

en-lisos

Nº 8 / Octubre 2025

DE LA GENÉTICA A LOS LÍPIDOS: NUEVAS HERRAMIENTAS
DE OCTUBRE A FEBRERO: DÍAS INTERNACIONALES
DE LAS ENFERMEDADES RARAS

DISFUNCIÓN DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL
EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DIFUSIÓN DE LAS MPSs DESDE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

Nota editorial:**Paula Rozenfeld***Investigadora Principal CONICET. La Plata. Argentina.**P. 3***Revisión:** De la genética a los lípidos: nuevas herramientas para descifrar las enfermedades lisosomales**Isidro Arévalo Vargas***Investigador predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España.**P. 4***De octubre a febrero:** Días internacionales y mundiales para visibilizar las Enfermedades Raras**José Elías García Ortiz***División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente IMSS. Guadalajara. México.**P. 7***Comentarios al artículo:** Pérdida de lipasa ácida lisosomal y disfunción lisosomal en la enfermedad de Alzheimer**Sonia Roca Esteve***Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España.**P. 10***Revisión:** Perfiles de expresión de miRNAs exosomales en pacientes de Gaucher y su asociación con la gravedad de la afectación ósea**Irene Serrano Gonzalo***Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España.**P. 13***Reseña:** Perlas del segundo congreso español de medicina genómica**Juan Sebastian Rincón Redondo***Universidad Pontificia Javeriana. Facultad de Medicina. Bogotá D.C. Colombia.**P. 16***Comentarios al artículo:** Resultado con éxito del embarazo en una mujer afecta de enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol tratada con terapia de sustitución enzimática**Sonia Roca Esteve***Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España.**P. 19***Reseña:** 1er encuentro IMSS de enfermedades raras**Haydeé Rosas Vargas, Eduardo Antonio Ferat Osorio, José Elías García Ortiz***Centro de Investigación Biomédica de Occidente IMSS. Guadalajara. México.**P. 21***Revisión:** Vitamina D y enfermedades de depósito lisosomal: Papel inmonomodulador y metabólico**Esther Valero Tena***Reumatóloga e Internista. Hospital MAZ. Zaragoza. España.**P. 24***Difusión de las MPS** desde la asociación mucopolisacaridosis argentina (AMA)**Comisión Directiva 2025-2026 MPS Argentina.***P. 27***Acompañando** a personas con diagnósticos de enfermedades poco frecuentes-foco en las mucopolisacaridosis**Sonia Marisa Copa***Directora Ejecutiva FUNDACIÓN ENHUÉ. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.**P. 30***¿Eres profesional** de la salud, simpatizante, paciente... y te interesan las enfermedades lisosomales?**Jordi Cruz Villalba***Director de MPS-LISOSOMALES. Barcelona. España.**P. 32***Procedencia ilustraciones: FREEPIK**

En este número 8 de en-LISOS presentamos artículos que describen enfoques de estrategias llevadas a cabo por asociaciones sin fines de lucro, que tienen como objetivo primordial favorecer el diagnóstico preciso y temprano de pacientes con un grupo particular de enfermedades poco frecuentes (EPOF) y lisosomales que son las mucopolisacaridosis (MPS).

Como muchas de las EPOF, las MPS tienen su día de visibilización y concientización en el calendario anual: El 15 de mayo se conmemora el día mundial de las MPS. Este día se dedica a crear conciencia sobre estas enfermedades genéticas raras que afectan el metabolismo y pueden causar daños en múltiples sistemas del cuerpo. El objetivo es informar y apoyar a las personas y familias afectadas por las MPS, así como promover la investigación y el acceso a tratamientos.

Las MPS afectan principalmente a niños, aunque pueden detectarse en cualquier momento de la vida. La naturaleza insidiosa de las manifestaciones clínicas hace que la sospecha clínica tenga un retraso que puede ir desde varios meses hasta años. Con el fin de disminuir ese retraso diagnóstico, son necesarias estrategias para mejorar el reconocimiento de pacientes con MPS. El escrito que nos presenta la fundación EN-HUE evidencia la necesidad de campañas para profesionales de la medicina, y el positivo rédito diagnóstico que han logrado.

Por otro lado, en el artículo de la asociación de pacientes con MPS, AMA, se puede observar la estrategia eficiente, global e interdisciplinaria que realiza para llevar adelante este propósito, y se manifiesta también la necesidad de recurrir a obtener recursos de diferentes fuentes para hacer frente a las necesidades que aún no están cubiertas por la salud pública. El acceso a la investigación continua es un imperativo en el abordaje de las MPS, poniéndose de manifiesto con la detección en los últimos años de nuevos tipos de MPS. La última clasificación de las MPS muestra 9 tipos de MPS, asociados a variantes patogénicas en 14 genes (ver TABLA pag 27). Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva llevadas a cabo por profesionales entrenados en la materia y puestas al servicio de los pacientes con EPOF, permiten un acceso al diagnóstico certero para todos.

Otro día importante a mencionar es el día de las EPOF, que se conmemora el último día de febrero. En el 2025, en Argentina, la asociación ALAPA (Alianza de Pacientes Argentina) entregó subsidios a investigadores del país. Entre ellos, resultó premiado el proyecto de la AMA, para poder ofrecer estudio genético a pacientes MPS. Ese mismo día se realizó un encuentro en México DF, que es relatado en pag 21 por la Dra Haydeé Rosas Vargas.

Los programas de tamizaje neonatal ofrecen otra estrategia de detección temprana de pacientes. La importancia de la vitamina D en el manejo de las enfermedades lisosomales queda de manifiesto en el artículo de revisión de la Dra Esther Valero.

Siguiendo con las nuevas tecnologías genómicas, estas permiten el estudio de los genes y su expresión, y así nos dan un enfoque para explorar la fisiopatología de las enfermedades lisosomales. En este número incluimos el interesante y novedoso artículo sobre los perfiles de expresión de miRNAs exosomales en pacientes de Gaucher y de qué manera este estudio puede ayudar a analizar la asociación con la clínica ósea de los pacientes. Así como en la interesante revisión "De la genética a los lípidos: nuevas herramientas para descifrar las enfermedades lisosomales", y en los comentarios al artículo: La pérdida de lipasa ácida lisosomal contribuye a la patología de la enfermedad de Alzheimer y al deterioro cognitivo.

Desde en-LISOS, los invitamos a realizar una inmersión en la lectura sobre las últimas novedades en la ciencia de las enfermedades lisosomales, campañas de concientización y nuevas tecnologías, que con una interacción interdisciplinaria nos permite avanzar hacia un futuro mejor para los pacientes.



DE LA GENÉTICA A LOS LÍPIDOS: NUEVAS HERRAMIENTAS PARA DESCIFRAR LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Isidro Arévalo Vargas

Programa de Doctorado en Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad Zaragoza
Fundación Española para el estudio y la Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales (FEETEG)
Zaragoza. España
Corporación Unificada Nacional de Educación Superior CUN. Bogotá. Colombia

isidroav@feeteg.org

Resumen

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son un conjunto heterogéneo de patologías hereditarias raras caracterizadas por defectos en enzimas, transportadores o proteínas asociadas a la función lisosomal. Estos defectos ocasionan la acumulación progresiva de sustratos no degradados, lo que afecta la homeostasis celular y da lugar a manifestaciones multisistémicas. Desde su descripción inicial en la enfermedad de Pompe en 1963, el conocimiento sobre estas enfermedades ha evolucionado hacia una caracterización molecular de más de 70 entidades distintas. El diagnóstico clásico, basado en ensayos enzimáticos y biomarcadores, ha sido fundamental, pero presenta limitaciones frente a la variabilidad fenotípica, la dificultad para detectar portadores y la interferencia de pseudogenes. La irrupción de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido un análisis paralelo de múltiples genes y la identificación de variantes raras, incluidas aquellas de significado incierto (VUS). El uso de predictores *"in silico"* ha reforzado la interpretación de dichas variantes, mientras que la lipidómica aplicada a gotas de sangre seca ha consolidado el valor de biomarcadores lipídicos específicos en diagnóstico y seguimiento. La integración de estas aproximaciones genómica y bioquímica marca un cambio de paradigma, orientado hacia un modelo de medicina personalizada para pacientes con enfermedades raras.

Palabras clave: Enfermedades lisosomales, secuenciación de nueva generación, predictores *in silico*, biomarcadores lipídicos, medicina de precisión

Abstract

Lysosomal storage disorders (LSDs) are a heterogeneous group of rare inherited diseases caused by defects in enzymes, transporters, or associated proteins. These defects lead to the progressive accumulation of undegraded substrates, altering cellular homeostasis and producing multisystemic manifestations. Since their first description in Pompe disease in 1963, knowledge has evolved toward a molecular characterization of over 70 distinct entities. Traditional diagnosis, based on enzymatic assays and biomarkers, has been fundamental but shows limitations against phenotypic variability, the difficulty of detecting carriers, and pseudogene interference. The advent of next-generation sequencing (NGS) has enabled parallel analysis of multiple genes and identification of rare variants, including those of uncertain significance (VUS). The use of *in silico* predictors has strengthened variant interpretation, while lipidomics applied to dried blood spots has consolidated the role of lipid biomarkers in diagnosis and monitoring. The integration of genomic and biochemical approaches marks a paradigm shift, paving the way toward a personalized medicine model for patients with rare diseases.

neration sequencing (NGS) has enabled parallel analysis of multiple genes and identification of rare variants, including those of uncertain significance (VUS). The use of *in silico* predictors has strengthened variant interpretation, while lipidomics applied to dried blood spots has consolidated the role of lipid biomarkers in diagnosis and monitoring. The integration of genomic and biochemical approaches marks a paradigm shift, paving the way toward a personalized medicine model for patients with rare diseases.

Key words: Lysosomal storage disorders, next-generation sequencing, *in silico* predictors, lipid biomarkers, precision medicine

Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos hereditarios caracterizados por la acumulación de sustratos no degradados en los lisosomas, como resultado de la deficiencia o malfuncionamiento de enzimas hidrolíticas, transportadores o proteínas accesorias. Esta disfunción altera la homeostasis celular y conduce a manifestaciones multisistémicas, que incluyen neurodegeneración, hepatoesplenomegalia, alteraciones esqueléticas y fallo orgánico progresivo (1).

La primera descripción clínica de este tipo de enfermedades se remonta a 1963, cuando Hers documentó la deficiencia de alfa-glucosidasa en la enfermedad de Pompe, sentando las bases del concepto de almacenamiento lisosomal (2). Desde entonces, el campo ha evolucionado hacia una caracterización molecular precisa, y actualmente se reconocen más de 70 entidades distintas, clasificadas según el tipo de sustrato acumulado o la enzima deficitaria (3,4).

El abordaje diagnóstico clásico, basado en la combinación de sospecha clínica, determinación de actividad enzimática y biomarcadores, ha sido esencial durante décadas, pero presenta limitaciones importantes. Entre ellas destacan la dificultad para identificar portadores, la variabilidad fenotípica entre individuos con la misma mutación y la interferencia de pseudogenes, especialmente en genes como *GBA1* o *IDUA* (3,4). Estas dificultades han derivado con frecuencia en retrasos diagnósticos que comprometen la posibilidad de iniciar terapias de manera temprana.

En la última década, los avances en secuenciación de nueva generación (NGS), el desarrollo de predictores *"in silico"* y la lipidómica aplicada a gotas de sangre seca (GSS) mediante espectrometría de masas (LC-MS/MS) han marcado un cambio de paradigma. Estas aproximaciones permiten una evaluación más amplia y precisa, apoyan la interpretación de variantes raras o inciertas y facilitan el desarrollo de la medicina personalizada en las EDL (5–7).

Función lisosomal y fisiopatología de las EDL

El lisosoma es un orgánulo dinámico y multifuncional. Tradicionalmente se le ha considerado el centro de degradación de macromoléculas, tales como proteínas, lípidos, glucoproteínas, carbohidratos complejos y ácidos nucleicos, gracias a la acción de más de 60 enzimas hidrolíticas activas en un entorno ácido (1,3). No obstante, investigaciones más recientes han demostrado que su papel va más allá de la degradación y participa en la señalización celular, en la inmunorregulación y en la homeostasis del calcio intracelular (1,3).

Las EDL se originan por variantes genéticas que afectan la síntesis, el procesamiento, el transporte o la función de las enzimas lisosomales. Estos defectos dan lugar a un déficit parcial o completo de actividad enzimática, con la consecuente acumulación progresiva de sustratos dentro del lisosoma (3,4). Dependiendo del metabolismo implicado, las EDL se clasifican en esfingolipidosis, como la enfermedad de Gaucher (EG) y Fabry (EF), mucopolisacaridosis como MPS I y II, y trastornos del metabolismo del colesterol como Niemann-Pick tipo C (NPC) (3,4).

El acúmulo primario de sustratos no solo interfiere con la función lisosomal, sino que desencadena una cascada de eventos secundarios: estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, bloqueo de la autofagia y activación persistente de la inflamación (5,6). Estos mecanismos explican la progresión multisistémica de las EDL y la amplia variabilidad clínica observada en los pacientes.

Heterogeneidad clínica y genética

Las EDL muestran una amplia variabilidad clínica, incluso entre pacientes que comparten la misma mutación genética. Esta heterogeneidad se refleja tanto en la edad de

inicio como en la gravedad y en los órganos afectados (1,3). Algunos pacientes debutan en la infancia con formas rápidamente progresivas y compromiso neurológico severo, mientras que otros presentan síntomas leves y predominantemente viscerales en la edad adulta (1).

Ejemplos concretos ilustran esta diversidad:

- En la EG, el acúmulo de glucosilceramida induce la activación de macrófagos ("células de Gaucher"), con liberación de citocinas inflamatorias y progresiva afectación hematológica, hepatoesplenomegalia y complicaciones óseas (8).
- En la enfermedad de NPC, el defecto en el transporte de colesterol conduce a la acumulación lisosomal de lípidos y a neurodegeneración progresiva (9).
- En la EF, la acumulación de globotriaosilceramida se traduce en compromiso renal,

hipertrofia cardíaca, ictus y dolor neuropático (10).

- En la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD), la acumulación de esfingomielina y derivados oxidativos se asocia a compromiso hepático, pulmonar y a riesgo cardiovascular (11).

La variabilidad clínica no solo depende del tipo de mutación, sino también de polimorfismos moduladores y genes modificadores que influyen en la expresión fenotípica (4).

Herramientas diagnósticas clásicas y moleculares

Durante décadas, el diagnóstico de las EDL se ha basado en sospecha clínica, determinación de actividad enzimática y biomarcadores (3). Estos métodos han sido útiles para confirmar deficiencia enzimática y cuantificar metabolitos acumulados, aunque presentan limitaciones diagnósticas y pronósticas (3,4).

La NGS ha revolucionado este campo al permitir el análisis simultáneo de múltiples genes relacionados con EDL (5,6). Paneles dirigidos y exomas clínicos han incrementado la sensibilidad diagnóstica, reduciendo tiempos de confirmación (5,6). A pesar de ello, persisten desafíos como la interferencia de pseudogenes (*GBA1*, *IDUA*) y la aparición frecuente de variantes de significado incierto (VUS).

En este contexto, los predictores "in silico" se han convertido en aliados indispensables para estimar el posible impacto funcional de variantes (7). Aunque ninguno es perfecto, la combinación de varias herramientas incrementa la fiabilidad diagnóstica, lo cual es crucial en enfermedades raras con variantes privadas (Fig.1).

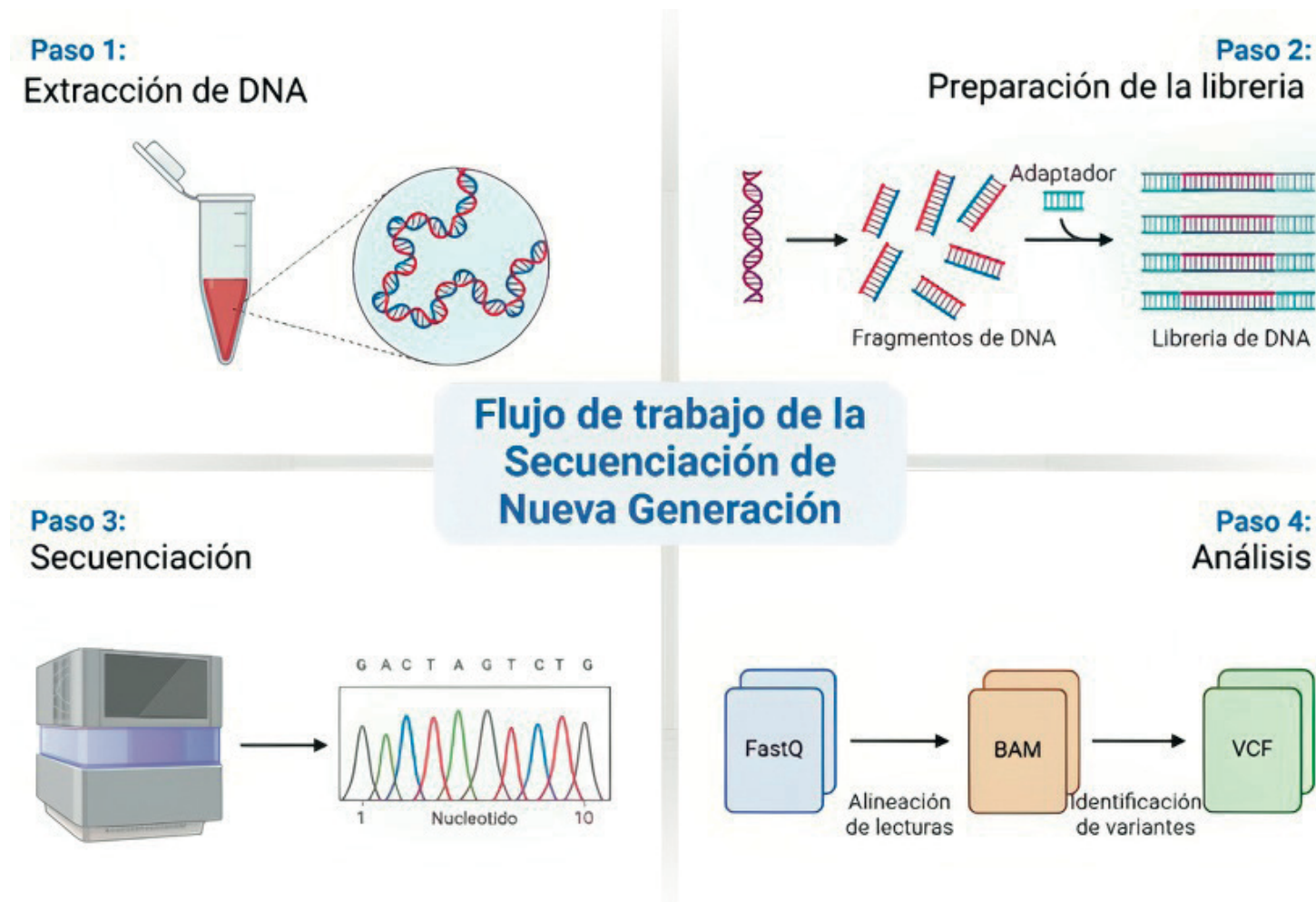


Figura 1. Flujo de trabajo de la secuenciación de nueva generación (NGS).

El esquema ilustra las fases principales: extracción y fragmentación de ADN, preparación de bibliotecas, secuenciación y análisis bioinformático (FASTQ → BAM → VCF). Cada etapa es crítica para asegurar calidad y correcta interpretación diagnóstica. Imagen creada con Biorender.

Biomarcadores lipídicos y espectrometría de masas

La lipidómica aplicada a DBS mediante LC-MS/MS ha consolidado biomarcadores secundarios que son más sensibles y específicos que los clásicos (8–10).

Ejemplos destacados incluyen:

- Glucosil esfingosina (Liso-Gb1) en Gaucher,

marcador sensible que correlaciona con carga de enfermedad y respuesta a tratamiento (10).

- Liso-Gb3 en Fabry, útil para diferenciar formas clínicas y asociarse a daño orgánico (11).
- Liso-esfingomielina en ASMD, que contribuye al diagnóstico y monitorización terapéutica (12).

- Alteraciones en GlcChol en NPC, reflejo de disfunción en el metabolismo del colesterol (13).

El análisis en GSS es mínimamente invasivo, económico y viable para cribado neonatal. No obstante, aún se requiere estandarización internacional para definir valores de referencia universales (Fig.2) (12).

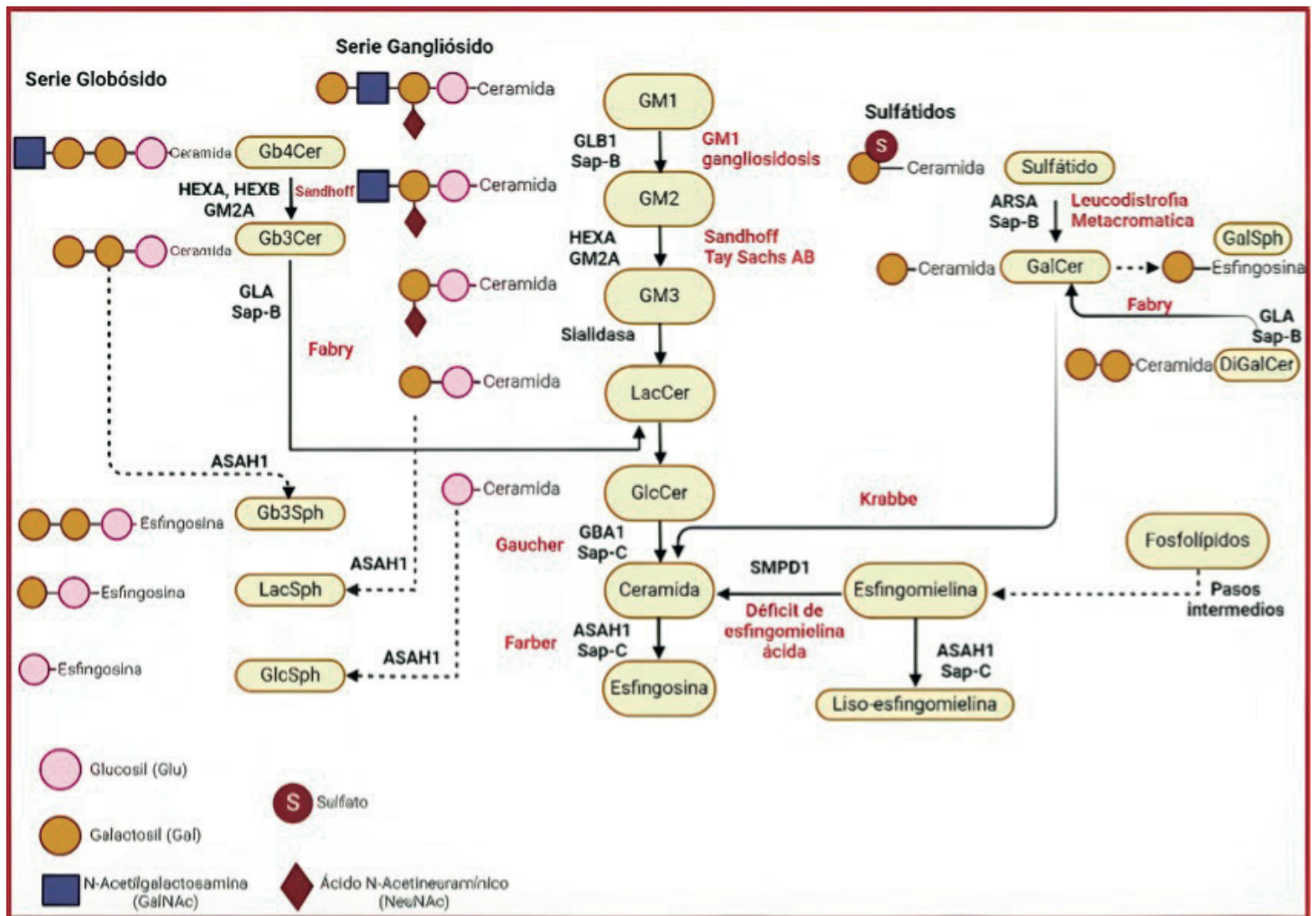


Figura 2. Ruta de esfingolípidos y biomarcadores asociados a EDL.

Se representan metabolitos clave cuya acumulación o alteración caracteriza distintas enfermedades: GlcSph en Gaucher, Lyso-Gb3 en Fabry y Lyso-SM en ASMD. Esta figura resume cómo la lipidómica conecta alteraciones moleculares con perfiles bioquímicos específicos. Imagen creada con Biorender.

Integración genómica-lipídica y perspectivas futuras

El valor real surge de la integración de la genómica y la lipidómica. Un paciente con una variante incierta en *GBA1* pero con niveles elevados de glucosilesfingosina tiene un diagnóstico más sólido que con datos aislados (10,11).

Las perspectivas incluyen:

1. Terapias emergentes: Terapia de reemplazo enzimático mejorada, Terapia de reducción de sustrato, chaperonas farmacológicas, trasplante hematopoyético y terapia génica (12,14).
2. Cribado neonatal ampliado: programas piloto ya han demostrado la viabilidad de integrar NGS y biomarcadores (7).
3. Inteligencia artificial y big data: estas tecnologías prometen acelerar la interpretación de variantes y optimizar la medicina de precisión (15).
4. Estandarización y equidad: retos clave para garantizar acceso a diagnósticos y tratamientos en todo el mundo (12,14).

Conclusiones

Las enfermedades lisosomales son patologías raras, complejas y heterogéneas que exigen enfoques diagnósticos multidimen-

sionales. La integración de NGS, predictores "in silico" y biomarcadores lipídicos no solo mejora la precisión diagnóstica, sino que también indica el camino hacia la medicina personalizada.

A pesar de los retos pendientes, la tendencia entre la genética y la lipidómica representa un cambio de paradigma que permitirá mejorar el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento de los pacientes con EDL.

Referencias

1. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage disease. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2:1–71.
2. Hers HG. α -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963;86:11–6.
3. Aerts JMF, Kallemijn WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, van Breemen MJ, Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: Proteins, lipids, and inhibitors. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(4):605–19.
4. Filocamo M, Morrone A. Lysosomal storage disorders: Molecular basis and laboratory testing. *Hum Genomics*. 2011;5(3):156–69.
5. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal Disorders: From Storage to Cellular Damage. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(4):684–96.
6. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol*. 2012;199(5):723–34.
7. Málaga DR, Brusius-Facchin AC, Siebert M, Saraiva-Pereira ML, Horovitz DD, Vargas CR, et al. Sensitivity, advantages, limitations, and clinical utility

of targeted next-generation sequencing panels for the diagnosis of selected lysosomal storage disorders. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1):197–206.

8. Satam H, Joshi K, Priya S, Sharma D, Shukla A. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology (Basel)*. 2023;12(5):776.
9. Niroula A, Vihinen M. Variation Interpretation Predictors: Principles, Types, Performance, and Choice. *Hum Mutat*. 2016;37(6):579–97.
10. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of glucosylsphingosine (Lyso-GL1) as a biomarker in Gaucher disease: A systematic literature review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):7159.
11. Nowak A, Mechtler T, Kasper DC, Desnick RJ. Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and later-onset Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2017;121(4):320–4.
12. Polo G, Burlina A, Ranieri E, Colucci F, Rubert L, Duro G, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: A comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–74.
13. Dardis A, Zampieri S, Gellera C, Lauria G, Di Rocco M, Tappino B, et al. Molecular Genetics of Niemann-Pick Type C Disease in Italy: An Update on 105 Patients and Description of 18 NPC1 Novel Variants. *J Clin Med*. 2020;9(6):1742.
14. Platt FM. Emptying the stores: Lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(2):133–50.
15. Hanna MG, Liu Y, Singhal N, Segal JP, Brown JM, Lo WM, et al. Future of Artificial Intelligence—Machine Learning Trends in Pathology and Medicine. *Mod Pathol*. 2025;38(1):100705.

DE OCTUBRE A FEBRERO: DÍAS INTERNACIONALES Y MUNDIALES PARA VISIBILIZAR LAS ENFERMEDADES RARAS

José Elías 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, dependiendo del país donde se documente [1]. Aunque cada una es poco común por separado, en conjunto se han identificado más de 7.000, impactando a más de 300 millones de personas en todo el mundo [1]. Aproximadamente el 70% de estos padecimientos comienzan en la infancia[2], y muchas de estas condiciones son crónicas, progresivas y pueden llegar a ser graves, provocando discapacidades severas o incluso la muerte prematura en algunos casos[3]. Ante este panorama, visibilizarlas se vuelve fundamental: la mayoría no tiene 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. Algunas de estas iniciativas incluso se extienden más allá de un solo día. Por ejemplo, octubre está dedicado a la concienciación del síndrome Rett, un trastorno neurológico raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 niñas, provocando una regresión severa en su desarrollo después de unos meses de evolución aparentemente normal [5].

A continuación, se presenta una selección representativa de los días internacionales conmemorados entre el 1 de octubre y el 28 de febrero (una lista más extensa se puede leer en el Cuadro 1), cada uno enfocado en visibilizar una enfermedad rara específica, con una breve descripción de su naturaleza e importancia.

Principales días de concientización (octubre-febrero)

• 1 de octubre – Día Internacional de la Enfermedad de Gaucher:

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético metabólico muy raro, causado por la falta de una enzima específica que impide la descomposición de ciertos lípidos. Esto provoca que dichas sustancias se acumulen en órganos como el hígado, el bazo y la médula ósea, generando síntomas como

debilidad, dolor óseo y problemas de sangrado[6]. Aunque no tiene cura definitiva, existen tratamientos que ayudan a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes[7]. Este día internacional tiene como objetivo aumentar la conciencia sobre esta patología poco frecuente, promover su detección temprana y facilitar el acceso a tratamientos especializados.

• 25 de octubre – Día Mundial de la Acondroplasia:

La acondroplasia es una enfermedad genética poco común que afecta el desarrollo del esqueleto, y es la causa más habitual de talla baja desproporcionada. Se produce por una variante patogénica que impide el crecimiento normal de huesos y cartílagos, lo que provoca extremidades cortas en comparación con el tronco y una estatura total baja[8]. Aunque pueden surgir complicaciones ortopédicas y respiratorias, muchas personas con acondroplasia llevan una vida plena gracias al seguimiento médico y terapias de apoyo. Esta fecha busca visibilizar a las personas de baja estatura, combatir la discriminación y fomentar la investigación de tratamientos que mejoren su bienestar.

• 13 de noviembre – Día Mundial de la Enfermedad de Huntington:

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo hereditario raro que causa una degeneración progresiva de las células nerviosas en el cerebro. Suele manifestarse en la adultez media, con una combinación de alteraciones del movimiento, del comportamiento y cognitivas que empeoran con el tiempo[9]. Es una enfermedad devastadora para pacientes y familias, pues provoca síntomas como movimientos involuntarios (coreas), cambios de personalidad, demencia progresiva y pérdida de independencia. Aunque no existe cura, el tratamiento se enfoca en aliviar los síntomas, por lo que este día de concienciación es clave para impulsar la investigación de terapias eficaces[10] y brindar apoyo a los cuidadores que enfrentan este desafío a largo plazo.

• 3 de diciembre – Día del Síndrome Marfan:

El síndrome Marfan es un trastorno genético del tejido conectivo, de herencia autosómica dominante y de baja prevalencia. Afecta múltiples sistemas del cuerpo, pudiendo provocar anomalías esqueléticas (personas altas con extremidades y dedos muy largos), oculares (como dislocación del cristalino) y, más gravemente, problemas en el sistema cardiovascular[11]. Quienes lo padecen tienen un alto riesgo de complicaciones en la aorta y válvulas cardíacas, que pueden ser

mortales si no se detectan y tratan a tiempo. Esta fecha busca generar conciencia sobre la importancia del diagnóstico precoz —a menudo detectado por hallazgos cardíacos u oftalmológicos— e impulsar el acceso a controles médicos periódicos que ayuden a prevenir complicaciones severas.

• 24 de enero – Día del Síndrome Moebius:

El síndrome Moebius es una enfermedad neurológica congénita extremadamente poco frecuente, caracterizada principalmente por parálisis facial desde el nacimiento. Esto impide que las personas que lo padecen puedan sonreír o mostrar expresiones faciales, y también les dificulta mover los ojos de lado a lado debido al compromiso de ciertos nervios craneales[12]. Además, pueden presentarse malformaciones ortopédicas en las extremidades. Aunque no progresa con el tiempo, este síndrome tiene un gran impacto en la vida diaria, la comunicación y la autoestima de quienes lo viven. El día internacional del síndrome Moebius busca visibilizar este trastorno —que incluso en entornos médicos suele ser poco conocido—, promover un diagnóstico oportuno y fomentar la empatía y el apoyo hacia quienes enfrentan la vida con una expresión facial limitada.

• 15 de febrero – Día Internacional del Síndrome Angelman:

El síndrome Angelman es un complejo trastorno neurogenético poco común, generalmente causado por una alteración genética en el cromosoma 15 de origen materno. Se manifiesta con una discapacidad intelectual severa, dificultades en el equilibrio y la coordinación, escaso o nulo lenguaje verbal, convulsiones frecuentes y una conducta muy característica: risa fácil y una expresión de felicidad aparente, que contrasta con la gravedad de sus síntomas[13]. Las personas con este síndrome requieren apoyo constante a lo largo de sus vidas y suelen depender del cuidado de familiares y profesionales. Este día internacional busca visibilizar las altas necesidades de atención que implica esta condición, impulsar su inclusión educativa y social, y apoyar la investigación genética que trabaja en el desarrollo de tratamientos o incluso una posible cura.

• 28 de febrero – Día Mundial de las Enfermedades Raras:

El 28 de febrero se celebra el evento que reúne a toda la comunidad afectada por enfermedades poco frecuentes. Establecido en 2008 por la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) y luego adoptado a nivel mundial, este día tiene

como objetivo hacer visibles estas condiciones, promover su diagnóstico temprano y fomentar la investigación para encontrar tratamientos más eficaces[14]. También se aprovecha para generar impacto en políticas públicas que garanticen el acceso a diagnósticos y medicamentos huérfanos (aquellos destinados a enfermedades raras). Cada año, esta jornada reúne a pacientes, familias, médicos e investigadores en campañas bajo un lema común —como “Comparte tus colores”, lema de 2022—, y en actividades como iluminaciones de edificios emblemáticos, congresos, carreras solidarias y espacios para compartir testimonios en los medios. Es una fecha que recuerda que, aunque cada enfermedad rara afecte a pocas personas, todas juntas representan una comunidad significativa que merece ser reconocida y apoyada con los recursos necesarios.

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[15].

Incluso organismos de alto nivel como la ONU y la OMS han respondido recientemente, emitiendo resoluciones que instan a incluir las enfermedades raras en las estrategias nacionales de salud[16]. Esto responde a la necesidad urgente de corregir las desigualdades históricas derivadas de la falta de atención hacia 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 esperando 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 redes de apoyo y 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[17].

En resumen, los días internacionales y mundiales dedicados a las enfermedades raras —ya sea entre octubre y febrero, 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.



Cuadro 1. Calendario de fechas internacionales o mundiales de enfermedades raras que se conmemora del 1 de octubre al 28 de febrero.

MES	DÍA	CONMEMORACIÓN
Octubre	1	Mes de Concientización del Síndrome Rett (OcuBrett)
Octubre	1	Día Internacional de enfermedad de Gaucher
Octubre	13	Día Mundial de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN/PNH)
Octubre	19	Día Mundial del Cáncer de Mama
Octubre	23	Día Internacional del síndrome Kabuki
Octubre	25	Día Mundial de la Acondroplasia
Octubre	26	Día Mundial de las Amiloidosis
Noviembre	13	Día Mundial de la Enfermedad de Huntington
Noviembre	15	Día Internacional de la Distrofia
Noviembre	17	Día Internacional del síndrome Smith Magenis
Diciembre	3	Día del Síndrome Marfan
Enero	24	Día del Síndrome Alagille
Enero	24	Día Mundial del Síndrome Moebius
Enero	31	Día Mundial de la Cebra
Febrero	4	Día Mundial de la lucha contra el Cáncer
Febrero	4	Día Mundial del Síndrome Ollier
Febrero	8	Día Mundial del Genetista
Febrero	10	Día Internacional de la Epilepsia (segundo lunes de febrero)
Febrero	14	Día Mundial de las Cardiopatías Congénitas
Febrero	14	Día Internacional de la enfermedad de Thomsen
Febrero	15	Día Internacional de la lucha contra el Cáncer Infantil
Febrero	15	Día Internacional del Síndrome Angelman
Febrero	18	Día Mundial del Síndrome Asperger
Febrero	23	Día Internacional del Síndrome Noonan
Febrero	28	Día Mundial de las Enfermedades Raras (Rare Disease Day)

Referencias:

- [1] [2] [3] [4] [16] [17] <https://www.paho.org/es/noticias/8-5-2025-enfermedades-raras-ops-aboga-por-abordaje-integral-equitativo-con-participacion>
- [5] <https://www.enfermedades-raras.org/movimiento-asociativo/actualidad-asociativa/estas-son-las-iniciativas-de-la-asociacion-princesa-rett-para-octubre-mes-de-la-concientizacion-del-sindrome-de-rett>
- [6] [7] <https://mpps.gob.ve/dia-mundial-de-la-enfermedad-de-gaucher-luchando-por-una-vida-mejor/>
- [8] <https://escueladesalud.comunidad.madrid/landing-page/1060.html>
- [9] [10] <https://ehdn.org/es/about-hd/>
- [11] <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/salud-infantil/trastornos-del-tejido-conjuntivo-en-ni%C3%B1os/s%C3%ADndrome-de-marfan>
- [12] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121737217300547>
- [13] <https://www.abramsnation.com/es/que-es-el-s%C3%ADndrome-de-angelman/>
- [14] [15] <https://revistafactorrh.com/bienestar-24-horas/item/12960-enfermedades-raras-lanzan-llamado-a-la-concientizacion-y-la-investigacion>

PÉRDIDA DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL Y DISFUNCIÓN LISOSOMAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Sonia Roca Esteve

Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España

soniare@feeteg.org

Resumen

La enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) es una enfermedad neurodegenerativa muy común en la población adulta y se caracteriza por síntomas de demencia a causa de una acumulación de beta-amiloide (A β), alteraciones en la proteína Tau, deterioro cognitivo y disfunción celular. Existen factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la patología por presentar un efecto negativo hacia el sistema lisosomal, como por ejemplo el consumo excesivo de alcohol y la obesidad. Estudios recientes remarcan que la lipasa ácida lisosomal (LAL) tiene un gran peso en la regulación del metabolismo lipídico neuronal. La pérdida progresiva de esta enzima, observada con el envejecimiento y potenciada con LOAD, se asocia con acumulación intracelular de lípidos y A β , así como con activación de procesos inflamatorios y deterioro de la autofagia neuronal. Además, se ha identificado una disminución en la actividad del gen *LIPA*, responsable de codificar LAL. La restauración de sus niveles mediante terapia génica revierte parcialmente los efectos negativos de la patología, incluso en condiciones bajo el consumo excesivo de alcohol u obesidad. Esto posiciona a LAL como una potencial diana terapéutica para ralentizar la progresión del Alzheimer y resalta la importancia de abordar los factores de riesgo como estrategia preventiva.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Lipasa ácida lisosomal, Obesidad, Alcohol, Envejecimiento.

Abstract

Late-onset Alzheimer's disease (LOAD) is a very common neurodegenerative disease in the adult population and is characterized by dementia-like symptoms due to the accumulation of amyloid beta (A β), alterations in the tau protein, cognitive impairment, and cellular dysfunction. Risk factors such as excessive alcohol consumption and obesity contribute to the development of the disease by negatively affecting the lysosomal system. Recent studies highlight that lysosomal acid lipase (LAL) plays a major role in the regulation of neuronal lipid metabolism. The progressive loss of this enzyme, observed with aging and enhanced by LOAD, is associated with intracellular accumulation of lipids and A β , as well as with the activation of inflammatory processes and impaired neuronal autophagy. Furthermore, a decrease in the activity of the *LIPA* gene, responsible for encoding LAL, has been identified. Restoring its levels through gene therapy partially reverses the negative effects of the disease, even in conditions of excessive alcohol consumption or obesity. This positions LAL

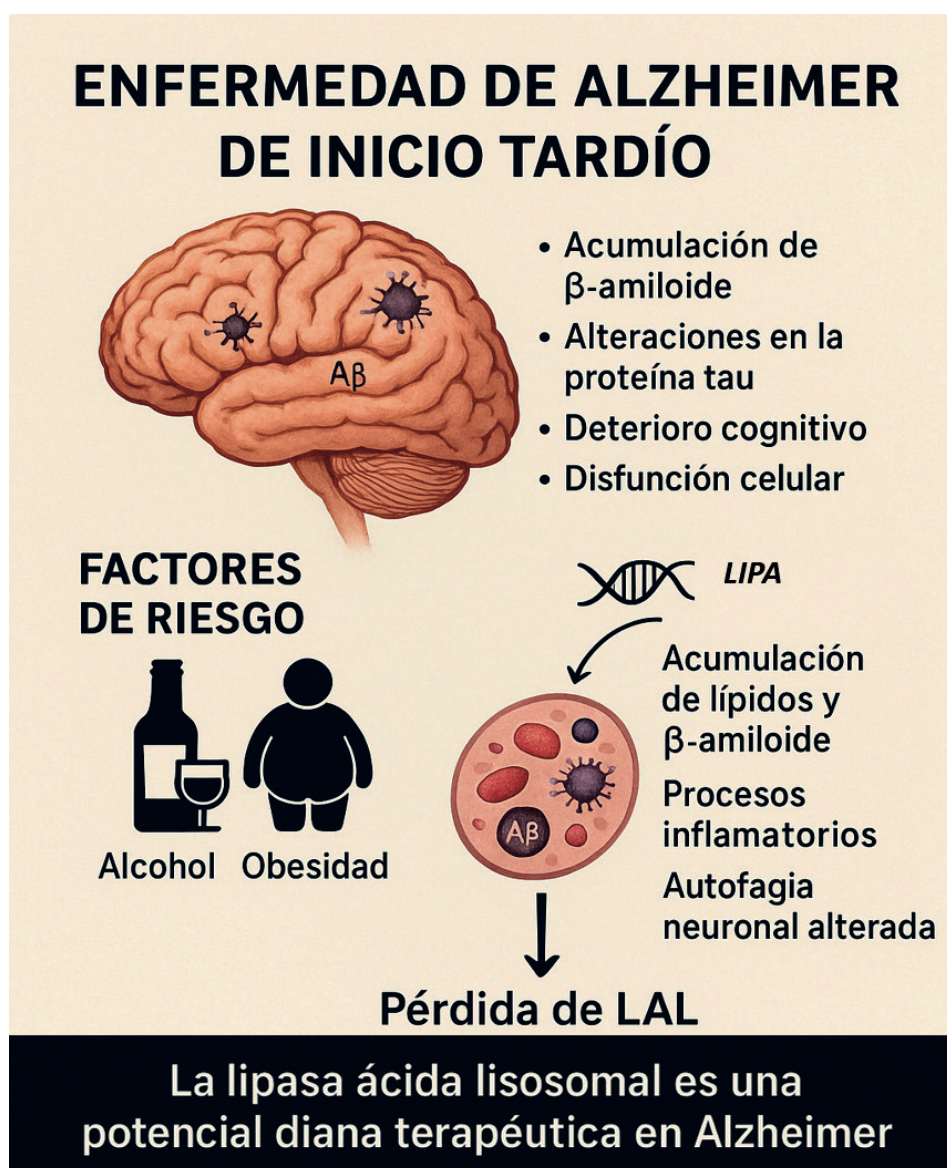
as a potential therapeutic target to slow the progression of Alzheimer's and highlights the importance of addressing risk factors as a preventive strategy.

Key words: Alzheimer's disease, Lysosomal acid lipase, Obesity, Alcohol, Aging.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva reconocida por la OMS como una prioridad de salud pública a nivel mundial, sobre todo

la forma de inicio tardío (LOAD), que supone la forma más frecuente de demencia en la población adulta. Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de la enfermedad desde que fue identificada en 1907, todavía no existen tratamientos efectivos [1]. La causa exacta de la enfermedad es desconocida, pero existen factores de riesgo como el consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, obesidad, diabetes e hipertensión que juegan un papel clave [2]. La enfermedad se caracteriza por presentar una acumulación de beta amiloide (A β) intraneuronal, forma-



ción de placas de A β extracelular, alteraciones en la proteína tau con el envejecimiento y deterioro cognitivo.

Entre los procesos celulares afectados, destacan la disfunción endosomal y autofagia, cambios en el metabolismo lipídico y la presencia de neuroinflamación. Por lo tanto, resulta fundamental tener en cuenta la pérdida de la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL) como posible factor clave en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, especialmente cuando se relaciona con ciertos factores de riesgo modificables como el estilo de vida poco saludable, la dieta inadecuada o el excesivo consumo de alcohol [3-4]. La pérdida de la función de LAL no solo contribuye a la acumulación de lípidos en las neuronas, sino que también puede influir en la aparición y progresión de la patología amiloide. Integrar el estudio de LAL con los factores de riesgo permite una visión más amplia de los mecanismos neurodegenerativos y abre nuevas posibilidades terapéuticas [5].

1. El papel de los factores de riesgo modificables en la disfunción lisosomal

En un estudio llevado a cabo por el grupo de investigación de Alexandra M. Barnett [5] se compararon dos factores conductuales modificables durante la mediana edad: el consumo excesivo de alcohol y la obesidad, ambos asociados a un aumento de las alteraciones características de la enfermedad de Alzheimer en modelos animales y humanos. Estos factores favorecen la acumulación de lípidos en el interior de los lisosomas neuronales, activan las células de la microglía y deterioran procesos de autofagia o limpieza celular, procesos que contribuyen al desarrollo de LOAD.

Estos factores convergen en una disfunción lisosomal marcada por la pérdida de LAL, lo que impide una degradación correcta de lípidos y favorece la acumulación de A β .

2. La pérdida de LAL como mecanismo central en la progresión de LOAD

Un punto importante a considerar ha sido la identificación de la pérdida de LAL neuronal como evento que precede a la acumulación de A β y al deterioro cognitivo. Se observa que la pérdida de la enzima se da tanto en condiciones inducidas (consumo excesivo de alcohol, obesidad) como en el envejecimiento normal, y se ve exacerbada en sujetos con LOAD.

La proteína LAL, presente en diversas neuronas del cerebro humano, muestra una disminución progresiva con el envejecimiento, pero esta pérdida es mucho más acentuada en personas con Alzheimer de inicio tardío (LOAD). Las regiones más afectadas por esta reducción incluyen el hipocampo y corteza prefrontal, entre otras, siendo áreas clave en la memoria y la cognición. Esta disminución de LAL se ha asociado con un aumento en la acumulación de A β , un marcador específico de la enfermedad. Sin embargo, también hay que considerar que en personas sanas también se observa una pérdida de los niveles de la enzima con la edad, pero siendo una pérdida menor que en los casos de LOAD. Desde el punto de vista genético, se ha identificado que el gen *LIPA*, encargado de la producción de la enzima LAL, presentaba una actividad reducida que puede asociarse a alteraciones de-

tectadas en el proceso de transcripción, especialmente en el funcionamiento de la RNA polimerasa II, lo que sugiere un defecto en la síntesis de la enzima.

El déficit enzimático contribuye directamente a la disfunción lisosomal, impidiendo la degradación lipídica y favoreciendo la acumulación de A β .

3. Interacciones entre metabolismo lipídico y neuroinflamación en la patogénesis del Alzheimer

El metabolismo lipídico neuronal y la neuroinflamación están relacionados y son importantes para la progresión de la enfermedad de Alzheimer. La microglía, al activarse se altera hacia un estado proinflamatorio, desestabilizando la degradación y señalización de lípidos en las neuronas, lo que favorece su acumulación.

Factores como la obesidad y el consumo excesivo de alcohol agravan esta disfunción, reduciendo transportadores lipídicos como ABCA1 y ABCG1, y aumentando proteínas como PLIN4, que dificultan la degradación de lípidos. Además, otras proteínas como PLIN2 y PLIN3, cuyo papel es contribuir en el proceso de lipofagia, se ven disminuidas, favoreciendo así la acumulación lipídica neuronal y la lipodosis lisosomal neuronal (NLL) y está relacionado con mayor aparición de placas de A β .

Por otro lado, se ha descubierto que hay una interacción bidireccional entre la activación microglial y el metabolismo lipídico neuronal. Ya que la microglía no solo responde al exceso de lípidos, sino que también puede inducir su acumulación y transferir lípidos desde las neuronas, ya que con la edad y en LOAD, la microglía se polariza hacia un estado proinflamatorio que potencia la disfunción lipídica neuronal. Inhibir la microglía proinflamatoria ha mostrado efectos protectores en modelos animales, destacando una posible diana terapéutica para el Alzheimer y otras neurodegeneraciones.

4. Terapia génica con LAL

Reestablecer los niveles de LAL mediante terapia génica ha mostrado resultados prometedores. Se realizaron varios estudios donde se analizaba el papel de la enzima LAL en el desarrollo del Alzheimer en ratones modificados genéticamente. Y se observó una disminución de la expresión de la enzima LAL que empeoró la enfermedad, con una acumulación de lípidos neuronales y acumulación de A β que dio lugar a un deterioro de la memoria y aprendizaje [3].

La terapia génica con LAL mostró efectos beneficiosos, incluso bajo consumo excesivo de alcohol u obesidad, reduciendo la acumulación de A β y mejorando la función cognitiva. Esto refuerza la idea de que restaurar la degradación lipídica podría ser una vía terapéutica efectiva.

Conclusiones

En conclusión, el consumo excesivo de alcohol y la obesidad durante la mediana edad se asocian con un peor pronóstico de la patología del Alzheimer, al afectar procesos clave como el metabolismo de las proteínas y la degradación celular, sin

necesidad de predisposición genética. Estas conductas contribuyen a la disfunción lisosomal y a la acumulación de lípidos en las neuronas, lo que impide la eliminación correcta de proteínas como el A β . Un elemento central en este proceso es la enzima LAL, cuya pérdida con el envejecimiento, y de forma más marcada en personas con Alzheimer, está vinculada a la acumulación de A β y a una menor actividad del gen *LIPA*, encargado de su producción. Restaurar los niveles de LAL, incluso mediante terapia génica, ha mostrado efectos prometedores frente al deterioro cognitivo y emocional. De ese modo esta enzima puede ser considerada como una posible diana terapéutica para frenar la progresión de la enfermedad.

La relación entre enzimas lisosomales y alteraciones neurodegenerativas es bien conocida, pero hasta ahora no se había establecido una relación significativa entre la enzima lisosomal LAL y una enfermedad neurodegenerativa prevalente como es el Alzheimer.

Bibliografía:

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439. Epub 2017 Oct 19. PMID: 28872215.
2. Chandrashekar DV, Steinberg RA, Han D, Sumbria RK. Alcohol as a Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease-Evidence from Experimental Studies. *Int J Mol Sci*. 2023 May 30;24(11):9492. doi: 10.3390/ijms24119492. PMID: 37298443; PMCID: PMC10253673.
3. Babuta M, Furi I, Bala S, Bukong TN, Lowe P, Catalano D, Calenda C, Kodys K, Szabo G. Dysregulated Autophagy and Lysosome Function Are Linked to Exosome Production by Micro-RNA 155 in Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):2123-2141. doi: 10.1002/hep.30766. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31090940; PMCID: PMC7453183.
4. Mizunoe Y, Kobayashi M, Tagawa R, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y. Association between Lysosomal Dysfunction and Obesity-Related Pathology: A Key Knowledge to Prevent Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 27;20(15):3688. doi: 10.3390/ijms20153688. PMID: 31357643; PMCID: PMC6696452.
5. Barnett AM, McNair EM, Dawkins L, Zou J, Nikolova VD, Moy SS, Sutherland GT, Stevens J, Colie M, Katemboh K, Kellner H, Ho K, Damian C, DeCastro S, Vetreno RP, Coleman LG Jr. Loss of lysosomal acid lipase contributes to Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2025 Jul;21(7):e70486. doi: 10.1002/alz.70486. PMID: 40677154; PMCID: PMC12271982.



PERFILES DE EXPRESIÓN DE miRNAs EXOSOMALES EN PACIENTES DE GAUCHER Y SU ASOCIACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA AFECTACIÓN ÓSEA

Irene Serrano Gonzalo

Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España

irenesg@feeteg.org

Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es una de las enfermedades lisosomales más prevalentes, con un tipo de herencia autosómica recesiva. Entre sus manifestaciones más relevantes y discapacitantes se encuentran las complicaciones óseas, que afectan a la mayoría de pacientes y abarcan desde la infiltración medular y la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) hasta la necrosis y los infartos óseos. Pese a los avances en las técnicas de imagen y en los biomarcadores clásicos, aún carecemos de herramientas séricas capaces de anticipar la afectación esquelética y predecir su evolución.

En este contexto, el estudio de los microRNAs (miRNAs) de origen exosomal surge como una nueva vía de estudio. Estas pequeñas secuencias reguladoras de la expresión génica, pueden reflejar el estado fisiopatológico del hueso y podrían convertirse en biomarcadores accesibles y reproducibles. El trabajo aquí comentado constituye una de las aportaciones más integrales en este ámbito, al explorar tanto la relación de los miRNAs con lesiones vasculares (necrosis, infartos e infiltración) como su asociación con la pérdida de DMO.

Los resultados identifican tres miRNAs (hsa-miR-127-3p, hsa-miR-184 y hsa-miR-660-5p) cuya reducción se correlaciona con complicaciones vasculares e infiltrativas, así como otros (hsa-miR-6772-3p, hsa-miR-192-5p y hsa-miR-935) vinculados a la pérdida de DMO. Además, se desarrolla un modelo predictivo que integra perfiles de miRNAs con variables clínicas, alcanzando una precisión del 65%. Aunque preliminares, estos hallazgos abren la puerta a una nueva aproximación en el manejo de la EG, donde la caracterización molecular permitirá estratificar riesgos, monitorizar la progresión ósea y orientar estrategias personalizadas de prevención y tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher, miRNAs, afectación ósea, biomarcadores.

Abstract

Gaucher disease (GD) is one of the most prevalent lysosomal storage disorders, with an autosomal recessive inheritance pattern. Among its most relevant and disabling manifestations are bone complications, which affect the majority of patients and range from bone marrow infiltration and loss of bone mineral density (BMD) to necrosis and bone infarcts. Despite advances in imaging techniques and classical biomarkers, there are still no serum tools capable of anticipating skeletal involvement and predicting its progression.

In this context, the study of exosome-derived microRNAs (miRNAs) emerges as a novel approach. These small regulators of gene expression can reflect the pathophysiological state of bone and could become accessible and reproducible biomarkers. The work discussed here represents one of the most comprehensive contributions in this field, exploring both the relationship of miRNAs with vascular lesions (necrosis, infarcts, and infiltration) and their association with BMD loss.

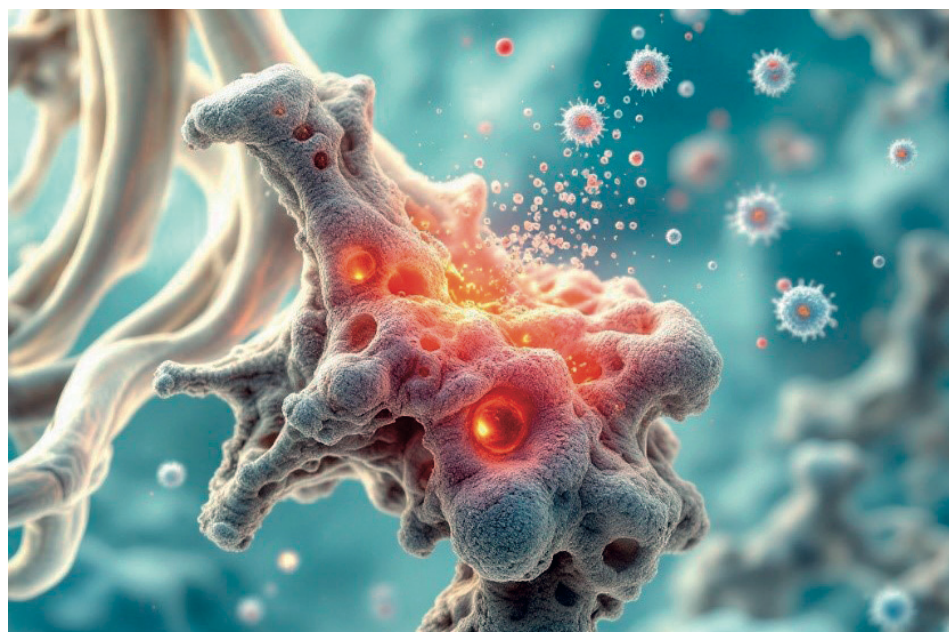
The results identify three miRNAs (hsa-miR-127-3p, hsa-miR-184, and hsa-miR-660-5p) whose reduction correlates with vascular and infiltrative complications, as well as others (hsa-miR-6772-3p, hsa-miR-192-5p, and hsa-miR-935) associated with BMD loss. In addition, a predictive model integrating miRNA profiles with clinical variables was developed, reaching an accuracy of 65%. Although preliminary, these findings open the door to a new approach in the management of GD, where molecular characterization will allow risk stratification, monitoring of bone progression, and the design of personalized strategies for prevention and treatment.

Key words: Gaucher disease, miRNAs, bone involvement, biomarkers.

La enfermedad de Gaucher (EG) representa una de las enfermedades lisosomales más frecuentes que presenta una gran heteroge-

neidad clínica y que se traduce en un complejo abordaje diagnóstico y terapéutico (1). Las manifestaciones esqueléticas de la EG son frecuentes, multifactoriales y de gran impacto funcional. Incluyen desde la infiltración medular y las crisis dolorosas hasta las deformidades óseas características, la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), la osteonecrosis y los infartos óseos. Estas complicaciones no solo comprometen la calidad de vida, sino que, en muchos casos, generan secuelas irreversibles que limitan la capacidad física y condicionan la autonomía de los pacientes. (2,3)

En la práctica clínica habitual, la evaluación del compromiso óseo se realiza mediante la densitometría (DXA) y la resonancia magnética (MRI), que permiten medir la DMO y valorar la extensión de la infiltración medular o la presencia de lesiones vasculares. Sin embargo, estos métodos tienen limitaciones evidentes siendo esencialmente herramientas que capturan la enfermedad ya establecida, sin ofrecer información predictiva ni mecanismos fisiopatológicos (4,5). Los biomarcadores clásicos de la EG (como la actividad de la enzima quitotriosidasa, CCL18/ PARC o la glucosilesfingosina) aportan información sobre la carga global de enfermedad y la inflamación, pero carecen de especificidad para el hueso (6,7). Así, el clínico sigue careciendo de una herramienta sérica sencilla que anticipe la evolución ósea y permita guiar intervenciones precoces.



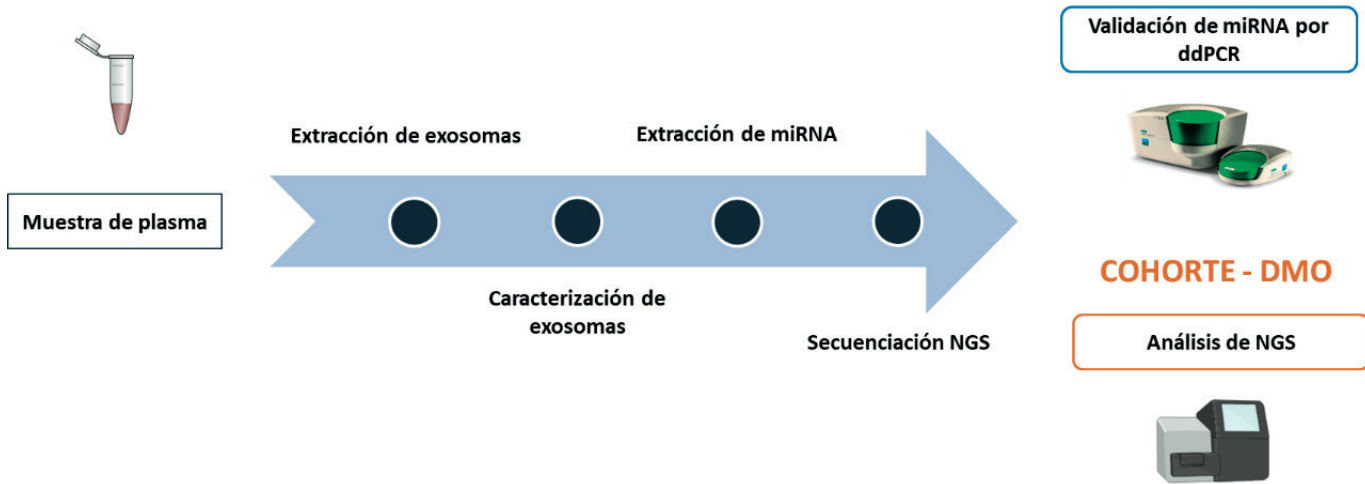


Figura 1. Flujo de trabajo desde la muestra de plasma hasta la obtención en análisis de los miRNAs por cohorte.

En este vacío surge el estudio de los microRNAs (miRNAs), de origen exosomal, como una aproximación innovadora y profundamente traslacional. Los miRNAs son pequeños fragmentos de RNA no codificante con capacidad reguladora de la expresión génica, implicados en la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos, en la remodelación ósea y en procesos inflamatorios. Su detección en exosomas plasmáticos, que actúan como vesículas de comunicación intercelular, ofrece la posibilidad de un biomarcador estable, accesible en sangre periférica y representativo del microambiente tisular (8–10).

El trabajo aquí comentado, explora el papel de los miRNAs exosomales como biomarcadores de la afectación ósea en la EG. Aborda dos vertientes complementarias: por un lado, identifica perfiles de miRNAs asociados a complicaciones óseas como necrosis, infartos e infiltración medular (11); por otro, analiza patrones relacionados con la pérdida de densidad mineral ósea y desarrolla un modelo predictivo que integra variables moleculares y clínicas. Uniendo ambos estudios se pretende conocer el papel de los miRNAs como posibles señales moleculares de la evolución ósea en Gaucher, con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

El estudio en relación a las complicaciones óseas incluyó una cohorte de pacientes con EG no tratados, clasificados según la gravedad de la afectación ósea por la escala S-MRI (Spanish-Magnetic Resonance Imaging) (12). Se analizaron exosomas plasmáticos y se identificaron, mediante secuenciación de nueva generación y validación por ddPCR, tres miRNAs clave: hsa-miR-127-3p, hsa-miR-184 y hsa-miR-660-5p.

La relevancia de estos hallazgos es doble. Primero, porque muestran una correlación directa con complicaciones graves como necrosis, infartos y la extensión de la infiltración medular en columna, pelvis y fémur. Segundo, porque estas complicaciones suelen ser irreversibles y representan un punto de no retorno en la evolución clínica del paciente. La posibilidad de anticipar su riesgo mediante un simple análisis en muestras de plasma constituye un salto cualitativo para la práctica clínica.

Desde un punto de vista fisiopatológico, los tres miRNAs señalados se vinculan a rutas de diferenciación osteoclástica y de señalización inflamatoria. La disminución de su expresión en pacientes con mayor afectación ósea sugiere un desbalance en los mecanismos de remodelado, donde la resorción predomina frente a la formación, favoreciendo el colapso estructural del hueso. Estos datos se alinean con la noción de que en la EG el hueso es víctima de un doble proceso: la infiltración por macrófagos cargados de lípidos y la desregulación de la homeostasis osteoclasto-osteoblasto.

El segundo pilar del trabajo se centra en la pérdida de DMO, otra manifestación frecuente y clínicamente silenciosa hasta fases avanzadas. En una cohorte de 59 pacientes, se identificaron miRNAs diferenciales en aquellos con osteopenia u osteoporosis, destacando hsa-miR-6772-3p, hsa-miR-192-5p y hsa-miR-935.

Más allá de la mera descripción de biomarcadores, el estudio dio un paso adicional al construir un modelo predictivo basado en regresión logística que integró miRNAs con variables clínicas como sexo, esplenectomía, crisis óseas y parámetros analíticos. El modelo alcanzó una precisión del 65%, un resultado modesto pero relevante teniendo en cuenta el limitado tamaño muestral. Lo importante aquí no es la cifra concreta de precisión, sino que los perfiles de miRNAs, combinados con información clínica, pueden generar algoritmos de predicción de pérdida mineral ósea en EG. Este enfoque abre un escenario apasionante dando la posibilidad de que en el futuro, al diagnosticar a un paciente con EG, se disponga de una herramienta de predicción personalizada del riesgo de osteoporosis o fractura, lo que permitiría intervenciones preventivas más tempranas y eficaces.

Las implicaciones clínicas de este conjunto de hallazgos pueden sintetizarse en varios puntos clave. En primer lugar, algunos miRNAs se asocian a necrosis e infartos, mientras que otros lo hacen a la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), lo que indica que la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher no constituye un fenómeno único, sino un abanico de procesos con bases moleculares parcialmente diferenciadas. En segundo lugar, la integración de miRNAs y

datos clínicos en modelos predictivos abre la puerta a una estratificación de riesgo más precisa y al diseño de planes terapéuticos personalizados, adaptados al perfil óseo de cada paciente. Además, la extracción de exosomas plasmáticos y el análisis de miRNAs son técnicas cada vez más estandarizadas y reproducibles, lo que favorece su futura traslación a la práctica clínica. Finalmente, más allá de su valor como biomarcadores, los miRNAs representan potenciales dianas terapéuticas, ya que modular su expresión podría, en teoría, influir en la evolución de la enfermedad ósea, aunque este horizonte permanece todavía en fases experimentales.

Como todo estudio, este trabajo afronta limitaciones que merecen destacarse. El tamaño muestral es reducido, algo inevitable en una enfermedad rara, pero que limita la robustez estadística y la generalización de los resultados. La falta de validación en cohortes independientes es otro aspecto que deberá abordarse en futuros proyectos multicéntricos. Además, los miRNAs identificados en relación con necrosis/infartos no coinciden con los asociados a pérdida de DMO. Esto puede reflejar la complejidad fisiopatológica del hueso en la EG, pero también obliga a ser cautos y a profundizar en estudios integrativos que confirmen cuáles son los verdaderos biomarcadores consistentes. Finalmente, los modelos predictivos alcanzan una precisión moderada. Aunque prometedores, aún están lejos de poder ser aplicados de forma rutinaria. Requerirán refinarse con cohortes más amplias y mediante la incorporación de algoritmos de inteligencia artificial capaces de manejar la enorme cantidad de datos moleculares y clínicos.

Las perspectivas futuras que se derivan de este trabajo se orientan en varias direcciones. La validación multicéntrica en cohortes más amplias y diversas, será esencial para confirmar el valor de los miRNAs como biomarcadores óseos en la enfermedad de Gaucher. La integración multimodal, combinando miRNAs con otros biomarcadores inflamatorios y metabólicos, datos de imagen avanzada y parámetros genéticos, permitirá construir modelos predictivos más sólidos. Asimismo, resulta prometedor explorar el papel de los miRNAs no solo como marca-

dores, sino también como potenciales dianas en terapias moleculares. Finalmente, la incorporación de los perfiles de miRNAs en algoritmos de decisión clínica podría impulsar una medicina más personalizada, adaptando el seguimiento, la frecuencia de las pruebas de imagen y la indicación de terapias adyuvantes a las necesidades específicas de cada paciente.

Para concluir, el estudio comentado supone un avance significativo en el campo de la enfermedad de Gaucher al demostrar que los miRNAs exosomales pueden convertirse en biomarcadores accesibles y clínicamente útiles de la afectación ósea. Al integrar resultados sobre complicaciones graves (necrosis, infartos, infiltración) y pérdida de densidad mineral ósea, ofrece una visión amplia y coherente de cómo la biología molecular puede iluminar aspectos hasta ahora inaccesibles de la clínica.



Referencias

1. Stirnemann JÖ, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18.
2. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010 Dec; 160(23–24):609–24.
3. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox TM, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *Journal of Bone and Mineral Research*. John Wiley and Sons Inc..2019; 34: 996–1013.
4. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical Use of Bone Densitometry. *JAMA*. 2002 Oct 16; 288(15): 1889.
5. Mariani G, Perri M, Minichilli F, Ortori S, Linari S, Giona F, et al. Standardization of MRI and scintigraphic scores for assessing the severity of bone marrow involvement in adult patients with type 1 gaucher disease. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Jun 1; 206(6): 1245–52.
6. Raskovalova T, Deegan PB, Mistry PK, Pavlova E, Yang R, Zimran A, et al. Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity. A systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica*. 2020 May 1; 105(5).
7. Giuffrida G, Markovic U, Condorelli A, Calafiore V, Nicolosi D, Calagna M, et al. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd; 2023; 18..
8. Xie Y, Chen Y, Zhang L, Ge W, Tang P. The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Blackwell Publishing Inc. 2017; 21: 1033–41.
9. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: Composition, biogenesis and function. *Nature Reviews Immunology*. European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 2002; 2: 569–79.
10. Pawliński Ł, Polus A, Tobór E, Sordyl M, Kopka M, Solnica B, et al. MiRNA expression in patients with Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy. *Life*. 2021 Jan 1; 11(1):1–24.
11. Serrano-Gonzalo I, López de Frutos L, Sancho-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 6; 48(4).
12. 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.

PERLAS DEL SEGUNDO CONGRESO ESPAÑOL DE MEDICINA GENÓMICA

Juan Sebastian Rincón Redondo ^{1,2,3}, José Elías García Ortiz ⁴, Vicente Soriano ⁵, Teresa Perucho ⁶
Manuel Pérez-Alonso ⁷, Juan A.G. Ranea ⁸, Federico Morán ⁹, Catalina López Correa ^{10,11}
Rosa Pardo ¹², Heinner Guio ¹³, Claudia Gonzaga-Jáuregui ¹⁴, Manuel Corpas ¹⁵

¹ Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Posgrado del Programa de Genética Médica, Bogotá D.C., Colombia. ² Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, Colombia. ³ Presidente de DNA INSTITUTE SAS. ⁴ División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente IMSS, Guadalajara, México. ⁵ Universidad Internacional de La Rioja (UNIR), Madrid, España. ⁶ Clínica Universidad de Navarra (CUN), Madrid, España. ⁷ Universidad de Valencia, Valencia, España. ⁸ Universidad de Málaga, Málaga, España. ⁹ Universidad Complutense Madrid, Madrid, España. ¹⁰ Genome Canada, Ottawa, Canada. ¹¹ Global Gene, Medellín, Colombia. ¹² Sección de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile. ¹³ INBIOMEDIC Research and Technology Center, Lima, Peru. ¹⁴ Laboratorio de Investigación Internacional sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de México Campus Juriquilla, Juriquilla, Querétaro, México. ¹⁵ Universidad de Westminster, Londres, Cambridge Precision Medicine, Londres, Reino Unido.

Introducción:

La medicina genómica se encuentra en una fase de consolidación clínica impulsada por la madurez tecnológica y la expansión de sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. En este contexto, la primera edición del Congreso Español de Medicina Genómica (Madrid, 23–24 de mayo de 2024) reunió a un panel internacional y multidisciplinar para abordar el estado del arte y las perspectivas en el mundo hispanohablante, con 278 asistentes de Europa y las Américas y un temario que incluyó enfermedades raras, iniciativas nacionales de salud, inteligencia artificial y retos en la interpretación de variantes [1].

La segunda edición del congreso celebrada los días **22 y 23 de mayo de 2025 en la Universidad Nebrija de Madrid**, profundizó esta agenda en dos ejes estratégicos. Primero, la sesión Latin Omics, orientada a la inclusión de poblaciones subrepresentadas y a la implementación de salud de precisión en Latinoamérica, coordinada por Catalina López-Correa y con ponencias de Heinner Guio, Claudia Gonzaga, José Elías García y Juan Sebastián Rincón, seguida de mesa redonda [2]. Además, Segundo, un bloque dedicado a la infraestructura de Biobancos como palanca para la práctica clínica y la investigación, moderado por Simeón Baker, con intervenciones de Segun Fatumo (diversidad africana y medicina de precisión), Manuel Corpas (Biobancos + IA), Adolfo Ferrando (Regeneron Genetics Center) y Ángel Carracedo (proyectos IMPaCT-Genómica en España) [2].

El programa académico incluyó, además, una sesión clínica sobre aplicaciones de genómica en la práctica asistencial (Ignacio Carvajal), contenidos metodológicos (p. ej., Genetic epidemiology of pain, Maxim Freyding) y una mesa sobre farmacogenómica y diversidad (moderación de Teresa Perucho, con Adrián Llerena, Luis López Fernández y Juliana Salazar) [2].

En el plano institucional, la bienvenida en la Universidad Nebrija subrayó la convergencia entre academia, sistema sanitario e investigación traslacional, con intervenciones del Rector José Muñiz, el Decano Gregorio Rodríguez-Boto, Federico Morán y Manuel Corpas [2].

En continuidad con la primera edición, el congreso mantuvo el análisis de brechas de implementación, entre ellas el reconocimiento de la especialidad de Genética en España, y de los desafíos éticos—privacidad, consentimiento informado, equidad y prevención de la discriminación genética—como condiciones para acelerar el acceso a la genómica en salud [1].

Temario académico

El congreso se desarrolló a lo largo de dos jornadas —22 y 23 de mayo de 2025—, con un programa que combinó sesiones temáticas, conferencias invitadas y mesas de discusión, articuladas en torno a cinco ejes: diagnóstico genómico aplicado, diversidad y Latin Omics, biobancos e inteligencia artificial, traslación clínica y farmacogenómica orientada a la equidad [2].

La primera jornada (jueves, 22 de mayo) abrió con la acreditación y entrega de documentación, seguida del workshop VarSome Clinical: Facilitando el diagnóstico en la práctica clínica), que enmarcó la dimensión técnica del encuentro y su foco en estandarización interpretativa y soporte a la decisión [2]. A continuación, la Sesión 1 — Aplicación del diagnóstico genómico en la clínica subrayó la necesaria integración del laboratorio con la práctica asistencial: moderada por Vicente Soriano (UNIR), incluyó la conferencia de Karen Heath sobre diagnóstico clínico, radiológico y genético en displasias esqueléticas y la intervención de Miguel Ángel Moreno (H. Ramón y Cajal; AEGH) [2].

Como puente entre ciencia y política sanitaria, la mesa redonda sobre el reconocimiento de la Especialidad de Genética, moderada por Javier Castrodeza (Univ. Valladolid), reunió a Carmen Ayuso, Pablo Lapunzina, Karen Heath y Miguel Ángel Moreno, situando la acreditación profesional y las necesidades formativas como condición de calidad asistencial [2]. La bienvenida institucional en Universidad Nebrija —con José Muñiz, Gregorio Rodríguez-Boto, Federico Morán y Manuel Corpas— reforzó la convergencia entre academia, sistema sanitario e investigación [2].

El bloque vespertino del 22 de mayo estuvo dedicado a Latin Omics, epicentro del eje de diversidad genómica: bajo la moderación de Catalina López-Correa, se abordaron el sesgo en la interpretación genética y la inclusión de poblaciones subrepresentadas (Heinner Guio), la implementación de salud de precisión en Latinoamérica (Claudia Gonzaga), el papel de RELAGH en LatinOMICS (José Elías García), el desarrollo del uso de la Genética y la Genómica en Chile (Rosa Pardo), genómica médica en regiones con recursos limitados (Catalina López-Correa) y las barreras prácticas de implementación en LATAM (Juan Sebastián Rincón), seguido de una mesa de discusión [2].

La segunda jornada (viernes, 23 de mayo) se estructuró alrededor de la Sesión 3 — Importancia de Biobancos en medicina genómica, eje metodológico y de infraestructura para la medicina de precisión. Moderada por Simeón Baker (Genomics England), integró una panorámica de la diversidad africana como motor de precisión (Segun Fatumo), el binomio Biobancos + IA para reconfigurar la comprensión salud-enfermedad (Manuel Corpas), la experiencia del Regeneron Genetics Center (Adolfo Ferrando) y las iniciativas estratégicas en España (IMPaCT-Genómica) (Ángel Carracedo) [2]. El cierre temático corrió a cargo de la mesa sobre implementación de la farmacogenómica atendiendo a la diversidad, moderada por Teresa Perucho con Adrián Llerena, Luis López Fernández y Juliana Salazar, donde se discutieron guías, biomarcadores y modelos de despliegue con foco en acceso y seguridad del paciente [2].

En conjunto, la secuencia de actividades de ambos días reforzó la coherencia entre contenidos científicos, requisitos regulatorios y formativos y mecanismos de implementación en entornos reales, manteniendo el tono de foro multidisciplinar y orientado a la práctica que caracterizó la primera edición y actualizando la agenda con los pilares de diversidad y Biobancos/IA como aceleradores de la medicina genómica [2].

El encuentro se desarrolló a lo largo de dos jornadas —22 y 23 de mayo de 2025— y reunió a 320 participantes, de los cuales 90 asistieron de forma presencial y 230 virtual-

mente, consolidando el carácter híbrido y la vocación iberoamericana del congreso [2]. La distribución geográfica de la segunda edición mostró una mayor representación de España y Colombia, seguida de México, Perú y Ecuador, con participación adicional de Argentina, Brasil, Italia, Bolivia, Venezuela, Suecia, Cuba y Paraguay. En la Figura 1 se presenta la distribución por país de los asistentes de la segunda versión, destacándose España (n=157) y Colombia (n=70) como los contingentes más numerosos,

con México (n=31), Perú (n=13) y Ecuador (n=13) a continuación, y un grupo agregado de ocho países que en conjunto suman 36 participantes. Esta composición refleja la estrategia de tender puentes entre Europa y América Latina y refuerza los ejes de diversidad y traslación clínica que vertebraron la agenda.

En el plano comparativo, la primera edición (Madrid, 23–24 de mayo de 2024) congregó 278 asistentes procedentes de 19 naciones, con un temario orientado a enfermedades

raras, iniciativas genómicas en sistemas nacionales de salud, inteligencia artificial y retos de interpretación de variantes; allí se publicó también la distribución de nacionalidades en la Figura 1 del artículo de actas [1]. En la Tabla 1 se presenta una comparación sintética entre la I y la II edición, que permite apreciar el incremento de asistencia, la continuidad temática y la evolución de los ejes hacia Latin Omics y Biobancos/IA como palancas para la implementación clínica [1,2].

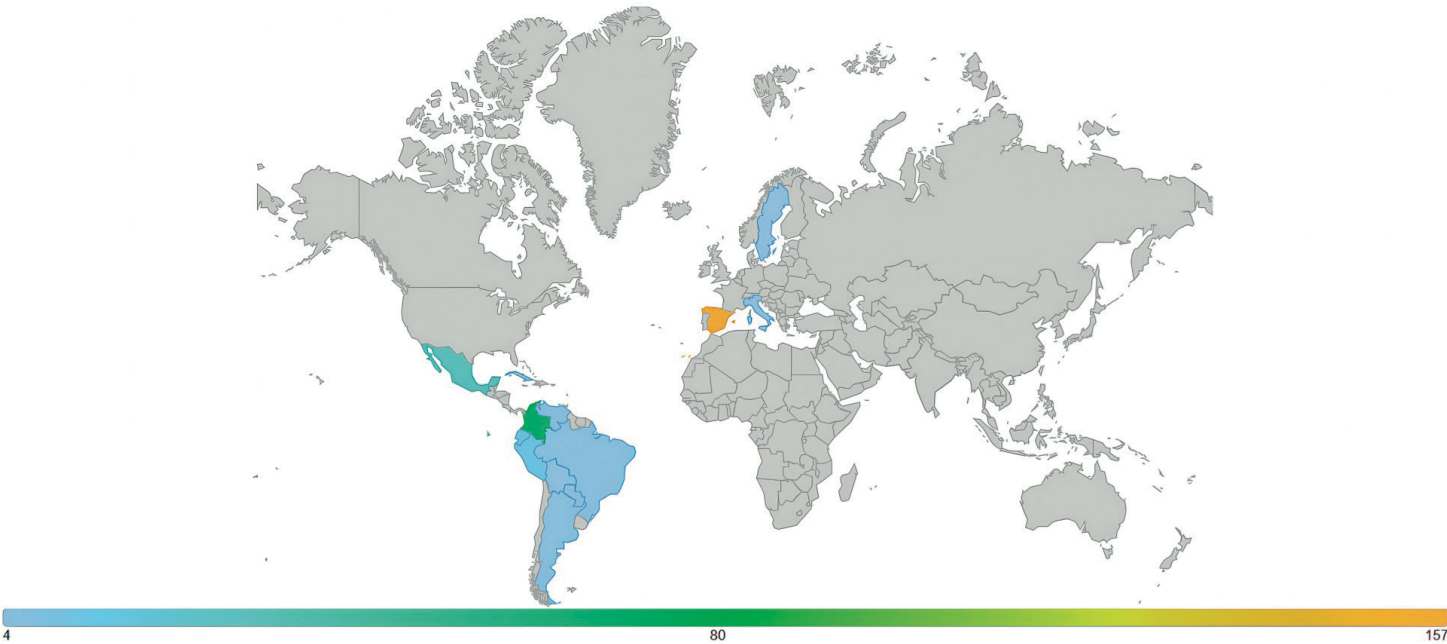


Figura 1. Distribución geográfica de los participantes en la segunda edición del Congreso Español de Medicina Genómica (n=320).

Tabla 1. Comparativa entre la I edición (2024) y la II edición (2025) del Congreso Español de Medicina Genómica.

Dimensión	I edición (Madrid, 23–24 mayo 2024)	II edición (Madrid, 22–23 mayo 2025)
Sede y organización	Universidad Camilo Jose Cela (Campus Castellana)	Universidad Nebrija (Campus Arturo Soria)
Asistentes (n)	278	320
Países representados	19	13
Ejes temáticos predominantes	Enfermedades raras; iniciativas NHS; IA; desarrollo traslacional; variantes	Diagnóstico aplicado; Latin Omics; Biobancos + IA; traslación clínica; farmacogenómica y equidad
Mesas de discusión	Integración de iniciativas nacionales y retos éticos/legales (privacidad, consentimiento, equidad)	Reconocimiento de la Especialidad de Genética; Latin Omics; farmacogenómica y diversidad
Posters presentados	2	27

El salto de 278 a 320 asistentes, junto con la ampliación del componente virtual, sugiere una comunidad en expansión y un mayor alcance internacional. La centralidad de la diversidad (Latin Omics) y la infraestructura de Biobancos refuerzan la orientación traslacional del congreso y la alineación con prioridades globales de implementación en genómica clínica [1,2].

En términos de satisfacción, el congreso obtuvo una calificación promedio global de 4,68/5, con 97,2% de valoraciones en los rangos 4–5; la logística audiovisual alcanzó 4,76/5, la calidad de expositores y temario 4,68/5, la sede 4,58/5, mientras que los aspectos con mayor margen de mejora fueron la alimentación (4,13/5) y la zona de stands (4,25/5). Estos resultados respaldan la continuidad del formato híbrido y la ampliación de espacios de interacción científica y comercial.

Conclusiones:

El II Congreso Español de Medicina Genómica (22–23 de mayo de 2025) consolidó un foro clínico-traslacional con 320 asistentes (90 presenciales, 230 virtuales) y cinco ejes

principales: diagnóstico genómico aplicado, diversidad/Latin Omics, Biobancos e IA, implementación clínica y farmacogenómica con enfoque de equidad. La satisfacción global fue 4,68/5 (97,2% de valoraciones 4–5), con fortalezas en calidad científica, logística audiovisual y sede, y oportunidades de mejora en alimentación y experiencia de stands. Las sesiones y mesas destacaron la inclusión de poblaciones subrepresentadas como condición de validez externa y la infraestructura de Biobancos/IA como palanca de investigación y salud pública. Se recomienda institucionalizar la convocatoria de resúmenes (orales/posters), robustecer la Red Global de Medicina Genómica, ampliar alianzas con biobancos, consorcios y sociedades latinoamericanas, y mantener métricas comparables entre ediciones para sostener crecimiento e impacto.

Agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, y conflictos de interés (o su inexistencia)

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Comité Académico y Organizador del II Congreso Español de Medicina Genómica, a la Universidad Nebrija por acoger la reu-

nión, y al CIBERER por su respaldo científico, así como a SIASA 3.0 por la secretaría técnica. Extendemos el agradecimiento a las y los ponentes y moderadores, a los patrocinadores que hicieron posible el evento y, de manera especial, a las y los asistentes, tanto virtuales como presenciales, cuya participación enriqueció significativamente esta experiencia.

Financiación: este manuscrito no recibió financiación específica; la celebración del congreso contó con el apoyo de los patrocinadores del evento.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Corpas M, Soriano V, Perucho T, Rincón-Redondo JS, Pérez-Alonso M, Ranea JAG, et al. Playing catching up: proceedings of the 1st Spanish conference on genomic medicine. *AIDS Rev.* 2024;26:130-140. doi:10.24875/AIDSRev.M24000074.
2. II Congreso Español de Medicina Genómica. Programa oficial [documento de programa de congreso]. Madrid: Universidad Nebrija; 22–23 mayo 2025. (Programa_Web.pdf).



COMENTARIOS AL ARTÍCULO:

“Resultado con éxito del embarazo en una mujer con enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol tratada con terapia de reemplazo enzimático”

Sonia Roca Esteve

Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España

soniare1999@gmail.com

Actualmente, son muy escasas las publicaciones sobre embarazo en enfermedades lisosomales, y especialmente en el déficit de lipasa ácida Lisosomal (LALD). Recientemente se ha publicado un informe sobre embarazo y alumbramiento en una mujer afectada por esta enfermedad rara.

La enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol (CESD), también conocida como déficit de lipasa ácida lisosomal (LALD), es una enfermedad autosómica recesiva rara y muy probablemente infra-diagnosticada, con una incidencia de aproximadamente 1/500.000. Se caracteriza por la baja actividad de la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL), lo que produce el acúmulo de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos (TG) en los lisosomas y, posteriormente, en diversos tejidos.

En esta patología se distinguen dos fenotipos, la enfermedad de Wolman que son aquellos casos que se diagnostican en los primeros meses de vida y que presentan un cuadro clínico más grave, con efectos devastadores en gran variedad de órganos y en el sistema inmune. Por otra parte, el fenotipo de

aparición tardía, conocido como CESD, es un subtipo de enfermedad leve, siendo el debut en la infancia o edad adulta. Los pacientes con CESD comúnmente padecen disfunción hepática grave, malabsorción intestinal y defecto del crecimiento, así como enfermedades ateroscleróticas de forma precoz. Según el autor del artículo, se estima que el 90% de los pacientes se diagnostican antes de los 12 años de edad y que más de la mitad de los pacientes diagnosticados fallecían antes de los 20 años de edad.

Desde hace más de 7 años está autorizada una terapia de reemplazo enzimático (TRE) que ha mejorado notablemente las expectativas de estos pacientes. La sebelipasa alfa es una forma recombinante de LAL, y según demostraron los ensayos clínicos pivotaes, es un tratamiento eficaz para mejorar los perfiles de lípidos en sangre, revertir la disfunción hepática y regular el crecimiento en pacientes con LALD. Las agencias reguladoras aprobaron el tratamiento con sebelipasa alfa en pacientes con LALD como alternativa terapéutica y que es importante iniciar precozmente tras el diagnóstico, con

las precauciones necesarias para la gestión de los riesgos de reacciones de hipersensibilidad, especialmente en niños.

En la actualidad, la posibilidad de una supervivencia prolongada en pacientes tratados con sebelipasa alfa ha generado nuevas inquietudes sobre aspectos de la vida diaria, entre ellos las posibles complicaciones durante el embarazo. Este sigue siendo un desafío esencial para las mujeres con CESD, ya que, en un embarazo normal, los niveles de colesterol LDL y triglicéridos pueden aumentar entre 1,4 y 3 veces, respectivamente. El aumento de los niveles de colesterol puede promover la vascularización útero-placentaria, la síntesis de esteroides placentarios y las funciones de transporte placentario. El TRE podría facilitar que el embarazo no suponga un riesgo excesivo para la gestante.

Konagai N et al (1) publica la experiencia vivida en Japón en una mujer de 30 años diagnosticada de CESD en tratamiento con sebelipasa alfa desde los 20 años. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Histórico de la evolución y tratamiento de la paciente.

TRATAMIENTO				
Tras ser diagnosticada:	A los 20 años de edad:	A los 29 años de edad:	A los 30 años de edad:	A las 38 semanas embarazo:
La terapia con estatinas, colestimil y ezetimibe no tuvo éxito.	Se inició ERT (sebelipasa alfa). Mejoró la dislipemia y la función hepática. Su fibrosis hepática leve no empeoró.	- Debido al interés de ser madre se redujo la dosis de la enzima. - Y se reanudó el tratamiento con colestimil y ezetimibe antes de la concepción.	- Se quedó embarazada. - Se suspendió la administración de sebelipasa alfa y ezetimibe a las 4 semanas de gestación. - Sólo continuó con colestimil durante todo el embarazo.	Nació por parto vaginal una niña sana, con un peso de 3299 g. Sin complicaciones obstétricas ni anomalías congénitas.

Después del parto, se observaron aumentos transitorios de triglicéridos, colesterol LDL y enzimas hepáticas (AST, ALT) que alcanzaron su punto máximo un mes después del parto. Sin embargo, al reiniciar la TRE se produjo una mejora gradual de la función hepática y del perfil lipídico. Figura 1.

Se discute el beneficio de mantener TRE durante el embarazo para las gestantes, pero no existen datos sobre si sebelipasa alfa puede atravesar barrera placentaria y

afectar a la síntesis o al metabolismo de los lípidos fetales.

En otras enfermedades lisosomales, existen ya numerosas publicaciones que apoyan el beneficio de mantener el tratamiento TRE durante embarazo y postparto para la madre, manteniendo el control de la enfermedad, evitando hemorragias e infecciones y favoreciendo el trabajo del parto. En enfermedad lisosomales como la enfermedad de Gaucher, Fabry, Pompe y Mucopolisacaridosis, las moléculas de las enzimas recom-

binantes no atraviesan barrera placentaria debido a su gran tamaño.

Se requiere por tanto más estudios para profundizar en la farmacocinética y farmacodinámica de sebelipasa alfa y validar la seguridad materna y fetal durante el embarazo.

1.- Konagai N, Iwanaga N, Minami M, Yoshimatsu J. Successful pregnancy outcome in a woman with cholesteryl ester storage disease treated with enzyme replacement therapy, J Clin Lipidol, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.01.001>

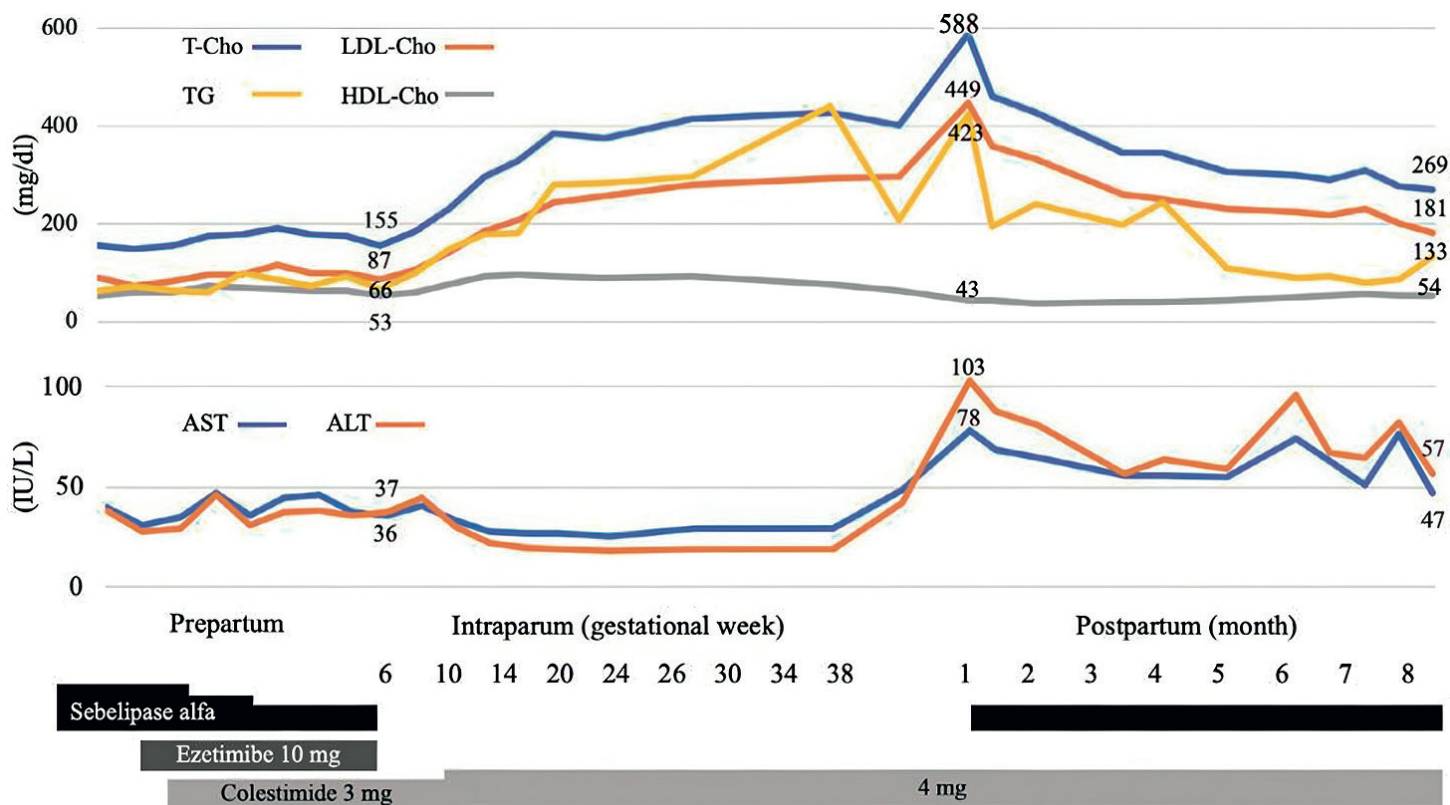
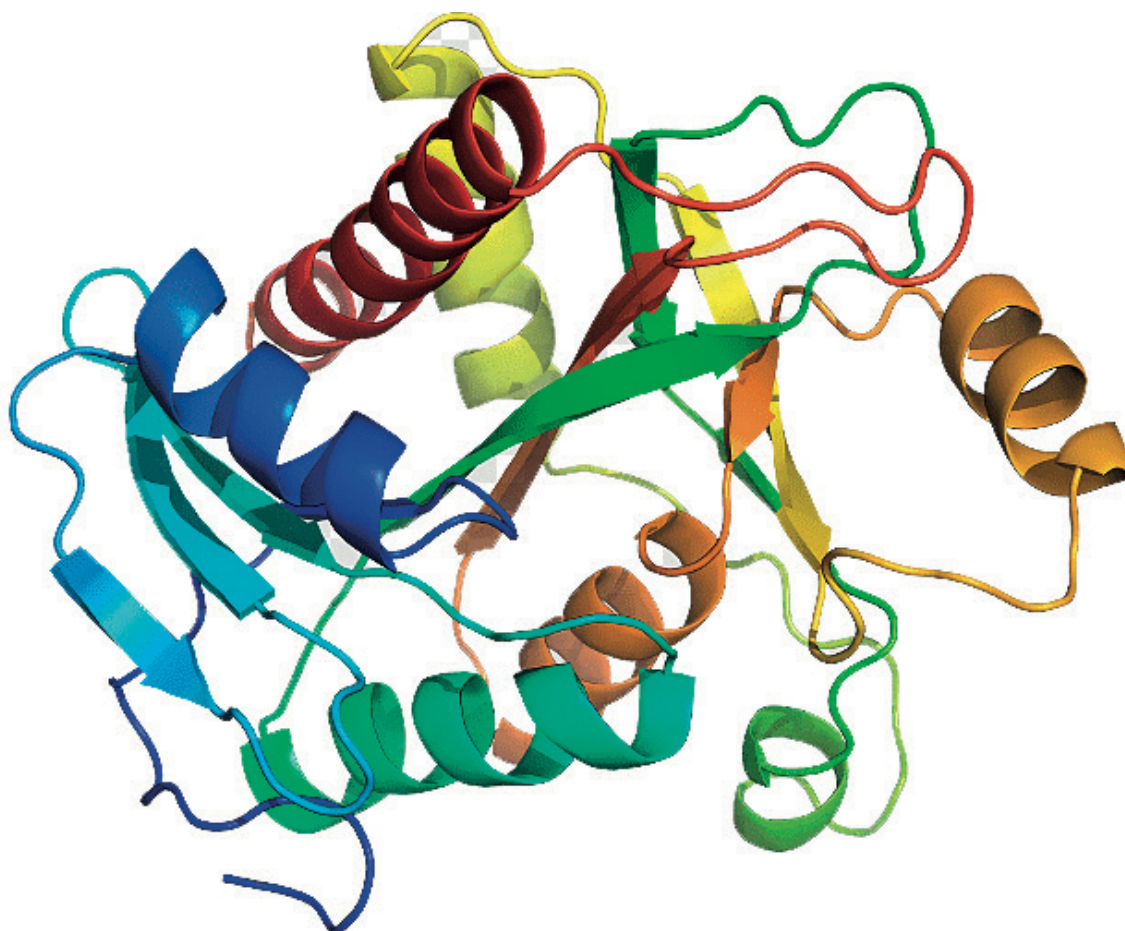


Figura 1. Cambios en el perfil lipídico y enzimas hepáticas. La sebelipasa alfa se administró a dosis de 140 mg (2,5 mg/kg) por vía IV cada dos semanas. El tratamiento se discontinuó en la semana 4 de gestación y se reanudo 1 mes después del parto.



1.º ENCuentro IMSS DE ENFERMEDADES RARAS

Haydeé Rosas Vargas¹, Eduardo Antonio Ferat Osorio², José Elías García Ortiz³

¹Coord.^a de la Red Transversal de Investigación en Enfermedades Raras (Red Tier) del IMSS. Ciudad de México. México

²Secretario Adjunto de la Academia Nacional de Medicina de México, AC. Ciudad de México. México

³Presidente de la Red Latinoamericana de Genética Humana. Guadalajara México

hayrov@gmail.com

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la mayor institución de salud pública en México, a través de su Red Transversal de Investigación en Enfermedades Raras, organizó, en colaboración con la Academia Nacional de Medicina de México A.C. y Fundación IMSS, A.C., el primer encuentro académico institucional sobre enfermedades raras. El evento fue realizado el 28 de febrero de 2025, en el auditorio de la Academia Nacional de Medicina en la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la ciudad de México. El formato fue híbrido con 342 asistentes presenciales y 900 asistentes virtuales. El programa contó con la participación de investigadores biomédicos y clínicos de renombre internacional en diferentes temas.

Conferencia inaugural

La conferencia inaugural estuvo a cargo del Dr. Francesc Palau, presidente del Consejo Científico Asesor de Unicas Sant Joan de Déu e Investigador Distinguido del mismo Hospital en Barcelona, España. En su conferencia titulada "Genética y Enfermedades Raras: nuevo horizonte en la medicina personalizada", el profesor expuso una visión global del abordaje multiómico y transdisciplinario de las enfermedades raras como una necesidad ineludible para el desarrollo de una medicina personalizada dentro de este gran universo de pacientes con características únicas. Asimismo, resaltó la urgencia de incorporar el análisis del genoma al tamizaje neonatal ampliado. Bajo esta perspectiva, el Dr. Palau reconoció que es necesario ofrecer un diagnóstico de precisión para terminar con la odisea diagnóstica y establecer oportunamente una estrategia terapéutica en la que se consideren, en cada caso, las vías de señalización afectadas, así como las dianas moleculares con un enfoque individual. Concluyó resaltando que las enfermedades raras son candidatas indiscutibles a la aproximación holística de la medicina personalizada.

Módulo Tópicos de Frontera en Hemofilia.

Este módulo fue coordinado por la Dra. Ana Rebeca Jaloma, Investigadora titular del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) del IMSS.

La primera conferencista fue la Dra. Pamela Radic, del Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia del Instituto de Medicina Experimental, CONICET, Academia Nacional de Medicina, en Buenos Aires, Argentina, con el tema "Bases Moleculares y análisis bioinformático de la expresión de

hemofilia en mujeres e inactivación sesgada del cromosoma X". La Dra. Radic habló, fundamentalmente, sobre las causas genéticas de la enfermedad y relaciones genotipo-fenotipo particulares, como sucede con el Síndrome de Turner, casos de heterocigosis compuesta en los que se ve afectado el gen del Factor VIII; causas epigenéticas e inactivación sesgada del cromosoma X.

Como segundo conferencista de este mismo bloque, participó el Dr. Jaime García Chávez, Titular de la Clínica de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS con el tema: "La terapia de no-reemplazo en Hemofilia, los nuevos retos de la cura funcional de la hemofilia. La situación de México". La posibilidad de que los pacientes, con deficiencia de trombina, sangren con cualquier movimiento y que dichas hemorragias lleguen a comprometer su vida o les dejen lesiones incapacitantes, hace de su adecuado tratamiento una necesidad imperante para cada uno de ellos. Históricamente, hasta finales del siglo pasado, hubo muy poco desarrollo e innovación en terapias farmacológicas para esta enfermedad, pero en el año 2000 se produjo un cambio importante para ofrecer la cura funcional de los pacientes con esta enfermedad, lo que se logró a través de la administración de Factor VIII una a dos veces por semana (profilaxis). Si bien esto constituye un gran avance, más recientemente se desarrolló una terapia de no reemplazo que consiste en la administración de moléculas miméticas del factor VIII (inmunoglobulinas), así como en la inactivación de genes, con varias opciones a elegir. Son ejemplos el Emicizumab y el Concizumab, con resultados muy alentadores. Lamentablemente, solo el 15 % de la población mundial tiene acceso a estos medicamentos. El Dr. García Chávez resaltó que en el IMSS sí se cuenta con estos medicamentos y los resultados son muy alentadores.

Módulo de Terapia Génica para Enfermedades Lisosomales

El siguiente módulo fue coordinado por el Dr. José Elías García Ortiz, investigador de la División de Genética, del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS en Guadalajara, Jalisco.

Se contó con la participación del Dr. Augusto Rojas Martínez, Miembro de la Academia Nacional de Medicina y Profesor Investigador de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, en Monterrey Nuevo León. La conferencia del Dr. Rojas se desarrolló en torno a la "Terapia

génica en el siglo XXI". Tras hacer un recuento histórico de los primeros ensayos de terapia génica en el ocaso del siglo XX con resultados desfavorables, se centró en los desarrollos que se fueron gestando discretamente de la mano de los avances tecnológicos. El parteaguas que marcó el inicio de una nueva era se dio a conocer en 2013, con una terapia génica basada en el uso del virus adenoasociado AAV1 para introducir una copia funcional del gen LPLD en las células musculares. Esta terapia para tratar la deficiencia de lipoproteína lipasa fue la primera en ser aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos. A partir de entonces, a pesar de las dificultades que entraña todo proceso innovador, el desarrollo de la investigación ha continuado generando éxitos, gracias a los cambios tecnológicos que mejoran resultados y reducen costos. Entre los avances que se consolidan como hitos, se encuentra la terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos o CAR-T, que es un tipo de inmunoterapia personalizada que combina terapia génica y celular para combatir ciertos tipos de cáncer. A pesar de que aún no se llega a utilizar de manera masiva, va ganando terreno e incluso se ha implementado en algunos lugares de México, recordando que es el país en el que se llevó a cabo el encuentro académico. Es importante decir que las enfermedades raras sí se pueden beneficiar de este tipo de terapias. En lo referente a experiencias locales, el Hospital Universitario de Monterrey es de los pioneros en terapia génica en México con el uso del vector adenoviral en casos de cáncer de próstata. Sin olvidar el eje temático del evento, el Dr. Rojas mencionó que el 90% de las enfermedades raras tienen necesidades de tratamiento no satisfechas y pueden ser un nicho para poder implementar terapias avanzadas. Considerando el número creciente de enfermedades raras que son reconocidas por organismos internacionales, esto se traduce en aproximadamente 7 mil genes potenciales para el desarrollo de nuevas terapias. Considerando las particularidades de cada caso, es evidente que se requieren vectores tanto virales como no virales. En cuanto a las células diana, cuando éstas son bien seleccionadas, favorecen la terapia in vivo o ex vivo. El Dr. Rojas concluyó subrayando que, a pesar de los avances, se tienen desafíos que involucran aspectos regulatorios, económicos y éticos, los tres son áreas de oportunidad y, en este mismo sentido, el compromiso de los investigadores y las instituciones es trabajar para hacer posible y real la terapia a todos los que se puedan beneficiar de ella.

Posteriormente, la Dra. Pilar Giraldo Castellano, Presidenta de la FEETEG y cuya investigación clínica se encuentra en el Hospital Universitario Quirónsalud, en Za-



Figura 1. Logotipo del evento.

ragoza, España, ofreció una conferencia sobre "Ensayos clínicos de terapia génica en la enfermedad de Gaucher". A lo largo de su intervención, la Dra. Giraldo ahondó en los puntos tratados por el Dr. Rojas, con un enfoque particular en la enfermedad de Gaucher, pasando paralelamente por la terapia génica con RNA de interferencia, oligonucleótidos, los vectores clínicos, los plásmidos y las vacunas víricas combinadas con ARN mensajero. Resaltó el dato de que hay aproximadamente 3,900 ensayos clínicos de terapia génica a nivel mundial. Con un mensaje esperanzador dirigido a la audiencia, nos compartió que la terapia génica está a punto de revolucionar la medicina al ofrecer nuevas opciones para enfermedades que eran intratables hasta hace poco tiempo. Mencionó que el futuro conduce a la implementación de una terapia personalizada, refiriéndose especialmente a la edición de genes, y que eventualmente se extenderá su uso a enfermedades complejas como la diabetes y los trastornos psiquiátricos.

Módulo de Enfermedades Endocrinas Raras

Este módulo fue dirigido por el Dr. Moisés Mercado Atri, jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI CMN SXXI y co-coordinador de la Red TIER.

La primera conferencia corrió a cargo de la Dra. Claudia Ramírez Rentería con el tema "Síndromes Hormonales Ectópicos: Acromegalia y Cushing". La Dra. Ramírez se encuentra en la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas del CMN SXXI y está a cargo de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas del Hospital de Especialidades del mismo Centro. La ponencia se centró en aspectos clínicos con ejemplos sobresalientes de la práctica médica. La Dra. Ramírez explicó cómo las neoplasias neuroendocrinas que provienen de células neuroendocrinas normales se diferencian a

tumores neuroendocrinos y cómo, en algunos casos, pueden transformarse en carcinomas neuroendocrinos desdiferenciados, aún sin metástasis. Enfatizó que este grupo de enfermedades implica la intervención de múltiples especialistas; de estos, son clave los médicos patólogos porque la clasificación que ofrecen estos tipos de tumores determina el destino de los pacientes, esto es, el tratamiento que se puede ofrecer.

La siguiente conferencia la ofreció el Dr. Anthony Heaney de David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), USA. El Dr. Heaney es autoridad mundial en carcinomas de glándula pituitaria. En su conferencia, el Dr. comentó que esta neoplasia representa un reto diagnóstico y terapéutico. Los tumores agresivos de la hipófisis pueden progresar a carcinomas pituitarios, y representan el 0.2%. La mayor parte de estos tumores son corticotrópicos (45%) y el 14% son lactotrópicos. La terapia para estos casos es multimodal con cirugía,

radiación y terapia sistémica, especialmente con temozolomida, sola o en combinación con capecitabina, con lo que se han conseguido mejores resultados en pacientes con tumores agresivos de hipófisis o bien en los carcinomas.

Módulo de Amiloidosis Cardiaca

El Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez, Director de Educación e Investigación del Hospital de Cardiología del CMN SXXI, coordinó este módulo de una enfermedad con pocos signos y pocos síntomas, de tal forma que es un reto diagnóstico.

El primer ponente fue el Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz. Coordinador de programas en la Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica del IMSS. Inició destacando que el centro de todo es el paciente que sufre la enfermedad y tiene sus esperanzas puestas en el médico que lo trata. La amiloidosis tiene un abordaje específico y los cardiólogos utilizan la ecocardiografía como una forma de abordaje diagnóstico, además del electrocardiograma, la resonancia magnética y el análisis de biopsia. El Dr. Moreno compartió con la audiencia que la Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicó las guías para el diagnóstico de amiloidosis, que emiten banderas rojas para que, a través de la ecocardiografía, puedan acercarse al diagnóstico. Es una enfermedad que se puede diagnosticar incluso en pacientes de mayor edad. Se puede evidenciar el depósito de miofibrillas a través de los estudios de extensión como la resonancia magnética. Aunque hay avances significativos en el diagnóstico y tratamiento, el estándar de oro es el análisis de histopatología con el que se puede observar

la presencia de proteína amiloide a través de inmunohistoquímica.

Continuando con este bloque, se contó con la intervención de la Dra. Cesia Gallegos, de Yale School of Medicine, en New Haven, Connecticut, USA; es profesora adjunta de Medicina (Cardiología); directora de la alta especialidad de imagen cardiovascular y co-directora del programa de amiloidosis cardiaca de Yale. La Dra. desarrolló el tema sobre "Avances en el tratamiento de amiloidosis cardiaca por transtiretina (TTR)". Comentó sobre la fisiopatología de la amiloidosis cardiaca por TTR, una proteína tetramérica producida en el hígado que, cuando sale de él, se puede dividir y los fragmentos del tetrámero se pueden depositar en el corazón. De aquí parte la fisiopatología de la enfermedad. Este depósito en el corazón depende del tipo de TTR, la variante alterada y la silvestre. Comúnmente se observa en adultos mayores por subdiagnóstico (se debería detectar mucho tiempo antes). El tratamiento puede ser enfocado a los síntomas o bien en forma específica. El primero está constituido por diuréticos, o bien los inhibidores del transporte de la glucosa (SGLT2i) como la dapagliflozina, y los anticoagulantes. El tratamiento actual se basa en medicamentos que suprimen la síntesis de TTR, los que la estabilizan y los que eliminan su depósito. Disminuyen la progresión de la enfermedad los primeros dos, pero no la revierten. Una opción terapéutica es el trasplante, pero se debe tratar de llegar a ello. Analizando la fisiopatología de la enfermedad, es que se pueden ofrecer alternativas previniendo la progresión. En cuanto a agentes terapéuticos comerciales, tafamidis es uno de los medicamentos que más se están usando para el tratamiento de

la amiloidosis cardiaca leve. La Dra. Gallegos concluyó afirmando que los resultados son buenos y que el futuro del tratamiento de la amiloidosis cardiaca es alentador, con detección oportuna, los nuevos medicamentos y un abordaje multidisciplinario.

Al finalizar cada uno de los módulos se dio tiempo para discutir el tema con preguntas interesantes que enriquecieron el evento. La grabación del Encuentro se puede consultar libremente a través de la siguiente liga: https://youtube.com/playlist?list=PLXcbnk7sfAg751h84PjScAWGwP77qj_kk&si=KldKcx-Pv50-IBcCo

Este "Primer Encuentro IMSS de Enfermedades Raras" marcó un hito en la historia institucional al consolidar un espacio académico de alto nivel que promueve el conocimiento, la colaboración interdisciplinaria y la innovación científica en beneficio de los pacientes con enfermedades raras o poco frecuentes. La destacada participación de expertos nacionales e internacionales, el abordaje integral de múltiples patologías y el intercambio de experiencias clínicas y de investigación sentaron las bases para una agenda institucional sólida que apuesta por la equidad, el acceso y la medicina personalizada. Este encuentro no solo fortaleció la Red Transversal de Investigación en Enfermedades Raras del IMSS, sino que también renovó el compromiso colectivo de impulsar soluciones reales para quienes más lo necesitan. Con la mirada puesta en el futuro, este esfuerzo representa el inicio de una etapa transformadora mejorar la atención e investigación de enfermedades raras en el Instituto Mexicano del Seguro Social.



Figura 2. Fotografía de grupo de asistentes presenciales en la Academia Nacional de Medicina de México.

VITAMINA D Y ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL: PAPEL INMUNOMODULADOR Y METABÓLICO

Esther Valero Tena

Departamento Medicina Interna. Hospital MAZ. Zaragoza. España

esthervalero@gmail.com

Resumen:

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son trastornos genéticos raros caracterizados por acumulación de sustratos no degradados, afectación multiorgánica y progresión crónica. Además de las terapias específicas, como el reemplazo enzimático, resulta relevante considerar factores modificables que influyen en su evolución.

La vitamina D, tradicionalmente asociada al metabolismo óseo, cumple funciones inmunomoduladoras, metabólicas y neuromoduladoras. Su deficiencia, frecuente en EDL, se asocia con mayor morbilidad, inflamación crónica y pérdida de masa ósea y muscular. El calcitriol regula la expresión génica a través del receptor de vitamina D (VDR), modula la respuesta inmune, favorece la autofagia y puede mejorar la función lisosomal.

Evidencia en enfermedades específicas: **Gaucher**: alta prevalencia de hipovitaminosis D, correlacionada con menor densidad ósea; la suplementación junto a terapia específica estabiliza la masa ósea y podría modular la inflamación. **Fabry**: 70–75% con déficit de vitamina D, asociado a mayor proteinuria y peor función cardíaca; se sugiere suplementación como estrategia reno y cardioprotectora. **Niemann-Pick (ASMD y tipo C)**: frecuente osteopenia/osteoporosis con fracturas; déficit de vitamina D podría contribuir a complicaciones óseas y neurodegenerativas. **Pompe**: deficiencia casi universal en adultos debido a inmovilidad y problemas nutricionales; suplementación ≥ 75 nmol/L es esencial para preservar masa ósea y función muscular. También en la **deficiencia de lipasa ácida lisosomal (Wolman/CESD)** el déficit de vitaminas liposolubles, en particular 25(OH)D, es frecuente por malabsorción y hepatopatía; incluso bajo tratamiento de reemplazo enzimático se recomienda monitorización y suplementación individualizadas. **Conclusión**: La deficiencia de vitamina D es común y clínicamente relevante en las principales EDL. Su corrección sistemática, segura y de bajo coste debe considerarse parte del manejo multidisciplinar, como estrategia coadyuvante para mejorar salud ósea, muscular, renal, cardiovascular e inmunológica. Se requieren ensayos clínicos específicos, pero la recomendación práctica es monitorizar y suplementar vitamina D en todos los pacientes con EDL.

Palabras clave: Enfermedades de depósito lisosomal, Vitamina D, Inmunomodulación, Salud ósea, Suplementos

Abstract

Lysosomal storage disorders (LSDs) are rare genetic diseases characterized by substrate accumulation, multisystem involvement, and chronic progression. Beyond disease-specific therapies, such as enzyme replacement, it is important to consider modifiable factors that may influence disease outcomes.

Vitamin D, traditionally linked to bone metabolism, also exerts immunomodulatory, metabolic, and neuromodulatory effects. Deficiency is frequent in LSDs and is associated with increased morbidity, chronic inflammation, and loss of bone and muscle mass. The active form, calcitriol, acts through the vitamin D receptor (VDR) to regulate gene expression, modulate immune responses, promote autophagy, and potentially improve lysosomal degradative function.

Evidence in specific diseases: **Gaucher disease**: high prevalence of vitamin D deficiency, correlated with low bone mineral density; supplementation alongside specific therapy stabilizes bone mass and may reduce inflammation. **Fabry disease**: 70–75% show vitamin D deficiency, linked to greater proteinuria and worse cardiac function; supplementation is proposed as a reno- and cardioprotective strategy. **Niemann-Pick disease (ASMD and type C)**: frequent osteopenia/osteoporosis with fracture risk; vitamin D deficiency may contribute to bone and neurodegenerative complications. **Pompe disease**: deficiency is nearly universal in adults due to immobility and nutritional issues; maintaining serum 25(OH)D ≥ 75 nmol/L is essential for bone and muscle health. In **lysosomal acid lipase deficiency (Wolman/CESD)**, fat-soluble vitamin deficiency—notably 25(OH)D—is common due to malabsorption and liver disease; even with enzymatic replacement therapy, individualized monitoring and supplementation remain necessary.

Conclusion: Vitamin D deficiency is common and clinically relevant across major LSDs. Its systematic correction, given its safety and low cost, should be part of multidisciplinary management as an adjuvant strategy to improve bone, muscle, renal, cardiovascular, and immune health. Although further clinical trials are needed, routine monitoring and supplementation of vitamin D is strongly recommended in all LSD patients.

Key words: Lysosomal storage disorders, Vitamin D deficiency, Bone health, Immunomodulation, Adjunctive therapy

Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son trastornos genéticos poco frecuentes que comparten un mecanismo común: la acumulación de sustratos no degradados en lisosomas debido a defectos enzimáticos. Su prevalencia global es baja, por lo que se consideran enfermedades minoritarias o raras. Clínicamente se caracterizan por presentar compromiso multiorgánico, deterioro progresivo y limitadas opciones terapéuticas. En este escenario, cobra importancia explorar factores modificables que puedan modular la evolución de estas enfermedades (1).

La vitamina D, tradicionalmente vinculada al metabolismo óseo, se reconoce actualmente como una hormona pleiotrópica con funciones inmunológicas, metabólicas y neuromoduladoras. Diversos estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D es común en enfermedades raras, asociándose a mayor morbilidad, inflamación crónica y reducción de la calidad de vida. Mejorar los niveles de vitamina D podría ofrecer un beneficio complementario en pacientes con EDL, asociado a las terapias específicas, como la sustitución enzimática (1).

Funciones inmunomoduladoras y metabólicas de la vitamina D

La forma activa de la vitamina D, el calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), ejerce su acción uniéndose al receptor nuclear de vitamina D (VDR), ampliamente distribuido en células inmunes, musculares y óseas. Esta interacción regula la expresión de más de 200 genes implicados en homeostasis mineral, diferenciación celular y control de la respuesta inmune. En el sistema inmunitario, la vitamina D modula la función de macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B, favoreciendo un perfil antiinflamatorio. Reduce la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-2 e IL-17, al tiempo que promueve la expansión de linfocitos T reguladores y la síntesis de péptidos antimicrobianos como la catelicidina. Estas propiedades son relevantes en EDL, donde la inflamación crónica contribuye a la progresión del daño tisular (2).

A nivel metabólico y celular, el calcitriol influye en la autofagia y la acidificación lisosomal. Modelos experimentales han mostrado que puede restaurar la capacidad degradativa de los lisosomas, sugiriendo un posible beneficio en el aclaramiento de metabolitos acumulados. Asimismo, la deficiencia de vi-

tamina D exacerba la pérdida de masa ósea y muscular, un hallazgo frecuente en pacientes con EDL, lo que justifica su análisis de forma regular y corrección de los niveles séricos hasta su normalización (3).

Evidencia por enfermedad

Enfermedad Gaucher

La enfermedad de Gaucher tipo 1 es la forma más frecuente, caracterizada por infiltración de macrófagos cargados de glucosilceramida en médula ósea, hígado y bazo. Se presenta clínicamente con anemia, esplenomegalia, hepatomegalia y alteraciones óseas como osteopenia, osteoporosis, necrosis avascular y deformidad ósea en matraz de Erlenmeyer. Diversos estudios han confirmado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en estos pacientes, correlacionada con una menor densidad mineral ósea. En un estudio prospectivo, todos los pacientes evaluados presentaban hipovitaminosis D, y la suplementación junto a la terapia de reemplazo enzimático permitió estabilizar la densidad mineral ósea y prevenir nuevas lesiones. Además, dado que la enfermedad de Gaucher cursa con activación inmune y aumento de citocinas inflamatorias, la vitamina D podría ejercer un efecto inmunomodulador adicional, aunque faltan ensayos clínicos específicos. Por ello, se recomienda monitorizar regularmente los niveles de 25(OH)D y suplementar de manera sistemática en el manejo integral de estos pacientes (4,5).

Enfermedad Fabry

La enfermedad de Fabry, ligada al cromosoma X, resulta de la deficiencia de alfa-galactosidasa A y conlleva acúmulo de globotriaosilceramida. Afecta a múltiples órganos, destacando la afectación renal (proteinuria, enfermedad renal crónica), cardíaca (hipertrofia, insuficiencia) y neurológica (dolor neuropático). Estudios recientes muestran que cerca del 70–75% de los pacientes tienen deficiencia de vitamina D. Se ha observado que los niveles bajos de vitamina D se asocian con mayor proteinuria y progresión más rápida de la nefropatía, así como con peor función cardíaca. Ensayos en modelos animales demostraron el papel renoprotector del receptor de vitamina D, y aunque faltan ensayos en humanos, la suplementación de vitamina D se plantea como intervención coadyuvante razonable y segura en estos pacientes (6).

Enfermedad Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick incluye la deficiencia de esfingomielinasa ácida (tipos A y B, ASMD) y la enfermedad tipo C. Los pacientes presentan visceromegalia, dislipidemia y compromiso pulmonar, con variabilidad clínica desde formas infantiles graves hasta presentaciones crónicas en adultos. Estudios pediátricos con densitometría han documentado osteopenia y osteoporosis en estos pacientes, con fracturas patológicas en casos avanzados. Aunque las guías actuales no especifican la suplementación de vitamina D, se considera esencial la monitorización y corrección de su déficit para prevenir complicaciones óseas. En modelos animales, se han detectado alteraciones en la expresión del receptor de vitamina D en el sistema nervioso, lo que sugiere una posible implicación en los mecanismos neurodegenerativos. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de integrar la valoración del estatus de vitamina D en el cuidado integral de la enfermedad (7,8).

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe, causada por deficiencia de alfa-1,4-glucosidasa ácida, provoca acumulación de glucógeno en músculo esquelético y cardíaco. Las formas de inicio infantil cursan con cardiomiopatía grave, mientras que las de inicio tardío se caracterizan por debilidad muscular progresiva y afectación respiratoria. En adultos con Pompe, la hipovitaminosis D es prácticamente universal debido a la inmovilidad, menor exposición solar y problemas de deglución. La deficiencia contribuye a la pérdida de densidad mineral ósea y al riesgo de fracturas, lo que agrava la limitación funcional. Expertos recomiendan mantener niveles de 25(OH)D ≥ 75 nmol/L mediante suplementación sistemática (1.000–2.000 UI/día), junto con fisioterapia y nutrición adecuada. Si bien no existen ensayos específicos sobre suplementación en Pompe, se reconoce como parte fundamental del abordaje integral junto a la terapia de reemplazo enzimático y soporte respiratorio (9,10).



Enfermedad por déficit en esfingomielinasa

Anteriormente denominada enfermedad de Niemann-Pick tipo A y B, por características clínicas similares a Niemann-Pick tipo C. Los pacientes con esta deficiencia en esfingomielinasa presentan acúmulo de esfingomielina en las células del hígado, bazo y pulmones y en el tipo A graves problemas neurológicos con retraso del desarrollo y con elevada frecuencia osteopenia u osteoporosis que progresa según avanza la enfermedad. De hecho, se recomienda como parte del manejo de la enfermedad el aporte de calcio y vitamina D para mejorar la pérdida de densidad mineral ósea asociada. Además del tratamiento específico el tratamiento coadyuvante con vitamina D hay que considerarlo (11).

En el tipo B los síntomas afectan más los órganos, como hígado, bazo y pulmones y se debe estudiar y controlar la densidad mineral ósea y los niveles de vitamina D, por el elevado porcentaje de pacientes que desarrollan osteopenia/osteoporosis y que pueden requerir suplementar con vitamina D y calcio si hay déficit.

Mucopolisacaridosis

El grupo de entidades englobadas en el término Mucopolisacaridosis (MPS) constituye un grupo complejo de entidades caracteri-

zadas por la deficiencia de enzimas necesarias para descomponer y reciclar moléculas complejas de azúcares denominados mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos.

Los complejos glucolipídicos se acumulan en los lisosomas de las células y en diversos órganos, dando lugar a una gran cantidad de manifestaciones como rasgos faciales toscos, deformidades óseas, problemas cardíacos y visuales, y retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual, muchos de ellos cursan con talla baja y disostosis múltiple.

En los niños con MPS I, II, VI, se ha descrito una alta prevalencia de osteopenia (31% de los pacientes) y de osteoporosis (15%) antes de los 19 años (12). Y en MPS III también lo presentan a mayor edad (13). Si además existen otros factores como la falta o escasa movilidad la necesidad de tratamientos anticonvulsivantes u otros fármacos que causan pérdida de densidad mineral ósea aumentan el riesgo de fracturas. También problemas nutricionales y falta o poca exposición solar contribuyen a aumentar el riesgo.

Así que, aunque no hay un estudio específico que aborde la "vitamina D en MPS" como tal, los expertos recomiendan asegurar un buen estado nutricional, suplementar con vitamina D si hay deficiencia y vigilar la densidad ósea en estos pacientes. Incluso se recomienda que en pacientes con MPS y epilepsia siempre se debería dar vitamina D, ya que los antiepilépticos pueden inducir deficiencia y fragilidad ósea.

Enfermedad por déficit en lipasa ácida lisosomal

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es una enfermedad ultrarrara con dos fenotipos bien caracterizados: la forma infantil grave (enfermedad de Wolman) y la forma de inicio tardío (enfermedad por acúmulo de ésteres de colesterol, CESD). En Wolman existe pérdida prácticamente completa de la actividad de LAL, enzima responsable de la hidrólisis lisosomal de triglicéridos y ésteres de colesterol (14). Los lactantes presentan vómitos, diarrea, fallo de medro, hepatoesplenomegalia con progresión a fibrosis/cirrosis, depósitos calcícos suprarrenales, distensión abdominal, anemia y retraso del crecimiento por malabsorción.

Tanto en las formas infantiles como en las de inicio tardío se observa infiltración de la lámina propia intestinal por histiocitos espumosos, con malabsorción de grasas; junto a la colestasis en la infancia y la hepatopatía crónica, ello condiciona déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). Desde un punto de vista fisiopatológico, los productos de la hidrólisis mediada por LAL (ácidos grasos y colesterol libre) participan en rutas necesarias para la síntesis y el transporte de vitamina D; su alteración aporta plausibilidad biológica al déficit de 25(OH)D en LAL-D.

En la actualidad, los pacientes con LAL-D disponen de tratamiento de reemplazo enzimático con sebelipasa alfa. En ensayos y series clínicas se monitorizan las vitaminas liposolubles: la vitamina A tiende a normalizarse, mientras que los niveles de 25(OH)D y vitamina E muestran variabilidad pese a la suplementación, lo que respalda un seguimiento individualizado desde el diagnóstico y durante la ERT, con educación dietética y ajuste de dosis según respuesta y absorción (15).

Conclusiones

La deficiencia de vitamina D es un hallazgo común en las principales enfermedades de depósito lisosomal, con impacto clínico en la salud ósea, muscular, renal, cardiovascular e inmunológica. La evidencia disponible apoya la corrección sistemática de este déficit como parte del manejo multidisciplinar, dado su bajo coste y perfil de seguridad favorable.

En la enfermedad de Gaucher, la suplementación contribuye a la estabilidad ósea y podría modular la inflamación; en la enfermedad de Fabry, se asocia a menor proteinuria y mejor función cardíaca; en la enfermedad de Niemann-Pick, ayuda a mitigar la osteoporosis y podría influir en procesos neurodegenerativos; en la enfermedad de Pompe, su corrección es esencial para preservar la fuerza muscular y densidad mineral ósea.

Aunque son necesarios ensayos clínicos prospectivos que evalúen de manera formal el impacto de la suplementación en EDL, la recomendación actual es clara: identificar y corregir la deficiencia de vitamina D en todos los pacientes con estas patologías raras. Esta estrategia preventiva, puede mejorar la calidad de vida y atenuar complicaciones. Podría considerarse como una terapia coadyuvante al tratamiento principal específico de cada enfermedad.

Referencias

1. Ducki C, Wojtkiewicz M, Bartoszewicz M, Fiedor P. The Role of Vitamin D in Rare Diseases—A Clinical Review. *Biomedicines*. 2025;13 (3):558. doi:10.3390/biomedicines13030558.

2. Parolo S, Tomasoni D, Bora P et al. Reconstruction of the Cytokine Signaling in Lysosomal Storage Diseases by Literature Mining. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:703489. doi:10.3389/fcell.2021.703489

3. Acosta-Rodriguez-Bueno CP, Cerón-Rodriguez M, De la Cruz Carmen M, Parra Ortega I. The impact of vitamin D in patients with lysosomal diseases on ERT. *Mol Genet Metab*. 2023;138(2):106987. doi:10.1016/j.ymgme.2022.12.008

4. Barbato A, Vergatti A, Giaquinto A, et al. Imiglycerase, cholecalciferol, and bone-diet in skeletal health management of type I Gaucher disease: a pilot study and systematic review. *JBM R Plus*. 2024;8(8):ziae071. doi:10.1093/jbmrlp/ziae071.

5. Mikosch P, Reed M, Stettner H et al. Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):113-120. doi:10.1016/j.ymgme.2008.12.001

6. Valardo E, Giannone B, Viglino F, Settanni F, Bioletto F, Barale M, Procopio M, Deaglio S, Ghigo E, Benso A. Decreased trabecular bone score in patients affected by Fabry disease. *J Endocrinol Invest*. 2025 Jan;48(1):121-130. doi: 10.1007/s40618-024-02427-x.

7. Conte C, Arcuri C, Cataldi S et al. Niemann-Pick Type A Disease: Behavior of Neutral Sphingomyelinase and Vitamin D Receptor. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2365. doi:10.3390/ijms20092365

8. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease types A, B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:85. doi:10.1186/s13023-023-02686-6

9. Tarnopolsky M, Nilsson MI. Nutrition and exercise in Pompe disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(13): 282. doi:10.21037/atm.2019.05.52..

10. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management – Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(4):472-485. doi:10.1017/cjn.2016.37.

11. Lipiński P, Ługowska A, Tylki-Szymańska A. Chronic acid sphingomyelinase deficiency diagnosed in infancy/childhood in Polish patients: 2024 update. *Adv Clin Exp Med*. 2024;33(10):1163-1168. doi: 10.17219/acem/193696.

12. Fung EB, Johnson JA, Madden J, Kim T, Har-matz P. Bone density assessment in patients with

mucopolysaccharidosis: A preliminary report from patients with MPS II and VI. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):13-23.

13. 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. doi: 10.1007/s00774-016-0762-y

14. Korbelius M, Kuentzel KB, Bradić I, Vujić N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med*. 2023;29(6):425-438. doi:10.1016/j.molmed. 2023.03.001

15. de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, 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:10.3390/nu16244309



DIFUSIÓN DE LAS MPS DESDE LA ASOCIACIÓN MUCOPOLISACARIDOSIS ARGENTINA (AMA)

Comisión Directiva 2025-2026

www.mpsargentina.org

ampsarg@gmail.com

La asociación AMA

AMA es una organización sin fines de lucro creada en el año 2014 con el fin de difundir conocimiento sobre las mucopolisacáridosis (MPS), generando un espacio conjunto y cooperativo para pacientes, familiares y profesionales de la salud. El objetivo es brindar información sobre acceso al diagnóstico y tratamiento, llevando adelante acciones con la comunidad médica, promoviendo estudio y actividades científicas de capacitación.

Aunque son enfermedades raras, la concienciación sobre las MPS es fundamental. Afectan principalmente a niños, aunque pueden detectarse en cualquier momento de la vida. Comprenderlas puede hacer la diferencia en un diagnóstico temprano y en una mejor calidad de vida para quienes las padecen. Un diagnóstico temprano puede cambiar drásticamente el pronóstico de los niños afectados. Además, conocer estas enfermedades permite a la sociedad enten-

der mejor las necesidades de las familias que conviven con ellas y apoyar la investigación médica para encontrar tratamientos más efectivos.

Las MPS pueden ser complejas, pero con información clara y apoyo médico adecuado, los pacientes y sus familias pueden enfrentar el camino con más herramientas. Difundir el conocimiento es el primer paso hacia una sociedad más inclusiva y solidaria.

Tabla 1: Clasificación de las MPS

Enfermedad MPS	Enfermedad	Deficiencia enzimática	GAG	GEN
MPS IH MPS IS MPS IH/S	Hurler Scheie Hurler-Scheie	α -L-iduronidasa	DS, HS	IDUA
MPS II	Hunter	Iduronato sulfatasa	DS, HS	IDS
MPS III A MPS III B MPS III C MPS III D MPS III E	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D Sanfilippo E	Heparan-N-sulfatasa α -N-acetilglucosamida a Acetil-CoA: α -glucosaminido acetiltransferasa N-acetilglucosamina-6-sulfatasa Arielsulfatasa G	HS	HSU NAGLU HGSNA T NGS ARSG
MPS IV A MPS IV B	Morquio A Morquio B	Galactosa-6-sulfatasa β -galactosidasa	KS	GALNS GLB1
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (Arielsulfatasa B)	DS	ARSB
MPS VII	Sly	β -glucuronidasa	DS, HS	GUSB
MPS IX	Natowicz	Hialuronidasa	hialuronato	HYAL1
MPS X	ARSK deficiency	Arylsulfatase K (ARSK)	DS	ARSK
MPSPS	VPS33	VPS33	DS, HS	VPS33

DS: dermatan sulfato. HS: heparan sulfato. KS: keratan sulfato.

La colaboración entre familias, profesionales sanitarios, industria y organizaciones de pacientes es fundamental para el avance en la difusión y la divulgación de las MPS. Desde AMA organizamos y participamos de:

- Encuentros anuales de pacientes.
- Encuentros de líderes de organizaciones.
- Redes de trabajo con Sociedades Médicas y otras Sociedades Científicas.
- Elaboración de proyectos con Universidades Nacionales y Provinciales.
- Participación en Simposios.
- Divulgación y difusión a través de canales de comunicación como plataformas, redes sociales, páginas web, etc.

Las mucopolisacaridosis

Las MPS son un grupo de enfermedades genéticas, de almacenamiento lisosomal, en las cuales se afectan las enzimas que se encargan de degradar y eliminar ciertos componentes orgánicos llamados mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (GAGs). En la tabla 1 se muestran los diferentes tipos de MPS, la enzima afectada, el tipo de GAG acumulado y el gen comprometido.

Los GAGs son esenciales para el desarrollo normal de tejidos como los huesos, cartílagos y piel. Las manifestaciones clínicas son variadas y heterogéneas, algunos signos comunes que pueden alertar a los padres o médicos incluyen:

- Rasgos faciales toscos o pronunciados
- Problemas de crecimiento o talla baja
- Problemas respiratorios frecuentes
- Hernias inguinales y umbilicales
- Rigidez en las articulaciones
- Dificultades cognitivas o de aprendizaje
- Pérdida auditiva o visual

Diagnóstico

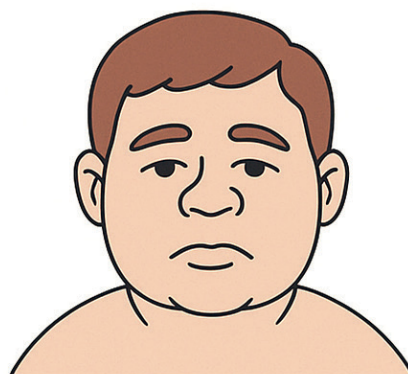
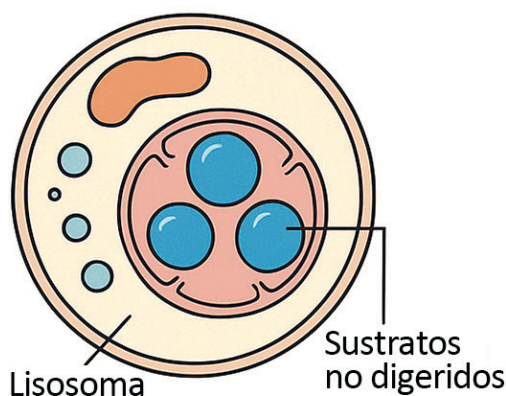
Ante la sospecha clínica de MPS por parte del médico, se debe recurrir a estudios de laboratorio específicos para obtener el diagnóstico certero. Los estudios incluyen: análisis de GAGs en orina, medidas enzimáticas y estudios genéticos.

Aunque actualmente las MPS no tienen cura, existen tratamientos que pueden ayudar a mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Algunos de ellos incluyen:

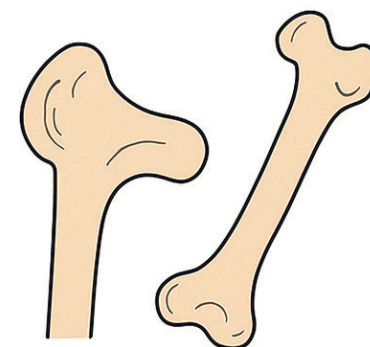
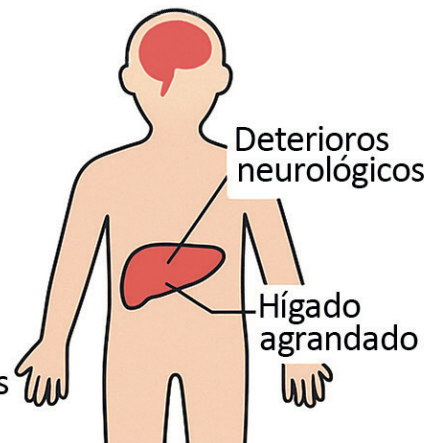
- **Terapia de reemplazo enzimático:** consiste en administrar la enzima recombinante de manera intravenosa y regularmente
- **Trasplante de médula ósea:** sólo para algunos tipos específicos de forma precoz
- **Tratamientos de apoyo:** como fisioterapia, cirugías ortopédicas, controles respiratorios y terapias del habla o del desarrollo.

CAMPAÑA AMA: YA ES HORA

YA ES HORA tiene un doble sentido, con dos significados distintos pero entrelazados que resumen la urgencia y la importancia de la causa:



Rasgos faciales toscos



Anomalías esqueléticas

1. El tiempo importa: "Ya es hora" sirve como una declaración que enfatiza el papel fundamental que desempeña el tiempo en el mundo de las MPS. Muchos aspectos de las MPS dependen del tiempo, y van desde la necesidad imperativa de un diagnóstico oportuno, un tratamiento rápido y un apoyo continuo durante todo el recorrido de un individuo con esta afección. Subraya la realidad de que cada momento cuenta en la vida de las personas afectadas por MPS. Un diagnóstico tardío puede significar un sufrimiento prolongado y una intervención oportuna puede marcar una gran diferencia. Este aspecto de la frase resalta la importancia de reconocer el tiempo como un factor crucial en la comunidad MPS, donde una acción oportuna puede conducir a mejores resultados y una mejor calidad de vida.

2. "Ya es hora" representa una llamada a la acción. Es una demanda firme de cambio en varios ámbitos. Cuando decimos "Ya es hora de que los recién nacidos sean diagnosticados" estamos abogando por el establecimiento de programas de detección temprana que puedan detectar MPS, garantizando una intervención rápida e inmediata. De manera similar, cuando afirmamos "Ya es hora de que los formuladores de políticas garanticen un acceso equitativo a tratamientos y apoyos", exigimos que los formuladores de políticas den prioridad al acceso igualitario a recursos y terapias vitales para todos en la comunidad MPS. Esta interpretación de la frase subraya la necesidad de cambios inmediatos e impactantes en la forma en que abordamos la MPS, no solo como una condición médica sino como una responsabilidad social.

Desde AMA, nos encontramos con algunos desafíos que queremos abordar para mejorar la calidad de vida de los pacientes:

- Llegada tardía al diagnóstico
- Abordaje de manifestaciones neurológicas, la inflamación, y el dolor
- Reacciones inmunes adversas que pueden comprometer la eficacia del tratamiento
- Alta carga emocional y psicológica
- Impacto económico y logístico
- Cuidado y atención constante
- Variedad de protocolos de ensayos clínicos: No solo se busca el acceso a los tratamientos aprobados, sino a los ensayos clínicos que se están desarrollando en varios países
- Escasa investigación en enfermedades de baja frecuencia: ampliar la búsqueda de investigadores que se interesen en el avance de la investigación básica y la investigación traslacional. Incluir modelos de investigación en células humanas y en animales que impacten en el aspecto clínico.
- Falta de datos y registros epidemiológicos locales
- Creación de un programa nacional específico y puntual, que incorpore entre otros aspectos un plan de diagnóstico, con acceso de manera democrática a test genéticos
- Normas sobre el ingreso de la medicación ya establecida y de la medicación innovadora.

SUBSIDIO ALAPA

El acceso al diagnóstico genético aún no está cubierto en el plan de salud en Argentina. Para lograr que todos los pacientes con MPS cuenten con su estudio genético AMA logró generar un convenio con un subsidio

por parte de la Alianza Argentina de Pacientes (ALAPA), para que junto con el laboratorio DIEL podamos ofrecer un estudio genético a cada paciente con MPS de Argentina. Este proyecto busca ampliar la cantidad de familias que acceden al diagnóstico molecular. El objetivo general es identificar las variantes genéticas en pacientes con diagnóstico confirmado de MPS.

ALAPA es una asociación civil sin fines de lucro que tiene como propósito brindar apoyo y procurar soluciones a pacientes y familias con diagnóstico de enfermedades genéticas, poco frecuentes, crónicas o de difícil diagnóstico, discapacitantes, degenerativas, o huérfanas de tratamiento. Para más información sobre ALAPA: alianzapacientes.org

Objetivos específicos:

- Armado de una red de trabajo colaborativo entre el laboratorio, las familias y la asociación de pacientes.

- Identificar a las familias de pacientes con sospecha de MPS que aún no cuentan con el diagnóstico de precisión.

- Realizar los estudios bioquímicos para el diagnóstico preciso y exacto del tipo de MPS, mediante medida de actividad enzimática y excreción de GAGs en orina

- Analizar, estudiar y detectar las variantes genéticas en los pacientes con MPS.

- Generar y/o ampliar los datos epidemiológicos de la población diagnosticada con MPS.

- Construir una base de datos que permita ampliar la conexión con ensayos clínicos que busquen un tratamiento alternativo, superador o mejorador a los existentes.

- Construir información con relación a la historia natural de la enfermedad.

Para orientación adicional, la **Asociación Mucopolisacaridosis Argentina (AMA)** ofrece apoyo y asesoramiento a pacientes y familias. Puedes contactarlos a través de info@ama.org.ar.

Comisión Directiva 2025-2026

Veronica Alonso – Presidenta AMA

Secretaria: Morena Luciana Casabuena

Tesorera: Daniela Ledesma.

Vocales Titulares: Maria Belen Quatrini, Gustavo Casal y Paulina Alcoba.

Vocales Suplentes: Celeste Magistrati., Sonia Coronel y Guillermo Billalva

Comisión Revisora de Cuentas

Revisor Titular: Andrea Soledad Vera

Revisor Suplente: Lorena del Carmen García



ACOMPAÑANDO A PERSONAS CON DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDADES POCO FRECUENTES-FOCO EN LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Sonia Marisa Copa

Directora Ejecutiva Fundación ENHUE. Buenos Aires. Argentina

scopa@fundacionenhue.org

Fundación Enhué es una organización sin fines de lucro creada en el año 2010 con el fin de dar a conocer a la sociedad las Enfermedades Poco Frecuentes (EPOF). Nuestra misión es lograr una mayor visibilización y un diagnóstico temprano que mejore la calidad de vida de los pacientes, que normalmente se obtiene de forma tardía e implica un riesgo de vida. Para ello, conformamos un equipo de personas especializado en varios programas.

Programas de la Fundación ENHUE

• **Atención a pacientes:** brindamos acompañamiento diario a personas que conviven con una EPOF, con el fin de garantizar las necesidades en términos de salud.

• **Formación y Tutorías:** Difusión en nuestras redes sociales sobre las distintas patologías, con sus signos y síntomas.

• **Campañas de concienciación:** Convocamos a médicos capacitadores en distintas provincias de la Argentina, quienes brindan charlas a profesionales de la salud y público en general sobre distintas EPOF.

Las campañas, en estos últimos años, tomaron mucha fuerza porque nos permiten generar conciencia sobre esta problemática, es una gran estrategia de trabajo que tiene como resultado aumentar el reconocimiento y visibilidad de las EPOF a lo largo y ancho de nuestro país. No solo están dirigidas a informar y educar, sino que buscan mejorar la salud, ayudar con el diagnóstico temprano que se traduce en reducir riesgos y fomentar el bienestar general. Periódicamente, se realiza una medición del impacto de cada campaña; se evalúan los resultados para conocer su efectividad y realizar mejoras.

Estrategias

• Mensajes claros y concisos

Lenguaje sencillo y comprensible para llegar a la mayor cantidad de personas posible.

• Utilización de diversas plataformas

Redes sociales, medios de comunicación, sitios web, eventos comunitarios, entre otros

• Involucramiento de la comunidad

Se busca la participación activa de la comunidad a través de actividades, talleres y charlas médicas

• Utilización de recursos visuales

Imágenes, videos, infografías y otros recursos visuales para hacer más atractivos los mensajes.

Beneficios de las campañas de concientización

• Mayor conocimiento sobre temas de salud

El personal de salud y el público en general aprende sobre las EPOF, factores de riesgo y medidas preventivas.

• Reducción del estigma

Las campañas ayudan a reducir el estigma asociado a ciertas enfermedades y condiciones de salud.

• Mayor acceso a servicios de salud

Las campañas informan sobre los servicios de salud disponibles y cómo acceder a ellos.

Mucopolisacaridosis (MPS): Diagnóstico temprano y el compromiso de Enhué.

Sin dudas dentro de este programa y de Enhué, la Campaña de concienciación de las MPS es la más antigua y pionera como lanzamiento. Tiene 13 años de actividad.

La campaña MPS incluye varios pasos. En primer lugar se identifica y eligen las regiones del país en las que se va a trabajar en cada año. Se abarca 3 o 4 provincias por cada año de trabajo. En la actualidad, luego de todos los años de esta campaña, ya hemos recorrido y sensibilizado a profesionales de todo el país. Se recluta a médicos de cada una de estas regiones. Se realiza una reunión inicial de capacitación a estos profesionales, dictada por profesionales médico y bioquímico, especializados en sospecha clínica, atención, seguimiento, tratamiento y laboratorio para pacientes con MPS. Esta reunión se brinda de manera presencial. Además se les aporta material de apoyo gráfico, digital e impreso, que se entrega a los profesionales que asisten, y se exhibe en cada institución de salud para ser vista por el público que concurre a las mismas.

En búsqueda de un diagnóstico

Este programa además de ser un plan de formación es también una posibilidad para que aquel profesional que considere una posible sospecha de diagnóstico de MPS acceda a poder enviar, de manera gratuita, las muestras biológicas de sus pacientes, y así le permita a ese paciente acceder a un posible diagnóstico. Contamos con la logística adecuada para poder realizar envío de esas muestras para su análisis. Esas muestras son destinadas a laboratorios centrales especializados en el diagnóstico preciso de MPS. El laboratorio, una vez que procesa las muestras, le envía el informe de resultados al médico, y son estos profesionales los que luego informarán los resultados al paciente y su familia.

Datos y resultados de la campaña MPS

• Especialidades médicas de capacitadores

Dado el tipo de manifestaciones clínicas asociada a pacientes MPS, se decidió reclutar para la campaña a médicos de las siguientes especialidades:

Pediatría y Cuidados Paliativos Pediátricos

Endocrinología y Diabetes de jóvenes y adultos

Endocrinología Infantil

Neurología Infantil

• Cantidad de profesionales capacitados

Se han capacitado un gran número de profesionales. En particular, se capacitaron 16322 médicos y 10035 agentes sanitarios, en un total de 1719 charlas.

• Sospechas clínicas y estudios realizados

Los médicos capacitados han identificado 502 sospechas clínicas de pacientes con MPS. De las cuales han confirmado 25 pacientes con diagnóstico certero de MPS. Es un redito diagnóstico de resultados positivos del 5%, que demuestre el éxito de la campaña MPS.

En el gráfico se muestra en detalle, y por año de campaña, la cantidad de pacientes confirmados y el tipo de MPS que padecen.



FUNDACIÓN
ENHUÉ

JUNTOS POR UNA MEJOR VIDA

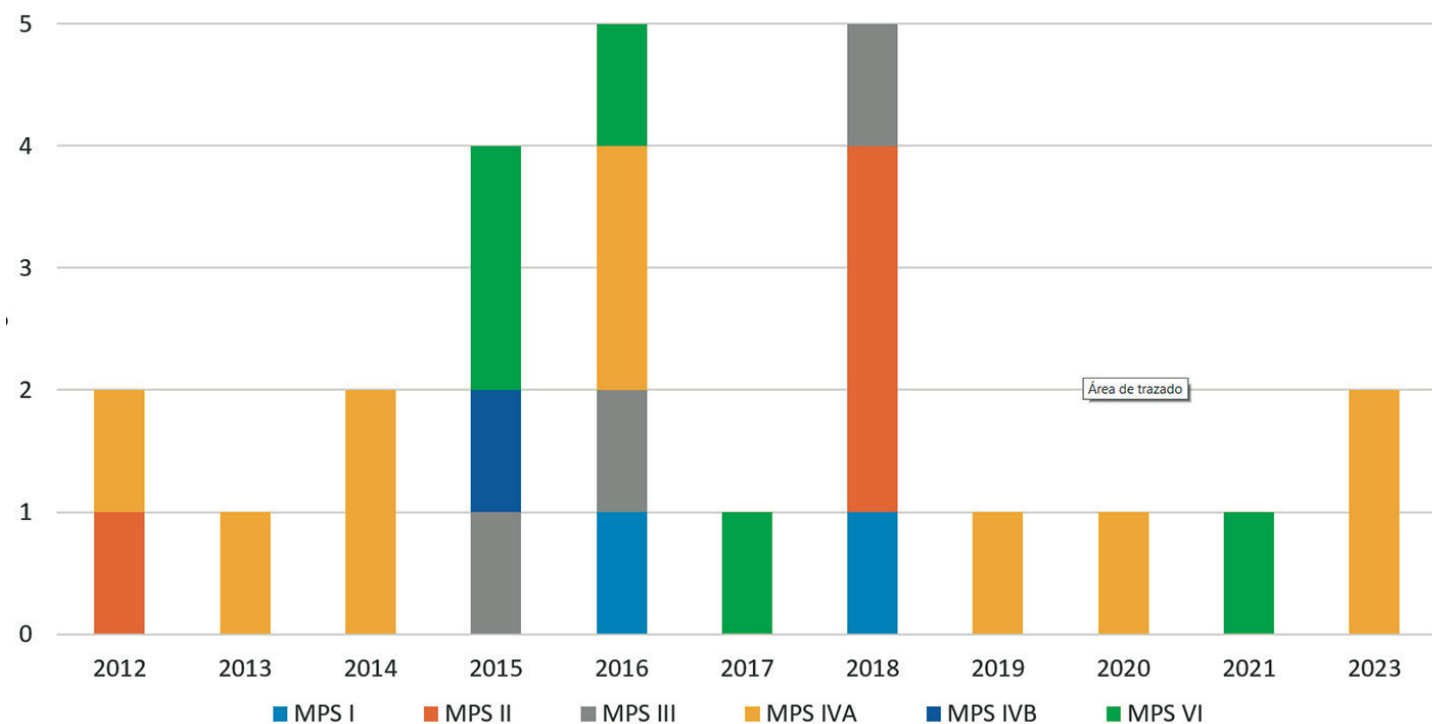


Figura 1. Número de pacientes MPS confirmados/año

Conclusión final

Desde Enhué seguimos trabajando año a año y día a día para que estas campañas sigan buscando nuevas formas y estén más activas que nunca; estamos convencidos que son la puerta de muchas posibilidades para aquellos que están en búsqueda de un diagnóstico y además son una semilla continua para todos los profesionales de la salud que reciben los ciclos de capacitación. Creemos y confiamos que quedarán en sus memorias y podrán en sus recorridos profesionales estar preparados para identificar y tratar a estos pacientes.



¿ERES PROFESIONAL DE LA SALUD, SIMPATIZANTE, PACIENTE, Y TE INTERESAN LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES?

Jordi Cruz Villalba

Director de MPS-LISOSOMALES. Barcelona. España

jordi.cruz@mpsesp.org

La Asociación MPS- Lisosomales lleva más de 22 años atendiendo las necesidades de los pacientes y las familias con enfermedades Lisosomales en España:

La Asociación MPS-Lisosomales es una organización sin ánimo de lucro, declarada de Utilidad Pública que trabaja día a día para la concienciación sobre las enfermedades lisosomales, con el fin de apoyar a las personas y familias que padecen estas enfermedades, mejorar su calidad vida y promover su integración social.

MPS-Lisosomales España es la única entidad dedicada exclusivamente a los afectados por estas enfermedades, como las MPS, la Enfermedad de Fabry y la Enfermedad de Gaucher. Desde su fundación en 2003, la asociación ha celebrado más de dos décadas de trabajo intenso para mejorar la vida de los afectados y sus familias, al tiempo que impulsa la investigación de estas patologías minoritarias.

La entidad está respaldada por un comité científico, un comité asesor médico y una junta directiva compuesta mayoritariamente por padres de afectados, lo que refuerza su compromiso ético y humano.

Objetivos de la Asociación:

- Fomentar la investigación científica sobre las causas y las terapias para las enfermedades lisosomales.
- Asesorar, apoyar y dar información a las familias afectadas.
- Promover el conocimiento de estas enfermedades entre el personal médico científico, los afectados y la población en general, organizando seminarios, conferencias, congresos y actos públicos.
- Ofrecer las ayudas necesarias para la mejora de la calidad de vida de los afectados y sus familias y conseguir su integración social.
- Sensibilizar a la sociedad sobre los problemas de estas enfermedades y de las necesidades de los enfermos y sus familias.
- Promocionar la prevención, concretamente aquellas medidas que eviten la transmisión genética.

Trabajo en red:

La asociación MPS está asociada con las siguientes federaciones y confederaciones

con el objetivo de ser más fuertes para la sensibilización y soporte de las enfermedades raras:

- FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras).
- EURORDIS (Rare Diseases Europe).
- COCEMFE (Confederación Española de Personas con Discapacidad Física y Orgánica).
- Federación ECOM.
- MPS Europe.
- IMPSN (International MPS Network)
- FIN (Fabry International Network)

Atención integral a personas afectadas por enfermedades lisosomales y sus familias.

Introducción del Proyecto:

Las enfermedades lisosomales son patologías hereditarias y degenerativas que afectan gravemente la funcionalidad y autonomía de quienes las padecen, generando una gran dependencia. Clasificadas como enfermedades raras o minoritarias, los recursos destinados a estas patologías suelen ser limitados y se concentran en la investigación médica de beneficios a largo plazo, dejando sin cubrir necesidades inmediatas.

Desde la Asociación MPS-Lisosomales, se trabaja para cubrir estas necesidades urgentes, ofreciendo servicios gratuitos que mejoran la autonomía personal y social de los afectados, así como información fiable y validada sobre terapias y proyectos de investigación a nivel mundial. Además, se organizan jornadas y encuentros que facilitan el intercambio de experiencias y conocimientos actualizados sobre estas enfermedades.

Servicios MPS 2025

El proyecto tiene como objetivo principal ofrecer apoyo y asistencia a los afectados y sus familias frente a los retos personales, económicos y sociales que estas enfermedades generan. Estos servicios son gratuitos y buscan mejorar su calidad de vida e integración social.

Servicios disponibles:

1. Servicio de información, orientación y atención social:

- Asesoramiento a afectados y familiares para adaptarse a la nueva situación.

- Información avalada por expertos sobre patologías y recursos disponibles.
- Orientación sobre prestaciones públicas, privadas y de la propia Asociación.

2. Atención psicológica y psicoterapia online:

- Apoyo emocional y adaptación a las nuevas circunstancias, mejorando la calidad de vida.

3. Fisioterapia:

- Sesiones de fisioterapia en el hogar, clínica o piscina para preservar la funcionalidad.
- Se ofrecen 22 sesiones gratuitas anuales por paciente.

4. Logopedia:

- Diagnóstico y tratamiento de trastornos de comunicación y deglución.
- Se ofrecen 22 sesiones gratuitas anuales por paciente.

5. Equinoterapia:

- Terapia integral con beneficios fisiológicos y psicológicos.
- Disponibles 10 sesiones gratuitas anuales por paciente.

6. Asesoramiento en sexualidad y afectividad:

- Información y apoyo terapéutico para pacientes y sus parejas.

7. Asesoría jurídica:

- Asistencia legal gratuita proporcionada por abogados especializados.

8. Actividades específicas para adultos afectados:

- Empoderamiento y atención centrada en sus necesidades específicas.

9. Difusión de información:

- Reunión y divulgación de información sobre estas patologías.

10. Atención en emergencias sociales:

- Ayudas a familias en situaciones graves, como desplazamientos por asistencia médica o necesidades urgentes del hogar.

11. Segunda opinión médica:

- Servicio de consulta en el centro de atención directa en Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Actividades principales del proyecto:

Desde la Asociación se organizan múltiples actividades para promover el conocimiento de estas enfermedades entre el personal médico científico, los afectados y sus familias. Para ello se organizan seminarios, conferencias, congresos y actos públicos en los cuales se presentan tanto los avances en las investigaciones médicas como en los tratamientos y ayudas en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Además, estos actos suponen un punto de encuentro entre pacientes, familias, personal médico científico y otros profesionales sanitarios.

Nuestras próximas citas serán el Congreso Hispano de Sanfilippo que se celebrará el día 4 de octubre en Barcelona, de forma presencial y en streaming.

También webinar de la Enfermedad de Fabry aún por determinar fecha y grupo de ayuda mutua para pacientes con MPS Adultos, entre otros eventos.

Este año está lleno de actividades, pero el 2026 viene cargado aún más de otras actividades como es el Simposium Internacional MPS y Síndromes Relacionados que se realizará en Florencia en el mes de junio del próximo año.

Entidad declarada de Utilidad Pública por el Ministerio del Interior. CIF: G-63282917

Dirección fiscal: C/ Anselm Clavé 1, 08787 La Pobla de Claramunt (Barcelona)

Sede Social: C/ Gaspar Fàbregas i Roses, 32 B 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Telf. Oficina: 93 804 09 59. Móvil: 617 080 198

Web: www.mpslisosomales.org.

E-mail: info@mpsliisosomesales.org / gestion@mpsliisosomesales.org

Número Registro Nacional: 171505

Acreditación ISO 9001 para la gestión de proyectos de ayuda e investigación para personas con Enfermedades Lisosomales



INTERNATIONAL WORKSHOP ON GENE THERAPY IN RARE DISEASES

October 23rd–24 th / 2025

HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRÓNSALUD. CLASSROOM / AVDA. GÓMEZ LAGUNA 159 / ZARAGOZA. SPAIN

THURSDAY, 23rd OCTOBER 2025



16:00 – 16:15 | Welcome and Introduction. Ramón Boria - General Director Health Care. Government of Aragón.
Miguel Eguizabal Eguizabal - Medical Director. HUQS. Zaragoza.



16:15 – 16:20 | Workshop Agenda & Objectives.
Prof. Pilar Giraldo - Hematology. GEEDL Zaragoza.



16:20 – 16:45 | Historical Perspective of Treatment in Lysosomal Diseases.
Prof. Gregory Pastores - University College Dublin. Ireland



16:45 – 17:15 | Experience in Gene Therapy for Lysosomal Diseases (Fabry & Gaucher).
Prof. Derralyn Hughes - Royal Free Hospital. UCL. NHS Foundation Trust. London. UK



17:15 – 17:45 | Local Experience in Gaucher Disease Gene Therapy.
Dra. Diana Heredia/Prof. Pilar Giraldo - Pharmacy Dpt/Hematology. HUQS. Zaragoza.



17:45 – 18:15 | Genetic confirmation as an essential criterion for the implementation of advanced therapies.
Prof. Belén Pérez - Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.
Universidad Autónoma de Madrid.

18:15 – 18:30 | Discussion & Conclusions

FRIDAY, 24th OCTOBER 2025



16:00 – 16:10 | Agenda & Objectives of the Day
Moderator Dr. José Mª Grasa - Hematology. HUQS. Zaragoza.



16:10 – 16:45 | Gene Therapy Results in Congenital Anemias.
Dr. Julián Sevilla Navarro - Hematology Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.



16:45 – 17:15 | Fundamentals of Gene Therapy in Rare Diseases. The example of Pompe disease.
Prof. Jordi Díaz-Manera - J.Walton Muscular Dystrophy Research Centre. Newcastle University. UK



17:15 – 17:45 | Customized RNA modifying molecules as potential therapeutic weapons in lysosomal diseases.
Dra. Andrea Dardis. Vice-Chair IWGGD. Centro Regional de Enfermedades Raras.
Hospital U. Santa Maria de la Misericordia. Udine. Italy



17:45 – 18:15 | New Expectations of Gene Therapy in Hemophilia.
Dra. Teresa Alvarez - Hematology. Hospital Universitario La Paz. Madrid.



18:15 – 18:45 | Genetics and Cell Therapy : A Strategic Alliance for the Regenerative Medicine of the Future.
Prof. Mª Pilar Ribate - Universidad San Jorge. Zaragoza.

18:45 – 19:00 | Final Discussion & Workshop Closing



endorsed by

visit us



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 (Descriptores 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.

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



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