tratar mejor. A partir de estas décadas surgieron los primeros problemas, diversos países determinaron con criterios propios los paneles de enfermedades a cribar, generándose los primeros casos de falta de consenso e inequidad entre países.

Dependiendo del país (incluso región) donde naciese un bebé, podría ser cribado o no de determinadas enfermedades.

A partir de los años 2000, una nueva tecnología permitió analizar muchas enfermedades a la vez con una sola muestra. Esto hizo posible que el cribado neonatal se convirtiera en una herramienta preventiva de gran alcance, capaz de evitar discapacidades graves y, en muchos casos, salvar vidas; creciendo la brecha entre los diversos paneles a cribar en los diversos estados europeos.

Hoy en día, una parte del debate europeo se centra no solo en el futuro cribado genómico que las nuevas tecnologías permiten con los debates éticos correspondientes, si no en que tenemos países de primer nivel como UK que criban muy pocas enfermeda-

des o países como Polonia que criban más de 30. Por eso, Europa debate cómo garantizar que todos los recién nacidos tengan las mismas oportunidades, independientemente de dónde nazcan. Todo un gran reto.

El valor del cribado para el paciente y su entorno

Como padre de paciente afectado por una enfermedad minoritaria y representante de un colectivo de familias, para nosotros, el cribado neonatal **salva vidas**; permite actuar antes de que aparezcan los primeros síntomas, reduce **el impacto emocional, clínico y económico** sobre las familias y el sistema de salud, permite un mejor **pronóstico y calidad de vida** cuando se inician terapias tempranas y puede romper con años de diagnósticos erróneos o tardíos, que, como sabemos, en enfermedades raras siguen siendo demasiado frecuentes.

Pero también surgen diversas preguntas: ¿se ha de cribar todo tipo de enfermedades? ¿las tratables? ¿las accionables? ¿solo las genéticas? ¿hemos de tener en cuenta qué opinión tendrán esos niños cuando sean adultos, especialmente cuando hablamos de cribados genómicos?

Se abre un gran debate, y, por tanto, diversidad de opiniones según el ángulo con que se mire. No opinará, posiblemente igual, un clínico, un investigador, un paciente, un cuidador, un sociólogo o un filósofo.

El futuro del cribado ya sea el bioquímico, como el genómico, debería trabajarse con diversas perspectivas y puntos de vista con el objetivo de buscar un consenso y unas líneas maestras que faciliten que los estados europeos puedan legislar y aplicar políticas acordes.

Actuales proyectos europeos en marcha

Todos sabemos que el cribado neonatal bioquímico no supone un diagnóstico, sino una sospecha de enfermedad y, por tanto, una alerta para el clínico que tendrá que confirmar un diagnóstico con posterioridad. Actualmente se está trabajando en Europa en diversos proyectos entorno al cribado genómico, mucho más enfocado a la detección de posibles mutaciones genéticas relacionadas con enfermedades, por tanto, sigue sin ser un diagnóstico, pero nos da una perspectiva profunda sobre la genética y, por tanto, una rica fuente de datos e información de análisis futuro.

Los proyectos más destacables actualmente son **Screen4Care**, enfocado a 18.000 nacimientos (5 años y 14 países) con un panel para enfermedades tratables y futuras activables; **Baby Detect**, en Bélgica para 40.000 nacimientos y 126 condiciones a cribar, o uno de los últimos proyectos **Generation Study** en Inglaterra para el cribado de 100.000 bebés en la búsqueda de un panel de 250 enfermedades. Este proyecto tiene el objetivo de llegar a cribar todos los nacidos en el país en los próximos 10 años.

Por último, en España se ha presentado el proyecto **CRINGENES** con el apoyo de 9 centros hospitalarios en el país para cribar genómicamente un panel de 300 enfermedades.

No cabe duda de que los próximos años los cribados genómicos ampliarán sus paneles de enfermedades y se generarán una cantidad ingente de datos que podrán ser analizados en data centers con diversas tecnologías que apliquen IA y, por tanto, pongan luz no solo a los posibles diagnósticos sino a la evolución de los pacientes afectados por estas enfermedades.



Conclusiones

Este breve artículo plantea una reflexión desde la perspectiva de los pacientes, sin la pretensión de ofrecer una lección científica, sino de trasladar al papel la complejidad que rodea al cribado neonatal, así como las necesidades reales de quienes conviven con estas enfermedades y los retos que se abren de cara al futuro.

Hoy en día la tecnología permite cada vez más cribar y analizar más información, pero faltan políticas supranacionales que marquen las líneas de trabajo nacionales desde una perspectiva científica, clínica y ética. Que se creen las redes que involucren a los centros hospitalarios, clínicos, laboratorios y centros de seguimiento con los presupuestos económicos acordes.

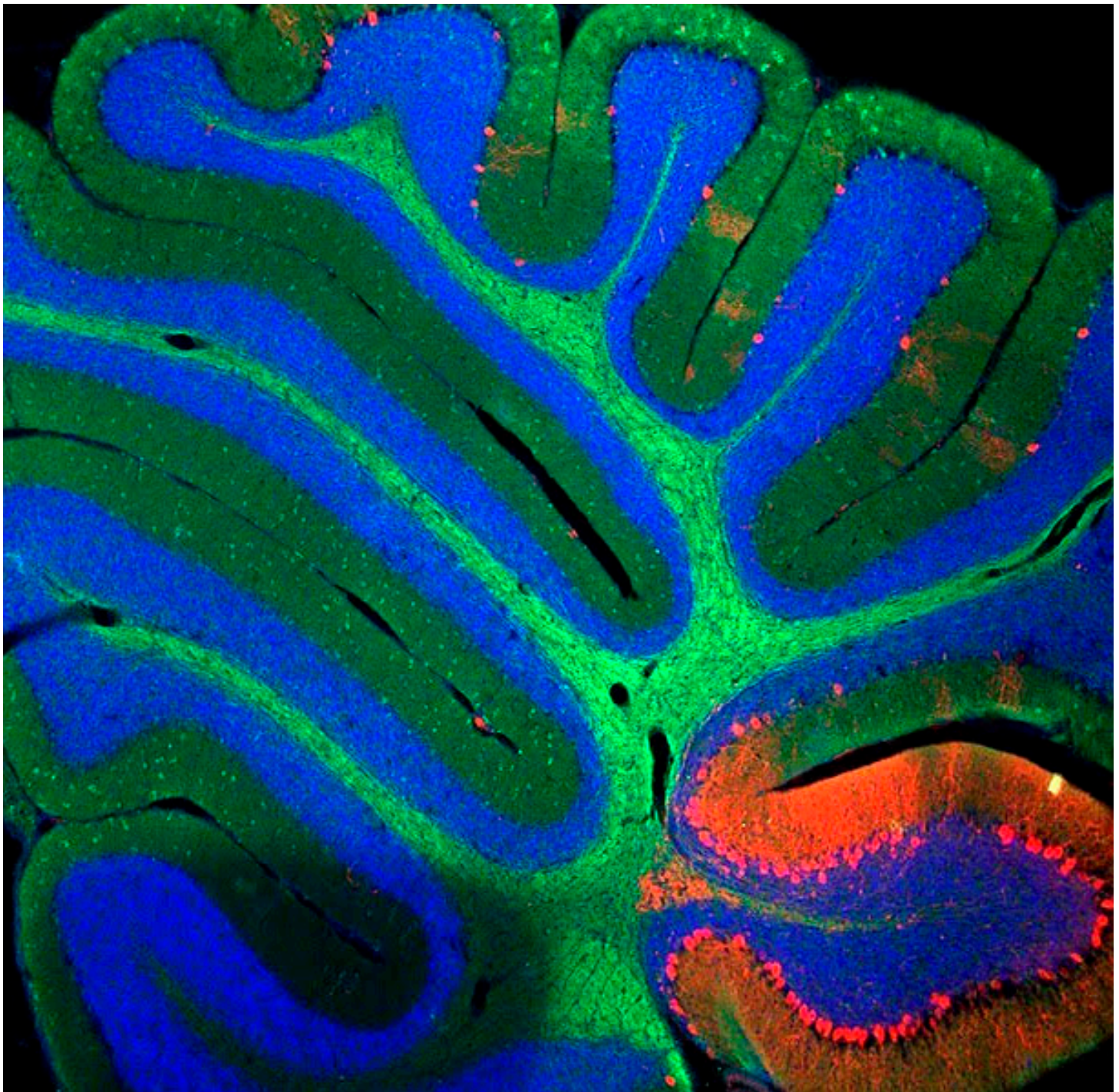
Una vez más las necesidades de las familias y las políticas están desalineadas, pero el trabajo en equipo con las comunidades clínicas y científicas darán sus frutos los próximos años.

Eduardo López (<https://www.linkedin.com/in/eduardolopezsantamaria/>)

LALD PO - Lysosomal Acid Lipase Deficiency Patient Organization -
asociacionlald@gmail.com

(7) LAL-D Patient Organization | LinkedIn

www.lald.org





IWGGD

TRIESTE

3-6 MAYO 2026

El 3er Simposio del International WorkingGroup on Gaucher Disease (IWGGD) que se celebra cada dos años tendrá lugar este año en Trieste, Italia.

Este evento científico reúne a médicos, investigadores, miembros de la industria farmacéutica y asociaciones de pacientes.

Es una reunión importante en la que se comparten los últimos avances en investigación clínica y mecanismos Biológicos referidos a la enfermedad de Gaucher y entidades relacionadas.

Desde en-LISOS os animamos a participar!

Symposium 2026 Registration - IWGGD

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