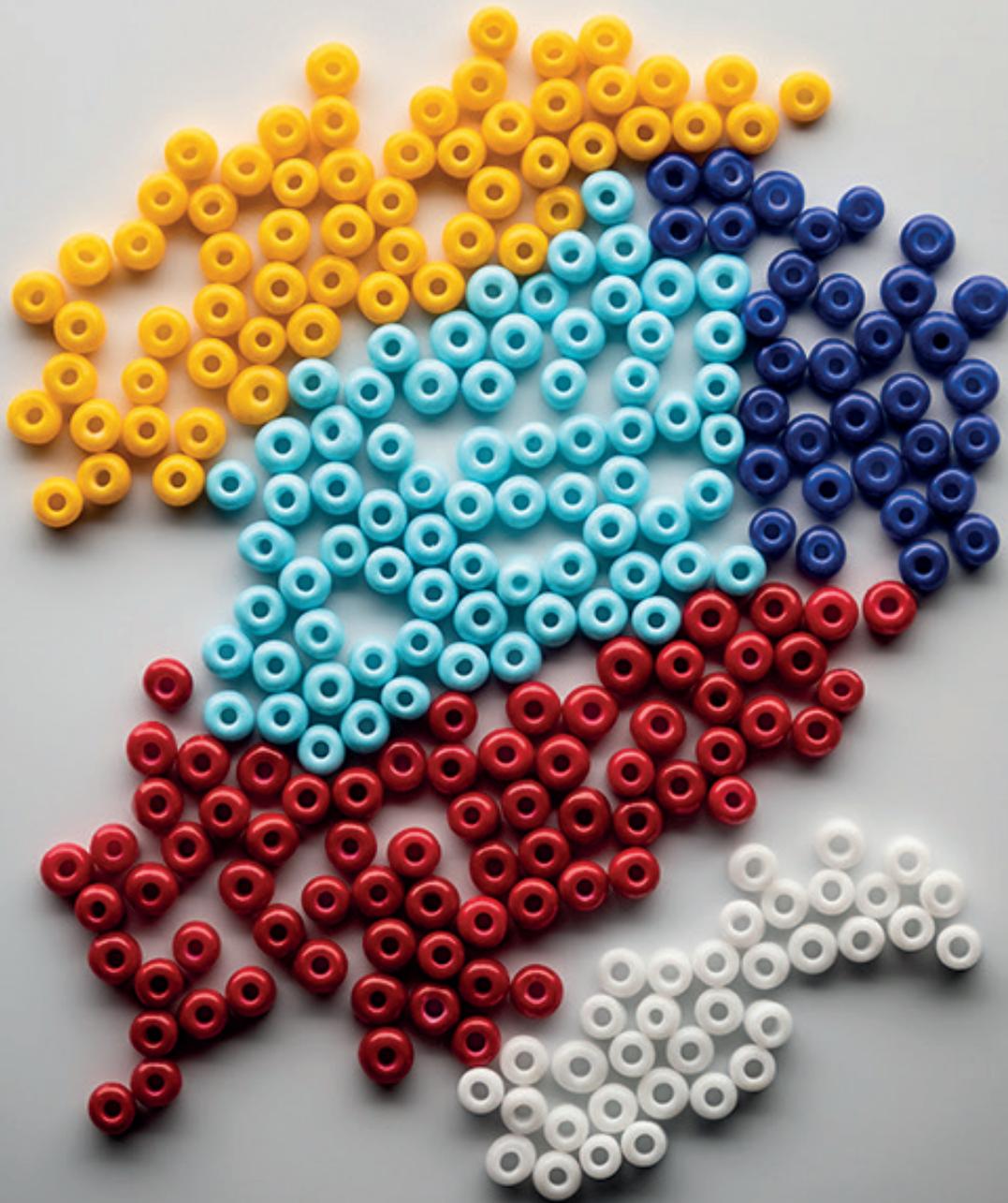


# en-LISOS

Nº 7 / Marzo 2025



**HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1  
IA APLICADA A LA BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES  
INVESTIGACIÓN Y MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE LAS FORMAS  
NEURONOPÁTICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**

**WORLD Symposium 2025**

# ÍNDICE

---

## **Nota editorial.**

**José Elías García Ortiz.**

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

---

P. 3

**Revisión:** Historia natural de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Aún por escribir.

**Vicente Giner Galvañ, María José Esteban Giner.**

*Unidad de Enfermedades Raras. Hospital Mare de Déu dels Liris. Alcoy. Alicante. España*

---

P. 4

**Revisión:** Necesidad de nuevos biomarcadores en enfermedades lisosomales.

**Irene Serrano Gonzalo.**

*Investigador predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España*

---

P. 11

**Comentarios al artículo:** Inteligencia artificial aplicada a la búsqueda de biomarcadores.

**Comité Editorial en-LISOS.**

*Zaragoza. España*

---

P. 14

**Revisión:** Papel de las nuevas tecnologías y de la IA en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad de Gaucher.

**Marta Gómez Núñez.**

*Servicio de Hematología. Hospital Parc Taulí de Sabadell. Barcelona. España*

---

P. 17

**Revisión:** Investigación y manejo clínico y terapéutico de las formas neuronopáticas de la Enfermedad de Gaucher: un desafío constante y necesario.

**Eva Martínez Revuelta.**

*Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España*

---

P. 20

**Comentarios al artículo:** Evaluación de la cinética de descarga de oxígeno de los glóbulos rojos.

**Esther Franco-García.**

*Hematóloga. Banco de Sangre y Tejidos de Aragón. Zaragoza. España*

---

P. 24

## **WORLD Symposium 2025**

**Comité Editorial de en-LISOS**

*Zaragoza. España*

---

P. 27

**Portada:** recreación fotográfica que representa los subclones celulares marcados por su expresión genética.

El presente número de *en-LISOS*, nos presenta una visión del fascinante y desafiante mundo de la enfermedad de Gaucher desde diversas perspectivas, abordando su historia natural, el uso de inteligencia artificial en la búsqueda de biomarcadores y las formas neuronopáticas de esta patología. Cada uno de los artículos que presentamos representa un aporte significativo en la comprensión y el manejo de esta enfermedad rara, pero con implicaciones profundas para la investigación biomédica y la práctica clínica.

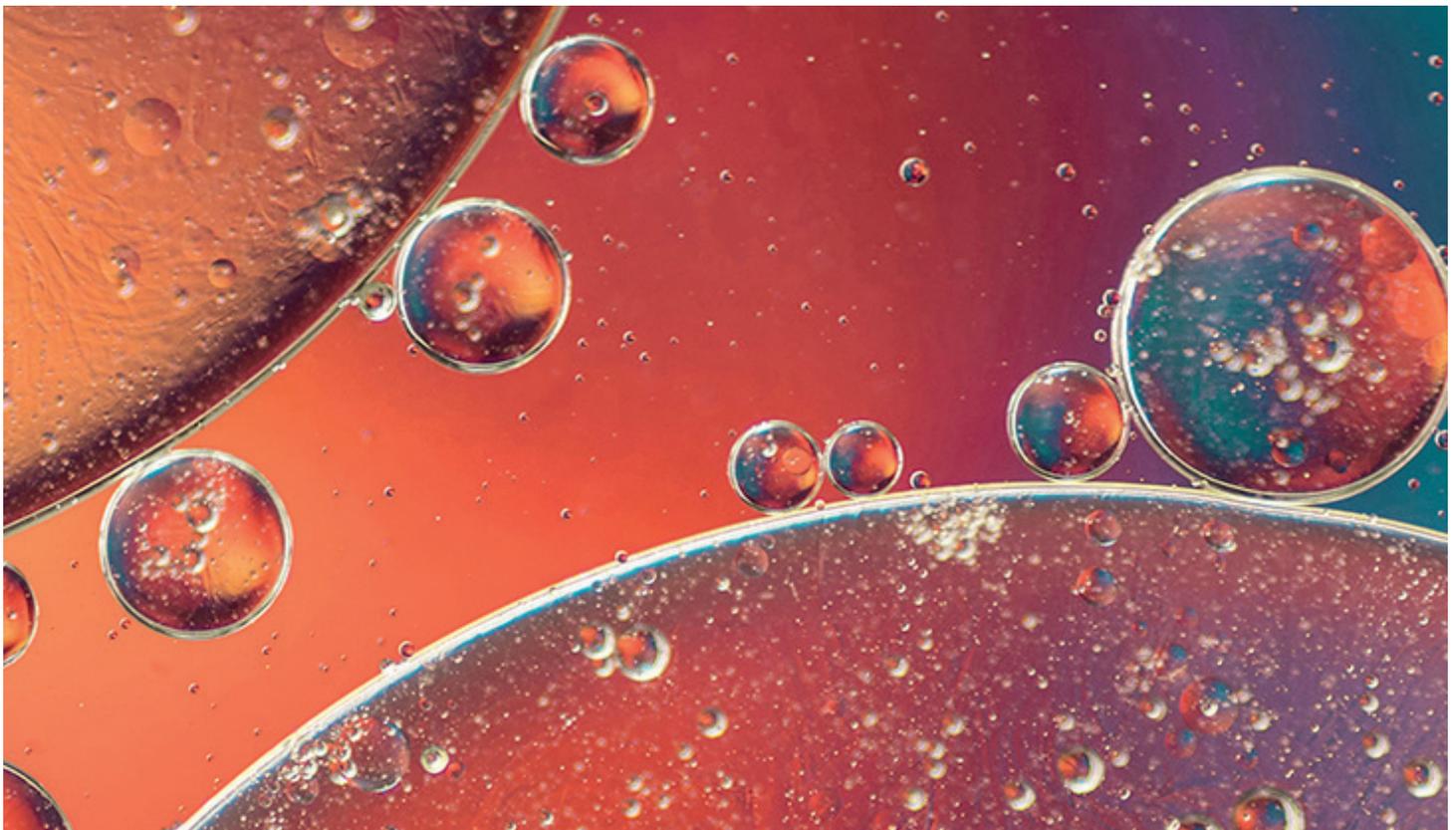
El artículo sobre la Historia Natural de la Enfermedad de Gaucher Tipo 1 resalta la necesidad urgente de contar con registros prospectivos bien estructurados que permitan un conocimiento más preciso de la evolución de la enfermedad. A pesar de los avances en terapias específicas, la falta de estudios longitudinales que caractericen la historia natural de la enfermedad sigue siendo un reto. La posibilidad de utilizar nuevas tecnologías de la información y análisis de datos en tiempo real abre una vía prometedora para llenar este vacío y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, el estudio sobre Inteligencia Artificial Aplicada a la Búsqueda de Biomarcadores representa un salto cualitativo en la medicina personalizada. La aplicación de modelos de aprendizaje automático para identificar biomarcadores asociados a complicaciones óseas en la enfermedad de Gaucher es un testimonio del poder de la ciencia de datos en la optimización del diagnóstico y el tratamiento. Los hallazgos presentados no solo abren la puerta a métodos más precisos para el seguimiento clínico, sino que también refuerzan la importancia de la integración de herramientas computacionales en la medicina traslacional.

El artículo sobre las Formas neuronopáticas de la Enfermedad de Gaucher nos recuerda el desafío que representa el tratamiento de estas variantes más agresivas. La reunión del International Working Group on Gaucher Disease (IWGGD) realizada el 19 de mayo 2024 en Belgrado, puso de manifiesto los esfuerzos actuales para entender mejor la neuroinflamación y las alteraciones genéticas que subyacen en la patología. Los avances en terapias combinadas, terapia génica y nuevos enfoques farmacológicos son alentadores, pero aún queda un largo camino por recorrer para ofrecer soluciones efectivas a estos pacientes.

Finalmente, el artículo Papel de las Nuevas Tecnologías y de la Inteligencia Artificial en el Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad de Gaucher de Marta Gómez Núñez analiza el impacto transformador de estas herramientas en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Desde el uso de aplicaciones móviles hasta software de reconocimiento facial, la inteligencia artificial está redefiniendo el enfoque clínico, permitiendo diagnósticos más rápidos y personalizados. La incorporación de técnicas de aprendizaje automático para prever complicaciones óseas y optimizar tratamientos es un avance significativo en la mejora del pronóstico de los pacientes.

Como editores de *en-LISOS*, nos enorgullece contribuir a la difusión de estos avances y fomentar el diálogo entre investigadores, clínicos y la comunidad científica en general. La colaboración interdisciplinaria y el uso de nuevas tecnologías serán clave para seguir avanzando en el conocimiento y manejo de la enfermedad de Gaucher y otras patologías raras. Invitamos a nuestros lectores a profundizar en los contenidos de este número y a seguir explorando nuevas vías de investigación que puedan transformar el futuro de la medicina.



# HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1. AÚN POR ESCRIBIR

Vicente Giner Galvañ, María José Esteban Giner

Unidad de Enfermedades Raras. Hospital Mare de Déu dels Liris  
Alcoy. Alicante. España

ginervicgal@gmail.com

## Resumen

En toda enfermedad es esencial el conocimiento de su historia natural. Su definición permite detectar las necesidades de las personas que las tienen y, sobre todo, es imprescindible para evaluar el impacto de cualquier maniobra terapéutica, desarrollo de biomarcadores y otros aspectos esenciales en su manejo. La historia natural de la enfermedad de Gaucher (Incluso en su forma más prevalente, la tipo 1), en contra de lo que pudiera pensarse, está por definir. La bibliografía es muy escasa, de carácter retrospectivo, sin recogida estandarizada de datos y las más de las veces en población ya tratada. El creciente número de publicaciones sobre comorbilidad va abriendo una nueva visión fenotípica de esta enfermedad y su abordaje. El desarrollo de registros prospectivos específicos con recogida estructurada y periódica de datos en la que tanto médicos como pacientes e industria participemos, y un análisis de datos de calidad a través de las nuevas tecnologías de la información abren la posibilidad de conocer, por fin, la historia natural de la Enfermedad de Gaucher.

**Palabras claves:** Enfermedad de Gaucher, historia natural, comorbilidad, nuevas tecnologías de la información, estadística bayesiana, real world data, polifarmacia.

## Abstract

In every disease, knowledge of its natural history is essential. Its definition allows us to detect the needs of people who have them and, above all, it is essential to evaluate the impact of any therapeutic maneuver, development of biomarkers and other essential aspects in its management. The natural history of Gaucher disease (even in its most prevalent form, type 1), contrary to what one might think, remains to be defined. The bibliography is very scarce, retrospective in nature, without standardized data collection and most of the time in an already treated population. The growing number of publications on comorbidity is opening a new phenotypic vision of this disease and its approach. The development of specific prospective registries with structured and periodic data collection in which doctors, patients and industry participate, and quality data analysis through new information technologies open the possibility of finally knowing the natural history of Gaucher Disease.

**Key words:** Gaucher disease, natural history, comorbidity, new information technologies, Bayesian statistics, real world data, polypharmacy.

## 1. Introducción

Punto esencial en el abordaje de cualquier proceso patológico es el conocimiento de su historia natural, la que tiene lugar en la población afectada en ausencia de una intervención, y que al máximo contemple diferencias potenciales en subpoblaciones. A partir de esta descripción, se pueden diseñar estrategias diagnóstico-terapéuticas y evaluar su impacto. Ejemplo reciente de ello ha sido la pandemia por el COVID-19 [1].

La trascendencia de conocer la historia natural de una enfermedad es especialmente crítica para las enfermedades raras (EERR) dado el escaso conocimiento que habitualmente tenemos de ellas. De ello da cuenta el Dr. Christopher Austin, jefe del NIH's National Center for Advancing Translational Sciences, al afirmar en el año 2012 en el "Workshop on Natural History Studies of Rare Diseases. Meeting the Needs of drug Development and Research" [2], organizado por la FDA y el NIH norteamericanos, que "... the top reason why rare disease development programs fail at FDA is the lack of natural history information ...", y que "... natural history studies can shed light on the full spectrum of genotypic and phenotypic features associated with a rare disease, how the disease develops over time, and potential biomarkers. These studies can also collect biospecimens" [3].

Tres aspectos dificultan la calidad de los estudios en que basamos nuestro conocimiento actual de la historia natural de las EERR como la enfermedad de Gaucher (EG), incluso en su forma más prevalente como es su tipo 1 (EG1).

De entrada, la mayor parte de la información existente es de escasa calidad. Pensemos que no existe una recogida prospectiva, preestablecida y periódica de datos de variables adecuadamente definidas en el contexto de registros diseñados con el objetivo de definir la historia natural de una enfermedad concreta. En esta línea, recordemos que la mayoría de datos en EERR son obtenidos de ensayos clínicos y experiencias de algunos centros, lo que pone en duda la representatividad de la población afectada y su generalización, punto clave en procesos generalmente con una elevada heterogeneidad fenotípica interindividual a la que se añade en muchos casos una variabilidad geográfica y étnica. Como ejemplo sirva el que en la EG los ensayos clínicos apenas han incluido un 10% de los casos conocidos a nivel mundial [4].

En estas enfermedades el bajo número de pacientes hace que las muestras

en las publicaciones sean pequeñas y, generalmente, con seguimientos a corto plazo en comparación con toda una vida, que sería el ideal de este tipo de estudios. La potencia estadística derivada de muestras pequeñas junto a la pobre calidad de los datos habitualmente recopilados, y el empeño en aplicar el análisis estadístico descriptivo tradicional [2-5] permite dudar de la fiabilidad de las conclusiones obtenidas en estos estudios.

Necesitamos estudios prospectivos con un diseño orientado al objetivo de establecer la historia natural de una enfermedad concreta mediante registros en los que participen no solo profesionales sanitarios, si no también pacientes, industria, agencias reguladoras y autoridades. Añadamos a ello un análisis mediante las nuevas tecnologías existentes basadas en el real world data [3, 7-9] y la estadística bayesiana [6] como elementos necesarios y alcanzables en la mejora del conocimiento de la historia natural de las EERR.

Como veremos en la presente revisión, la EG1 es paradigmática de esta situación de pobre conocimiento de la historia natural de una enfermedad rara, a pesar de ser una de las más prevalentes dentro de las mismas [9, 10]. Se añade en esta enfermedad el importante desarrollo de opciones farmacológicas exitosas desde el principio de los años 90 [11, 12]. Este desarrollo, por supuesto, es un gran éxito, pero impone considerando a la hora de seguir avanzando en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Y es que lo ideal sería poder conocer la evolución de los pacientes en ausencia de ninguna maniobra terapéutica como los tratamientos específicos [9]. Algo éticamente imposible en el momento actual dado el beneficio demostrado de los fármacos específicos disponibles [9, 11, 12].

Probablemente el desarrollo de programas de cribado neonatal abra la puerta a estudios prospectivos de calidad para la descripción de la historia natural de la EG, especialmente en población pediátrica [13, 14]. Unamos a ello el desarrollo de estudios basados en las nuevas tecnologías de la información, de lo que contamos con recientes experiencias en EG [15, 16], y será fácil entender que estamos a las puertas de por fin describir la historia natural de la EG1, si bien forzosamente tras un cambio conceptual importante. Pero las herramientas las tenemos.

Pensemos que hasta el desarrollo de la terapia de remplazo enzimático (TRE) la máxima preocupación era acabar con las citopenias hematológicas mediante la esplenectomía, y ello a pesar de que (aparentemente) esta intervención empeoraba otros aspectos de la EG como el óseo, principal determinante del deterioro funcional del paciente con EG y su calidad de vida. Con la adición más reciente de la terapia de reducción del sustrato (TRS), y una vez demostrada la eficacia y seguridad de la administración endovenosa de la TRE en el domicilio,

estamos asistiendo a un nuevo paradigma en la EG donde podemos aspirar no solo a aliviar y evitar las manifestaciones más aparentes de la enfermedad, sino a poner en el centro de los objetivos terapéuticos la calidad de vida de nuestros pacientes [17] a través de pautas farmacológicas cada vez más personalizables y más centradas en la persona y menos en el órgano o la enfermedad (Figura 1) [11, 18].

Como veremos en la presente revisión, aún estamos lejos de describir de forma clara cuál es la evolución natural de la EG1. Sin embargo, es evidente que vamos

avanzando. Así, cada vez más conocemos que más allá del hueso, la sangre periférica o las megalias, existen comorbilidades previamente no sospechadas, abriendo un horizonte donde aspectos como la polifarmacia o las interacciones farmacológicas asoman y nos hacen ver que probablemente hemos de avanzar más en la consecución de una calidad de vida plena comparable al de la población general mediante una visión más integral y multisistémica. Pero antes urge definir de forma más clara la historia natural de la enfermedad.

## Mejoras terapéuticas



## Guías terapéuticas



## Objetivos evolutivos



Figura 1.- Evolución conceptual del abordaje de la enfermedad de Gaucher tipo 1 a raíz del desarrollo de tratamientos específicos en los últimos 30 años.

### Evolución natural de la enfermedad de Gaucher tipo 1

Ilustrativo del grado de conocimiento actual de la historia natural de la EG en general y de la EG1 en concreto, sirve el comentario de Zimran y su equipo [19], en una de las primeras publicaciones sobre el tema en el que los autores refieren que "... *although it was the first described over 100 years ago, its natural history has received scant attention. The frequent assumption that the disease invariably follows an inexorable progressive course has not been supported by any longitudinal study*". Es este un comentario que, aunque publicado en el año 1992, sigue siendo aplicable en la actualidad [14, 20]. Y ello a pesar del desarrollo de las recientes herramientas electrónicas y de análisis de datos.

La tabla 1 resume los aspectos generales de las principales publicaciones habidas hasta el momento en población adulta. El listado es difícilmente exhaustivo en tanto en cuanto son escasas las publicaciones que explicitan como su principal objetivo la descripción de la historia natural de la EG1, correspondiendo la mayoría a estudios de eficacia de fármacos. Sin embargo, esta tabla probablemente permite hacernos una idea global de la situación.

El primer aspecto común a todos los trabajos es que se trata de estudios retrospectivos, con los limitantes metodológicos y de calidad que ello supone. De otro lado, en todos los casos, consecuencia de la naturaleza retrospectiva de los estudios, el tamaño muestral finalmente obtenido en cada centro dista del potencialmente incluíble entendiéndolo como tal el número total de pacientes con EG1 que controlan, lo que compromete la representatividad de las muestras analizadas. Por ejemplo, en el más reciente estudio del grupo de Piran [20], de un total de 85 pacientes adultos seguidos en su centro y no tratados, sólo se incluyeron 31, circunstancia similar a la serie de Serratrice [27], que, de 147 pacientes con EG1 de su centro, incluyó 36 no tratados ni esplenectomizados. Apuntar a que los pacientes no incluídos generalmente lo fueron por no contar con un conjunto mínimo de datos de seguimiento en un mínimo periodo temporal.

Otros aspectos que ilustran la elevada heterogeneidad metodológica de los estudios es el grupo de edad analizado, destacando que en sólo tres de los nueve estudios considerados no se incluyó población pediátrica definida por una edad menor de 18 años [20, 24, 26], y en los

que los incluyeron, los porcentajes de este subgrupo fueron altamente variables, desde el 10% de Boomsma [25], al 65,7% del trabajo en población japonesa de Ida [22]. Esta variabilidad podría ser significativa si tenemos en cuenta que el trabajo de Ida describe una EG1 agresiva en la mayoría de casos a la vez que el resto de trabajos con población pediátrica coincide en afirmar que es en la edad pediátrica cuando parecen desarrollarse los eventos principales de la enfermedad [19, 21], un aspecto que se confirma cuando se revisan los incluso menos frecuentes trabajos que sobre la historia natural de la EG en la edad pediátrica se han publicado hasta la fecha [14, 28]. Un último aspecto metodológico a considerar hace referencia a la elevada heterogeneidad de los aspectos y variables considerados por cada autor a la hora de seguir a los pacientes, así como la forma como se han medido y definido las variables de cada estudio. Una variabilidad consecuencia de la naturaleza retrospectiva de la totalidad de estudios y que nuevamente compromete la calidad de los datos y extensibilidad de las conclusiones a la vez que refleja la variabilidad de la asistencia de cada centro aun siendo la mayoría considerados de referencia.

Tabla 1.- Resumen de las principales características de publicaciones sobre la historia natural de la enfermedad de Gaucher tipo 1 en adultos.

Autor	N*	Varones (%)	Edad (años) <18 (%) <sup>§</sup>	Sgto. (años)	N370S/N370S (%)	Ashk. (%)	T. Esp. (%)	Esplen. (%)	Conclusiones
Zimran <sup>19</sup> 1992 Israel 1984-89	29 de 53	45	1-71 13,8	5,6 (2-13)	57,6	72,4	0	43	1.- En la mayoría de pacientes adultos no hay progresividad. 2.- Las complicaciones suelen aparecer en infancia. 3.- La indicación de tratamiento específico debe individualizarse. 4.- N370S se asocia a buen pronóstico. No otro predictor.
Beutler <sup>21</sup> 1995 Israel 1984-1991	45 de 119	-	43 (5-78) 20	5,1	35,6	66,7	71,1	53	1.- Los adultos mostraron poca progresión de la enfermedad. 2.- Hubo pocas alteraciones en los recuentos sanguíneos, ningún aumento en el tamaño del hígado y el bazo, y las lesiones óseas se limitaron a las preexistentes. 3.- Algunos niños parecían tener una enfermedad más progresiva. 4.- Buena respuesta a tto. específico temprano.
Ida <sup>22</sup> 1998 Japón	35	51	10 (3-63) 65,7	8,3	0	0	40	60	1.- Altura, peso, índice de gravedad y recuento plaquetar empeoraron en un grado muy significativo. 2.- La EG1 tiende a ser grave y progresiva en los pacientes japoneses. 3.- Los pacientes EG1 japoneses requerirían un tto. específico temprano.
Maaswinkel-Mooij <sup>23</sup> 2000 Países Bajos hasta 1991	20	40	40 (9-68) 10	12,7 (7-22)	0	0	0	45	1.- En pacientes no judíos la progresión de EG1 puede ocurrir a cualquier edad. 2.- El curso no es predecible, incluso con mismo genotipo. 3.- Se debe considerar tto. específico en todos los casos y de forma individualizada incluso tras los 40 años. 4.- Se precisa monitorización estrecha.
Piran <sup>24</sup> 2009 Canadá	22 de 30	36	49 (20-81) 0	9,5 (3-16)	45	-	0	9	1.- Gran heterogeneidad individual. 2.- Puede haber estabilización/regresión de lesiones óseas y otras complicaciones. 3.- Es posible que el tratamiento específico temprano no sea necesario en todos los pacientes con EG tipo 1. 4.- No predictores.
Boomsma <sup>25</sup> 2010 Países Bajos	18	30	- 11,1	9,1 (3-12)	27,8	0	47,1	16,6	1.- GD1 en adultos puede regresar espontáneamente, siendo lo habitual la estabilidad o incluso regresión. 2.- No existen predictores evolutivos.
Dinur <sup>26</sup> 2019 Israel	103	38	4 <sup>a</sup> déc.* (22-83) 0	22 (5-58)	80,5	Mayoría	0	8,7	1.- EG1 leve pueden estar estables sin tto. específico a largo plazo. 2.- No todos los pacientes con EG1 requieren tto. específico. 3.- La generalización del cribado neonatal ayudará a mejorar el conocimiento de la historia natural de la EG.
Serratrice <sup>27</sup> 2020 Francia	36 de 147	47	36,6 (2,4-75,1) 27,8%	7,8	22,2	-	0	0	1.- Suele haber estabilidad y regresión espontánea. 2.- La aparición de complicaciones óseas suele ser tardías y como evento único. 3.- Gran heterogeneidad genotípica, sin poder predictivo. 4.- No predictores individuales.
Piran <sup>28</sup> 2024 Canadá	31 de 85	35	55 (31-92) 0	20 (13-27)	35,4	39,4	0	0	Muchos pacientes con GD1, con un seguimiento estrecho pueden ser seguidos durante muchos años sin requerir tratamiento y con un empeoramiento mínimo o nulo de sus manifestaciones.

\*Número de pacientes incluidos y total de los potencialmente incluíbles en el centro o registro. §: Edad al inicio del seguimiento. \*: Media aproximada. Sgto. Seguimiento. Ashk.: Judío ashkenazi. Déc.: Década. T. Espec: Tratamiento específico para EG1. Esplen.: Esplenectomizados.

A nivel conceptual llama la atención de la lectura global de la literatura que el punto de vista sobre la evolución natural de la EG1 entre los distintos autores no es unánime. Podemos observar que, mientras unos autores establecen que la EG1 es un proceso rápidamente evolutivo y grave en el tiempo, sobre todo en la infancia [22, 23, 28], otros describen una evolución más benigna donde la estabilidad e incluso regresión de las manifestaciones es frecuente [19-21, 24-27]. Comentar que, si bien parecen a simple vista mayoritarios los autores que defienden una evolución benigna y potencialmente reversible en la mayoría de casos, hay que considerar que varios de los estudios de este subgrupo corresponden a la misma serie seguida durante un mayor lapso de tiempo, como es el caso de las publicaciones de Zimran [19], Beutler [21] y Dinur [26] o las dos del grupo de Piran [20, 24].

En línea con estas concepciones, los primeros autores abogan por un inicio precoz y universal del tratamiento farmacológico específico mientras los segundos abogan por la individualización en la toma de decisiones. Ambos grupos coinciden, no obstante, en la ausencia de predictores individuales de progresión que ayuden en la toma de decisiones individualizadas incluso al considerar marcadores clínicos como la esplenectomía, gravedad medida con escalas, biomarcadores o genética. También en que, dada la gran variabilidad fenotípica interindividual, en cada paciente las decisiones deben tomarse tras una monitorización periódica estructurada.

Los motivos que explicarían tales discrepancias no están claros, aunque podemos hipotetizar sobre motivos de índole metodológico y patofisiológico.

A los aspectos metodológicos, ya comentados anteriormente, cabría añadir un importante sesgo de selección. Y es que la totalidad de estudios se han hecho en centros hospitalarios, la mayoría de referencia, lo que hace pensar que muy probablemente estemos seleccionando aquellos casos más graves o con más manifestaciones, lo que les habría llevado a buscar asistencia sanitaria. Otro factor confundente a considerar sería el uso de tratamiento específico, tanto farmacológico como quirúrgico (que en el caso de la EG es la esplenectomía, parcial o total), que sin duda (y por fortuna) han alterado la evolución natural de la enfermedad. El beneficio del tratamiento farmacológico nadie lo pone en duda en la actualidad [11], punto igualmente coincidente en los trabajos que sobre historia natural de la EG han incluido pacientes con tratamiento específico farmacológico [21, 22, 25]. Sin duda, el uso de tratamientos específicos ha alterado la historia natural de la EG1, pero en el actual momento no serían ético diseños comparativos con grupos sin tratamiento.

Los autores más recientes han añadido potenciales explicaciones patofisiológicas que podrían explicar estas diferencias entre publicaciones. Si nos damos cuenta, existe un cierto patrón geográfico en referencia a la gravedad de la evolución y requerimiento de tratamiento específico precoz. Esto se hace evidente cuando consideramos el trabajo de Ida et al en población japonesa, donde la regla es la evolutividad y agresividad de la enfermedad [22], conclusión similar a la obtenida por Maaswinkel-Mooij en población neerlandesa [23]. Por el contrario, también en población neerlandesa, Boomsma et al [25], nos muestran una evolución generalmente benigna como la descrita

en los primeros trabajos de Zimran [19] y Beutler [21] para población israelita ambos. No parecería por tanto que las diferencias fueran simplemente geográficas.

En una enfermedad genética como la EG, la existencia de un aparente patrón geográfico enseguida hace pensar en la existencia de determinantes genéticos, como propusieron en sus trabajos Zimran [19], Beutler [21] y más tarde Dinur [26], todos en población israelita, asociando la variante N370S a una evolución más benigna e incorporándolo en su algoritmo de decisiones terapéuticas [18]. A favor de este punto, los trabajos de Ida [22] y de Maaswinkel-Mooij [23], en los que no se describe la presencia de este alelo, muestran una enfermedad grave y rápidamente evolutiva. A pesar de todo, ningún estudio, salvo los realizados en población israelita [19, 21, 26], ha demostrado de forma clara el papel predictor de las variantes, si bien es llamativa la relación entre prevalencia de la variante N370S y evolución en población neerlandesa como hemos comentado al considerar los trabajos de Maaswinkel-Mooij [23] y Boomsma [25], en los que se aprecia, a pesar de estar realizados ambos en población neerlandesa, muy diferente prevalencia de homocigosis N370S, que es inexistente en el trabajo de Maaswinkel-Mooij [23], y cercana a un tercio en el de Maaswinkel-Mooij [23]. No obstante, antes de establecer el valor como predictor evolutivo de marcadores genéticos, debemos validarlo para etnias concretas, dado que el valor predictor de la variante N370S parece asociarse sobre todo a población judía ashkenazi (Tabla 1) [18].

Desde luego, además de los factores genéticos, el desarrollo fenotípico de la EG se ve influenciado por factores de

tipo ambiental. Destaca a este respecto la esplenectomía, que habitualmente se referencia como indicador de mala evolución. Sin embargo, en ninguno de los estudios publicados se asocia a peor evolución general u ósea, aunque sí en cuanto a evolución de la hemoperiferia, con modificaciones intrascendentes en la mayoría de casos en el recuento de plaquetas. Esta afirmación se alinea con el estudio de Lee, que demostró en 239 pacientes con EG la ausencia de correlación con el daño óseo al comparar pacientes con y sin esplenectomía y, desde luego, en la época previa al desarrollo de cualquier tratamiento específico farmacológico [19]. Acorde con esto hallazgos, una pareja de hermanos con el mismo genotipo para el gen de la glucocerebrosidasa ácida desarrollaron en la serie de Zimran [19], una afectación ósea severa a pesar de que sólo uno de ellos fue esplenectomizado. De la influencia de los factores ambientales, en esta misma serie varios pacientes desarrollaron una esplenomegalia severa reversible tras procesos víricos agudos, fundamentalmente por CMV. Sin embargo, y nuevamente con las limitaciones metodológicas del trabajo, en un estudio del *International Cooperative Gaucher Group (ICCG) Gaucher Registry* se vió que la esperanza de vida de los pacientes con esplenectomía era menor que la de aquellos sin ella (64 vs. 75 años) [29, 30]. Más recientemente el grupo español de Giraldo, en un estudio buscando predictores evolutivos mediante *machine learning*, relacionó la existencia de esplenectomía con el desarrollo de daño óseo [16].

### Perfilando una nueva realidad fenotípica a través de la comorbilidad

Conocer la esperanza de vida de una enfermedad así como las causas principales de mortalidad son de la mayor importancia y, sin duda, ayudan a una mejor perfilación de su historia natural. Nuevamente son muy pocos los estudios que sobre mortalidad en EG hay publicados, y, una vez más, con marcados limitantes metodológicos [29], si bien, su lectura podría, como veremos, abrir las puertas a una nueva concepción de la EG, su definición fenotípica e historia natural.

En su primer trabajo sobre esperanza de vida y causas de mortalidad, Weinreb analiza la esperanza de vida de 2.876 pacientes con EG1 (>85% tratados durante 5-6 años con alglucerasa o imiglucerasa) procedentes del *International Cooperative Gaucher Group (ICCG) Gaucher Registry* y los compara con los registros existentes para población general norteamericana [30]. Entre los pacientes con EG hubo 102 muertes tras un seguimiento de 13.509 pacientes/año, estimando una esperanza de vida nueve años menor para estos pacientes respecto de la población general (68 vs. 77 años), diferencia mayor para aquellos esplenectomizados (64 vs. 72 años en no esplenectomizados) [30]. Semejantes datos se obtuvieron en un trabajo retrospectivo del mismo grupo con 184 pacientes con EG1 nunca tratados, seguidos entre los años 1950 y 2010, y con causa de muerte registrada (67,4% judíos ashkenazi, 51,1% esplenectomizados): muerte a los 66 (2-97)

años de edad frente a los 69,6 años de media para la población general estadounidense [31]. Semejante supervivencia también se ha descrito para pacientes españoles y portugueses [32], con 28 fallecimientos entre 370 pacientes con EG1 a los 60 (33-78) años de edad. De igual forma, datos del Registro Francés describe 11 fallecimientos entre sus 350 pacientes con EG1, con una edad media al fallecimiento de 64 (38-83) años [33]. Parece, por tanto, que, a pesar del desarrollo de distintos tratamientos específicos, los pacientes con EG1 tienen una supervivencia significativamente menor a la descrita en la población general.

De interés en la descripción de la historia natural de la EG1 es conocer las causas de muerte, si bien las conclusiones, por la escasez de literatura publicada y los marcados limitantes metodológicos, deben asumirse con reservas. Probablemente, por su tamaño muestral y número de eventos registrados, los estudios del grupo de Weinreb [30, 31] sean los que mejor puedan reflejar las causas de fallecimiento en la EG1. Lo interesante de estos estudios, además del tamaño muestral, es que los datos del Pittsburgh Registry [31] corresponden a pacientes no tratados, mientras los obtenidos del *International Cooperative Gaucher Group (ICCG) Gaucher Registry* corresponden a pacientes tratados con imiglucerasa o alglucerasa [30]. La tabla 2 recoge las causas de muerte registradas en ambos estudios.

Tabla 2.- Causas de mortalidad en la EG1.

	ICCG <sup>30</sup>	Pittsburgh Registry <sup>31</sup>
<b>Muertes analizadas (n)</b>	102	184
<b>Tratamiento específico EG (%)</b>	> 85	0
<b>Edad fallecimiento (años)</b>	61	66
<b>Esplenectomizados (%)</b>	48	51
<b>Causa de muerte conocida (%)</b>	61,8	95,1
	ICCG <sup>30</sup>	Pittsburgh Registry <sup>31</sup>
<b>Cardiaca</b>	9 (14,3)	20 (11,4)
<b>Neoplasia*</b>	17 (27,0)	57 (32,6)
<b>Cerebrovascular</b>	6 (9,5)	7 (4,0)
<b>Enfermedad de Parkinson*</b>	0	6 (3,4)
<b>Otras neurológicas</b>	5 (7,9)	3 (1,7)
<b>Neumológica</b>	2 (3,2)	5 (2,9)
<b>Accidente</b>	1 (1,6)	1 (0,6)
<b>Suicidio y sobredosis*</b>	0	9 (5,1)
<b>Diabetes mellitus</b>	0	2 (1,1)
<b>Hipertensión pulmonar*</b>	2 (3,2)	4 (2,3)
<b>Hepatopatía*</b>	4 (6,3)	11 (6,3)
<b>Infecciones*</b>	4 (6,3)	19 (10,9)
<b>Nefropatía</b>	1 (1,6)	4 (2,3)
<b>Sangrado SNS/Gastrointestinal*</b>	3 (4,8)	11 (6,3)
<b>Otras causas</b>	9 (15,9)	16 (9,1)

\*: Valores expresados como Media (percentil 25, percentil 75). \*\*: Incluye hemorragia intraabdominal, fallo multiorgánico, edema pulmonar, pancitopenia, fallo renal, deshidratación y complicaciones de trasplante de médula ósea o cirugía coronaria. MM: Mieloma múltiple, CV: Cardiovasculares. Enf: Enfermedades. Resp: Respiratorias. ICCG: International Cooperative Gaucher Group.

Ambos estudios encuentran diferencias en las causas de mortalidad en la EG1 respecto de la población general, si bien los hallazgos no son coincidentes. Así la serie del *Pittsburgh Registry* concluye que, respecto de la población general, los pacientes con EG1 no tratados presentan con mayor frecuencia como causa de muerte (expresado como PMR: *Proportional Mortality Rate*) la septicemia (PMR 9,22), los suicidios/sobredosis de fármacos (PMR 3,86), enfermedad hepática (PMR 4,76), y neoplasias (PMR 1,57), una observación similar a la publicada por el grupo de Giraldo [32].

En la serie del *Pittsburgh Registry* destaca una menor tasa de eventos cardiovasculares respecto de la población general (PMR 0,33) así como que no se objetivaron diferencias en la edad de fallecimiento por causas cardiovasculares, suicidio, neoplasias y sepsis [31]. Estos hallazgos contrastan con los hallados en pacientes tratados con alglucerasa o imiglucerasa en el estudio de Weinreb con datos del ICCG [30]. En este trabajo, aún siendo los eventos cardiovasculares y las neoplasias las causas principales de muerte, sólo las primeras redujeron la expectativa de vida de forma significativa en [30], mientras que en el *Pittsburgh Registry*, el riesgo fue menor que para la población general [31]. Y no solo eso, y es que mientras que para los pacientes tratados las muertes

cerebrovasculares fueron más del doble que en la población general (13 vs.6 %) y de aparición más temprana (58 vs. 81 años para muerte cardiovascular global, y 64 vs. 82 años para muerte cerebral vascular) [30], en población no tratada se observa que es menor respecto de la población general y de aparición a una edad similar [30]. Más allá de las motivaciones metodológicas que limitan la comparabilidad de ambos estudios, las causas de estas diferencias no estarían claras. Podría especularse sobre el progresivo aumento de la esperanza de vida en general en el largo lapso de tiempo abarcado en el *Pittsburgh Registry*, aunque en este mismo estudio se observa que en el período 1945-1975, la esperanza de vida de los pacientes con EG1 empeoró respecto de períodos anteriores, siendo la diferencia con la población general creciente en el tiempo [31]. La gran diferencia entre ambos trabajos es el uso de terapia de sustitución enzimática. Sabemos que la EG1 es una enfermedad hipercatabólica, de tal manera que el inicio de tratamiento específico se asocia a ganancia de peso y de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, ello podría justificar el aparente incremento del riesgo cardiometabólico en los casos de EG1 tratados [34]. Sin embargo, existen evidencias de que la EG no tratada es un estado de resistencia insulínica. Por lo que sería esperable una mejora

cardiometabólica con el uso del tratamiento específico, que debería traducirse en una reducción de eventos cardiovasculares que, al menos de la revisión de los trabajos de Weinreb [30, 31], no solo no ocurre, si no que parece incrementar el impacto de estas enfermedades en la supervivencia. Los mecanismos no están en absoluto claros, aunque podría hipotetizarse un cierto efecto proaterogénico de estas terapias enzimáticas teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en los estudios de mortalidad que muestran relevancia de la enfermedad aterosclerosa lo estaban con tratamiento enzimático, tratamientos que se asociarían a la activación de fenómenos inflamatorios reactivos que podrían explicar las diferencias en las dos series de Weinreb sobre mortalidad. A favor de esta posibilidad, tenemos estudios como los del grupo de Pilar Giraldo, que observó una reducción significativa de los niveles de PCR, un marcador de riesgo cardiometabólico reconocido, al pasar de tratamiento enzimático a miglustat [35].

Cada vez vemos numerosas comorbilidades asociadas a la EG1, tal y como muestra el trabajo del grupo de Utz [36], que tras la revisión de la literatura inglesa sobre comorbilidad entre los años 2003 y 2013 halló 285 referencias bibliográficas, expresión de la extensa comorbilidad asociada a la enfermedad (Tabla 3).

**Tabla 3.- Sistemas afectados y manifestaciones reportados en la literatura inglesa sobre comorbilidad asociada a la EG1 entre los años 2003 y 2013 [36].**

Sistema afectado	Manifestación
<b>Neoplasias</b>	Linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma, tumores sólidos
<b>Trastornos neuropsiquiátricos</b>	Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, epilepsia, deterioro cognitivo, depresión, neuropatía periférica
<b>Metabolopatías</b>	Hipermetabolismo, resistencia insulínica, diabetes tipo 1 y 2
<b>Cardiovascular</b>	HTA, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca valvular, cardiomegalia
<b>Inmunológico</b>	Fiebre reumática aguda, infecciones de repetición, reacciones alérgicas
<b>Gastrointestinal</b>	Gastritis atrófica, enfermedad de Menetrier

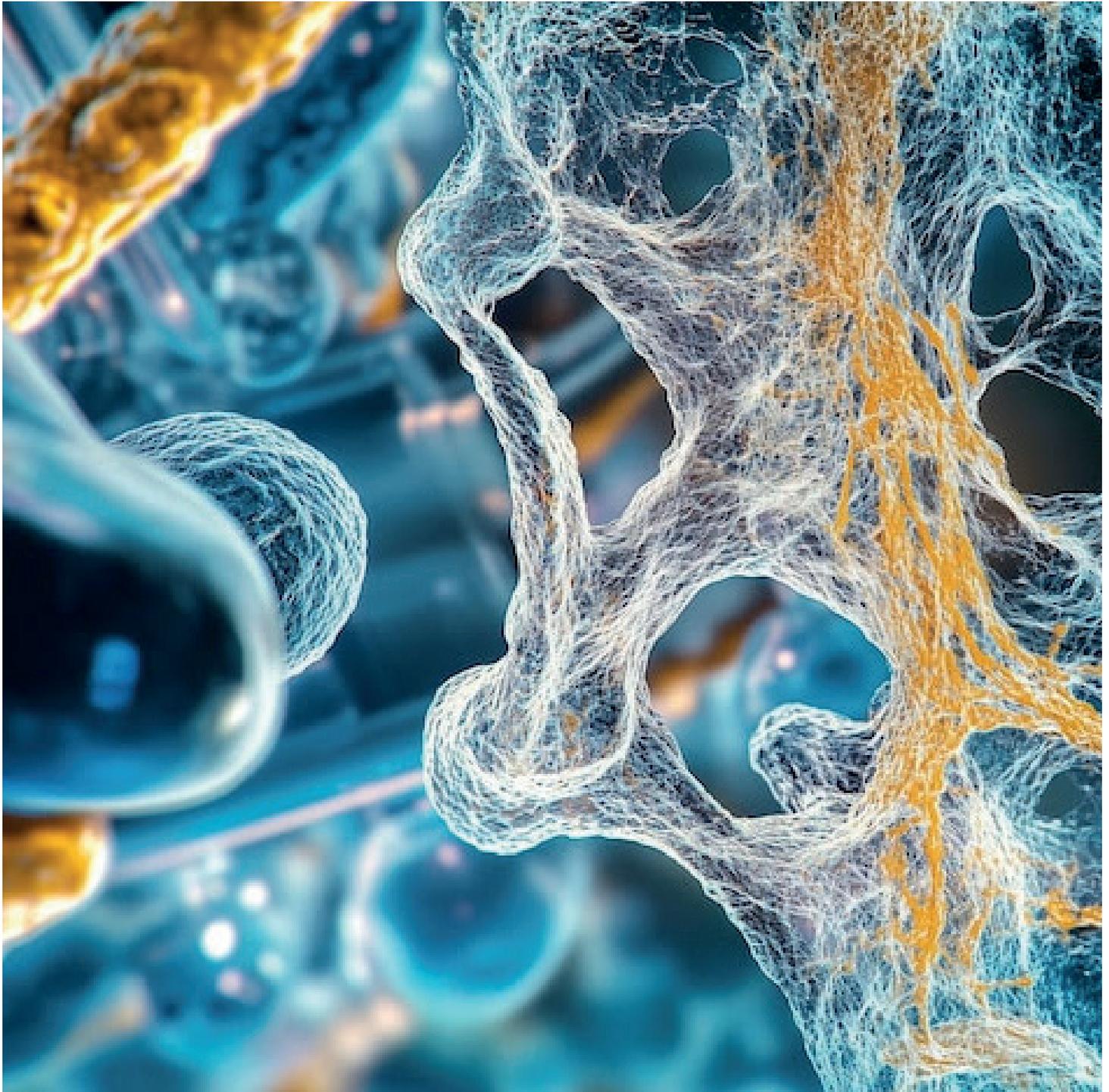
Estos hallazgos ponen en el panorama del fenotipo de la EG escenarios que en cierto modo modifican la imagen clásica que hacen de las visceromegalias, el hueso y la hemoperiferia las expresiones más relevantes ampliándolas a otras esferas que deberíamos integrar en el estudio de la historia natural de este proceso y considerar en el manejo de estos pacientes más allá de la demostrada relación con la enfermedad de Parkinson [37] y las gammapatías y mieloma múltiple [38], entidades que ya debemos integrar en el cuadro fenotípico de la EG1.

Sin embargo, si nos damos cuenta, la mayoría de comorbilidades descritas como relacionadas a la EG1 son frecuentes en la población general (Tabla 3), lo que plantea la duda de si dicha asociación es causal o existe un nexo patofisiológico que dé sentido a considerarlas en el espectro fenotípico de la EG1. Sin poder ser taxativos al menos por el momento, existen evidencias que dan soporte patofisiológico, aunque no definitivas, a esta nueva visión como es el trabajo de Pérez Calvo et al [39], que describió un gradiente entre prevalencia de comorbilidad y presencia de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa en

pacientes y familiares del Registro Nacional de la FEETEG española (No portadores/Sanos: 3,38%, Portadores 1 mutación: 8,33%, Portadores 2 mutaciones/Casos: 25,37%), con unos riesgos relativos de asociar comorbilidad igualmente crecientes: portadores vs. sanos 2,59; casos vs. portadores 3,74; casos vs. sanos 9,69. De la necesidad de buscar plausibilidad patofisiológica a potenciales nuevos aspectos fenotípicos de la EG da cuenta un reciente trabajo en Israel que pone en duda la relación descrita por la mayoría de la literatura entre EG y neoplasias más allá del mieloma múltiple. Utilizan para ello técnicas de *real world data* aplicadas a los registros médicos del *Maccabi Healthcare Service* incluyendo 264 casos de EG1 y 3.440 controles [40], concluyendo que la mayor detección de cánceres no hematológicos en pacientes con EG1 probablemente sea consecuencia de una búsqueda más activa por los médicos responsables.

Finalmente, la frecuente comorbilidad lleva aparejada una marcada polifarmacia, aunque apenas hay referencias bibliográficas sobre el tema más allá del estudio de Utz et al [36]. Estos autores analizan qué fármacos

toma un grupo de pacientes con EG1 alemanes (n 87) y estadounidenses (n 374) bajo tratamiento específico, objetivando que los pacientes alemanes tomaban 86 fármacos diferentes (media de 3,2 fármacos diarios), mientras los estadounidenses tomaban 329 (media de 7 fármacos diarios por paciente). Los autores analizan, algo no hecho hasta la fecha, las potenciales interacciones farmacológicas, cifrando estas en un 20% y 57% de los pacientes de la cohorte alemana y estadounidense respectivamente. Además de las numerosas potenciales interacciones farmacológicas, el análisis del tipo de fármacos usados puede ayudarnos a perfilar la historia natural de la EG1. Así, los fármacos más prescritos en ambas poblaciones son aquellos relacionados con patología cardiovascular (Alemania: 29%; EEUU: 11%), antidepresivos (Alemania: 11%; EEUU: 7%) y analgésicos (Alemania: 19%; EEUU: 25%). Estos porcentajes podrían estar ilustrando que los pacientes con EG1 probablemente no se sienten satisfechos con sus vidas como ilustra el elevado uso de fármacos psicotrópicos (que de forma global los autores cifran en un 30%), siendo probablemente la patología ósea un deter-



## Conclusiones

minante de tal estado como ilustra el elevado uso de analgésicos en ambas poblaciones. Llamativo igualmente es el elevado uso de fármacos de la esfera cardiovascular, observación concordante al analizar las causas de muerte en las dos series de Weinreb antes [31] y tras [30] el advenimiento de la terapia de sustitución enzimática, en las que parece que la principal causa de muerte antes de la terapia farmacológica específica eran la depresión y el suicidio, mientras que posteriormente lo eran las muertes de causa cardiovascular. Es esta otra observación que por su coherencia refuerza la idea de que el abanico fenotípico de la EG1 es mucho mayor de lo pensado y que cualquier intento por perfilar mejor su historia natural pasa por incluir variables diferentes a las tradicionalmente consideradas.

En contra de opiniones generalizadas en la actualidad no podemos considerar como cerrado el capítulo de la historia natural de la EG1. La información es de pobre calidad y difícilmente generalizable. Sí parece que existe una grandísima variabilidad interindividual y que no existen predictores de evolución que permitan la toma de decisiones. Ello obliga a hacer seguimientos periódicos reglados de cada paciente, dado que, en contra de lo que se pudiera aventurar de una enfermedad genética, el simple diagnóstico no es suficiente para iniciar un tratamiento específico de elevado coste y que incluso podría afectar negativamente a largo plazo la evolución.

A la espera de la puesta en marcha de programas poblacionales de cribado de la enfer-

medad, la correcta descripción de la historia natural de la EG1 exige el uso de nuevas tecnologías de la información y técnicas asociadas de análisis de datos, así como contemplar un fenotipo "extendido" de la enfermedad que debería ayudar a definir variables a considerar. Finalmente se hace imprescindible dejar atrás los registros retrospectivos que tenemos hasta la fecha en pos de registros específicos prospectivos con variables definidas y en cuyo desarrollo deben participar no solo los profesionales sanitarios como hasta ahora, si no también las autoridades sanitarias y regulatorias, la industria, y, sobre todo, los propios pacientes.

## Bibliografía

- Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16 (12): 1159-84.
- Workshop on Natural History Studies of Rare Diseases: Meeting the Needs of Drug Development and Research. Available from: <https://events-support.com/Documents/Summary-NHS.pdf>
- Gavin P. The importance of natural histories for rare diseases. *Expert Opinions on Orphan Drugs*. 2015; 3 (8): 855-7.
- Mistry PK, Kishnani P, Wanner C, Dong D, Bender J, Batista JL, et al. Rare lysosomal disease registries: lessons learned over three decades of real-world evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17 (1): 362.
- Klein TL, Bender J, Bolton S, Collin-Histed T, Daher A, De Baere L, et al. A rare partnership: patient community and industry collaboration to shape the impact of real-world evidence on the rare disease ecosystem. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19 (1): 262.
- Garczarek U, Muehlemann N, Richard F, Yajnik P, Russek-Cohen R. Bayesian Strategies in Rare Diseases. *Ther Innov Regul Sci*. 2023; 57 (3): 445-52.
- Adang LA, Sevagamoorthy A, Sherbini O, Fraser JL, Bonkowsky JL, Gavazzi F, et al. Longitudinal natural history studies based on real-world data in rare diseases: Opportunity and a novel approach. *Mol Genet Metab*. 2024; 142 (1): 108453.
- Liu J, Barrett JS, Leonardi ET, Lee L, Roychoudhury S, Chen Y, et al. Natural History and Real-World Data in Rare Diseases: Applications, Limitations, and Future Perspectives. *J Clin Pharmacol*. 2022; 62 (Suppl 2): S38-S55.
- Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab*. 2006; 88 (3): 208-15.
- Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022; 14 (10): 1844-61.
- Kong W, Lu C, Ding Y, Meng Y. Update of treatment for Gaucher disease. *Eur J Pharmacol*. 2022; 926: 175023.
- Leonart LP, Fachi MM, Böger B, Silva MRD, Szpak R, Lombardi NF, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Ann Pharmacother*. 2023 Mar;57(3):267-282.
- Paediatric Gaucher disease. A strategic collaborative approach from EMA and FDA. 6 July 2017 EMA/237265/2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-and-food-and-drug-administration\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-and-food-and-drug-administration_en.pdf). Última consulta: 10 enero 2025.
- Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Longo N, Burrow TA, Bernat JA, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab*. 2022; 136 (1): 4-21.
- Wilson A, Chiorean A, Aguiar M, Sekulic D, Pavlick P, Shah N, et al. Development of a rare disease algorithm to identify persons at risk of Gaucher disease using electronic health records in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18 (1): 280.
- Andrade-Campos MM, de Frutos LL, Cebolla JJ, Serrano-Gonzalo I, Medrano-Engay B, Roca-Espiau M, et al. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15 (1): 256.
- Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018; 68: 203-28.
- Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*. 2018; 182 (4): 467-80.
- Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71 (6): 337-53.
- Piran S, Nimmo GAM, Chaboureau A, Mohankumar R, Kalia LV, Amato D. The natural history of Gaucher disease type 1 in 31 patients over a median of 15 years: a retrospective study. *Intern Med J*. 2024; 54 (10): 1661-8.
- Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1995; 21 (2): 86-108.
- Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1998; 24 (1): 73-81.
- Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Pöhl R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis*. 2000; 23 (1): 77-82.
- Piran S, Roberts A, Patterson MA, Amato D. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis*. 2009; 43 (3): 289-93.
- Boomsma JM, van Dussen L, Wiersma MG, Groener JE, Aerts JM, Maas M, et al. Spontaneous regression of disease manifestations can occur in type 1 Gaucher disease; results of a retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis*. 2010; 44 (3): 18.
- Dinur T, Zimran A, Becker-Cohen M, Arkadir D, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Long Term Follow-Up of 103 Untreated Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease. *J Clin Med*. 2019 11; 8 (10): 1662.
- Serratrice C, Stirnemann J, Berrahal A, Belmatoug N, Camou F, Caillaud C, et al. A Cross-Sectional Retrospective Study of Non-Splenectomized and Never-Treated Patients with Type 1 Gaucher Disease. *J Clin Med*. 2020 22; 9 (8): 2343.
- Caubel I, Billette de Villemeur T, Belmatoug N; Comité d'étude du traitement de la maladie de Gaucher. La maladie de Gaucher chez l'enfant: mode de révélation, évolution naturelle, apports du traitement par l'enzyme de remplacement. *Arch Pediatr*. 2003; 10 (8): 681-8.
- Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017; 22 (2): 65-73.
- Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol*. 2008; 83 (12):896-900.
- Weinreb NJ, Barbouth DS, Lee RE. Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2018; 68: 211-17.
- Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 17.
- Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 77.
- Kałużna M, Trzeciak I, Ziemnicka K, Machaczka M, Ruchała M. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 275.
- Puzo J, Alfonso P, Irun P, Gervas J, Pocovi M, Giraldo P. Changes in the atherogenic profile of patients with type 1 Gaucher disease after miglustat therapy. *Atherosclerosis*. 2010; 209 (2): 515-9. 8.
- Utz J, Whitley CB, van Giersbergen PL, Kolb SA. Comorbidities and pharmacotherapies in patients with Gaucher disease type 1. The potential for drug-drug interactions. *Mol Gen Metab*. 2016; 117: 72-8.
- Hertz E, Chen Y, Sidransky E. Gaucher disease provides a unique window into Parkinson disease pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2024; 20(9):526-40.
- Lugowska A. Oncological Aspects of Lysosomal Storage Diseases. *Cells*. 2024; 13 (19): 1664.
- Pérez-Calvo J, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira F, Giralto M, Pocovi M. Co-morbidity in Gaucher's disease results of a nationwide enquiry in Spain. *Eur J Med Res*. 2000; 5 (6): 231-5.
- Revel-Vilk S, Simran A, Istiti M, Azani L, Shalev V, Chodick G, et al. Cancer Risk in Patients with Gaucher Disease Using Real-World Data. *J Clin Med*. 2023; 12 (24): 7707.

# NECESIDAD DE NUEVOS BIOMARCADORES EN ENFERMEDADES LISOSOMALES

Irene Serrano Gonzalo

Investigador predoctoral. FEETEG  
Zaragoza. España

irenesg@feeteg.org

## Resumen

La enfermedad de Gaucher ha sido ampliamente investigada, destacando el papel de los biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento. En un congreso reciente, el segundo simposio del IWGGD, se presentaron estudios que profundizan en la importancia de la glucosilesfingosina, particularmente en pacientes con afectación neurológica. Un primer estudio demostró que este biomarcador correlaciona con la gravedad de la enfermedad, siendo más variable en pacientes con síntomas neurológicos. Un segundo estudio reveló que su aumento se asocia con la progresión de la enfermedad y la necroptosis, una forma de muerte celular programada.

Estos hallazgos refuerzan la relevancia de los biomarcadores tradicionales como la enzima quitotriosidasa y la quimiocina CCL18/PARC, y destacan la participación de la glucosilesfingosina en la patogenia de las formas neurológicas de la enfermedad. Además, se presentaron avances en técnicas para su medición, como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, subrayando la importancia de estandarizar las técnicas entre laboratorios para asegurar resultados comparables.

Por último, estudios sobre las manifestaciones óseas han identificado nuevos biomarcadores, como los miRNA, que podrían correlacionarse con la severidad de la afectación ósea, abriendo nuevas posibilidades para el manejo y tratamiento de estas complicaciones.

**Palabras clave:** enfermedad de Gaucher, biomarcadores, hueso, miRNA

## Abstract

Gaucher disease has been extensively researched, highlighting the role of biomarkers in diagnosis and treatment monitoring. At a recent congress, the second symposium of the IWGGD, studies were presented that explore the significance of glucosylsphingosine, especially in patients with neurological involvement. A first study showed that this biomarker correlates with disease severity, being more variable in patients with neurological symptoms. A second study revealed that its increase is associated with disease progression and necroptosis, a form of programmed cell death.

These findings reinforce the relevance of traditional biomarkers such as chitotriosidase enzyme and CCL18/PARC chemokine and highlight the role of glucosylsphingosine in

the pathogenesis of the neurological forms of the disease. In addition, advancements in measurement techniques, such as liquid chromatography coupled with mass spectrometry, were presented, emphasizing the importance of standardizing techniques across laboratories to ensure comparable results.

Finally, studies on bone manifestations have identified new biomarkers, such as miRNA, which could correlate with the severity of bone involvement, opening new possibilities for managing and treating these complications.

**Key words:** Gaucher diseases, biomarkers, bone, miRNA

## 1. Introducción

La enfermedad de Gaucher es una de las patologías lisosomales más comunes y está causada por una deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa. Esta deficiencia provoca la acumulación de glucocerebrósido principalmente en macrófagos, lo que da lugar a una serie de manifestaciones clínicas multisistémicas. [1] En el segundo simposio del Grupo de Trabajo Internacional en la Enfermedad de Gaucher (IWGGD), llevado a cabo el mes de mayo de 2024 en Belgrado, se reunieron clínicos, científicos y pacientes en un foro abierto para discutir todos los aspectos de esta enfermedad.

Los biomarcadores desempeñan un papel crucial en la enfermedad de Gaucher, tanto para su diagnóstico como para el seguimiento del tratamiento y la evaluación de la progresión de la enfermedad. Los biomarcadores clásicos, que son la enzima quitotriosidasa, la quimiocina CCL18/PARC y la glucosilesfingosina, han sido ampliamente utilizados para monitorear la carga de la enfermedad, especialmente en lo que respecta a la afectación visceral, como la hepatomegalia y la esplenomegalia. Estos biomarcadores permiten un seguimiento no invasivo, facilitando la adaptación del tratamiento a las necesidades específicas de cada paciente. [1, 2]

Sin embargo, la variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad de Gaucher, que incluye manifestaciones mas graves óseas y neurológicas [3], ha resaltado la necesidad de identificar nuevos biomarcadores que ofrezcan una evaluación más completa. Por ejemplo, aunque los biomarcadores clásicos son útiles para el seguimiento de la afectación visceral, no reflejan adecuadamente las complicaciones óseas, que son

una de las manifestaciones que más impactan en la calidad de vida de los pacientes [4]. Por tanto, la búsqueda de nuevos biomarcadores es fundamental no solo para una mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad, sino también para mejorar la personalización del tratamiento y la predicción de complicaciones a largo plazo.

## 2. Biomarcadores clásicos

Los biomarcadores clásicos en la enfermedad de Gaucher han sido ampliamente estudiados y su utilidad ha sido establecida. Sin embargo, investigaciones recientes y algunas presentadas en el congreso continúan aportando información relevante sobre su papel en la patogenia de la enfermedad, especialmente en fenotipos con manifestaciones neurológicas.

Se presentaron dos estudios, ambos por el grupo de la Dra. Ozlem Goker-Alpan, sobre el rol de la glucosilesfingosina en pacientes con afectación neurológica. En el primer estudio, se midieron tanto la enzima quitotriosidasa como la glucosilesfingosina en pacientes con diferentes fenotipos de la enfermedad de Gaucher, observándose una correlación entre ambos biomarcadores, que ya había sido descrita previamente [5]. Además, se mostraba que la glucosilesfingosina presentaba una mayor correlación con la gravedad de la enfermedad, especialmente en los pacientes con afectación neurológica. A pesar de esta correlación, se reportó una mayor variabilidad en los niveles de glucosilesfingosina en estos pacientes, lo que sugiere una heterogeneidad significativa en la progresión neurológica de la enfermedad.

El segundo estudio se centró en el papel de la glucosilesfingosina en pacientes con manifestaciones neurológicas y en un modelo in vitro de la enfermedad de Gaucher. Los resultados mostraron que los niveles elevados de glucosilesfingosina estaban asociados con una mayor progresión de la enfermedad, vinculada a la muerte celular. Específicamente, se observó que la glucosilesfingosina induce un tipo de muerte celular programada conocida como necroptosis, un mecanismo que podría contribuir al deterioro neuronal en los pacientes afectados. Estos hallazgos sugieren que la glucosilesfingosina no solo actúa como biomarcador de la carga de la enfermedad, sino que también podría desempeñar un papel activo en la patogenia, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas al dirigirse a esta vía de muerte celular programada.

### 3. Estandarización de las técnicas

En relación con la glucosilfosfingosina, se presentaron dos estudios que evalúan distintas técnicas para su determinación, junto con la de otros biomarcadores lisosomales, como la globotriaosilfosfingosina (liso-Gb3) en la enfermedad de Fabry y la lisoesfingomielina (liso-SM) en el déficit de esfingomielina ácida. Ambos estudios emplearon cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), obteniendo resultados consistentes. Un aspecto destacable del primer estudio, presentado por a Dra. Amber Van Baelen, fue el análisis de aproximadamente 1500 controles de diferentes rangos de edad, lo que permitió establecer intervalos de referencia para la glucosilfosfingosina específicos por grupo de edad, facilitando su utilidad diagnóstica. En el segundo estudio, presentado por la Dra. Magali Pettazzoni, se observó una correlación significativa entre los niveles de glucosilfosfingosina en plasma y en gota de sangre seca (DBS), un hallazgo relevante debido al creciente uso de la DBS en diagnóstico clínico debido a su gran número de ventajas.

A pesar de que la mayoría de los laboratorios emplean técnicas similares para medir estos biomarcadores, existen variaciones en los parámetros utilizados. Esto motivó al grupo de trabajo de laboratorio del IWGGD para proponer la estandarización de los métodos entre los distintos laboratorios, con el fin de asegurar la comparabilidad de los resultados. Entre los objetivos también se incluyó la creación de valores de referencia precisos, dado que en muchos laboratorios los valores actuales provienen de pacientes en los que se ha descartado una enfermedad lisosomal, lo que puede introducir sesgos. Además, se busca estandarizar el uso de la técnica en gota de sangre seca, aún no implementada en numerosos laboratorios, pero de creciente relevancia.

En cuanto a la enzima quitotriosidasa, 9 laboratorios la cuantifican mediante ensayo fluorimétrico [6], con una variabilidad interlaboratorio reducida al 20% cuando se excluye un laboratorio que utiliza un sustrato diferente. Similarmente, en el caso de la glucosilfosfingosina, los laboratorios que emplean un estándar común muestran una variabilidad inferior al 20%, lo que ha llevado a proponer la expresión de los resultados como múltiplos de la media de los controles de cada laboratorio para mejorar la consistencia. Sin embargo, la estandarización de la quimiocina CCL18/PARC presenta mayores desafíos, ya que solo cuatro laboratorios la determinan utilizando técnicas inmunocuantitativas, de los cuales solo dos emplean métodos idénticos, aunque con buena correlación. El esfuerzo por armonizar estos procedimientos continúa en curso.

### 4. Afectación ósea y búsqueda de biomarcadores óseos

Abordando las manifestaciones óseas, es importante destacar que los biomarcadores clásicos, si bien correlacionan con algunas manifestaciones clínicas como las visceromegalias, no han mostrado una asociación consistente con el compromiso óseo, una de las principales complicaciones que afectan la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Gaucher [4]. Durante el congreso, varios estudios se centraron en el impacto óseo, dado su relevancia clínica.

El primer trabajo, presentado como póster por el grupo del Dr. Petakov, consistió en un estudio observacional de 11 pacientes con Gaucher en tratamiento a largo plazo, en el que se observó una disminución de la prevalencia de dolor óseo, un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) y una reducción en la incidencia de fracturas, lo que concuerda con estudios previos sobre el efecto del tratamiento en la mejora de las complicaciones óseas [7]. Sin embargo, los métodos actuales para cuantificar la osteonecrosis presentan limitaciones significativas. En respuesta a ello, el Dr. Patrick Deegan, presentó modelo basado en deep learning para cuantificar de forma más precisa la osteonecrosis, lo que podría representar un avance significativo en el manejo de esta complicación. Además, este estudio confirmó hallazgos previos, como la relación entre la esplenectomía temprana y la osteonecrosis, así como la correlación positiva entre la duración del tratamiento y la presencia de esta manifestación ósea. [8]

Aunque la búsqueda de biomarcadores relacionados con la afectación ósea ha sido continua, los marcadores de remodelación ósea o las citocinas proinflamatorias descritas no se correlacionan con la gravedad del compromiso óseo [9, 10]. Sin embargo, un estudio publicado recientemente ha identificado posibles biomarcadores *in silico*, utilizando inteligencia artificial, lo que podría ser muy útil para predecir el diagnóstico temprano de alteraciones esqueléticas [11]. En este congreso, se presentaron varios trabajos que abren la puerta a nuevos biomarcadores en este tipo de manifestaciones.

El trabajo presentado por la Dra. Eleonora Pavan, destacó el estudio de alteraciones en la expresión genética en un modelo de osteoblastos de la enfermedad de Gaucher. Utilizando un modelo de células derivadas de osteosarcoma con knock-out del gen *GBA1*, los investigadores confirmaron la disminución de la actividad enzimática y el aumento de glucosilfosfingosina, acompañado de una menor deposición de calcio y colágeno. Además, el análisis transcriptómico mostró la alteración de vías implicadas en la maduración y diferenciación ósea, así como en la composición de la matriz extracelular. En particular, se observó una disfunción en la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, crucial para la regeneración tisular y la proliferación celular, así como un posible rol de la proteína fijadora de retinol en las alteraciones óseas observadas en esta patología. Estos estudios representan avances significativos en la identificación de rutas moleculares implicadas en las complicaciones óseas, abriendo la puerta a nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

Por último, nuestro grupo presentó un estudio enfocado en la identificación de microRNAs (miRNAs) como biomarcadores de la severidad de la afectación ósea. En un análisis de 60 pacientes no tratados, divididos en tres grupos según el score S-MRI (Spanish- Magnetic Resonance Imaging), se observó que los pacientes con afectación ósea más grave presentaban patrones de infiltración severos en columna, pelvis y fémur, junto con una mayor prevalencia de complicaciones como necrosis e infartos óseos. Tras la extracción de miRNAs de exosomas plasmáticos, se realizó secuenciación de nueva generación (NGS) y validación mediante ddPCR. Se identificaron cuatro miRNAs diferencialmente expresados, de los cuales miR-127-3p, miR-184 y miR-660-

5p mostraron correlación con la infiltración ósea, la necrosis y los infartos, sugiriendo su potencial como biomarcadores específicos de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher.

### 5. Terapias basadas en RNA

En relación con los miRNA, se presentó la ponencia de la Dra. Andrea Dardis sobre terapias basadas en RNA, un campo de gran relevancia que ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años debido al desarrollo de fármacos basados en estas moléculas. Existen diversas modalidades de terapias basadas en RNA, como los oligonucleótidos antisentido y el RNA mensajero, cuyo objetivo es reducir la producción de una proteína específica o corregir su función [12]. El auge de estas terapias se atribuye a varias ventajas frente a las basadas en DNA o proteínas, tales como su no integración en el genoma, una expresión más sostenida en el tiempo y la ausencia de inmunogenicidad. Este tipo de tratamientos, en constante evolución, ofrece nuevas perspectivas para el tratamiento de diversas patologías, impulsando la transición hacia una medicina personalizada.

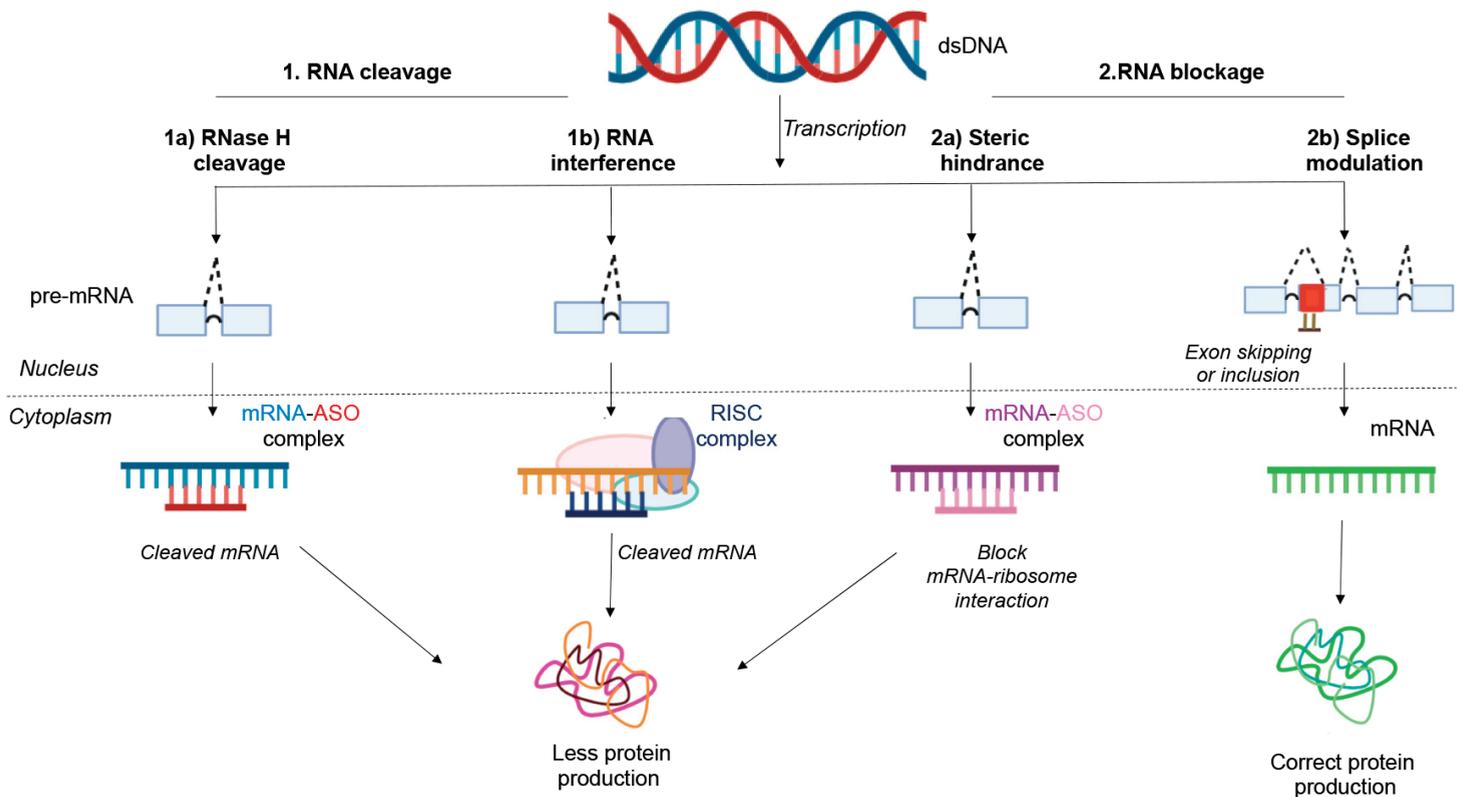


Figura 1: Mecanismo de acción del oligonucleótido antisentido. [12]

## Conclusiones

En conclusión, los biomarcadores clásicos, como la quitotriosidasa y la glucosil esfingosina, siguen siendo fundamentales en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher, aunque la estandarización de las técnicas para la determinación de estos biomarcadores es clave para mejorar la comparabilidad entre laboratorios. Sin embargo, la búsqueda de nuevos biomarcadores que correlacionen con manifestaciones neurológicas y óseas, es necesaria. En los últimos estudios presentados, se han identificado nuevos biomarcadores relacionados con la afectación ósea, como ciertos miRNA, que podrían ser útiles en la evaluación de la severidad de la enfermedad. Por último, las terapias basadas en RNA emergen como una alternativa prometedora, ofreciendo nuevas perspectivas hacia una medicina personalizada en enfermedades raras.

## Referencias

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441.
2. Irún P, Cebolla JJ, López de Frutos L, De Castro-Orós I, Roca-Espiau M, Giraldo P. LC-MS/MS analysis of plasma glucosylsphingosine as a biomarker for diagnosis and follow-up monitoring in Gaucher disease in the Spanish population. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 28; 58(5):798-809.
3. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet.* 2008; 372:1263-71.
4. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019; 34(6):996-1013.
5. Tylki-Szymańska A, Szymańska-Rożek P, Hasiński P, Ługowska A. Plasma chitotriosidase activity versus plasma glucosylsphingosine in wide spectrum of Gaucher disease phenotypes - A statistical insight. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):495-500.
6. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):1288-92.
7. Charrow J, Scott CR. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015 Jul; 90 Suppl 1: S19-24.
8. Yu B, Whitmarsh T, Riede P, McDonald S, Kaggie JD, Cox TM, et al. Deep learning-based quantification of osteonecrosis using magnetic resonance images in Gaucher disease. *Bone.* 2024 Sep; 186:117142.
9. Gervas-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocoví M, Giraldo P. The Influence of Genetic Variability and Proinflammatory Status on the Development of Bone Disease in Patients with Gaucher Disease. *PLOS ONE.* 2015; 10(5): e0126153.
10. Ivanova M, Dao J, Noll L, Fikry J, Goker-Alpan O. TRAP5b and RANKL/OPG Predict Bone Pathology in Patients with Gaucher Disease. *J Clin Med.* 2021; 10(10):2217.
11. Cebolla JJ, Giraldo P, Gómez J, Montoto C, Gervas-Arruga J. Machine Learning-Driven biomarkers discovery for skeletal complications in type 1 Gaucher disease patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25, 8586.
12. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta A et al. Antisense Oligonucleotides: An Emerging Area in Drug Discovery and Development. *J Clin Med.* 2020 Jun 26;9(6):2004.

# INTELIGENCIA ARTIFICIAL APLICADA A LA BUSQUEDA DE BIOMARCADORES

## COMENTARIOS AL ARTÍCULO:

### “Machine Learning-Driven Biomarker Discovery for Skeletal Complications in Type 1 Gaucher Disease Patients”

Comité de Redacción

FEETEG. Zaragoza. España

feeteg@fehha.org

La publicación de Cebolla JJ et al (1), se corresponde con una innovación en la búsqueda de potenciales proteínas candidatas a biomarcadores de afectación ósea en la enfermedad de Gaucher mediante aplicación de herramientas de inteligencia artificial (IA).

Las complicaciones óseas que se presentan en los pacientes con enfermedad de Gaucher, se diagnostican mediante técnicas de imagen. Sin embargo, existe una carencia de biomarcadores predictivos, cuyas variaciones permitan prevenir comorbilidades óseas para un diagnóstico temprano y evitar complicaciones irreversibles, así como mejorar el seguimiento más allá de las técnicas de imagen.

Los algoritmos de aprendizaje automático han demostrado en este proyecto, ser prometedores en la identificación de nuevos biomarcadores aplicados al desarrollo de complicaciones esqueléticas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1). En estudios recientes se han utilizado técnicas de ciencia de datos avanzadas, para analizar diversos marcadores biológicos, lo que lleva al descubrimiento de posibles indicadores predictivos de problemas relacionados con la enfermedad ósea en la EG1.

En esta publicación se presenta un estudio in silico, utilizando la tecnología “pretrained therapeutic performance mapping system” (TPMS), patentada por Anaxomics, que integra el conocimiento biológico, farmacoló-

gico y médico disponible para crear modelos matemáticos que simulan la fisiología y patología humana. Este enfoque se basa en la biología de sistemas, el aprendizaje automático y el reconocimiento de patrones. El estudio se desarrolló en tres etapas: A -recopilación de datos, B-modelado y C-precisión de resultados. Ver Figura 1

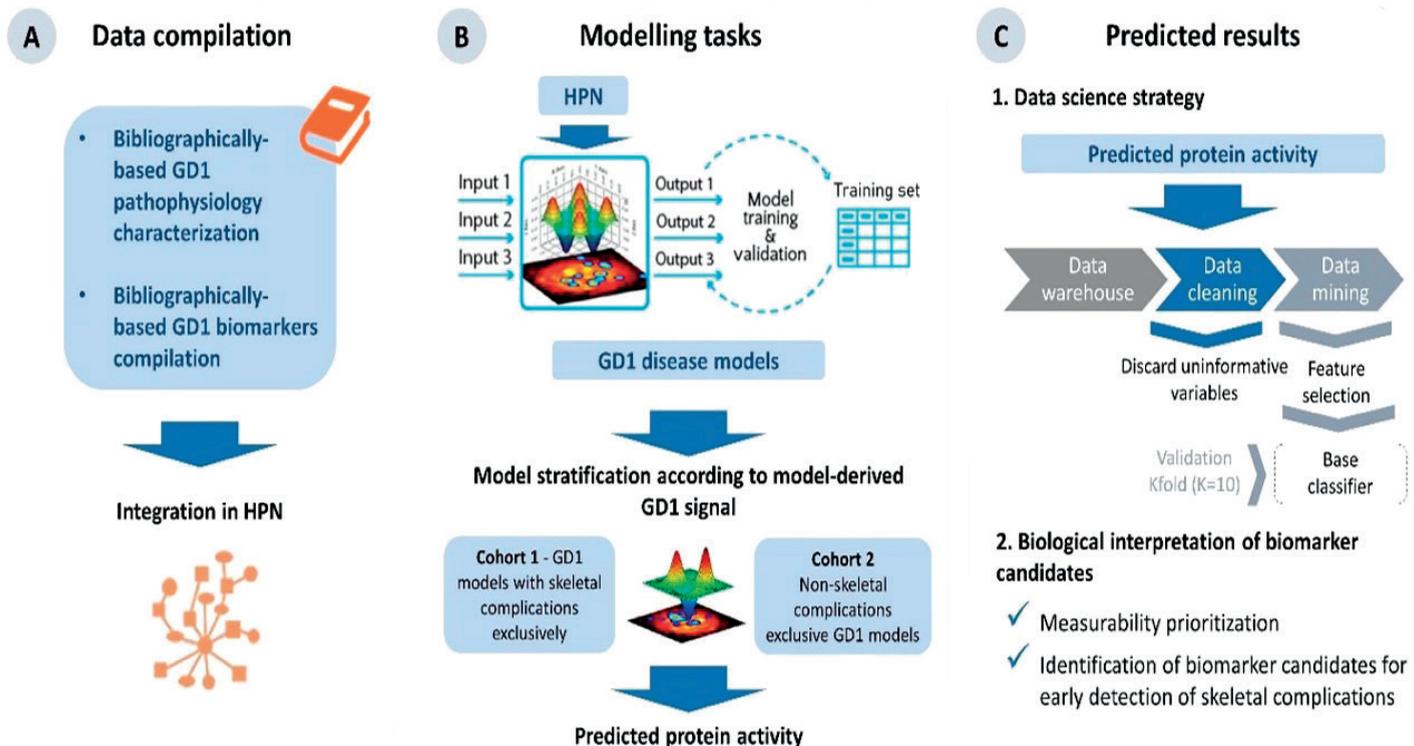


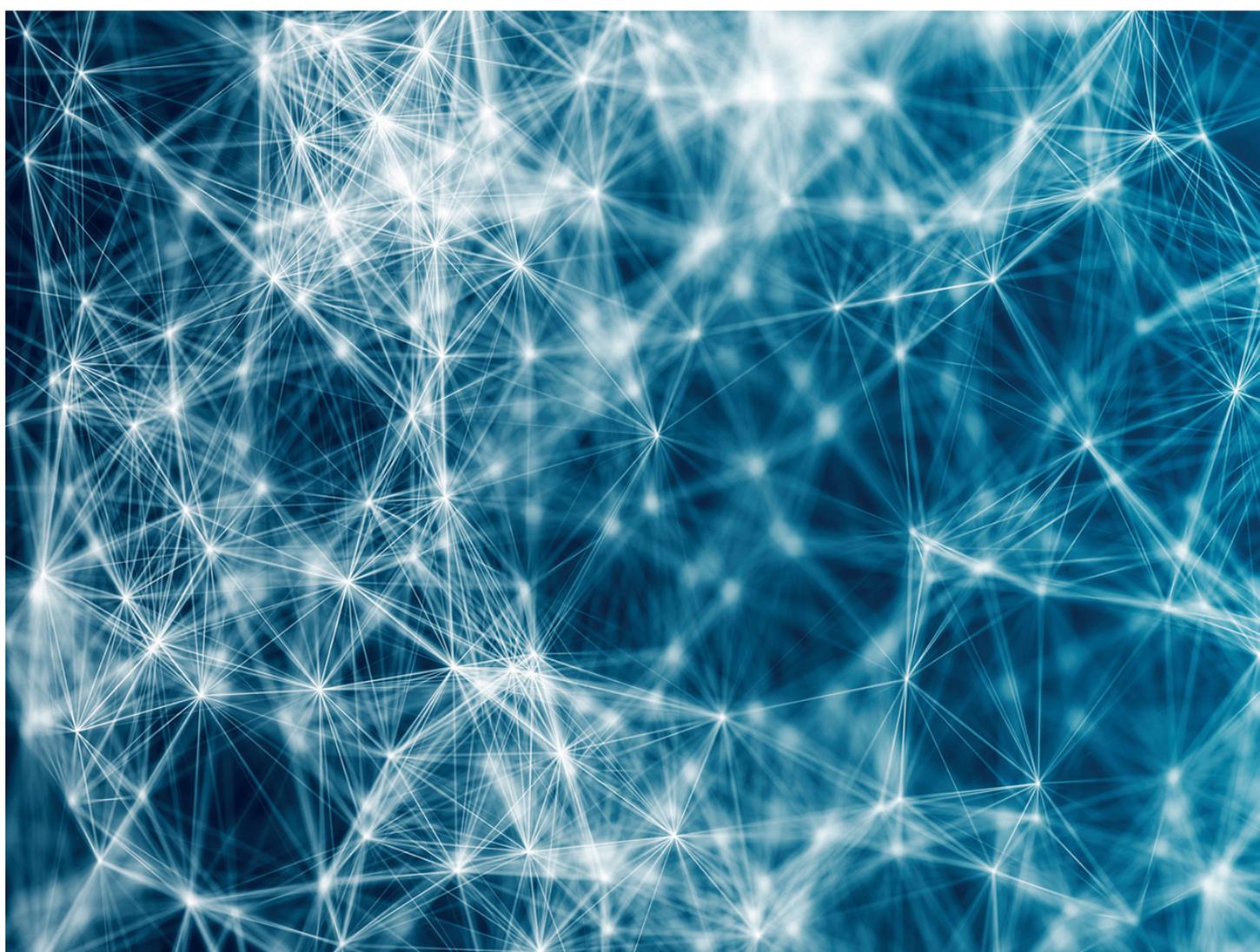
Figura 1. Flujo de trabajo para la identificación de posibles biomarcadores de complicaciones óseas relacionadas con EG1. El proceso consta de tres pasos: (A) recopilación de datos para la caracterización molecular de EG1. (B) modelado mediante un enfoque de biología de sistemas para generar modelos matemáticos de EG1; y (C) análisis de datos utilizando los resultados de los modelos para inferir la actividad proteica y clasificar posibles biomarcadores candidatos.

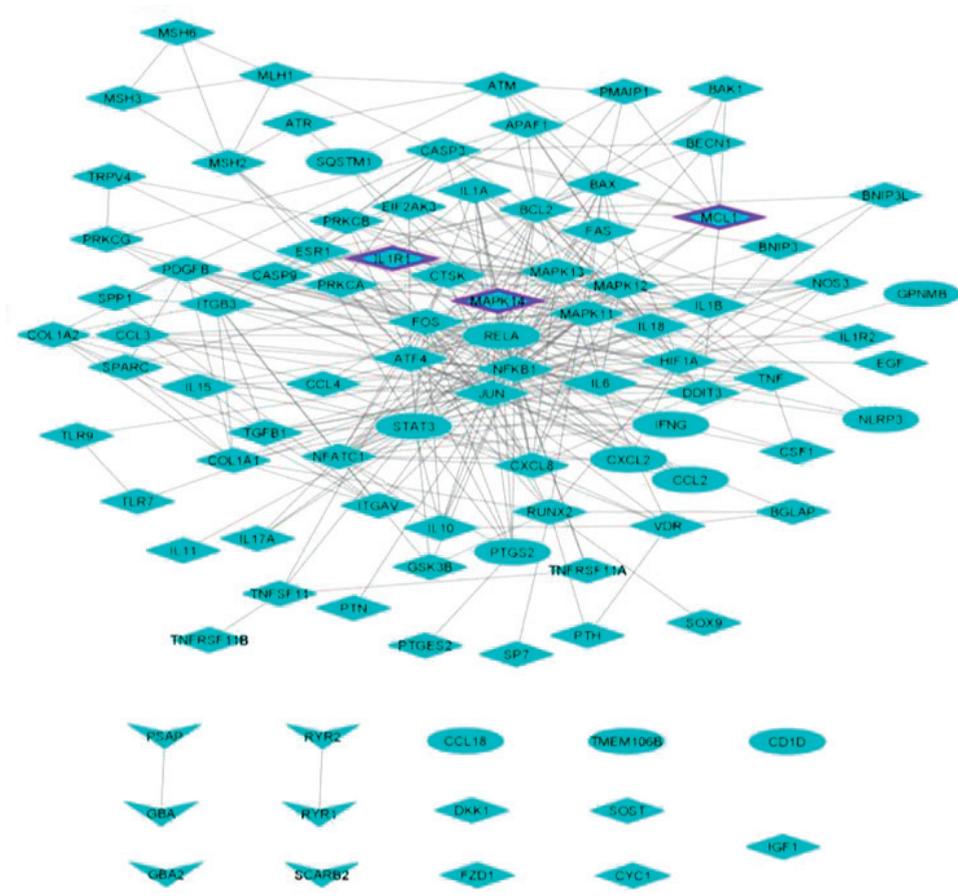
Los modelos fueron entrenados con un compendio de datos biológicos y clínicos que describen la fisiología humana. Para diseñar los modelos de EG1, se utilizó la caracterización molecular obtenida de una revisión no sistematizada de la literatura, el análisis se centró en 7 procesos fisiopatológicos o motivos (M) y 150 efectores proteicos individuales (Tabla 1) identificados como procesos involucrados en la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher tipo1. Estos efectores fueron integrados en la red global de interacciones proteína-proteína humana.

La red de proteínas directamente conectadas con EG1 contenía 3.809 proteínas, las cuales estaban presentes de forma significativa en la firma de expresión proteica de fibroblastos de pacientes EG1 ( $p < 10^{-4}$ ). Se evaluaron las proteínas relacionadas con complicaciones óseas que se conectaban con las proteínas involucradas en los cambios patológicos iniciales de la EG1, incluidos los procesos "M1", "M2" y "M3" (Figura 2). Se encontró que, aunque existía una conexión directa entre "factores de inflamación e infiltración" y "acumulación de hierro en células Gaucher", no se identificaron interacciones directas entre las proteínas y la "acumulación de glucosilceramida".

**Tabla 1.** Resumen de procesos involucrados en la EG1 y proteínas relacionadas (Adaptada de Cebolla JJ et al)

Procesos	Nombre	Número de Proteínas
<b>M1</b>	Acúmulo glucosilceramida	6
<b>M2</b>	Factores de Inflamación e infiltración	24
<b>M3</b>	Acúmulo de hierro en células Gaucher	12
<b>M4</b>	Complicaciones esplénicas	0
<b>M5</b>	Complicaciones en médula ósea	21
<b>M6</b>	Complicaciones hepáticas	43
<b>M7</b>	Complicaciones esqueléticas (equilibrio osteoblasto/osteoclasto)	43
	Isquemia inductora osteonecrosis	42





**Legend**

**Node colour**

● Gaucher effector protein

**Border colour**

● Signature protein

**Node shape**

▽ M1. GlcCer Accumulation –GCs Formation effectors

◇ M7. Skeletal complications effectors

○ M2. Inflammation and infiltration factors and M3. Iron accumulation effectors (not M1 or M7 motives)

□ Other GD1 effectors (M5. Bone marrow complications or M6. Liver complications)

**Figura 2.** Representación gráfica de la red de proteínas de EG1, que muestra los efectores relacionados con complicaciones óseas y sus interacciones con los efectores proteicos seleccionados, así como los biomarcadores más prometedores. La imagen presenta enlaces direccionales con información sobre la relación entre las proteínas, incluyendo todas las conexiones disponibles (líneas grises) y las relaciones confirmadas (líneas azules) extraídas de una base de datos interna actualizada regularmente con fuentes públicas. La forma de los nodos indica el proceso de EG1 al que pertenecen las proteínas representadas, y el borde morado señala las proteínas que forman parte de la firma de expresión proteica de EG1.

Para simular EG1 con diferentes complicaciones, se crearon un total de ocho modelos, cada uno con 250 soluciones matemáticas, simulando la fisiopatología de pacientes con EG1 y sus posibles complicaciones asociadas. Este diseño incluyó modelos de EG1 sin complicaciones, así como modelos con complicaciones óseas, de médula ósea y hepáticas, tanto de forma individual como en combinación. Los modelos creados permitieron explorar el potencial de clasificación de 423 proteínas relacionadas con EG1, se exploraron 89.253 combinaciones por pares entre ellas y 12.525.171 combinaciones de 3 proteínas para alcanzar el objetivo del proyecto.

En la valoración se consideraron de especial interés las combinaciones formadas por

proteínas fácilmente medibles en plasma. De los 18 biomarcadores candidatos, tres efectores de EG1 aparecieron repetidamente, ya sea solos o combinados con otras proteínas: IL1R2 (interleukin 1 receptor type 2), la quimocina CCL3/ MIP-1α, MCL-1(myeloid leukemia cell differentiation protein) y PDGF-B (platelet-derived growth factor B subunit) y la PTH (paratohormona). Estas proteínas se han considerado candidatos potenciales para el diagnóstico precoz y la predicción del daño esquelético y que son fácilmente medibles en sangre

En conclusión, la estrategia propuesta ha identificado paneles de marcadores con capacidad de clasificar a los pacientes con EG1, ha reubicado marcadores previamente vinculados a la enfermedad y ha combi-

nado proteínas que pueden complementar las estrategias actuales para detectar precozmente el compromiso óseo en pacientes con EG1. Sin embargo, es necesario realizar una validación in vitro y/o in vivo en cohortes de pacientes bien caracterizados clínicamente y con evaluación ósea detallada. Es preciso para confirmar la utilidad diagnóstica y pronóstica de los marcadores identificados en relación con las complicaciones óseas de la enfermedad.

Animamos a los interesados en la lectura completa del artículo que es de libre acceso en Pub-Med.

1.- Cebolla JJ, Giraldo P, Gómez J, Montoto C, Gervas-Arruga J. Machine Learning-Driven Biomarker Discovery for Skeletal Complications in Type 1 Gaucher Disease Patients. Int J Mol Sci. 2024 Aug 6;25(16):8586. doi: 10.3390/ijms25168586.

# PAPEL DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS Y DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Marta Gómez Núñez

Servicio de Hematología. Hospital Parc Taulí de Sabadell  
Barcelona. España

mgomezn@tauli.cat

## Resumen

Las nuevas tecnologías, incluida la inteligencia artificial (IA), están revolucionando la medicina, ofreciendo soluciones innovadoras para mejorar el diagnóstico, tratamiento y manejo de enfermedades. La capacidad de la IA para analizar grandes volúmenes de datos permite identificar patrones que podrían pasar desapercibidos para los profesionales de la salud, resultando en diagnósticos más rápidos y precisos.

Esta revisión aborda las novedades presentadas en el segundo simposio del *International Working Group on Gaucher Disease* (IWGGD), celebrado en Belgrado en mayo de 2024, sobre el papel de la IA y las nuevas tecnologías en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher. En el evento, se discutió cómo estas herramientas pueden optimizar la precisión diagnóstica, personalizar tratamientos y mejorar el seguimiento de los pacientes.

Además, en esta revisión también se comentan otros estudios recientes sobre el uso de la IA en la enfermedad de Gaucher, desde la identificación temprana de la enfermedad hasta la personalización de terapias y la previsión de la progresión y complicaciones utilizando datos evolutivos a lo largo del tiempo. La integración de estas tecnologías promete transformar el cuidado de los pacientes, brindando un enfoque más eficiente, preciso y accesible.

Palabras claves: enfermedad de Gaucher, inteligencia artificial, aplicaciones de smartphone

## Abstract

New technologies, including artificial intelligence (AI), are revolutionizing medicine, offering innovative solutions to improve the diagnosis, treatment, and management of diseases. AI's ability to analyze large volumes of data allows for the identification of patterns that might go unnoticed by healthcare professionals, resulting in faster and more accurate diagnoses.

This review addresses developments presented at the second International Working Group on Gaucher Disease (IWGGD) symposium, held in Belgrade in May 2024, on the role of AI and new technologies in the diagnosis and follow-up of Gaucher disease. At the event, it was discussed how these tools can optimize diagnostic accuracy, personalize treatments, and improve patient follow-up.

In addition, this review also discusses other recent studies on the use of AI in Gaucher disease, from early disease identification

to personalizing therapies and predicting progression and complications using evolving data over time. The integration of these technologies promises to transform patient care, providing a more efficient, accurate, and accessible approach.

**Key words:** Gaucher disease, artificial intelligence, smartphone apps

## Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida debido a variantes en el gen *GBA1* [1]. La EG presenta tres subtipos clínicos: la EG tipo 1 o forma no neuropática, que es la más frecuente y se caracteriza por manifestaciones viscerales, hematológicas y esqueléticas; la EG tipo 2 o forma neuropática infantil que es la forma más grave y causa la muerte en los primeros años de vida; y la EG tipo 3 que es la forma neuropática crónica que afecta a menos del 10% de los pacientes.

La EG es una enfermedad minoritaria y frecuentemente infradiagnosticada, la IA puede contribuir significativamente al diagnóstico temprano, con algoritmos que identifiquen síntomas y/o características clínicas y de laboratorio de la enfermedad, lo que puede llevar a un tratamiento más oportuno y eficaz. También los modelos de IA pueden ayudar a prever las complicaciones, como, por ejemplo, la afectación ósea e identificar factores de riesgo específicos que podrían contribuir a estrategias de prevención más efectivas. Además, al integrar datos de diversas fuentes, la IA puede facilitar la personalización de los tratamientos, optimizando las terapias disponibles, como la terapia de reemplazo enzimático, según las características individuales de cada paciente. En conjunto, estas aplicaciones están abriendo nuevas posibilidades para el manejo de la enfermedad de Gaucher, haciendo que su gestión sea más precisa, eficiente y accesible.

A continuación, comentaremos algunas de las novedades presentadas en el segundo simposio del *International Working Group on Gaucher Disease* (IWGGD), sobre el papel de la IA y las nuevas tecnologías en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher (apartados 1 al 4) y también otros estudios recientes sobre el uso de la IA en la enfermedad de Gaucher, que abordan técnicas de valoración ósea y del riesgo de complicaciones, así como de optimización del tratamiento (apartados 5 y 6).

## 1.- MyGauch System, aplicación de smartphone

El grupo del Shaare Zedek Medical Center de Jerusalén presentó una plataforma web y tecnología aplicada al teléfono móvil para el cuidado de pacientes con enfermedad de Gaucher, denominada "MyGauch System".

Se empleó dicha plataforma en 86 pacientes, con una mediana de edad de 48 años (18-79), 44 pacientes eran varones (51%), el 40% tenían un fenotipo severo (n=35), la mediana de la cifra de plaquetas fue de  $188 \times 10^9/L$  (21-512), la mediana de la cifra de hemoglobina fue de 13,7 g/dL (8,9-17,9) y la mediana de glucosilesfingosina (Lyso-Gb1) de 63 ng/mL (10-699).

De los 86 pacientes a los que se presentó dicha plataforma, 35 manifestaron no tener interés en usarla. La mayoría de los pacientes (n=30) no especificaron ninguna razón en particular por la que manifestaron no tener interés en dicha tecnología. Tres pacientes comentaron que el motivo del rechazo era que no deseaban que les recordaran acerca de la enfermedad. Un paciente especificó que eran demasiadas aplicaciones y otro paciente manifestó su preocupación por la protección de datos.

Además, se observaron barreras en la aplicación de dicha tecnología en 48 pacientes. Las barreras observadas fueron: no disponer de smartphone/ordenador (26 pacientes), el lenguaje empleado, por ejemplo, ruso, etc (10 pacientes), la edad avanzada y pacientes no familiarizados con las nuevas tecnologías (11) e imposibilidad de usar el teléfono debido a enfermedad de Parkinson (1 paciente).

Así, pues, esta aplicación está demostrando ser útil, pero con limitaciones en cuanto a la accesibilidad para algunos pacientes. El rechazo de estas tecnologías por razones personales o de disponibilidad de dispositivos electrónicos subraya la necesidad de considerar las barreras tecnológicas y sociales al implementar estas soluciones.

## 2.- Tecnología de video en smartphones para EG neuropática

La Dra Elin Haf Davies, CEO de Metabolic Support, en el Centre for Health Economics & Medicines Evaluation at Bangor University, UK, presentó un estudio abordando el uso de tecnología de video a través de smartphones para evaluar las habilidades de alimentación en niños con EG neuropática, proponien-

do una metodología menos invasiva y más accesible, para los padres y/o cuidadores.

Esta técnica ofrece varias ventajas al permitir realizar las evaluaciones desde casa lo que reduce el estrés y la incomodidad para los niños y sus familias, quienes no tienen que someterse a procedimientos invasivos. Evita los viajes y las consultas presenciales, lo que puede reducir costes y permite a los profesionales de la salud evaluar a los niños de forma regular y a distancia, asegurando un seguimiento más continuo de su progreso. Al grabar videos, mejora la recopilación de datos, ya que los médicos pueden revisar las evaluaciones más de una vez, asegurando una mayor precisión en el diagnóstico y la intervención.

### 3.- Inteligencia artificial y software de reconocimiento facial para EG2 y EG3

Los pacientes con formas neuropáticas de EG, tipos 2 y 3, suelen presentarse a edades tempranas y pueden tener fenotipos superpuestos.

Se ha demostrado que las nuevas tecnologías que emplean inteligencia artificial y software de reconocimiento facial pueden ayudar con las evaluaciones de dismorfología.

Aunque clásicamente no se asocia ni se ha descrito previamente con un fenotipo facial dismórfico, este estudio [2] investigó si una plataforma de reconocimiento facial podría distinguir entre fotografías de pacientes con EG2 y EG3 y discriminar entre ellas y fotografías de controles sanos.

Cada cohorte incluía más de 100 fotografías. Se utilizó un esquema de validación cruzada que incluía una serie de comparaciones binarias entre grupos. Los resultados incluían una fotografía compuesta de cada cohorte y una curva característica operativa del receptor o una matriz de confusión.

Las comparaciones binarias demostraron que el software podía agrupar correctamente las fotos al menos el 89 % de las veces. La comparación multiclasa entre EG2, EG3 y controles sanos demostró una precisión media del 76,6 %, en comparación con una probabilidad del 37,7 % para la comparación aleatoria.

Tanto la EG2 como la EG3 se han añadido a la plataforma de reconocimiento facial como síndromes establecidos que pueden identificarse mediante el algoritmo.

Estos resultados sugieren que el reconocimiento facial y la inteligencia artificial, aunque no sustituyen a otros métodos de diagnóstico, pueden ayudar a reconocer la EG neuropática. El algoritmo, junto con otras características clínicas, también parece distinguir entre pacientes jóvenes con EG2 y EG3, lo que sugiere que esta herramienta puede ayudar a facilitar la implementación temprana de un tratamiento adecuado.

### 4.- Inteligencia artificial y diagnóstico precoz de la EG

Por otra parte, el grupo de la Dra Shoshana Revel-Vilk del Shaare Zedek Medical Center de Jerusalén, evaluó la utilidad diagnóstica del sistema de puntuación del Consenso de Diagnóstico Temprano de Gaucher (GED-C) utilizando datos del mundo real [3].

El objetivo de este estudio fue validar la capacidad de los factores del sistema de puntuación del Consenso de Diagnóstico Temprano de Gaucher (GED-C) para discriminar entre pacientes con EG1 y controles utilizando datos del mundo real de registros médicos electrónicos de pacientes de Maccabi Healthcare Services, el segundo proveedor de atención médica obligatorio por el estado más grande de Israel.

Se aplicó el sistema de puntuación GED-C a 265 casos confirmados de EG y 3445 controles sin EG emparejados por año de nacimiento, sexo y nivel socioeconómico identificados de 1998 a 2022. Los análisis se basaron en dos bases de datos: (1) todos los datos disponibles y (2) todos los datos excepto las notas de texto libre.

Se extrajeron características del sistema de puntuación GED-C aplicable a EG1 para cada individuo. Se compararon los pacientes y los controles para la proporción de características específicas y puntuaciones GED-C generales. Se entrenaron modelos de árboles de decisión y de bosque aleatorio para identificar las características principales que distinguen a los controles con EG de los que no lo son.

La puntuación del GED-C distinguió a los individuos con EG de los controles utilizando ambas bases de datos. Los modelos de árboles de decisión para las bases de datos mostraron una buena precisión (0,96 [IC del 95 % 0,95-0,97] para la base de datos 1; 0,95 [IC del 95 % 0,94-0,96] para la base de datos 2), alta especificidad (0,99 [IC del 95 % 0,99-1] para la base de datos 1; 1,0 [IC del 95 % 0,99-1] para la base de datos 2), pero una sensibilidad relativamente baja (0,53 [IC del 95 % 0,46-0,59] para la base de datos 1; 0,32 [IC del 95 % 0,25-0,38] para la base de datos 2).

Se encontró que las características clínicas de esplenomegalia, trombocitopenia ( $< 50 \times 10^9/L$ ) e hiperferritinemia (300-1000 ng/mL) eran los tres clasificadores más precisos de EG en ambas bases de datos.

En este análisis de datos de pacientes del mundo real, ciertas características individuales de la puntuación GED-C discriminan con más éxito entre pacientes con EG y controles que la puntuación general. Un modelo de diagnóstico mejorado puede conducir a diagnósticos más tempranos y confiables de la enfermedad de Gaucher, con el objetivo de minimizar las complicaciones graves asociadas con esta enfermedad.

### 5.- Técnicas de aprendizaje automático para mejorar la valoración ósea de la EG

5.1. Los métodos de IA aplicados pueden ayudar a predecir las complicaciones de las enfermedades óseas.

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno lisosomal genético que se caracteriza por una gran afectación de la médula ósea y complicaciones esqueléticas. La fisiopatología de estas complicaciones no está completamente dilucidada. La resonancia magnética (RM) es el método de referencia para evaluar la médula ósea.

El objetivo de este estudio [4] fue aplicar técnicas de aprendizaje automático en una

cohorte de pacientes españoles con EG mediante un modelo estructurado de informes de RM de médula ósea en el momento del diagnóstico y el seguimiento para predecir la evolución de la enfermedad ósea.

En total, 441 estudios de resonancia magnética digitalizados de 131 pacientes (M: 69, F:62) fueron reevaluados por un radiólogo experto ciego que aplicó una plantilla de informe estructurado. Los estudios se clasificaron en categorías realizadas en diferentes etapas de la siguiente manera: A: basal; B: entre 1 y 4 años de seguimiento; C: entre 5 y 9 años; y D: después de 10 años de seguimiento. Se incluyeron en el modelo datos demográficos, genéticos, biomarcadores, datos clínicos y años acumulados de terapia. En el estudio basal, la edad media fue de 37,3 años (1-80), y la mediana de la puntuación de resonancia magnética española (S-MRI) fue de 8,40 (pacientes masculinos: 9,10 frente a pacientes femeninas: 7,71) ( $p < 0,001$ ).

La mejora en el grado de infiltración medular fue más rápida y profunda en las mujeres durante el seguimiento. Los genotipos que no incluyen la variante c.1226A>G tienen un mayor grado de infiltración y complicaciones ( $p = 0,017$ ). Un modelo de aprendizaje automático de bosque aleatorio identificó que el grado de infiltración de la médula ósea, la edad al inicio de la terapia y la infiltración del fémur eran los factores más importantes para predecir el riesgo y la gravedad de la enfermedad ósea. En conclusión, un informe estructurado de resonancia magnética de médula ósea en la EG es útil para estandarizar los datos recopilados y facilitar el manejo clínico y la colaboración académica.

5.2. Identificación de características de riesgo de complicación en pacientes con enfermedad de Gaucher: un análisis de aprendizaje automático del registro español de enfermedad de Gaucher

Desde que se ha puesto a disposición la terapia de reemplazo enzimático (TRE) para la EG, tanto el conocimiento como la historia natural de la enfermedad han cambiado. Sin embargo, siguen existiendo necesidades no cubiertas, como la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar crisis óseas durante la terapia y complicaciones tardías como cáncer o parkinsonismo. El Registro Español de la Enfermedad de Gaucher ha trabajado desde 1993 en la recopilación de datos demográficos, clínicos, genéticos, analíticos, de imagen y de seguimiento de más de 400 pacientes.

Los objetivos de este estudio [5] fueron descubrir correlaciones entre las características de los pacientes en el momento del diagnóstico e identificar características de riesgo para el desarrollo de complicaciones tardías; para ello, se aplicó un enfoque de aprendizaje automático que incluía redes de correlación y análisis de árboles de decisión.

Se seleccionaron 358 pacientes, 340 con EG tipo 1 y 18 pacientes con EG tipo 3. El 18% fueron esplenectomizados y el 39% tenía enfermedad ósea avanzada. El 81% de los casos eran portadores de genotipo heterocigoto. El 47% de ellos fueron diagnosticados antes del año 2000. La edad media en el momento del diagnóstico y la terapia fue de 28 y 31,5 años respectivamente. El 4% desarrolló gammapatía monoclonal de signi-

ficado incierto o enfermedad de Parkinson, el 6% cáncer y el 10% murió antes de este estudio. La esplenectomía previa se correlaciona con el desarrollo de complicaciones esqueléticas y enfermedad ósea grave ( $p = 0,005$ ); los niveles séricos de IgA, la edad tardía al inicio de la terapia ( $> 9,5$  años desde el diagnóstico) también se correlacionan con enfermedad ósea grave en el momento del diagnóstico y con la incidencia de crisis ósea durante la terapia. Se encontró que los niveles elevados de IgG ( $>1750$  mg/dl) y la edad mayor de 60 años en el momento del diagnóstico estaban relacionados con el desarrollo de cáncer. Al modelar el árbol de decisiones, los pacientes con un diagnóstico y tratamiento tardíos fueron los más graves y con mayor riesgo de complicaciones.

Este trabajo confirma observaciones previas, destaca la importancia del diagnóstico y el tratamiento tempranos e identifica nuevas características de riesgo, como los niveles elevados de IgA e IgG, para las complicaciones a largo plazo.

## 6.- Técnicas de inteligencia artificial para optimizar el tratamiento de la EG

Más del 10% de los pacientes experimentan una respuesta incompleta o una pérdida parcial de la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático (TRE), lo que hace necesario explorar enfoques alternativos para mejorar los resultados del tratamiento.

Por otra parte, se ha sugerido que regímenes de tratamiento basados en rutinas aperiódicas de tomar la medicación a intervalos irregulares y en dosis irregulares podrían mejorar los resultados [6].

El presente estudio [7] tuvo como objetivo determinar la viabilidad de utilizar un sistema de inteligencia artificial (IA) de segunda generación que introduce variabilidad en los regímenes de dosificación de la TRE para mejorar la respuesta al tratamiento y potencialmente superar la pérdida parcial de la respuesta a la enzima.

Se trató de un estudio de prueba de concepto, prospectivo, abierto y de un solo centro. Se inscribieron cinco pacientes con EG1 que recibieron terapia de reemplazo enzimático.

El estudio utilizó la aplicación para teléfonos celulares Altus Care™, que incorporaba un enfoque basado en algoritmos para ofrecer regímenes de dosificación aleatorios dentro de un rango predefinido establecido por el médico. La aplicación permitió regímenes terapéuticos personalizados con variaciones en las dosis y los tiempos de administración.

El régimen personalizado basado en IA de segunda generación se asoció con respuestas estables a la TRE en pacientes con EG1. Los puntajes de calidad de vida del SF-36 mejoraron en un paciente y la sensación de cambio en la salud mejoró en dos; los niveles de plaquetas aumentaron en dos pacientes y la hemoglobina se mantuvo estable. El sistema demostró una alta tasa de compromiso entre los pacientes y los cuidadores, lo que demuestra el cumplimiento del régimen de tratamiento.

Este estudio de viabilidad destaca el potencial de utilizar regímenes basados en la variabilidad para mejorar la eficacia de la TRE en la EG y requiere ensayos adicionales y más prolongados para validar estos hallazgos.

## Conclusiones

La capacidad de la IA para analizar grandes volúmenes de datos permite identificar patrones que se traducen en diagnósticos más rápidos y precisos. Estas tecnologías pueden complementar los métodos diagnósticos tradicionales, permitiendo un diagnóstico más ágil, aunque no sustituyen a la evaluación clínica directa.

Además, el análisis de grandes bases de datos de pacientes ha proporcionado nuevas perspectivas sobre los biomarcadores y características clínicas que pueden anticipar el desarrollo de complicaciones, lo que a su vez mejora la planificación y manejo de la enfermedad. También hay perspectivas futuras para el tratamiento personalizado mediante el uso de sistemas basados en IA.

En resumen, la integración de la IA y las tecnologías digitales en el manejo de la enfermedad de Gaucher tiene un potencial significativo para mejorar la precisión diagnóstica, el seguimiento de los pacientes y la personalización de tratamientos. Sin embargo, es fundamental abordar las barreras tecnológicas y las necesidades de adaptación de los pacientes para maximizar el impacto de estas innovaciones.

## Referencias

- 1.- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet Long Engl.* 2008;372(9645):1263-71. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61522-6.
- 2.- Emily Daykin, Nicole Fleischer, Magy Abdelwahab, Nehal Hassib, Raphael Schiffmann, Emory Ryan et al. Investigation of a dysmorphic facial phenotype in patients with Gaucher disease types 2 and 3. *Mol Genet Metab* 2021 Nov;134(3):274-280. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.09.008. Epub 2021 Oct 5.
- 3.- Shoshana Revel-Vilk, Varda Shalev, Aidan Gill, Ora Paltiel, Orly Manor, Avraham Tenenbaum et al. Assessing the diagnostic utility of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) scoring system using real-world data. *Orphanet J Rare Dis* 2024 Feb 16;19(1):71. doi: 10.1186/s13023-024-03042-y.
- 4.- Esther Valero-Tena, Mercedes Roca-Espiau, Jose Verdú-Díaz, Jordi Diaz-Manera, Marcio Andrade-Campos, Pilar Giraldo. Advantages of digital technology in the assessment of bone marrow involvement in Gaucher's disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 12; 10:1098472. doi: 10.3389/fmed.2023.1098472. eCollection 2023.
- 5.- Marcio M. Andrade-Campos, Laura López de Frutos, Jorge J. Cebolla, Irene Serrano-Gonzalo, Blanca Medrano-Engay, Mercedes Roca-Espiau et al. Identification of risk features for complication in Gaucher's disease patients: a machine learning analysis of the Spanish registry of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 22;15(1):256. doi: 10.1186/s13023-020-01520-7.
- 6.- Ilan, Y. Overcoming compensatory mechanisms toward chronic drug administration to ensure long-term, sustainable beneficial effects. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020, 18, 335-344. doi: 10.1016/j.omtm.2020.06.006.
- 7.- Noa Hurvitz, Tama Dinur, Shoshana Revel-Vilk, Samuel Agus, Marc Berg, Ari Zimran et al. A Feasibility Open-Labelled Clinical Trial Using a Second-Generation Artificial-Intelligence-Based Therapeutic Regimen in Patients with Gaucher Disease Treated with Enzyme Replacement Therapy. *J Clin Med*. 2024 Jun 5;13(11):3325. doi :10.3390/jcm13113325.



# INVESTIGACIÓN Y MANEJO CLÍNICO Y TERAPEÚTICO DE LAS FORMAS NEURONOPÁTICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER: UN DESAFÍO CONSTANTE Y NECESARIO

Eva Martínez Revuelta

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias  
Oviedo. España

eva.martinez@sespa.es

## Resumen

Del 19 al 22 de mayo de 2024 se celebró en Belgrado (Serbia) el 2º Simposio del International Working Group on Gaucher Disease (IWGGD). Durante el mismo hubo más de 70 presentaciones, de las cuales unas 20 se centraron en distintos aspectos de las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher (nGD) abarcando la fisiopatología, el espectro clínico, biomarcadores y el tratamiento actual, así como los nuevos horizontes terapéuticos. El objetivo de esta revisión se centra en aquellas presentaciones que han resultado de mayor interés y que nos pueden aportar nuevos datos de una enfermedad rara y compleja, lo que supone un desafío constante a la vez que necesario para intentar mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

Palabras claves: formas neuronopáticas, enfermedad de Gaucher, neuroinflamación, espectro clínico, terapia génica.

## Abstract

The 2nd Symposium of The International Working Group on Gaucher Disease (IWGGD) was held in Belgrade, Serbia, from 19 to 22 May 2024. More than 70 presentations were made during the event, of which about 20 focused on different aspects of neuronopathic forms of Gaucher disease (nGD) covering pathophysiology, clinical spectrum, biomarkers and current treatment, as well as new therapeutic horizons. The aim of this review focuses on those presentations that have been of greatest interest and that can provide us with new data on a rare and complex disease, which represents a constant and necessary challenge to try to improve the quality of life and prognosis of patients.

**Key words:** neuronopathic forms, Gaucher disease, neuroinflammation, clinical spectrum, gene therapy

## Introducción

### 1.-Fisiopatología

Destaca por la novedad el estudio desarrollado por el grupo del Dr Mistry, de la Universidad de Yale [1], (cuyo objetivo es desarrollar un atlas de alta resolución del cerebro de ratones knockout de formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher. Para ello combina la transcriptómica de célula única, a través de la secuenciación de ARN, con la transcriptómica espacial para identificación de patrones de expresión génica en células y tejidos de cerebro, asociándolo a distintas

regiones cerebrales, ver su implicación en la neurodegeneración y tratar de establecer la clave de la comunicación celular mediante interacciones ligando-receptor.

Los resultados del estudio son:

- Los patrones de expresión génica definen regiones anatómicamente diferentes en el cerebro de los 2 modelos de ratones (sanos y con formas neuronopáticas)
- Expresión génica distinta en los 2 modelos se asocian con células y funciones específicas.
- Marcadores asociados a daño en la microglía se sobreexpresan en nGD.
- Astrocitosis en nGD presentan un soporte neurotrófico alterado.
- Oligodendrocitos presentan una disfunción en la mielina y la respuesta inflamatoria
- Cerebro de ratones con formas nGD muestran pérdida neuronal, liberación baja de neurotransmisores y señalización alterada de la vía del calcio.
- Alteración de la síntesis de esfingolípidos y colesterol en nGD.
- Interacciones (comunicación celular) sobreexpresadas e infraexpresadas en nGD.
- La importancia de este estudio radica en conocer nuevos patrones de expresión génica que ayuden a conocer la fisiopatología y su implicación en el desarrollo de nuevas herramientas o dianas terapéuticas sobre las células nerviosas.

### 2.-Clínica

Las formas neurológicas de la enfermedad de Gaucher presentan una gran heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas. En el estudio realizado por la Dra Magy Abdelwahab (Cairo University Pediatric Hospital) se presentaron 65 pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 3 y evaluados en seguimiento a lo largo de 17 años, hasta un 12% de ellos simulaban formas tipo 2 y un 15% formas tipo 1.

Durante la reunión de Belgrado se presentó el resultado de un estudio europeo multicéntrico [2], estableciendo una nueva clasificación de los enfermos con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 2, atendiendo a la edad de presentación de la enfermedad y los síntomas en el momento del diagnóstico. Así mismo se trató de establecer una correlación fenotipo-genotipo.

Se incluyeron un total de 158 pacientes de los que se disponía fenotipo en 110 (70%) de ellos y genotipo en 119 (82%).

Se distribuyen en 4 formas clínicas (Figura 1):

- Inflamatoria neonatal: primer mes de vida, habitualmente primera semana Cursa con hepatoesplenomegalia y trombopenia severa.
- Neuronopática neonatal: primer mes de vida, con afectación neurológica grave (disfunción bulbar, opistótonos y movimientos erráticos)
- Neuronopática infantil precoz: entre 1er y 6º mes de vida, con afectación neurológica (disfunción bulbar, espasmos laringeos, apnea, opistótonos, y a menudo convulsiones)
- Neuronopática infantil tardía: entre 6 y 12 meses de vida, con afectación visceral y neurológica y con retraso desarrollo global. Son los referidos en la literatura como GD 2-3 intermedios.

## Cohort of 158 GD2 patients by descriptive phenotype

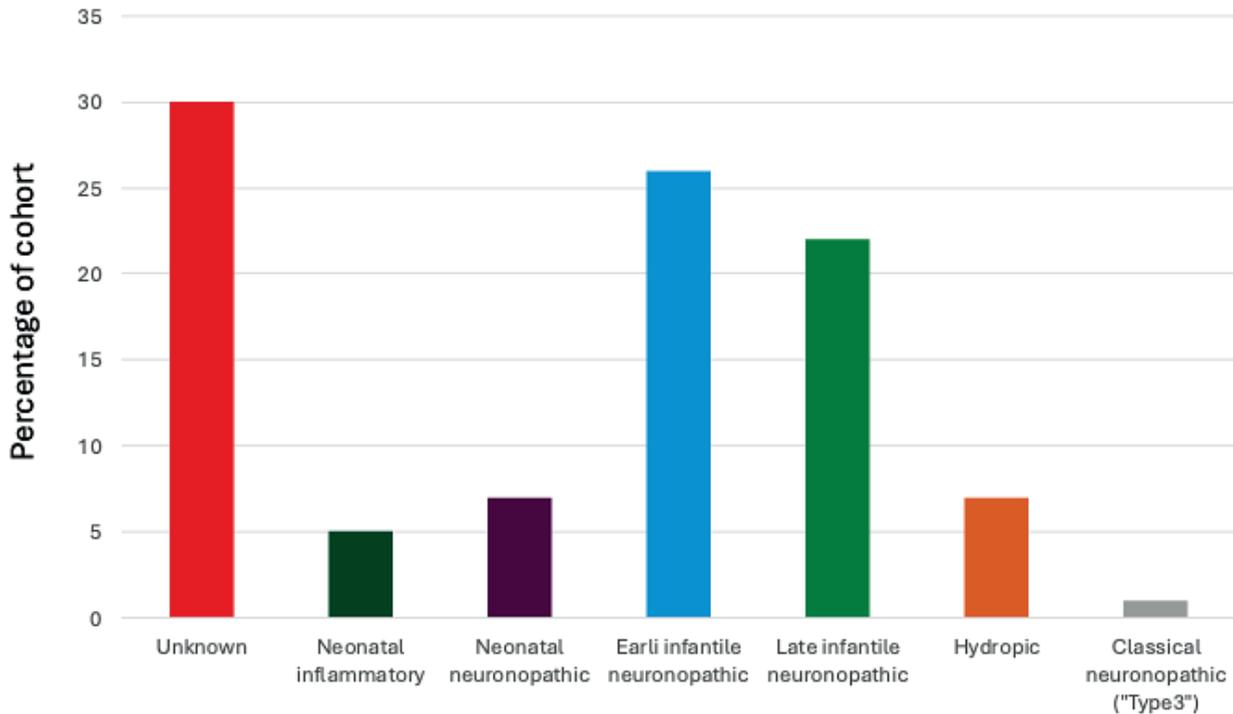


Figura 1: Clasificación fenotípica nGD tipo 2 (imagen presentada en el 2º IWGGD por A. Donald)

### 3.- Genética

Las variantes genotípicas detectadas más frecuentes en pacientes con las formas neuronopáticas, en este estudio de pacientes egipcios, fueron: L444P (26%) G202R (7%) RecNcil (6%), R257Q (4%) IVS2+1G>A (3% y D409H (3%).

19 de los genotipos fueron detectados más de una vez. Los más frecuentes fueron:

- L44P/RecNcil en 8 pacientes (4 en la forma infantil precoz, 3 en la forma infantil tardía, y 1 desconocido, todos ellos fallecidos antes de 18 meses).
- L44P/ IVS2+1G>A en 7 pacientes (3 en la forma infantil precoz)
- L44P7G202R en 5 pacientes (todos en la forma infantil tardía)
- La importancia de este estudio es que destaca la identificación correcta de los pacientes para poder establecer un pronóstico adecuado en el momento del diagnóstico, dando a las familias una información fiable, así como para hacer una adecuada selección de aquellos pacientes que puedan ser candidatos a ensayos clínicos.

### 4.-Registros

También referido al espectro clínico, se presentó el Registro Gardian (The Gaucher Registry for Development, Innovation, and Analysis of Neuronopathic disease) [3], desarrollado por la Alianza Internacional Gaucher (IGA), que recoge información proporcionada directamente por los pacientes o sus cuidadores (datos demográficos, datos clínicos que incluyen síntomas neurológicos y no neurológicos, comorbilidades, resultados enzimáticos y genéticos, tratamientos recibidos y cuestionarios sobre calidad de vida, en el momento del diagnóstico y al registro).

En abril 2024 se habían registrado 26 pacientes (96% enfermedad de Gaucher tipo 2 y 4% enfermedad de Gaucher tipo 3).

Los datos habían sido proporcionados por los pacientes en un 38.5% de los casos y el resto (61.5%) por los cuidadores/padres.

La distribución geográfica por continentes correspondía a Europa (40%), Asia (40%), Norte América (20%).

La mediana edad al diagnóstico era de 2. 4 años y la mediana de edad de entrada en el registro de 14.4 años.

• Los síntomas neurológicos al diagnóstico incluían movimientos oculares anómalos (36%), estrabismo (32%), dificultades para deglutir (24%), defectos auditivos (24%), ataxia (20%), espasmos laríngicos (20%) y alteraciones del comportamiento (20%). En el momento del registro destacaban los movimientos oculares anómalos (72%), alteraciones comportamiento (64%), dificultades para deglutir (36%), defectos auditivos (36%).

• Los síntomas no neurológicos referidos al diagnóstico eran: esplenomegalia, (80%) hepatomegalia (60%), anemia (68%), distensión abdominal (60 %) y trombocitopenia (56%) En el momento del registro los principales síntomas eran: corta estatura (48%) esplenomegalia (48%), hepatomegalia (48%), trombocitopenia (44%) y fatiga 44%).

La prevalencia de los síntomas neurológicos se incrementaba a lo largo del tiempo, mientras que los síntomas no neurológicos generalmente descendían con el tratamiento.

La importancia de este estudio radica en describir las características referidas por los pacientes con formas neuronopáticas al diagnóstico y en el momento del registro de una manera sistemática y estandarizada en todo el mundo con el objetivo de mejorar el conocimiento de la enfermedad, contribuir al diseño de ensayos clínicos, así como el manejo y soporte, proporcionando tratamientos más seguros y mejorando los resultados clínicos de los pacientes.

### 4.- Tratamientos actuales y nuevos horizontes terapéuticos

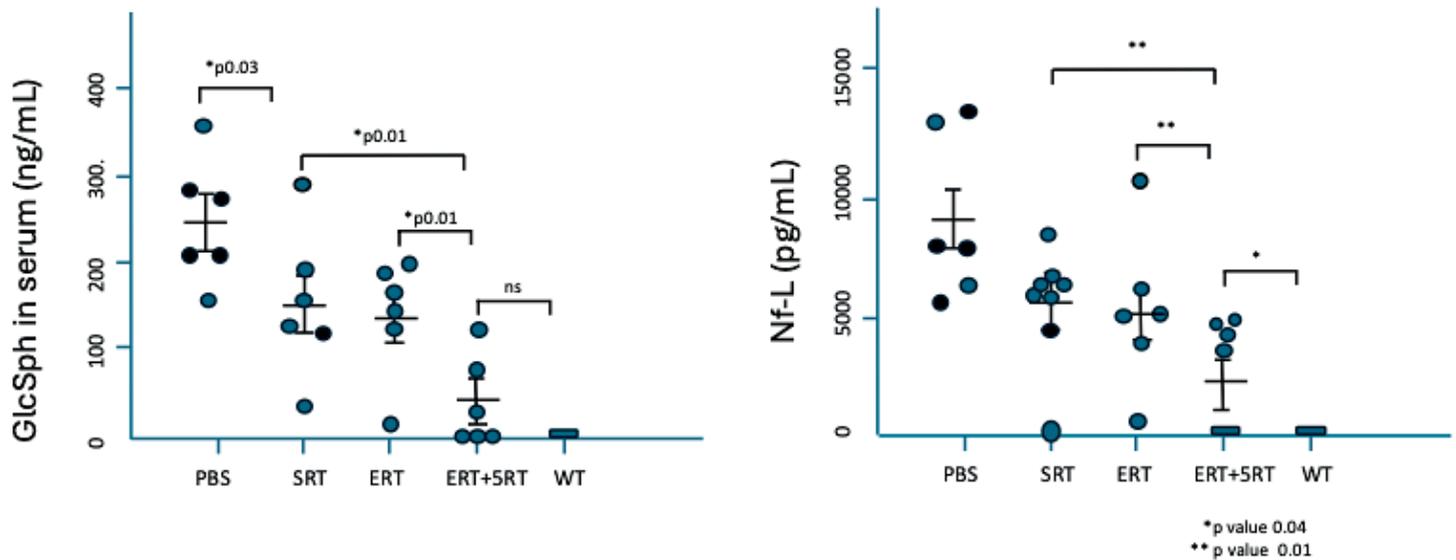
La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es eficaz en revertir la afectación sistémica de la enfermedad de Gaucher, pero no se ha demostrado útil en las formas neuronopáticas al no atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

En la reunión se presentó un estudio desarrollado por la Universidad de Yale (Dra Nima Fattahi) [4], que valora la eficacia de la administración de TRE/ terapia reductora de sustrato (TRS) en monoterapia o en terapia combinada en modelos animales (ratones) con formas neuronopáticas.

En el estudio se administraba a los ratones al cuarto día del nacimiento (distribuidos en cuatro grupos con nGD y un grupo control sano) el tratamiento (PBS, TRE, TRS, TRE+TRS). A los 14 días se valoraban los resultados (los ratones morían a las 2 semanas debido a la acumulación de glucosilceramida y glucosilfosfolingosina acompañada de la neuroinflamación).

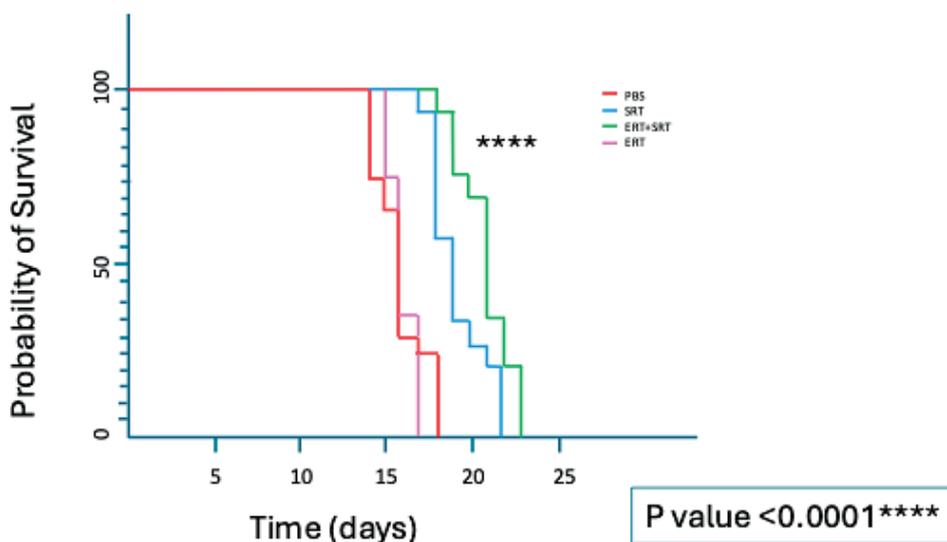
Los resultados observados en la terapia combinada respecto a la monoterapia fueron:

- Reducción de valores de glucosilfosfolingosina en suero y neurofilamentos de cadena ligera que traduce menor daño neuronal (Figura 2)
- Descenso de la activación de la microglía (50%) y de la astrocitosis (70%)
- Mayor reducción la glucosilceramida (65%) y de la glucosilfosfolingosina (31%) en el cerebro
- Mejoría de la actividad motora global (objetivada mediante test neuroconductual)
- Aumento de la supervivencia global (Figura 3)
- Aumento de la concentración de glucocérebrosidasa ácida (GBA) en astrocitos



**Figura 2.** Reducción de glucosilesfingosina en suero y neurofilamentos de cadena ligera en terapia combinada respecto a monoterapia. (Imagen presentada por la Dra Nima Fattahi en el 2º IWGGD)

SRT: substrate reduction therapy ERT: enzyme replacement therapy



**Figura 3.** Supervivencia global de los ratones en terapia combinada respecto a monoterapia (Imagen presentada por la Dra Nima Fattahi en el 2º IWGGD). SRT: substrate reduction therapy ERT: enzyme replacement therapy

Dentro de los nuevos horizontes terapéuticos se presentó el estudio PROVIDE [5], un estudio multicéntrico en fase 1/2 que evalúa la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la administración de LY3884961, como terapia génica utilizando un vector viral adeno-asociado recombinante serotipo9 (rAAV9) en niños con enfermedad de Gaucher tipo 2.

Se aplicó directamente en el sistema nervioso central (SNC), vía suboccipital intra cisterna magna incrementando la actividad de la glucocerebrosidasa, restaurando la función lisosomal y frenando o parando la neurodegeneración.

Se evaluaron 7 pacientes que recibieron dos niveles de dosis (4 dosis bajas y 3 dosis altas).

Los objetivos primarios del estudio son evaluar la eficacia, la tolerancia e inmunogenicidad. Los objetivos secundarios inclu-

yen efectos del tratamiento sobre la clínica del paciente (función motora y cognitiva) y cambios de los biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) (actividad y niveles de glucocerebrosidasa y niveles de glucolípidos).

En relación con la seguridad el estudio presenta un perfil aceptable con 4 eventos adversos relacionados con el protocolo: 1 leve, relacionado con el tratamiento- pleocitosis LCR- y 3 serios, relacionados con el protocolo (estridor por anestesia, sangrado tras inyección intra cisterna magna e infección por la inmunosupresión recibida-corticoides y sirolimus).

En relación con la inmunogenicidad no se detectaron anticuerpos anti-glucocerebrosidasa y los anticuerpos anti-AAV9 fueron los esperados.

Respecto a los biomarcadores se detectó un aumento de la actividad de glucocerebro-

sidasa en sangre en 5/6 pacientes, aumentan los niveles de glucocerebrosidasa en LCR en 3/6 pacientes, disminuyen los niveles de hexosiesfingosina en sangre en 5/7 pacientes y descienden los neurofilamentos de cadenas ligera en LCR en 2/5 pacientes.

En cuanto a la clínica de los pacientes, solo 2 de ellos mejoran claramente la función motora y la comunicación verbal, mientras el resto permanecen estables o incluso empeoran.

En resumen, el estudio, muestra que la terapia es segura y bien tolerada, pero los datos clínicos observados no evidencian un claro beneficio clínico por el momento, actualmente el reclutamiento está cerrado

Por último, se presentó una nueva molécula, YH35995 [6], capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y que inhibe de forma potente la glucosilceramida sintetasa. En modelos animales (ratones sanos) reduce la

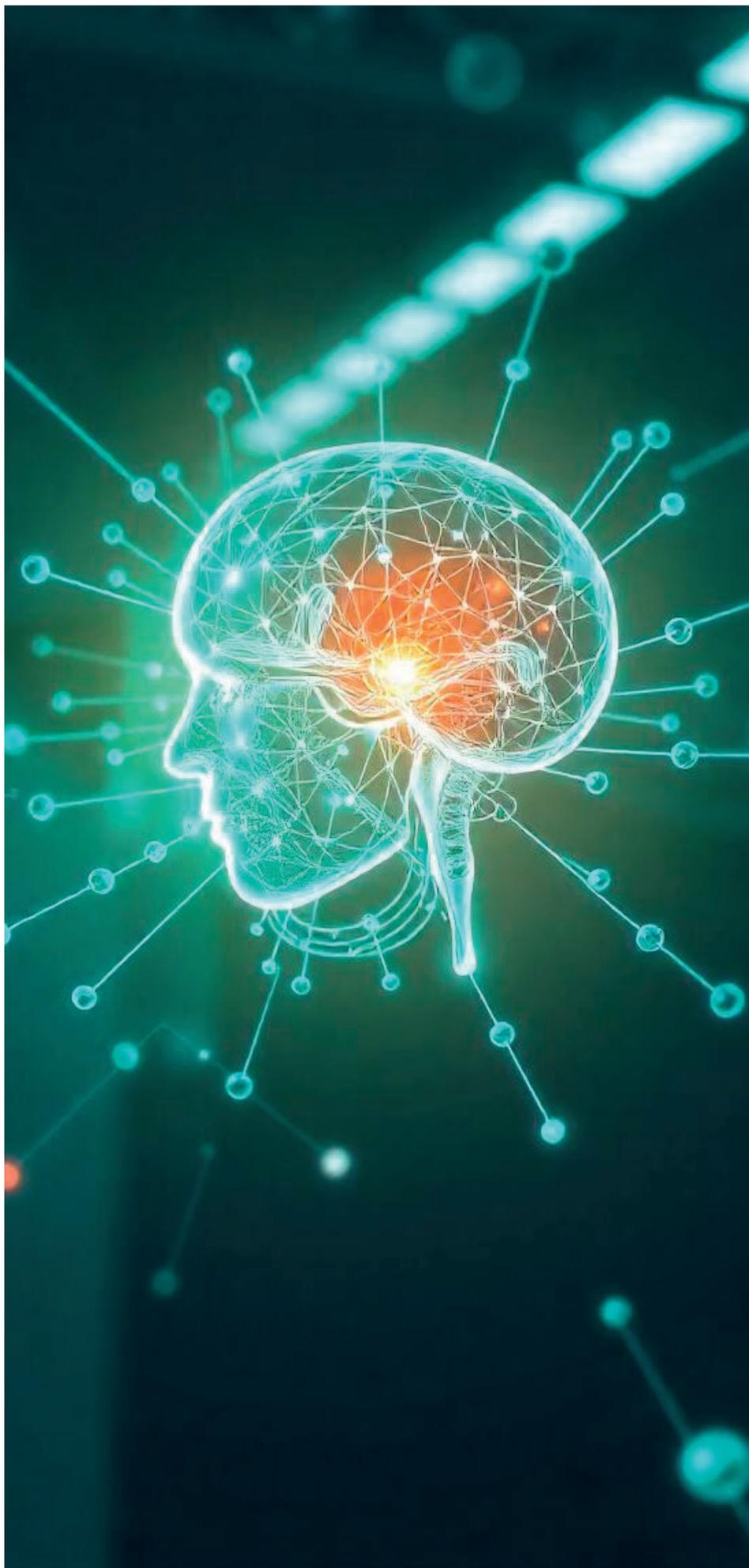
glucosilceramida hasta un valor del 90% en plasma y un 70% en tejido cerebral. En modelos animales (ratones con enfermedad de Gaucher) el tratamiento oral durante 4 semanas es capaz de mejorar las alteraciones en el comportamiento y reducir la gliosis, medida por la infiltración de la microglía y de los astrocitos en el tejido cerebral. Además, se incrementa la supervivencia hasta en un 200% con las dosis más altas de YH35995, en comparación con ratones no tratados (110 días frente a 36 días). Estos hallazgos proporcionan una fuerte evidencia para desarrollar estudios clínicos con esta molécula. De ello está previsto un estudio en fase 1 con dosis ascendentes en voluntarios en Corea, que evaluará los perfiles de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de YH35995

En resumen, entender el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, el correcto diagnóstico, realizado de forma precoz, contando con el apoyo de las llamadas herramientas ómicas y el adecuado conocimiento clínico de la enfermedad en todas sus manifestaciones, dada la gran variabilidad en su presentación, sigue siendo un reto importante al que se suma la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y estrategias de tratamiento.

---

## Referencias

1. Shiny Nair, Sameet Metha, Pramod Mistry Molecular cell atlas of brain in neuronopathic Gaucher disease reveals the brain stem as the major target of GBA1 deficiency involving microglía, astrocytes and oligodendrocytes. IWGGD 2nd Symposium Abstract Booklet
2. Aimee Donald, Beatriz Muñoz Cabello, Jose Ramón Fernández-Fructuoso, Elisabeth Fernández-Marín, Domingo González-Lamuño, Jose María Lloreda- García et al. The phenotypic spectrum of type 2 Gaucher disease: time for new descriptors. IWGGD 2nd Symposium Abstract Booklet
3. Suzanne Reed, Joseph Milce, Perrine Le Calvé, Amina Omri, Amal Sadou, Bastien Vincent, et al Characteristics and symptoms of patients with neuronopathic Gaucher disease: Baseline results from the Gaucher registry for development, innovation, and analysis of neuronopathic disease (GARDIAN) IWGGD 2nd Symposium Abstract Booklet
4. Nima Fattahi, Glenn Belinsky, Balin Zhang, Katherine Kinger, Pramod K. Mistry, Shiny Nair Outcomes of ERT/SRT monotherapy and combination therapy in neuronopathic Gaucher mouse model suggest transfer of peripheral ERT to brain. IWGGD 2nd Symposium Abstract Booklet
5. Sarah Neuhaus, Paul Tamburri, Chester Whitley, Simon Jones, Aimee Donald, Paul Harmatz, David Blair et al A phase 1/2 study of an AAV9-based gene therapy for Gaucher disease type 2 – a clinical update from the provide trial. IWGGD 2nd Symposium Abstract Booklet
6. Seung-Yub Shin, Dong Hoon Kim, Jong Suk Park, Soolki Kwon, Min Young Park, Jaeyeon Lee et al. Development of YH35995, a novel highly potent and BBB-penetrating GCS inhibitor for the treatment of Gaucher disease IWGGD 2nd Symposium Abstract Booklet



# EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE DESCARGA DE OXÍGENO DE LOS GLÓBULOS ROJOS

## COMENTARIOS AL ARTÍCULO:

**“Assessing the kinetics of oxygen-unloading from red cells using FlowScore, a flow-cytometric proxy of the functional quality of blood”**

*M<sup>a</sup> Esther Franco-García*

Hematóloga. Banco de Sangre y Tejidos de Aragón  
Zaragoza. España

mefrancog@gmail.com

Recientemente Rabcuka et al. (1) han publicado un interesante artículo en eBioMedicine (enero 2025) presentando FlowScore, una nueva herramienta diseñada específicamente para su uso en los bancos de sangre, que permite medir la capacidad funcional de los hematíes extraídos en las donaciones y almacenados hasta ser requeridos para transfusión, informando sobre la calidad y función de estos hematíes. (Figura 1).

En la medicina actual el procedimiento de transfusión (especialmente la transfusión de hematíes) está ampliamente implantado

como soporte necesario para muchos de los actuales tratamientos y cirugías, hasta el punto de no poder utilizar hemoderivados (ya sea por carecer de ellos o por creencias del paciente) es un limitante a la aplicación de algunas terapias actuales.

Además, desde los centros de transfusión y desde los servicios de transfusión se trabaja en el uso óptimo de hemoderivados para cada paciente y en cada situación.

En esta búsqueda, los centros establecen programas de control de calidad de los hemocomponentes que procesan y suminis-

tran, en lo que afecta a los concentrados de hematíes (CH) analizan las condiciones en las que estos CH llegan al final de su vida útil o en cualquier otro momento. Este control de calidad se realiza habitualmente con la medición en el CH de hemólisis, hematocrito, recuento celular y volumen; pero estas mediciones realmente solo aportan datos indirectos sobre la funcionalidad de los hematíes o glóbulos rojos ya que no informan sobre el aporte de oxígeno (O<sub>2</sub>) por parte de la hemoglobina (Hb), contenida en el hematíe, a los tejidos.



Figura 1: Forma fisiológica de disco bicóncavo del hematíe.

El transporte de O<sub>2</sub> es crucial para la adecuada oxigenación tisular, y habitualmente se mide con pruebas indirectas como la cuantificación de Hb o su equivalente en forma de hematocrito, ya que la tasa de liberación de O<sub>2</sub> (desaturación) en los capilares sistémicos no se mide de forma rutinaria, a pesar de ser una medición más precisa de la oxigenación tisular, por la complejidad que implica esta medición. Esta liberación de O<sub>2</sub> desde la Hb a los tejidos es dependiente de la geometría del hematíe y de su estado metabólico.

Los autores de este estudio presentan "FlowScore", una herramienta basada en cálculos matemáticos a partir de distintas medidas obtenidas del hematíe por citometría de flujo que permite evaluar la capacidad de los glóbulos rojos para liberar O<sub>2</sub>, presentándola como una herramienta alternativa que aporta información más real para valorar la cinética de liberación de O<sub>2</sub> a los tejidos.

Este proceso de liberación de O<sub>2</sub> depende de múltiples factores, entre ellos de la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>, que está regulada por el pH y por metabolitos intracelulares como el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) que interviene en la estabilidad de la Hb oxigenada; de la geometría celular, porque la forma bicóncava fisiológica del hematíe favorece una rápida difusión de O<sub>2</sub>, mientras

que cambios en esta morfología pueden enlentecer el proceso; y de las condiciones de almacenamiento de los concentrados de hematíes, porque los glóbulos rojos almacenados pueden sufrir una remodelación esférica y una disminución de su capacidad metabólica, conllevando menor eficiencia del transporte de O<sub>2</sub>.

El diseño del estudio y los métodos utilizados en su ejecución incluyeron la evaluación y comparación de la cinética de liberación de O<sub>2</sub> desde el hematíe medidos desde dos puntos de vista. Por un lado, el laborioso método de captura de imágenes de saturación de O<sub>2</sub> a nivel de célula única, que permitió medir directamente la desaturación de O<sub>2</sub> en hematíes individualizados; y por otro, la citometría de flujo realizada a través del canal de reticulocitos en un contador hematológico Sysmex XN-1000 que midió, entre otros parámetros, la dispersión lateral (SSC) y frontal (FSC) de la luz al impactar en el hematíe, parámetros que traducen su geometría y partiendo de los cuales los autores encontraron una fórmula que correlacionaba estas 2 medidas con lo observado en las imágenes de desaturación de O<sub>2</sub>.

Para validar FlowScore se analizaron hematíes de muestras de sangre de donantes recién extraídas y muestras almacenadas durante diferentes períodos, incluyendo tiempo hasta caducidad, provenientes de

concentrados de hematíes obtenidos en cuatro bancos de sangre de distintos países: Reino Unido, Canadá, Australia y España (Banc de Sang i Teixits).

Los glóbulos rojos de los concentrados de hematíes almacenados en estos bancos de sangre, (Figura 2) fueron sometidos a pruebas de imagen para evaluar su capacidad de liberar O<sub>2</sub> y se estudió su correlación con los datos suministrados por FlowScore tras análisis por citometría de flujo con el mencionado contador celular. También se midieron los niveles de ATP y 2,3-DPG y se compararon con los resultados de FlowScore para determinar si esta nueva herramienta podía reflejar los cambios metabólicos que diversos periodos de almacenamiento causaban en los hematíes, para determinar el impacto del almacenamiento en la liberación de O<sub>2</sub>.

Adicionalmente, se aplicó la herramienta FlowScore a dos grandes bases de datos (COMPARE Study; NHSBT, Reino Unido que incluía datos de 29.021 participantes y LifeLines Study de Países Bajos que incluía a 167.729 participantes), que tenían recogidas mediciones de hematíes por citometría de flujo, para evaluar cómo factores como la edad, el sexo y el tabaquismo afectaban la calidad funcional de los hematíes.



Figura 2: Unidades de concentrados de hematíes.

Los resultados aportados con FlowScore permitieron a los autores validar esta nueva herramienta como predictor de la liberación de O<sub>2</sub> desde la Hb, ya que correlacionó significativamente con  $\tau$ , con una sensibilidad y especificidad superior al 80% en la capacidad de detectar hemáties en los que el almacenamiento había deteriorado la cinética de liberación de O<sub>2</sub>. FlowScore mostró en los hemáties almacenados un aumento en  $\tau$ , es decir, una menor velocidad de liberación de O<sub>2</sub> desde la Hb, debido a 2 factores: la remodelación esférica del hematíe y la progresiva pérdida de ATP y 2,3-DPG que sufría. Se comprobó que el almacenamiento prolongado retardaba y reducía la liberación de O<sub>2</sub> por los hemáties, lo que podría disminuir la eficacia y rendimiento de la transfusión.

Tras el análisis con FlowScore de los datos capturados de los estudios COMPARE y LifeLines se identificaron varios factores que influían en la calidad de los hemáties, como la edad, el sexo, el tabaquismo y el grupo sanguíneo. FlowScore también mostró un deterioro progresivo con la edad, sugiriendo que los glóbulos rojos de personas mayores tenían una menor capacidad de liberar oxígeno. Por otro lado, los hemáties de mujeres mostraron un FlowScore más bajo, pudiendo indicar una diferencia fisiológica en la capacidad de oxigenación. Los fumadores también presentaron valores más ba-

jos de FlowScore, lo que sugería un impacto negativo del tabaco en la calidad funcional. Además, los individuos con sangre tipo B- y AB- mostraron mejores valores de FlowScore, mientras que los de tipo O+ y A+ presentaron los valores más bajos.

Los autores proponen la utilización de esta herramienta en bancos de sangre y en la medicina transfusional para optimizar la selección de unidades de CH para los pacientes críticos, identificando las que mejor conserven su capacidad de liberar O<sub>2</sub>; priorizando aquellas unidades con un mejor potencial de oxigenación tisular; y para controlar el deterioro durante el almacenamiento, permitiendo ajustes en las condiciones de conservación. Consideran esta nueva herramienta como la más adecuada para el control de calidad de los glóbulos rojos almacenados, facilitando ajustes en los protocolos de almacenamiento y rejuvenecimiento celular en los bancos de sangre.

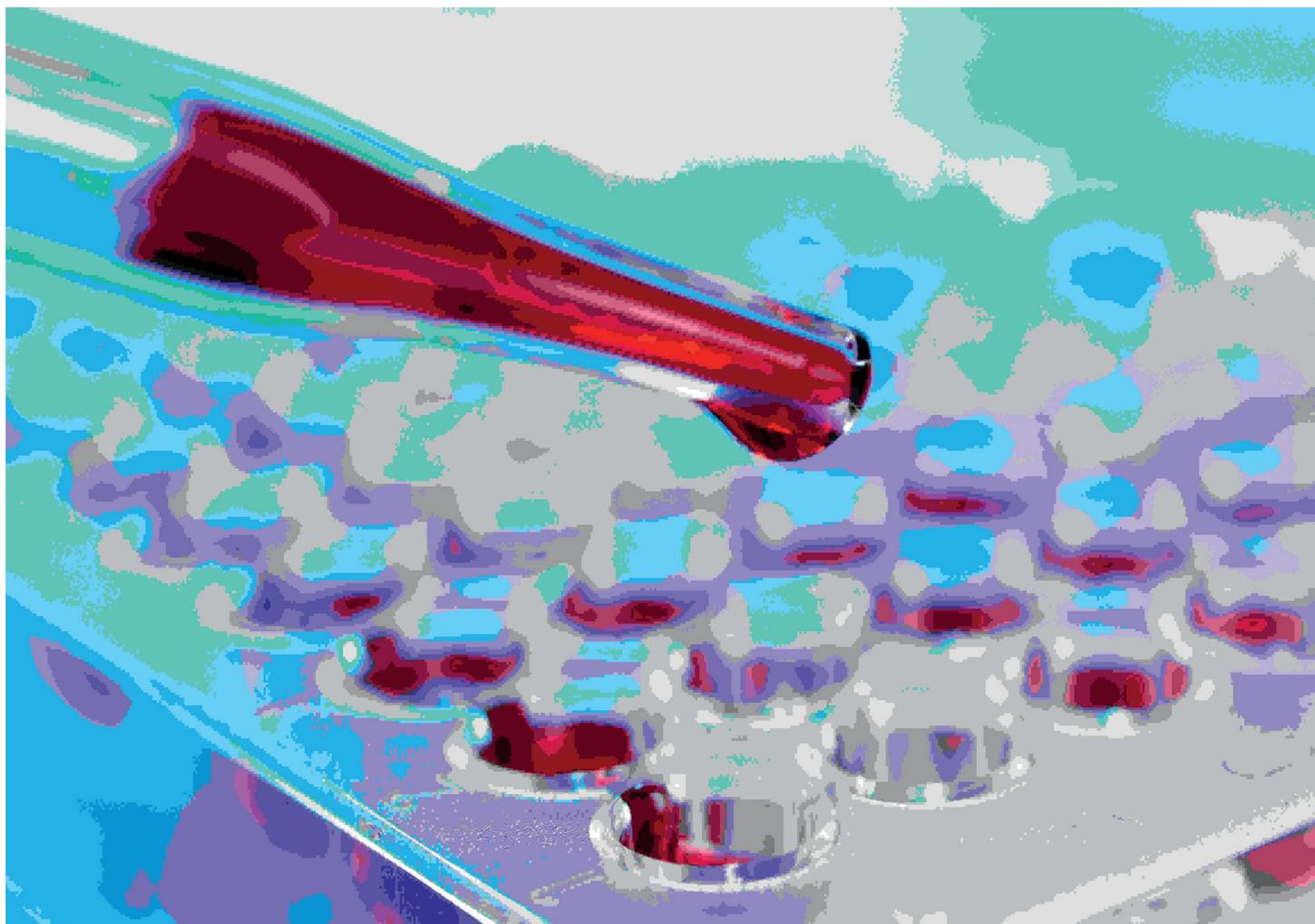
Como fortaleza de este estudio, destaca la consistencia que muestran los resultados obtenidos tras el análisis la gran cantidad de datos analizados, provenientes de distintas fuentes.

FlowScore supone una nueva herramienta ya validada y diseñada específicamente para uso en los centros de transfusión, un tipo de herramienta que previamente no existía y que resulta conveniente, dado que

las características de las muestras a estudio y los rangos esperados de los valores no son iguales en la hematimetría utilizada en clínica que en la utilizada de los bancos de sangre. Además, se trata de una herramienta de bajo coste, accesible y útil para evaluar la calidad funcional de los concentrados de hemáties no solo en los bancos de sangre, sino también en los entornos clínicos y que podrá adaptarse a las mediciones realizadas por otros citómetros diferentes del utilizado en este estudio.

Tras la lectura de este artículo, resultado de un trabajo internacional que ha contado con la participación de autores españoles, coincido con los autores en que FlowScore supone una nueva herramienta ya validada específicamente en su uso en los bancos de sangre que aporta un importante avance en los procedimientos de control de calidad, con las limitaciones de carecer todavía de rangos de referencia en diferentes poblaciones y controlar algunas variables externas, para validar su uso clínico en centros sanitarios y en otros entornos clínicos y epidemiológicos. Animo a la lectura del artículo completo a los interesados.

1. Rabcuka J, Smethurst PA, Dammert K, Saker J, Aran G, Walsh GM, Tan JCG, Codinach M, McTaggart K, Marks DC, Bakker SJL, McMahon A, Di Angelantonio E, Roberts DJ, Blonski S, Korczyk PM, Shirakami A, Cardigan R, Swietach P. Assessing the kinetics of oxygen-unloading from red cells using FlowScore, a flow-cytometric proxy of the functional quality of blood. *EBioMedicine*. 2025 Jan;111:105498.





*Comité de Redacción*

FEETEG. Zaragoza. España

feeteg@fehha.org

WORLDSymposium es la Reunión Anual de Investigación en enfermedades lisosomales presencial más importante en 2025. Este año han participado más de 1.800 asistentes y se han presentado más de 400 resúmenes científicos en tres sesiones distintas de pósters.

Premio Roscoe O. Brady

El avance más destacado en esta 21 edición se ha centrado en terapia génica aplicada a enfermedades lisosomales. En esta línea el Premio Roscoe O. Brady 2025, se le ha concedido al Dr. James M. Wilson, MD, PhD que es actualmente el presidente y director general de GEMMABio. Su actividad se remonta a hace casi 40 años trabajando en terapia génica, en 1993 fue contratado por la Universidad de Pensilvania y creó el primer y mayor programa académico de terapia génica. Su laboratorio se centró en una familia de virus de primates llamados virus adenoasociados (AAV) que podían modificarse para convertirse en vehículos muy eficaces de transferencia génica. Estos "vectores" se han convertido en la plataforma tecnológica de elección y han sentado las bases para el reciente resurgimiento del campo de la terapia génica.

Simposio Robert J. Gorlin - La terapia génica en el mundo real

El Dr. Wilson también ha participado activamente en facilitar el desarrollo comercial de estas nuevas plataformas de terapia génica

mediante la creación de diez empresas de biotecnología. Sus investigaciones se han centrado en enfermedades raras hereditarias, como la fibrosis quística o las dislipidemias, además de diversos trastornos neurológicos y enfermedades metabólicas hepáticas, y en atender estas necesidades no cubiertas en pacientes de poblaciones marginadas. Hasta la fecha, los logros de su equipo incluyen 3 terapias génicas basadas en AAV aprobadas por la FDA, aproximadamente 20 programas activos actualmente en desarrollo, 95 patentes sobre tecnologías relacionadas con la terapia génica y estudios de primeros pacientes en 15 enfermedades diferentes. Es fundador y asesor de Scout Bio, Passage Bio e iECURE, y presidente ejecutivo de Franklin Biolabs.

También el Dr Wilson participó en la Sesión Extraordinaria dedicada a "La terapia génica en el mundo real" para debatir las controversias que genera esta línea de tratamiento. En esta Sesión se desarrolló una conferencia magistral del director Adjunto, de la División de Innovación en Investigación de Enfermedades Raras del NIH – NCATS, Philip J. Brooks, PhD, sobre la regulación de Bethesda, Maryland, EE.UU. Comento las 22 terapias génicas aprobadas por la FDA en EE.UU. desde 2017. Comentó los retos actuales de la terapia génica debido a una combinación de factores: problemas de fabricación a gran escala, plazos de desarrollo clínico y diferentes requisitos regulatorios mundiales. La ciencia inhe-

rente al desarrollo de terapias con muchos genes facilita potencialmente el uso de biomarcadores como criterios de valoración con una probabilidad razonable de predecir los resultados clínicos. Se presentaron varios programas en desarrollo en EE.UU. como el CoGenT Global para participar en reuniones de información sobre la regulación, o el START para facilitar la puesta en marcha de ensayos clínicos. Este último se ha utilizado en programas para la deficiencia de NGLY1, el síndrome de Rett, la enfermedad de Canavan y la acidemia metilmalónica, así como en plataformas tecnológicas para obtener información.

A continuación, se desarrolló una mesa redonda de 75 minutos constituida por expertos, pioneros en esta línea de trabajo con perspectivas de globalización y centradas en las implicaciones económicas, reguladoras y éticas de un tratamiento de administración única ("one and done") que son a menudo polémicas desde diferentes puntos de vista. Se examinó la importancia de las consideraciones financieras y éticas relacionadas con la financiación de los ensayos clínicos, destacando la complejidad de los procesos de aprobación y la necesidad de posibles reformas. Además, se exploraron modelos de pago innovadores para las terapias génicas, con el objetivo de abordar tanto las cuestiones éticas como la equidad en el acceso a la atención sanitaria.

En la mesa participaron: **James M. Wilson**, MD, PhD (Universidad de Pensilvania).

GEMMABio y Franklin Biolabs. Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.). **Simon Jones**, MBChB, consultor en enfermedades metabólicas hereditarias pediátricas y profesor titular (Universidad de Manchester, UK), **Francis Pang**, vicepresidente de Acceso al Mercado Mundial (Orchard Therapeutics, London, UK), **Emil Kakkis**, MD, PhD, consejero delegado, presidente y director (Ultragenyx, Novato, California, EE.UU.) y **David Rind**, MD, MSc director Médico (Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER) Boston, Massachusetts, EE.UU.).

Premios a Nuevos Tratamientos en el WORLDSymposium 2025

El WORLDSymposium se esfuerza por reconocer los logros importantes en la terapia

de las enfermedades lisosomales para los tratamientos que obtienen la aprobación por las agencias reguladoras. Este premio honra a los “nuevos tratamientos” que se considera que proporcionan valor a los pacientes con enfermedades lisosomales, y la aceptación general como lo demuestra la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA), la Agencia Europea de medicamentos (EMA), y otras autoridades reguladoras. Este año el premio ha sido repartido entre tres compañías por sus respectivos tratamientos:

- IntraBio por la aprobación por la FDA de **AQNEURSA™** (levacetilleucina) para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) en adultos y pacientes pediátricos con un peso  $\geq 15$  kg.

- Orchard Therapeutics por recibir la aprobación de la FDA de **LENMELDY™** (atidarsagene autotemcel) para el tratamiento de niños con leucodistrofia infantil tardía presintomática (PSLI), juvenil temprana presintomática (PSEJ) o juvenil temprana sintomática (ESEJ) (denominadas colectivamente leucodistrofia metacromática de inicio precoz (MLD)).

- Zevra Therapeutics por recibir la aprobación de la FDA de las cápsulas de **MIPLYFFA™** (arimoclomol) para su uso en combinación con miglustat para el tratamiento de los síntomas neurológicos asociados a la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) en adultos y niños mayores de 2 años.

## Trabajos científicos presentados

Se han presentado más de 400 trabajos científicos procedentes de diferentes países. A continuación, queremos referir las presentaciones correspondientes a estudios realizados en países de habla hispana, que se presentaron a lo largo de 3 sesiones efectuadas en días consecutivos y que se han publicado en resumen en la revista *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 144, Issue 2, February 2025. Aparecen en orden alfabético referido al primer autor:

- Título: Clinical variability in Gaucher disease associated with the c.1880 T > G (D409H) variant in GBA1.
- Autores: Isidro Arévalo-Vargas, Irene Serrano-Gonzalo, Sonia Roca-Esteve, Ralf Köhler, Pilar Giraldo.
- Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
  
- Título: Lipid profiling in dried blood spots: A tool for diagnosing lysosomal diseases
- Autores: Isidro Arevalo-Vargas, Irene Serrano-Gonzalo, Sonia Roca Esteve, Carlos Lahoz-Gil, Pilar Mozas, Pilar Giraldo, Maria Guimaraes Da Lomba Ferraz, Johannes Aerts.
- Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
  
- Título: Validation of “in silico” predictors for analyzing variants of uncertain significance in lysosomal disorders
- Autores: Isidro Arevalo-Vargas, Irene Serrano-Gonzalo, Sonia Roca Esteve, Carlos Lahoz-Gil, Pilar Mozas, Pilar Giraldo.
- Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
  
- Título: Could the microbiota contribute to the symptomatology of Sanfilippo syndrome? A report in two affected siblings.
- Autores: José Avendaño-Ortiz, Raquel Barbero Herranz, Guillem Pintos Morell, Esther Palacios, Ana Moreno Blanco, Beatriz Arconada, Pedro Ruiz-Sala, Amaya Belanger Quintana, Sinziana Stanescu, María Garriga-García, Rosa Del Campo.
- Filiación primer autor: Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.
  
- Título: Elastoresonance as a surveillance tool in a patient with acid sphingomyelinase deficiency undergoing treatment with olipudase alfa.
- Autores: Magdalena Cerón-Rodríguez, Carlos P. Acosta Rodríguez Bueno, Judith Almanza-Aranda, Alan E. Araujo Carrillo, Karla Cifuentes-Urbe.
- Filiación primer autor: Hospital Infantil de México Federico Gómez, México City, México.
  
- Título: Is ambroxol a real protector for neuronopathic Gaucher disease.
- Autores: Magdalena Cerón-Rodríguez, Alan E. Araujo Carrillo, Karla Cifuentes-Urbe.
- Filiación primer autor: Hospital Infantil de México Federico Gómez, México City, México.
  
- Título: Successful desensitization protocol to alglucosidase and avalglucosidase alfa in a patient with infantile-onset Pompe disease.
- Autores: Javier Adolfo de las Heras Montero, Miriam Gendive, Beatriz Sordo, Arantza Arza, Aritza Seguro, María Unceta, Teresa Cardoso Delgado.
- Filiación primer autor: Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.
  
- Título: Long-term outcome of mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) patients after hematopoietic cell transplantation.
- Autores: Mireia Del Toro Riera, María Luz Uria Oficialdegui, Lucy D. Dougherty De Miguel, Andrea Olivares, Melissa Panesso, Ana Felipe Rucian, María Camprodon-Gomez, Cristina Diaz-de-Heredia.
- Filiación primer autor: Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona, España.
  
- Título: Late diagnosis of Pompe disease in a patient with Down syndrome.
- Autores: Consuelo Durand, María Sol Voyame.
- Filiación primer autor: Consultorios Interdisciplinarios Puerto Nuevo, Santa Fe, Argentina.

- Título: Efficacy of eliglustat administered with and without imiglucerase in pediatric participants with Gaucher disease type 1 or type 3: The ELIKIDS study.
  - Autores: Pilar Giraldo, Deniz Kor, Julie Kissell, Ning Li, Christine Xu, Sefika Uslu Cil, Guillermo I. Drelichman, Isabela Batsu.
  - Filiación primer autor: Hospital Quironsalud y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
- Título: Design of a gold nanoparticle based delivery system functionalized with recombinant hexosaminidase for Tay-Sachs disease treatment.
  - Autores: Juan C. Hernández, Jesús A. Daza, Carlos Javier Alméciga-Díaz, Ángela J. Espejo.
  - Filiación primer autor: Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Título: Reversible deficiencias of arylsulfatase B and alpha-galactosidase in Duchenne muscular dystrophy.
  - Autores: Domingo Gonzalez-Lamuño Leguina, Fernando Andrade, Luis Aldamiz-Echevarría.
  - Filiación primer autor: Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", Santander, España.
- Título: Use of the polymer PP6D5 and CRISPR-nCas9 in gene therapy for Tay-Sachs disease.
  - Autores: Jacky M. Guerrero, Andres F. Leal, Ivonne L. Diaz, Leon Perez, Angela J. Espejo, Carlos Javier Alméciga-Díaz.
  - Filiación primer autor: Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Título: Evaluating the impact of agalsidase beta on the cost of chronic kidney disease progression in Fabry disease.
  - Autores: Sergio Londono, Francisco Lopez, Sanchi Luthra, Nicole Lyn, Alberto Ortiz Arduan.
  - Filiación primer autor: Sanofi, Bogota, Colombia.
- Título: Heart transplant in a male diagnosed with Gaucher disease type 3c.
  - Autores: Martí Mascaró Pol, Àngel Valls Villalba, José Antonio Barrabés Riu, Mireia Del Toro Riera.
  - Filiación primer autor: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.
- Título: Functional panorama and evolution of Pompe disease patients in Latin America.
  - Autores: Ana C. Méndez Silva, Judith D.R. Bermudez Ruiz, Andrea Pérez Santana, Alejandra Mancilla Ramírez, Rene Luviano, Ana Luisa Dávila Barrón, Erika M. Navarro Araujo, Laura A. Alcocer-Ruiz, Ekaterina Kazakova, Oscar Cerezo, Pablo F. Radillo-Díaz, Ivonne N. Flores, Julieta Larrosa.
  - Filiación primer autor: Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Guanajuato, Irapuato, México.
- Título: Cellular and functional characterization of CRISPR/Cas9-generated NAGLU-deficient cell models for MPS IIIB.
  - Autores: Katherin D. Niño-Traslaviña, Diego A. Suarez, Angela J. Espejo, Carlos Javier Alméciga-Díaz.
  - Filiación primer autor: Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.
- Título: Project for the education and diagnosis of Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency (PREDIGA-2)
  - Autores: Agustin Pijierro Amador, Eukene Gainza González, María Camprodón Gómez, M<sup>a</sup>. Luisa Pérez García, Álvaro Lorenzo, Cristina Fernández Canal, Elena Arranz Canales, Javier López Marín, Álvaro Hermida Almeijeras, Amanda Lopez-Picado, Susana Rivera, Tatiana Bohorquez Arcila, David Puertas Miranda, Berta Moyano Villaseca.
  - Filiación primer autor: Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España.
- Título: Individual and health-care system socioeconomic impact of lysosomal disorders in Spain.
  - Autores: Guillem Pintos Morell, Eduardo B. Pérez, M<sup>a</sup> Jose De Castro Lopez, Jordi Cruz, Antonio Gonzalez-Meneses, Montserrat Morales-Conejo, José Luis Poveda Andrés, Inmaculada Vilalta, Héctor D. de Paz.
  - Filiación primer autor: Instituto Investigación Vall d'Hebron, Barcelona, España.
- Título: Marklald: Plasma biomarkers as key indicators for monitoring patients with lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipase alfa. Preliminary findings from a multicentre cohort study in Spain.
  - Autores: Sonia Roca-Esteve, Irene Serrano Gonzalo, Javier Adolfo De Las Heras Montero, Jesus Quintero Bernabeu, Maria Mercadal-Hally, Carolina Almohalla, Elena Balmaseda, Javier Blasco-Alonso, Marta Casañas Martínez, M<sup>a</sup> Jose De Castro Lopez, Laura Escartín Madurga, Lilianna P. Gutiérrez Carrasquilla, Tomas Hernández Berto, Daiana Ibarretxe, Cristina Iglesias Blázquez, M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Triguero, Patricia Pérez Mohand, Nuria P.Gil, Andrea S. Ramos, Raquel Yahyaoui, Jorge J.Cebolla.
  - Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
- Título: Predictive model for estimating the risk of bone mineral loss in Gaucher disease.
  - Autores: Irene Serrano Gonzalo, Francisco Bauza Minguez, Pierpaolo Bruscolini, Ralf Köhler, David Iñiguez, Pilar Giraldo.
  - Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
- Título: Exploring the correlation between miRNA and osteonecrosis in Gaucher disease.
  - Autores: Irene Serrano Gonzalo, Sonia Roca-Esteve, Laura López de Frutos, Ralf Köhler, Pilar Giraldo.
  - Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
- Título: Retrospective study to analyze and validate a set of potential predictive markers to identify lysosomal acid lipase deficiency.
  - Autores: Irene Serrano Gonzalo, Sonia Roca-Esteve, Isidro Arevalo-Vargas, Laura López de Frutos, Jorge J.Cebolla, Pilar Giraldo.
  - Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.

- Título: Evaluating lipocalin-2 as a biomarker for lysosomal acid lipase deficiency.
  - Autores: Irene Serrano Gonzalo, Sonia Roca-Esteve, Isidro Arevalo-Vargas, Laura López de Frutos, Ralf Köhler, Pilar Giraldo.
  - Filiación primer autor: Universidad de Zaragoza y Fundación Española para la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG), Zaragoza, España.
- Título: Evaluation of the correlation coefficient to determine the severity of bone marrow infiltration between bone marrow burden, fat fraction and Lyso GL1 in adult patients with Gaucher disease. A Study from the Argentine group for the diagnosis and treatment of GD.
  - Autores: Barbara C. Soberon, Guillermo I. Drelichman, Gabriel H. Aguilar, Nicolas Fernandez Escobar, Nora Basack, Maria S. Larroude, Teodoro Martin-Noguerol, Nora Watman, Graciela O. Elena, Marta Dragosky, Maria F. Cuello, Adriana D.V. Arizó, Sandra L. Quijano, Laura Mandrile, Blanca Diez, Victoria C. Lanza, Adriana E. Rocaspana, Vanesa Avalos, Adriana N. Degano, Sandra R. Borchichi, Gustavo L. Kantor, M<sup>a</sup> Paula Cardenas, César A. Crespi, Cristina Cabral Castellá, Rodolfo G. Fernandez.
  - Filiación primer autor: Hospital de Niños Ricardo Gutierrez Caba, Argentina.
- Título: Home infusion experience with enzyme replacement therapy for lysosomal diseases.
  - Autores: Barbara C. Soberon, Guillermo I. Drelichman, Juan Politei, Nicolas Fernandez Escobar, Nora Basack. Norberto Guelbert, Nora Watman, Norberto Antongiovanni, Maria F. Cuello, Gerardo Mogni, Maria S. Larroude, Paola L. Reichel, Alberto Dubrovsky, Gustavo H. Cabrera, Adriana D.V. Arizó, Adriana N. Degano, Alejandro Faimboin, Marcelo A. Pujol, Analia G. Carvani, Fernando J. Perretta, Marcela F. Corrales.
  - Filiación primer autor: Hospital de Niños Ricardo Gutierrez Caba, Argentina.
- Título: Study of GM2 gangliosidosis by understanding the pathophysiology in a knockout cellular model generated by CRISPR-Cas9 technology.
  - Autores: Diego A. Suarez, Angela J. Espejo, Carlos Javier Alméciga-Díaz.
  - Filiación primer autor: Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.
- Título: Establishment of a method for detecting glycosaminoglycans using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in Colombia.
  - Autores: Cristian H. Verano Guevara, Julián E. Contreras Patiño, Crispin A. Celis Zambrano, Olga Echeverri, Carlos Javier Alméciga-Díaz.
  - Filiación primer autor: Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.
- Título: Design of PROMs and PREMs Questionnaire for ASMD care.
  - Autores: Jesus Villarrubia, Montserrat Morales-Conejo, Daniel de Vicente, Enrique J. Calderón, José Luis Poveda Andrés, Maria Cruz Rubio, Marta Morado, Nùria Couto López, Oriol Sola-Morales, Patricia Correcher Medina, Raquel Pérez Rojo, Sonia M. Quintana.
  - Filiación primer autor: Hospital Universitario Ramón Y Cajal, Madrid, España.

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



# 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](mailto:feeteg@fehha.org)

## PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

El manuscrito constará de tres partes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ASPECTOS ÉTICOS

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

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

# en-LISOS

Propiedad & publicación de la Fundación FEETEG

## EDITORES

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

## EDITORES ASOCIADOS

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

## CONSEJO EDITORIAL

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

## DISEÑO

Andrés Ferrer

## SECRETARÍA GENERAL

Concepción Pérez Valero



sanofi



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

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

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

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

ISSN 2794-0357