en-LISOS

N° 10 / Octubre 2026

La revista en castellano de las enfermedades lisosomales



ENFERMEDAD DE FABRY: PÉRDIDA TEMPRANA DE LA ACTIVIDAD DE AGALSIDASA BETA DURANTE HEMODIÁLISIS

HOMEOSTASIS DE MEMBRANA,COMPLEMENTO E INMUNOMETABOLISMO EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

RESUMEN:3rd IWGGD 2026

BRECHAS EN EL ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL EN AMÉRICA CENTRAL

ÍNDICE

Nota editorial:
Ignacio de Blas Giral
Epidemiólogo. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España P. 3

Original:
Enfermedad de Fabry: pérdida temprana de la actividad de Agalsidasa Beta durante hemodiálisis
Fernando Perretta, Juan Politei, Gustavo Cabrera, Pablo Bevione, Joaquín Frabasil
NEFRA Medical Care Escobar. Buenos Aires. Argentina, Fundación SPINE. Caba. Argentina, Instituto Santa. María de la Salud de San Isidro. Buenos Aires. Argentina P. 4

Revisión:
La resonancia magnética como biomarcador de imagen de la afectación medular en las enfermedades lisosomales
Susana García Asensio, Mercedes Roca Espiau
Unidad Multidisciplinar de Médula Ösea (UMMO). Clínica VIVO Sagasta. Zaragoza. España P. 7

Comentario:
Reposicionamiento de fármacos: Sebelipasa Alfa como fármaco de interés.
Descubrimiento de nuevas aplicaciones terapéuticas de fármacos ya aprobados
Sonia Roca Esteve
Investigadora predoctoral. FEETEG. Zaragoza. España P. 10

Revisión:
Homeostasis de membrana, complemento e inmunometabolismo
en la hemoglobinuria paroxística nocturna y las enfermedades de depósito lisosomal
Valle Recasens Flores
Servicio Hematología Hospital Universitario Miguel Servet. Facultad de Medicina de Zaragoza. Grupo español de Eritropatología. Zaragoza. España P. 12

Resumen: 3rd IWGGD 2026
Pilar Giraldo
Comité Editorial de *en*-LISOS *FEETEG. Zaragoza. España* P. 17

Original:
Entre la visibilidad y el mandato: las conmemoraciones de las enfermedades lisosomales
frente a la gobernanza sanitaria internacional
José Elías García Ortiz
División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara. México P. 23

La opinión de los pacientes:
Brechas en el abordaje de las enfermedades de depósito lisosomal en América Central:
análisis cualitativo de la percepción médica en cuatro países de la región
Patricia N Lucky Zifonsky,PhD
Vicepresidenta de la Asociación Nacional Guatemalteca para las Enfermedades Lisosomales, ANGEL Ciudad de Guatemala. Guatemala P. 29

Reseña:
Nelson Pediatric Textbook of Rare Diseases: genomic etiologies and genetic diagnosis
Francesc Palau, MD, PhD
Neurogenética y Medicina Molecular, Centro de Ciencias Genómicas en Medicina Hospital Sant Joan de Déu e Institut de Recerca SJD, y CIBERER. Barcelona. España P. 33

EDITORIAL

Ignacio de Blas Giral

Epidemiólogo
Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España
deblas@unizar.es

Es un placer presentarles el nº 10 de la revista en-LISOS. Hemos de recordar que el número 1 salió en enero de 2022 y con mucho esfuerzo y cariño por parte del comité editorial se han publicado diez números llenos de divulgación y aportaciones científicas a las enfermedades lisosomales.

En este número contamos con aportaciones de España, Argentina, Guatemala y México. Empezamos con un artículo original sobre la influencia de la hemodiálisis en el tratamiento con agalsidasa beta. Se trata de un análisis de caso que pone en evidencia la necesidad de tener en cuenta la caída de actividad del tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes de Fabry con enfermedad renal terminal.

Incluimos una interesante revisión sobre el papel de la resonancia magnética para evaluar de forma no invasiva la evolución de la afectación medular en enfermedades lisosomales, tomando como modelo la enfermedad de Gaucher.

En su afán divulgativo les ofrecemos un comentario sobre un interesante artículo de Khodadadi et al. publicado en Scientific Reports, donde mediante un modelo de inteligencia artificial sugiere la posible utilidad de la sebelipasa alfa, utilizada para tratar el déficit de lipasa ácida lisosomal (LALD), como tratamiento potencial del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

También hay que destacar otra revisión donde toma como referencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) como modelo de enfermedad que altera la homeostasis de membrana, la activación del complemento y la inflamación vascular. A pesar de tener bases moleculares diferentes enfermedades de depósito lisosomal (EDL) analiza convergencia en esas mismas alteraciones.

Muy relevante es el completo resumen de los avances presentados en el 3rd Symposium of the International Working Group on Gaucher Disease (IWGGD) celebrado en Trieste (Italia) del 3 al 6 de mayo de 2026.

Desde México analizan la necesidad de promover la concienciación sobre muchas enfermedades, y en particular las de depósito lisosomal. Se plantea una reflexión crítica sobre la eficacia de los días conmemorativos y la necesidad de un apoyo institucional real a las enfermedades más allá del mero reconocimiento gubernamental.

Otra interesante aportación nos llega desde Guatemala que a través de encuestas analiza el conocimiento de especialistas médicos de cuatro países de América Central sobre el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal, poniendo de evidencia la necesidad de actividades de formación específica.

Por último, contamos con la reseña de la 22ª edición del libro “Nelson Pediatric Textbook of Rare Diseases: Genomic Etiologies and Genetic Diagnosis” realizada por uno de los coautores del libro.



ENFERMEDAD DE FABRY: PÉRDIDA TEMPRANA DE LA ACTIVIDAD DE AGALSIDASA BETA DURANTE HEMODIÁLISIS

Fernando Perretta[1], Juan Politei[2], Gustavo Cabrera[3], Pablo Bevione[4], Joaquín Frabasil[5]

[1]NEFRA Medical Care Escobar. Buenos Aires. Argentina
[2]Fundación SPINE. Caba. Argentina
[3]Instituto Santa. María de la Salud de San Isidro. Buenos Aires. Argentina
[4]NEFRA Medical Care Pilar. Buenos Aires. Argentina
[5]SANOFI. Buenos Aires. Argentina

fernando.perretta@neframedicalcare.com

Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad de depósito lisosomal causada por la deficiencia de la enzima α-galactosidasa A, cuyo compromiso renal puede progresar a enfermedad renal terminal (ERT) y requerir tratamiento sustitutivo renal. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con agalsidasa beta suele mantenerse tras el inicio de la hemodiálisis; sin embargo, su comportamiento durante este procedimiento ha sido escasamente estudiado. Presentamos el caso de un varón de 38 años con EF clásica y ERT en hemodiálisis crónica, en quien se evaluó la actividad de agalsidasa beta durante una sesión de hemodiálisis de alto flujo. El paciente recibió agalsidasa beta (1 mg/kg) por vía intravenosa durante las tres horas previas al inicio de la diálisis. Se obtuvieron muestras seriadas de sangre pre- y postfiltro para determinar la actividad enzimática mediante dried blood spot (DBS), junto con urea, creatinina y albúmina, además de una muestra de dializado a los cinco minutos del inicio de la sesión. Se observó una reducción aproximada del 50% de la actividad de agalsidasa beta en los primeros cinco minutos de hemodiálisis, sin detectarse actividad enzimática en el dializado. La disminución de la actividad enzimática mostró un comportamiento similar al de la albúmina, lo que sugiere que la pérdida de la enzima se debería principalmente a adsorción sobre la membrana dialítica más que a depuración por diálisis. Estos hallazgos justifican la realización de estudios adicionales para confirmar estas observaciones y definir la estrategia óptima de administración de la TRE en pacientes con EF en hemodiálisis.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry; Agalsidasa beta; Hemodiálisis; Terapia de reemplazo enzimático; Adsorción; Enfermedad renal terminal.

FABRY DISEASE: EARLY LOSS OF AGALSIDASE BETA ACTIVITY DURING HEMODIALYSIS

Abstract

Fabry disease (FD) is a lysosomal storage disorder caused by deficiency of the enzyme α-galactosidase A. Progressive renal involvement may lead to end-stage renal disease (ESRD), requiring kidney replacement therapy. Enzyme replacement therapy (ERT) with agalsidase beta is usually continued after initiation of hemodialysis; however, its intradialytic kinetics remain poorly characterized. We report the case of a 38-year-old man with classic FD and ESRD undergoing chronic hemodialysis, in whom agalsidase beta activity was evaluated during a high-flux hemodialysis session. The patient received intravenous agalsidase beta (1 mg/kg) over three hours before dialysis initiation. Serial pre- and post-filter blood samples were collected to measure enzyme activity using a dried blood spot (DBS) assay, together with urea, creatinine, and albumin. A dialysate sample was also collected five minutes after dialysis initiation. An approximately 50% reduction in agalsidase beta activity was observed within the first five minutes of hemodialysis, with no detectable enzyme activity in the dialysate. The decline in enzyme activity paralleled that of albumin, suggesting that enzyme loss was mainly attributable to adsorption onto the dialysis membrane rather than dialytic clearance. These findings underscore the importance of optimizing the timing of ERT administration in patients with FD undergoing hemodialysis and support the need for further studies to confirm these observations.

Keywords: Fabry disease; Agalsidase beta; Hemodialysis; Enzyme replacement therapy; Adsorption; End-stage renal disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno hereditario de depósito lisosomal, ligado al cromosoma X, causado por la ausencia o deficiencia de la enzima α-galactosidasa A. La acumulación progresiva de globotriaosilceramida (Gb3) y otros glicoesfingolípidos produce un compromiso multisistémico que afecta principalmente al riñón, el corazón y el sistema nervioso [1,2]. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, un número considerable de varones con fenotipo clásico evoluciona a enfermedad renal terminal (ERT), requiriendo tratamiento sustitutivo renal mediante diálisis o trasplante [3].

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con agalsidasa beta constituye uno de los tratamientos específicos para los pacientes con EF clásica y ha demostrado reducir el depósito de glicoesfingolípidos y modificar la evolución natural de la enfermedad cuando se instaura de forma temprana [4,5]. En los pacientes que desarrollan ERT, las recomendaciones internacionales aconsejan mantener la TRE debido a la persistencia del compromiso extrarrenal y a la progresión de las manifestaciones cardio- y neurovasculares. [6].

La administración de la TRE durante la sesión de hemodiálisis representa una estrategia utilizada en la práctica clínica para disminuir la carga asistencial. Sin embargo, existe escasa información acerca del comportamiento de la agalsidasa beta durante este procedimiento. Si bien su elevado peso molecular (aproximadamente 100 kDa) hace improbable una eliminación significativa por difusión a través de membranas de alto flujo, no puede descartarse que la interacción entre la enzima y los materiales sintéticos de la membrana dialítica modifique su disponibilidad mediante fenómenos de adsorción [7,8].

En este contexto, describimos la evolución de la actividad de agalsidasa beta durante una sesión de hemodiálisis de alto flujo en un paciente con EF clásica y ERT, con el objetivo de aportar evidencia sobre su comportamiento intradialítico y generar una hipótesis acerca de los posibles mecanismos implicados en su pérdida.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 38 años con EF clásica, diagnosticada a los 37 años. El diagnóstico surgió a partir de la sospecha clínica del servicio de Cardiología durante la evaluación prequirúrgica para la confección de una fístula arteriovenosa para hemodiálisis. El estudio enzimático demostró actividad nula de α-galactosidasa A y el análisis molecular identificó la variante patogénica GLA c.1244T>C (p.Leu415Pro), asociada al fenotipo clásico de la enfermedad. El nivel plasmático de Lyso-Gb3 al momento del diagnóstico fue de 118,6 nmol/L (valor de referencia <1,2 nmol/L).

Como antecedentes clínicos presentaba acroparestesias durante la infancia y la adolescencia, angioqueratomas en la región periumbilical y el área correspondiente al traje de baño, hipoacusia y miocardiopatía hipertrófica. Al momento del diagnóstico ya presentaba ERT con requerimiento de hemodiálisis, con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 8 mL/min/1,73 m² y proteinuria de 1,4 g/24 horas. Recibía tratamiento antihipertensivo con enalapril 10 mg/día y terapia de reemplazo enzimático (TRE) con agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg cada 14 días, iniciada seis meses antes del estudio. No recibía premedicación y no había presentado reacciones relacionadas con la infusión.

La evaluación se realizó durante una sesión de hemodiálisis de mitad de semana, de 240 minutos de duración, utilizando un dializador de polisulfona de alto flujo Fresenius FX80 (superficie efectiva de 1,8 m²). El flujo sanguíneo fue de 400 mL/min, el flujo de dializado de 500 mL/min y la ultrafiltración programada de 800 mL/h. El acceso vascular era una fístula arteriovenosa autóloga radio-cefálica izquierda. La anticoagulación se realizó con heparina sódica y el peso seco del paciente era de 70 kg. La agalsidasa beta se administró por vía intravenosa a una dosis de 1 mg/kg durante las tres horas previas al inicio de la sesión de hemodiálisis.

Con el objetivo de evaluar la evolución de la actividad enzimática durante la hemodiálisis, se obtuvieron muestras seriadas de sangre de las líneas pre- y postfiltro al inicio de la sesión y posteriormente cada hora hasta su finalización. Se determinó la actividad agalsidasa beta mediante la técnica de dried blood spot (DBS), junto con los niveles de urea, creatinina y albúmina. Además, se obtuvo una muestra de dializado de la línea de efluente a los cinco minutos del inicio de la hemodiálisis para investigar la presencia de actividad enzimática.

Resultados

La actividad de agalsidasa beta al inicio de la hemodiálisis fue de 233,2 µmol/L/h. A los cinco minutos de iniciada la sesión, la actividad enzimática en la línea postfiltro descendió a 123,3 µmol/L/h, lo que representa una reducción aproximada del 50% respecto del valor basal, tras el primer paso a través del dializador. Figura 1. No se detectó actividad enzimática en la muestra de dializado obtenida a los cinco minutos del inicio de la hemodiálisis. Posteriormente, la actividad de agalsidasa beta continuó disminuyendo de manera progresiva durante la sesión, alcanzando al finalizar la hemodiálisis valores de 19,6 µmol/L/h en la línea prefiltro y 20,0 µmol/L/h en la línea postfiltro. Figura 1. Durante los controles seriados, los valores de actividad enzimática obtenidos en la línea postfiltro fueron en su mayoría discretamente superiores a los registrados en la línea prefiltro. Un comportamiento similar se observó para la albúmina, hallazgo compatible con el efecto de hemoconcentración inducido por la ultrafiltración. En contraste, la urea y la creatinina mostraron el patrón esperado de depuración dialítica. La evolución temporal de la actividad de agalsidasa beta y de los parámetros bioquímicos durante la sesión de hemodiálisis se presenta en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Actividad de agalsidasa beta durante la sesión de hemodiálisis.

Tiempo	Prefiltro	Postfiltro
Pre-hemodiálisis	233,2	—
5 min	215,9	123,3
1 h	89,6	96,2
2 h	57,4	42,1
3 h	27,7	31,7
4 h	19,6	20,0
Dializado (5 min)	—	0,0

Actividad enzimática expresada en µmol/L/h.

Tabla 2. Evolución de los parámetros bioquímicos durante la sesión de hemodiálisis.

Tiempo	Albúmina (g/dL)		Creatinina (mg/dL)		Urea (mg/dL)	
	Prefiltro	Postfiltro	Prefiltro	Postfiltro	Prefiltro	Postfiltro
5 min	2,87	3,46	6,55	0,92	120	123
1 h	4,22	3,78	6,84	3,15	106	96
2 h	4,08	4,28	6,02	2,84	89	42
4 h	4,60	4,80	4,23	1,77	63	20

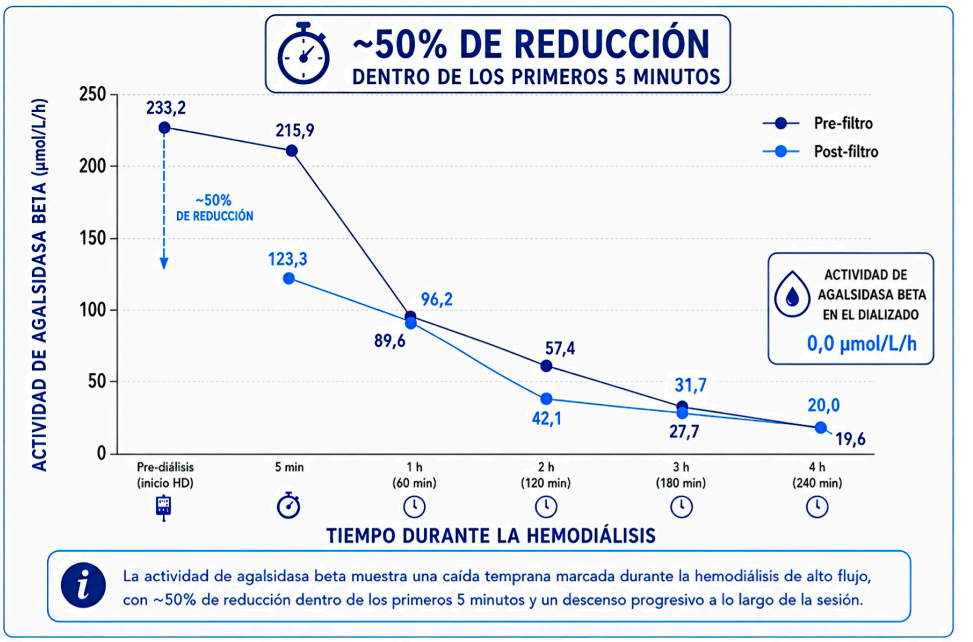


Figura 1. Evolución de la actividad enzimática durante la hemodiálisis.

La ausencia de actividad enzimática en el dializado, junto con la marcada reducción observada durante los primeros cinco minutos de hemodiálisis, es consistente con la hipótesis de una adsorción temprana de la enzima a la membrana del dializador como principal mecanismo de pérdida, más que con su eliminación por depuración dialítica. Figura 2.

DISCUSIÓN

Los hallazgos observados sugieren que la disminución temprana de la actividad de agalsidasa beta durante la hemodiálisis se explica principalmente por adsorción de la enzima a la membrana del dializador, y no por su eliminación mediante depuración dialítica.

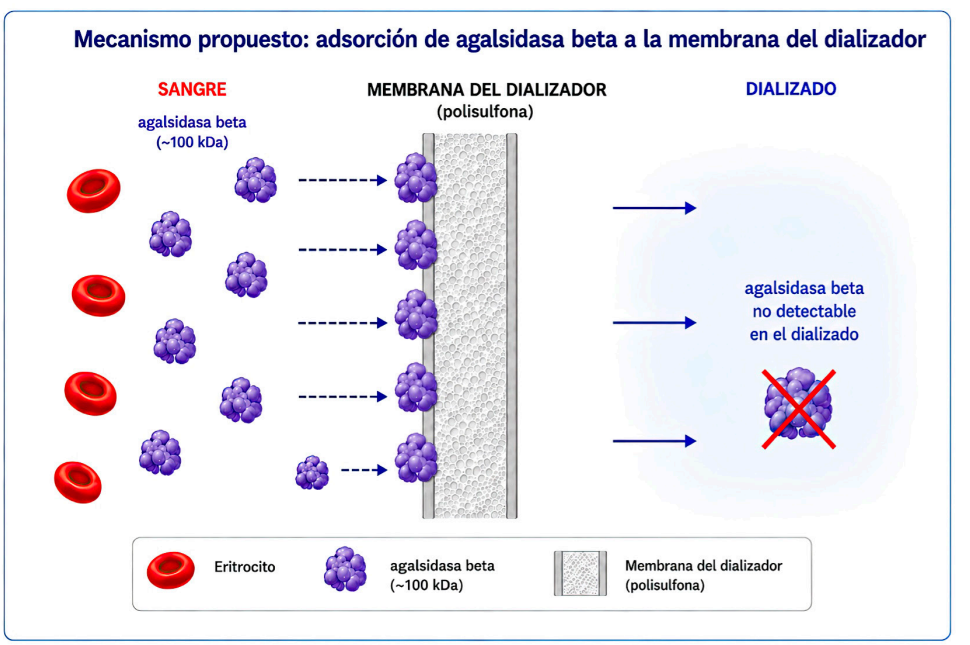


Figura 2. Hipótesis del mecanismo de pérdida temprana de agalsidasa beta durante la hemodiálisis.

Esta interpretación se sustenta en tres observaciones: 1.- La reducción aproximada del 50% de la actividad enzimática respecto del valor basal, tras el primer paso por el dializador; 2.- La ausencia de actividad detectable en el dializado obtenido a los cinco minutos del inicio de la sesión; y 3.- El comportamiento paralelo entre la actividad enzimática y la albúmina durante el resto del procedimiento, compatible con el efecto de hemoconcentración inducido por la ultrafiltración. La interacción entre la sangre y las membranas sintéticas de hemodiálisis produce la adsorción inmediata de proteínas plasmáticas sobre la superficie del dializador. Este fenómeno comienza durante los primeros minutos de contacto y depende tanto de las propiedades fisicoquímicas de las proteínas como de la composición, hidrofobicidad, carga y estructura de la membrana. La adsorción puede modificar la concentración circulante y la actividad biológica de determinadas macromoléculas, aun cuando estas no atraviesen la membrana ni sean detectadas en el dializado [8,9]. Por lo tanto, la ausencia de agalsidasa beta en el dializado no excluye su pérdida durante la hemodiálisis, sino que orienta hacia un mecanismo diferente de la difusión o la convección.

La agalsidasa beta es una glucoproteína recombinante homodimérica con un peso molecular aproximado de 100 kDa [10,11]. Aunque su elevado peso molecular hace improbable una eliminación significativa mediante difusión a través de membranas convencionales de alto flujo, ello no excluye su interacción con la superficie del dializador. En el presente caso, la caída inmediata de la actividad entre las líneas prefiltro y postfiltro, observada a los cinco minutos, es compatible con una adsorción rápida durante el contacto inicial de la enzima con la membrana de polisulfona. Sin embargo, el peso molecular por sí solo no permite demostrar este mecanismo, dado que la adsorción también depende de la estructura tridimensional, la glucosilación, la carga y la afinidad de la proteína por el material sintético [8,9].

La administración de TRE durante la hemodiálisis ha sido previamente comunicada como una alternativa factible para reducir la carga asistencial del paciente. Kosch y colaboradores evaluaron su administración mediante infusión continua durante la sesión de hemodiálisis, sin observar una eliminación significativa de la enzima por el tratamiento dialítico [7]. Sin embargo, el estudio no analizó la actividad enzimática en muestras seriadas pre- y postfiltro durante los primeros minutos de la sesión, por lo que no permitió evaluar una posible adsorción temprana a la membrana del dializador. Nuestros resultados, obtenidos con un esquema de infusión previo al inicio de la diálisis, aportan nueva evidencia al mostrar una reducción marcada de la actividad inmediatamente después del primer paso por el dializador, sin actividad detectable en el dializado. Esto plantea que la ausencia de depuración dialítica no necesariamente implica que la exposición enzimática permanezca inalterada.

Después de la caída inicial, la actividad enzimática continuó disminuyendo progresivamente hasta alcanzar valores cercanos a 20 µmol/L/h al finalizar la sesión. A partir de la primera hora, las diferencias entre las muestras pre- y postfiltro fueron pequeñas y, en algunos momentos, los valores postfiltro resultaron discretamente superiores, un patrón compatible con hemoconcentración secundaria a la ultrafiltración más que con recuperación de actividad enzimática. Este comportamiento fue similar al observado para la albúmina. En contraste, la disminución sostenida de urea y creatinina entre las líneas pre- y postfiltro confirmó el funcionamiento esperado del dializador y permitió diferenciar el comportamiento de los solutos depurables del correspondiente a la actividad enzimática.

Desde el punto de vista clínico, las recomendaciones vigentes aconsejan mantener el tratamiento específico en los pacientes con EF que progresan a ERT, dada la persistencia y eventual progresión del compromiso cardíaco y neurológico independientemente de la función renal [2,6,12]. Sin embargo, dichas recomendaciones no especifican el momento óptimo de administración de la TRE en relación con la sesión de hemodiálisis. Si bien la administración intradialítica podría simplificar la logística asistencial, nuestros hallazgos sugieren que la adsorción de la enzima a la membrana dialítica podría reducir la actividad enzimática circulante cuando esta se administra de manera concomitante con el procedimiento dialítico. En consecuencia, cuando las condiciones clínicas y logísticas lo permitan, podría ser preferible completar la infusión fuera de la sesión de hemodiálisis o asegurar un intervalo adecuado previo a su inicio. Esta interpretación, sin embargo, se basa en un caso único y requiere confirmación mediante estudios con mayor tamaño muestral antes de constituir una recomendación formal.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, corresponde a la evaluación de un único paciente durante una sola sesión, por lo que los resultados no pueden generalizarse sin confirmación en una población más amplia. En segundo lugar, la actividad enzimática se determinó mediante DBS, una metodología validada, aunque no diseñada para caracterizar de manera directa la farmacocinética plasmática de la agalsidasa beta. En tercer lugar, tampoco se cuantificó la cantidad de enzima adherida a la membrana una vez finalizada la hemodiálisis, por lo que la adsorción constituye una hipótesis fisiopatológica sustentada indirectamente por los resultados y no una demostración directa. Finalmente, solo se analizó una membrana de polisulfona de alto flujo, y el comportamiento podría variar con otros materiales o configuraciones de dializador.

Conclusiones

Se observó una reducción cercana al 50% de la actividad de agalsidasa beta durante los primeros cinco minutos de hemodiálisis, sin actividad detectable en el dializado. Estos hallazgos son consistentes con una pérdida temprana de actividad enzimática predominantemente relacionada con su adsorción a la membrana del dializador, más que con depuración dialítica. Serán necesarios estudios adicionales, con mayor número de pacientes, mediciones plasmáticas y análisis directo de las membranas, para confirmar este mecanismo y definir la estrategia óptima de administración de la TRE en pacientes con EF en hemodiálisis.

Financiación: No hubo financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses: Joaquín Frabasil es empleado de Sanofi. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con este trabajo.

Presentación previa: Este trabajo fue presentado en formato póster durante el 9th Fabry Update, Bologna, Italia, del 7 al 9 de junio de 2026.

Referencias

Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010 Nov 22;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187; PMCID: PMC3009617.

Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29530533.

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jul;24(7):2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19218538; PMCID: PMC2698092.

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al.; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):77-86. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148. Epub 2006 Dec 18. PMID: 17179052.

Batista JL, Hariri A, Maski M, Richards S, Gudivada B, Raynor LA, et al. Reduction in kidney function decline and risk of severe clinical events in agalsidase beta-treated Fabry disease patients: a matched analysis from the Fabry Registry. Clin Kidney J. 2024 Jul 2;17(8):sfae194. doi: 10.1093/ckj/sfae194. Erratum in: Clin Kidney J. 2024 Oct 17;17(10):sfae304. doi: 10.1093/ckj/sfae304. PMID: 39139182; PMCID: PMC11320591.

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6. PMID: 25885911; PMCID: PMC4383065.

Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. Kidney Int. 2004 Sep;66(3):1279-82. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00883.x. PMID: 15327428.

Westphalen H, Abdelrasoul A, Rogalsky S. Protein adsorption mechanisms on hemodialysis membranes: a review. Colloids Interface Sci Commun. 2021;40:100348. doi: 10.1016/J.COLCOM.2020.100348.

Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. Nat Rev Nephrol. 2018 Jun;14(6):394-410. doi: 10.1038/s41581-018-0002-x. PMID: 29730670.

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. Am J Hum Genet. 2001 Mar;68(3):711-22. doi: 10.1086/318809. Epub 2001 Feb 1. PMID: 11179018; PMCID: PMC1274483.

Fabrazyme® Prescribing Information, Available at: https://www.accessdata.fda. gov/drugsatfda_docs/label/2010/103979s5135lbl.pdf, (2010) , Accessed date: 8 July 2026.

Perretta F, Di Pietrantonio S, Fernández S, García D, Mattausch S, Ramírez M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina 2025. Nefrología Argentina. 2025;23(1):3-18.

LA RESONANCIA MAGNÉTICA COMO BIOMARCADOR DE IMAGEN DE LA AFECTACIÓN MEDULAR EN LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Susana García Asensio, Mercedes Roca Espiau

Unidad Multidisciplinar de Médula Ósea (UMMO). Clínica VIVO Sagasta Zaragoza. España

susana.garcia@grupo-vivo.com

Resumen

La médula ósea es un órgano esencial para la hematopoyesis y la regulación inmunitaria, cuya evaluación in vivo ha sido históricamente limitada. La resonancia magnética (RM) ha transformado su estudio, permitiendo una caracterización directa, no invasiva y reproducible de su composición y de los procesos fisiopatológicos subyacentes [1]. Mediante secuencias ponderadas en T1 y técnicas específicas de caracterización medular, como la imagen por desplazamiento químico y la difusión, la RM permite diferenciar de forma fiable entre médula normal, reconversión fisiológica, edema reactivo, infiltración celular y sustitución medular.

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos en los que la afectación ósea y medular puede ser clínicamente relevante y, en algunos casos, determinante del pronóstico. La enfermedad de Gaucher representa el modelo paradigmático de afectación medular, en el que la RM se ha consolidado como la técnica de elección para detectar y cuantificar la infiltración de la médula ósea, así como para monitorizar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento [2,3]. En este contexto, la RM actúa como un biomarcador estructural y funcional de carga de enfermedad. Otras enfermedades lisosomales, como las mucopolisacaridosis, las mucolipidosis o la deficiencia de esfingomielinasa ácida, presentan patrones más heterogéneos de afectación ósea. En estas entidades, la RM desempeña un papel clave en la detección de complicaciones estructurales y neurológicas clínicamente relevantes [4–6].

En conjunto, la RM emerge como una herramienta central para la evaluación integral de la médula ósea en las enfermedades lisosomales, con potencial para avanzar hacia enfoques más precisos, estandarizados y longitudinales.

Palabras clave (MeSH): Imágenes por Resonancia Magnética; Médula Ósea; Enfermedades de depósito Lisosomal; enfermedad de Gaucher; Biomarcadores

Abstract

Bone marrow is essential for hematopoiesis and immune regulation, yet its in vivo evaluation has historically been limited. Magnetic resonance imaging (MRI) has transformed bone marrow assessment by enabling a direct, noninvasive, and reproducible characterization of its composition and underlying pathophysiological processes [1]. Using T1-weighted sequences and marrow-specific techniques such as chemical shift imaging and diffusion-weighted imaging, MRI allows reliable differentiation between normal marrow, physiologic reconversion, reactive edema, cellular infiltration, and marrow replacement. Lysosomal storage disorders represent a heterogeneous group of metabolic diseases in which skeletal and bone marrow involvement may be clinically relevant and, in some cases, prognostically significant. Gaucher disease constitutes the paradigmatic model of bone marrow involvement, in which MRI has become the technique of choice for detecting and quantifying marrow infiltration and for monitoring disease evolution and therapeutic response [2,3]. In this setting, MRI functions as a structural and functional imaging biomarker of disease burden.

Other lysosomal storage disorders, including mucopolysaccharidoses, mucolipidoses, and acid sphingomyelinase deficiency, show more heterogeneous patterns of skeletal involvement. In these conditions, MRI plays a key role in identifying clinically relevant structural and neurologic complications [4–6].

Overall, MRI emerges as a central tool for the comprehensive evaluation of bone marrow in lysosomal storage disorders, supporting more precise, standardized, and longitudinal approaches to patient management.

Key words (MeSH): Magnetic Resonance Imaging; Bone Marrow; Lysosomal Storage Diseases; Gaucher Disease; Biomarkers

1. Introducción / Justificación

La médula ósea desempeña un papel fundamental en la hematopoyesis, la oxigenación tisular y la respuesta inmunitaria. A pesar de su relevancia biológica, su evaluación in vivo permaneció limitada durante décadas, contribuyendo a que fuese considerada tradicionalmente un órgano clínicamente y radiológicamente oculto.

La introducción y consolidación de la resonancia magnética han supuesto un punto de inflexión en la evaluación de la médula ósea, permitiendo una caracterización directa, no invasiva y reproducible de su composición y de los procesos fisiopatológicos que la afectan [1]. La médula ósea es un tejido dinámico constituido por proporciones variables de médula roja hematopoyéticamente activa y médula amarilla rica en grasa, cuya distribución cambia de forma predecible con la edad, el estado fisiológico y diversas condiciones patológicas [3].

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo heterogéneo, con grados variables de afectación ósea y medular. En este contexto, la afectación de la médula ósea puede reflejar de manera precoz la actividad y evolución del proceso subyacente, situando a la RM como una herramienta clave para el diagnóstico, la cuantificación y el seguimiento longitudinal de la enfermedad [2,4].

2. Protocolo de resonancia magnética y secuencias específicas

La correcta evaluación de la médula ósea mediante RM requiere un protocolo sistemático orientado a la caracterización medular. La secuencia ponderada en T1 constituye la piedra angular del estudio, al proporcionar el mayor contraste entre la médula grasa normal y los procesos infiltrativos o sustitutivos [1,2].

La imagen por desplazamiento químico y la difusión aportan información complementaria que permite diferenciar procesos infiltrativos de aquellos no sustitutivos y estimar la carga medular de forma objetiva [1,2]. La mayoría de estas secuencias forman parte de los protocolos estándar de RM musculoesquelética, lo que facilita su implementación en la práctica clínica habitual.

3. La enfermedad de Gaucher como modelo paradigmático de afectación medular

La enfermedad de Gaucher constituye el modelo clínico y radiológico de referencia para el estudio de la afectación de la médula ósea en las enfermedades lisosomales. La resonancia magnética permite detectar, cuantificar y monitorizar la infiltración medular, estableciéndose como biomarcador estructural y funcional de la enfermedad [2,3] (Figura 1).

4. Hallazgos de resonancia magnética en otras enfermedades lisosomales

Las mucopolisacaridosis presentan una afectación esquelética prominente en forma de disostosis múltiple, siendo la RM especialmente útil para la evaluación de estenosis del canal raquídeo y compresión medular [4]. Las mucolipidosis tipo II y III se asocian a alteraciones esqueléticas graves y precoces, donde la RM permite una valoración integral del compromiso óseo y neurológico [5]. En la deficiencia de esfingomielinasa ácida, la afectación ósea es variable, pero la RM contribuye al diagnóstico diferencial y al seguimiento sistemático [6].

Estos hallazgos refuerzan el papel de la resonancia magnética como herramienta transversal en la evaluación del compromiso óseo y medular en el espectro de las enfermedades lisosomales.

5. Discusión

La experiencia acumulada en la enfermedad de Gaucher demuestra que la RM puede funcionar como biomarcador estructural y funcional, integrando información diagnóstica y evolutiva [2,3]. En este sentido, el concepto de biomarcador de imagen está firmemente establecido en la enfermedad de Gaucher y debe considerarse aún emergente en otras enfermedades lisosomales.

Aunque la evidencia en otras enfermedades lisosomales es más limitada, los estudios disponibles apoyan el valor de la RM para la detección de complicaciones óseas y neurológicas relevantes [4–6]. El marco metodológico desarrollado en Gaucher ofrece un modelo transferible para futuras iniciativas de estandarización.

En este contexto, resulta especialmente relevante la propuesta de informe estructurado de resonancia magnética de médula ósea desarrollada por Roca-Espiau y colaboradores [7,8], que introduce un modelo sistemático y visual para la evaluación de la afectación medular mediante RM. Este método se basa en la caracterización estandarizada de los patrones de infiltración (normal, reticular, moteado, difuso y homogéneo), su distribución anatómica y la presencia de complicaciones asociadas, integrando estos hallazgos en una puntuación global fácilmente reproducible y comparable en el seguimiento evolutivo del paciente. La aplicación de este enfoque permite no solo homogeneizar el lenguaje radiológico y reducir la variabilidad interobservador, sino también reforzar el papel de la RM como herramienta de estadificación y monitorización longitudinal de la enfermedad. En el ámbito de las enfermedades lisosomales, y particularmente en aquellas con afectación ósea y medular crónica, este tipo de informes estructurados pone de manifiesto el valor de la resonancia magnética como biomarcador de imagen, facilitando la evaluación objetiva de la respuesta terapéutica y la toma de decisiones clínicas basadas en criterios radiológicos reproducibles.

6. Conclusiones

La resonancia magnética constituye una herramienta esencial para la evaluación de la médula ósea, proporcionando una valoración no invasiva, reproducible y libre de radiación ionizante. En las enfermedades lisosomales, la RM permite detectar, caracterizar y monitorizar la afectación ósea y medular, con implicaciones directas en la práctica clínica (diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes).

La consolidación de la resonancia magnética como herramienta de evaluación medular abre la puerta a un enfoque más preciso, estandarizado y longitudinal de las enfermedades lisosomales, en el que la imagen deja de ser complementaria para convertirse en un pilar fundamental del manejo integral del paciente.

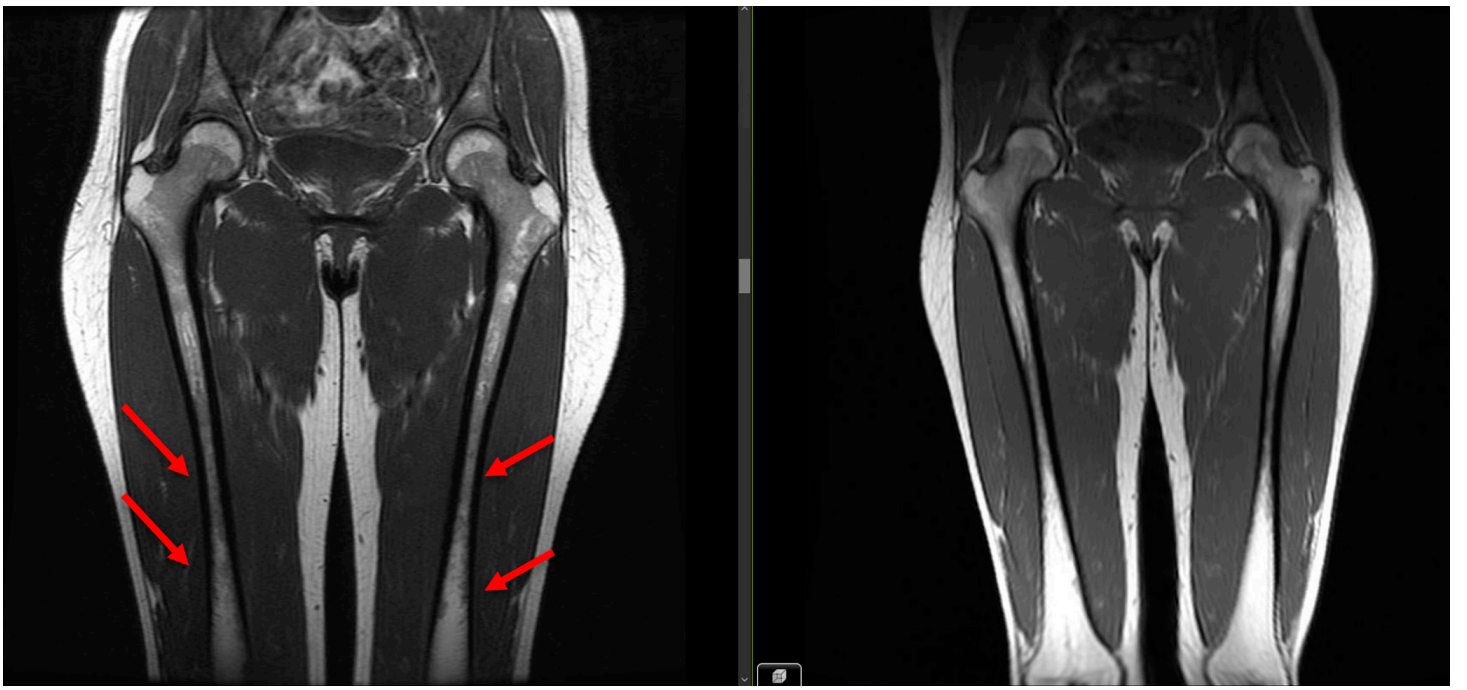


Imagen 1A y 1B:
Mujer de 21 años y 6 meses, raza blanca. Se realiza RM de abomen, columna lumbar, pelvis y femures para control de Enf. De Gaucher. La imagen izda (Figura 1A) corresponde al control realizado en 2024 y la de la derecha (Figura 1B) corresponde a control realizado en año 2021. En el estudio 2024 se observa aumento de la infiltración medular respecto al control previo, evidente en el plano coronal de femures potenciado en T1. Las flechas rojas señalan el incremento de infiltración respecto a estudio previo.

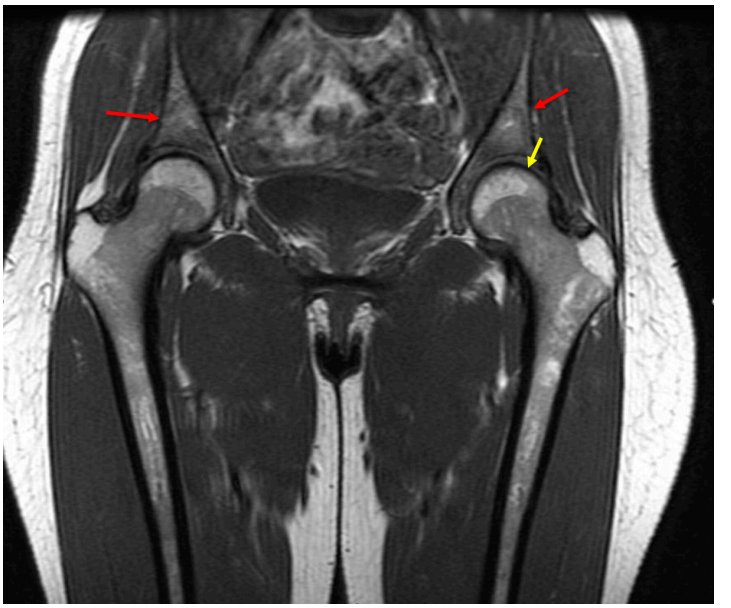


Imagen 2: Misma paciente que en figura 1. En la secuencia T1 se observa infiltración (flechas rojas) de los huesos pélvicos, acetábulo y pubis e infiltración intertrocantérea con epífisis preservadas. Existe una ligera infiltración subcortical en cabeza femoral izda (flecha amarilla).

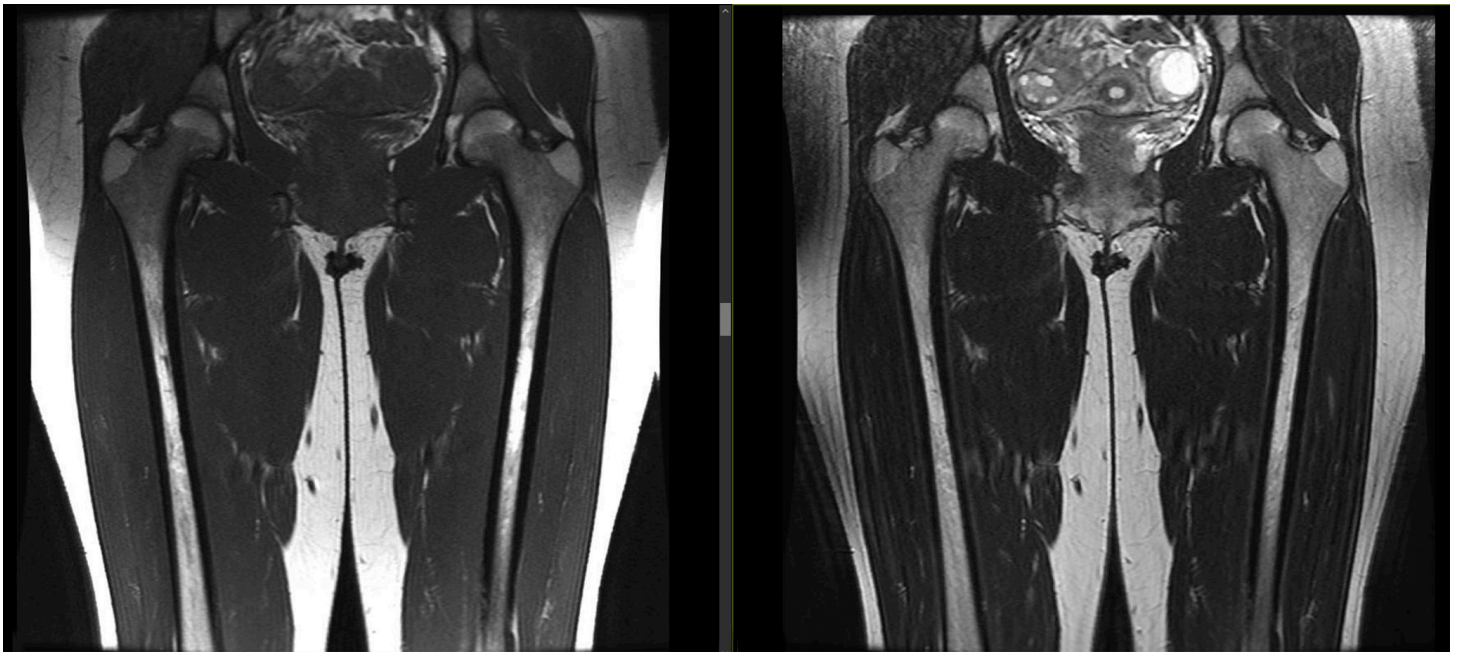


Imagen 3 A y 3B: Mujer de 26 años, raza blanca, diagnosticada de enfermedad de Gaucher. Resonancia de pelvis y femures en plano coronal. Imagen 3A (izda) potenciada en T1 y 3B (dcha) potenciada en T2. El patrón de señal en médula ósea correspondería a no homogéneo difuso en columna vertebral pelvis y fémures. (NHD). Se descartan focos de edema medular.
Dada la distribución simétrica en pelvis, correspondiente a la distribución de médula hematopoyética en fases de conversión medular, se plantea el diagnóstico de fenómenos de reconversión medular en relación con práctica deportiva intensa, a valorar con el resto de parámetros analíticos y/o eventual ingesta de factores estimulantes de eritropoyesis.

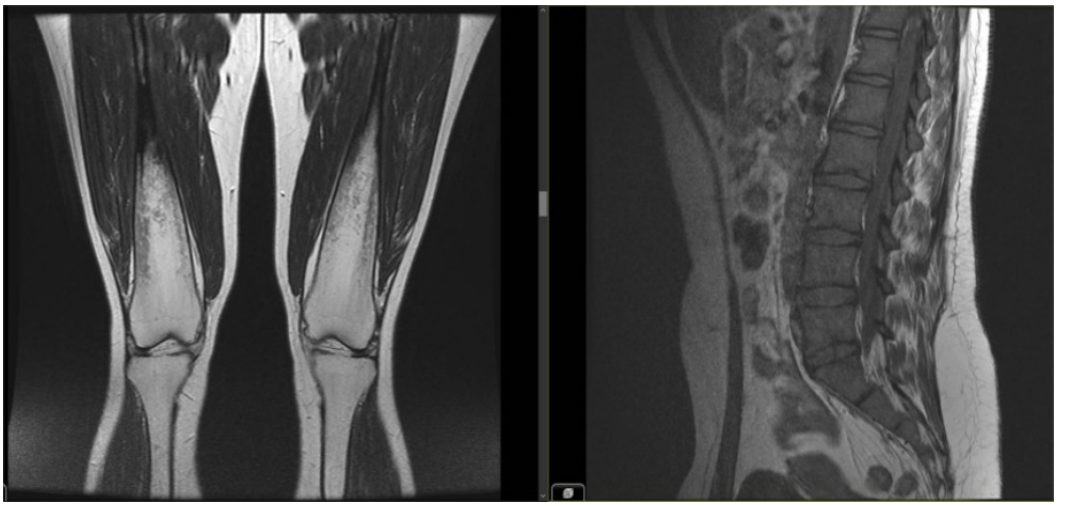


Imagen 4: Mujer de raza blanca de 21 años y 8 meses que se realiza control de RM para seguimiento de Enf. Gaucher.
Imagen 4A (izda) Patrón no homogéneo reticular en fémures con deformidad en matraz de Erlenmeyer. Hay aclaramiento en tibias y fémures respecto a 2019.
Imagen 4B (dcha) A nivel de médula ósea se aprecia infiltración con patrón no homogéneo difuso en columna vertebral y pelvis Score de 7.

En este contexto, la resonancia magnética se consolida como un biomarcador de imagen, capaz de reflejar de forma objetiva la carga de afectación medular y su evolución en el tiempo. La utilización de informes estructurados de resonancia magnética de médula ósea, basados en criterios comunes de categorización, facilita una interpretación homogénea de los hallazgos y optimiza el seguimiento clínico y la evaluación de la respuesta terapéutica.

CONFLICTOS DE INTERES: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Referencias

1. Ahlawat S, Ghasemi A, Fayad LM. MRI of the bone with marrow-specific sequences: how I do it. Radiology. 2025;316(3):e242371. doi:10.1148/radiol.242371.

2. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging. Radiology. 2003;229(2):554-561. doi:10.1148/radiol.2292020296.

3. Vilanova C, Martín-Noguerol T, García-Figueiras R, Baleato-González S, Vilanova JC. Bone marrow magnetic resonance imaging (MRI): morphological and functional features from reconversion to infiltration. Quant Imaging Med Surg. 2024 Nov 1;14(11):7969-7982. doi: 10.21037/qims-23-1678. Epub 2024 Apr 8. PMID: 39544475; PMCID: PMC11558494.

4. Reichert R, et al. Mucopolysaccharidosis: what you really need to know. RadioGraphics. 2016;36(6):1911-1930.

5. Stevenson DA, et al. Skeletal abnormalities in lysosomal storage diseases. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011;157C(1):56-68.

6. Wasserstein MP, et al. Skeletal manifestations of acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease types A and B). Orphanet J Rare Dis. 2018;13:147.

7. Roca M, Moya J, Bachs O, et al. S-MRI score: a simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. Eur J Radiol. 2007;62(2):223-230.

8. Roca-Espiau M, Valero-Tena E, Ereño-Ealo MJ, Giraldo P. Structured bone marrow report as an assessment tool in patients with hematopoietic disorders. Quant Imaging Med Surg. 2022 Jul;12(7):3717-3724. doi: 10.21037/qims-21-1191. PMID: 35782234; PMCID: PMC9246758.

REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS. DESCUBRIMIENTO DE NUEVAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE FÁRMACOS YA APROBADOS

Sonia Roca Esteve

Investigador predoctoral FEETEG
Zaragoza. España

soniare1999@gmail.com

Resumen

El reposicionamiento de fármacos consiste en identificar nuevas indicaciones terapéuticas para medicamentos previamente aprobados. Se trata de una estrategia más rápida, económica y menos arriesgada que desarrollar un fármaco desde cero. Un grupo de investigadores iraníes desarrolló un sistema computacional llamado ConvAHKG, que utiliza inteligencia artificial para analizar grandes cantidades de información sobre medicamentos, proteínas y enfermedades. El objetivo del modelo es predecir posibles nuevas aplicaciones terapéuticas. Al aplicar este modelo al cáncer de pulmón de células no pequeñas, el sistema identificó varios medicamentos con potencial terapéutico, incluyendo el trastuzumab, afilibercept y sebelipasa alfa. Esta última, actualmente indicada para el déficit de lipasa ácida lisosomal, podría modular el microambiente tumoral al restaurar la actividad de la enzima lipasa ácida lisosomal, favoreciendo una respuesta inmunitaria antitumoral más eficaz.

Abstract

Drug repositioning involves identifying new therapeutic indications for previously approved medications. It is a faster, more cost-effective, and less risky strategy than developing a drug from scratch. A group of Iranian researchers developed a computational system called ConvAHKG, which uses artificial intelligence to analyze large amounts of information about drugs, proteins, and diseases.

The aim of the model is to predict potential new therapeutic applications. When applying this model to non-small cell lung cancer, the system identified several drugs with therapeutic potential, including trastuzumab, afilibercept, and sebelipase alfa.

The latter, currently indicated for lysosomal acid lipase deficiency, could modulate the tumor microenvironment by restoring lysosomal acid lipase activity, thereby promoting a more effective antitumor immune response.

Introducción

El reposicionamiento de fármacos se ha consolidado como una estrategia eficiente para ampliar las indicaciones terapéuticas de medicamentos ya aprobados, reduciendo significativamente los costes, el tiempo y el riesgo asociados al desarrollo farmacológico tradicional. En los últimos años, la inteligencia artificial se ha convertido en una herramienta clave para encontrar nuevos usos a medicamentos ya existentes. Estos métodos permiten combinar grandes cantidades de información biomédica, como datos sobre fármacos, proteínas y enfermedades, y, analizar cómo se relacionan entre sí.

El grupo iraní de Khodadadi AghGhaleh M et al[1] ha desarrollado un modelo denominado ConvAHKG que organiza la información como si fuera un mapa de conexiones, donde cada elemento (un fármaco, una proteína o una enfermedad) está vinculado con otros según su relación biológica. A partir de este "mapa", el sistema evalúa si un medicamento podría ser útil para tratar una enfermedad concreta.

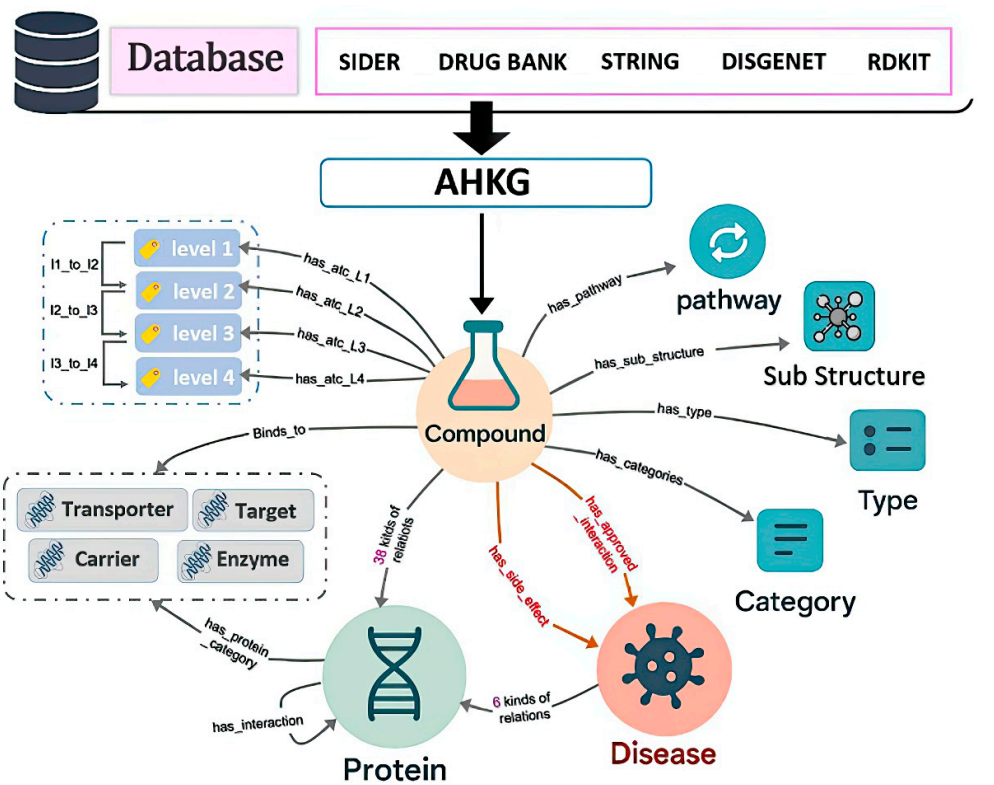


Figura 1: Imagen extraída del artículo Khodadadi AghGhaleh M et al. ConvAHKG: Action-based hybrid knowledge graph with a dual-channel convolutional approach for drug repurposing. Sci Rep. 2026 Feb 6.

Para ello, la información se transforma en datos numéricos que un sistema de inteligencia artificial puede analizar y comparar, identificando patrones que no son evidentes a simple vista. Además, el modelo está diseñado para manejar correctamente los datos desequilibrados, en el caso de haber más ejemplos negativos que positivos, lo que mejora la fiabilidad de las predicciones.

Este enfoque permite analizar información biológica compleja de forma más precisa y eficiente, facilitando la identificación de nuevas oportunidades terapéuticas.

Métodos

Los investigadores organizaron toda la información disponible sobre medicamentos, enfermedades, proteínas y sus características químicas en una especie de "mapa de relaciones". En este mapa, cada elemento está conectado con otros según cómo interactúan en el organismo. De esta forma, es posible visualizar y analizar cómo se influyen entre sí. Después, esa información se transformó en datos numéricos que un sistema de inteligencia artificial puede interpretar. Con estos datos, el programa analiza patrones y calcula la probabilidad de que un medicamento pueda ser útil para tratar una enfermedad concreta. Como en la base de datos había muchos más casos en los que un fármaco no funciona que casos en los que sí funciona, los investigadores ajustaron el sistema para que no ignorara los ejemplos positivos. Esto permitió mejorar la precisión de las predicciones.

AHKG es un sistema que usa un modelo de conexiones para encontrar nuevos usos para los medicamentos. Este modelo combina información de varias fuentes médicas para entender cómo se relacionan los diferentes medicamentos, proteínas y enfermedades.

Resultados

El sistema desarrollado por los investigadores organizó una enorme cantidad de información: más de 11.000 elementos distintos (fármacos, proteínas y enfermedades) y miles de relaciones entre ellos. Esto permitió analizar de forma conjunta cómo se conectan los distintos componentes biológicos. Al comparar su modelo con otros métodos utilizados habitualmente en este tipo de estudios, los resultados fueron mejores en precisión y capacidad de acierto. De modo que, el sistema fue más eficaz a la hora de distinguir cuándo un medicamento podría funcionar para una enfermedad y cuándo no.

El análisis también mostró que las relaciones entre los medicamentos y las proteínas del organismo son fundamentales para obtener buenas predicciones. Además, al representar visualmente los datos, se observaron agrupaciones coherentes desde el punto de vista biológico, lo que respalda la validez del enfoque.

Como ejemplo práctico, al aplicar el modelo al cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que es el cáncer de pulmón más frecuente, el sistema identificó varios medicamentos con posible utilidad terapéutica, como trastuzumab, afilibercept y sebelipasa alfa y sugirió cómo podrían actuar en el organismo.

Sebelipasa alfa como candidato terapéutico

Entre los fármacos destacados se encuentra sebelipasa alfa, utilizada actualmente para el tratamiento del déficit de lipasa ácida lisosomal (LALD).

El modelo predijo su posible utilidad en NSCLC. La sebelipasa alfa restaura la actividad de la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL), lo que puede modificar el comportamiento de determinadas células inmunitarias asociadas al microambiente tumoral. Esta modulación podría favorecer una respuesta inmunitaria antitumoral más eficaz.

Estos resultados sugieren que sebelipasa alfa podría potenciar estrategias de inmunoterapia en NSCLC, constituyendo un ejemplo paradigmático de reposicionamiento farmacológico con base computacional.

Conclusiones

El modelo ConvAHKG supone un avance importante en la búsqueda de nuevos usos para medicamentos ya existentes. Al combinar grandes cantidades de información biológica y analizarlas con inteligencia artificial, el sistema es capaz de detectar posibles relaciones entre fármacos y enfermedades de forma más precisa que métodos anteriores.

Entre sus principales logros destacan su alta capacidad para predecir qué medicamentos podrían funcionar en determinadas enfermedades, la mejora respecto a enfoques previos y la identificación de fármacos candidatos con fundamento biológico.

Entre los fármacos identificados destaca la sebelipasa alfa, utilizada actualmente para tratar el LALD, una enfermedad rara en la que el organismo no sintetiza correctamente la enzima LAL. Esta enzima es esencial para descomponer ésteres de colesterol y triglicéridos grasas dentro de las células; cuando no funciona bien, se acumulan lípidos que pueden dañar distintos órganos. La sebelipasa alfa es una enzima recombinante que actúa restaurando su función.

El modelo predijo que este medicamento podría tener también utilidad en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Al recuperar la actividad de la enzima, podría modificar el comportamiento de determinadas células del sistema inmunitario presentes en el entorno del tumor, favoreciendo una respuesta más eficaz contra las células cancerosas. Esto sugiere que la sebelipasa alfa podría complementar estrategias de inmunoterapia.

Por lo que, el sistema destaca por su alta capacidad predictiva, por mejorar enfoques previos y por identificar candidatos con una base biológica plausible. No obstante, los resultados obtenidos por ordenador deben confirmarse mediante estudios experimentales antes de aplicarse en pacientes. Aun así, este enfoque abre nuevas oportunidades para acelerar el descubrimiento de aplicaciones terapéuticas con impacto potencial en la práctica clínica.



Khodadadi AghGhaleh M, Abedian R, Zarghami R, Fotuhi Siahpirani A, Gharaghani S. ConvAHKG: Action-based hybrid knowledge graph with a dual-channel convolutional approach for drug repurposing. Sci Rep. 2026 Feb 6.

ALTERACIÓN DE MEMBRANA E INFLAMACIÓN EN LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL: UN PARALELISMO MECANÍSTICO CON LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Valle Recasens Flores

Servicio Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza. España

vrecasens@salud.aragon.es

Resumen

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) presentan mecanismos moleculares primarios diferentes, pero pueden converger en alteraciones de la homeostasis de membrana, activación del complemento, inflamación vascular y tromboinflamación. En la HPN, una mutación somática de *PIGA* altera la biosíntesis del anclaje GPI y provoca la pérdida de proteínas reguladoras del complemento, especialmente CD55 y CD59, favoreciendo hemólisis intravascular y trombosis. La alteración de los microdominios de membrana, junto con la liberación de hemoglobina y hemo, la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el estrés oxidativo y la generación de vesículas extracelulares, contribuye además al fenotipo tromboinflamatorio. En las EDL, la acumulación de esfingolípidos o colesterol puede modificar la organización de las membranas, la señalización celular, la inmunidad innata y la función endotelial. En algunas entidades, particularmente Gaucher y Fabry, se ha demostrado además activación del complemento, mientras que en otras la evidencia es todavía preclínica o indirecta. Esta revisión propone un modelo de convergencia, no de equivalencia, en el que defectos primarios distintos pueden desembocar en vías compartidas de disfunción de membrana, inflamación y trombosis. Este enfoque puede contribuir a identificar nuevos biomarcadores y preguntas de investigación traslacional en enfermedades raras con mecanismos patogénicos inicialmente diferentes.

Palabras clave: hemoglobinuria paroxística nocturna; enfermedades de depósito lisosomal; complemento; membrana celular; balsas lipídicas; inmunometabolismo; tromboinflamación; vesículas extracelulares.

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and lysosomal storage diseases (LSDs) arise from distinct primary molecular defects but may converge on alterations in membrane homeostasis, complement activation, vascular inflammation, and thromboinflammation. In PNH, a somatic *PIGA* mutation disrupts GPI-anchor biosynthesis, leading to loss of complement-regulatory proteins, particularly CD55 and CD59, and thereby promoting intravascular hemolysis and thrombosis. Alterations in membrane microdomains, together with free hemoglobin and heme release, reduced nitric oxide bioavailability, oxidative stress, and extracellular vesicle generation, further contribute to the thrombo-inflammatory phenotype. In LSDs, sphingolipid or cholesterol accumulation may modify membrane organization, cellular signaling, innate immune responses, and endothelial function. In selected disorders, particularly Gaucher and Fabry disease, complement activation has also been demonstrated, whereas in others the available evidence remains preclinical or indirect. This review proposes a model of convergence rather than equivalence, whereby distinct primary defects may ultimately engage shared pathways of membrane dysfunction, inflammation, and thrombosis. This framework may help identify novel biomarkers and translational research questions across rare diseases with initially different pathogenic mechanisms.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; lysosomal storage diseases; complement; cell membrane; lipid rafts; immunometabolism; thromboinflammation; extracellular vesicles.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son trastornos poco frecuentes con bases moleculares primarias diferentes, pero pueden converger en alteraciones de la homeostasis de membrana, la activación del complemento y la inflamación vascular. Las EDL constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades debidas a defectos en enzimas lisosomales, activadores enzimáticos o proteínas implicadas en el transporte y tráfico intracelular. La acumulación progresiva de sustratos puede alterar la homeostasis endolisosomal y, en determinadas entidades, modificar la composición y organización de membranas, la señalización celular, la inmunidad innata y la función endotelial. En este contexto, la HPN ofrece un modelo especialmente bien definido para explorar cómo una alteración de la interfaz membrana-proteína puede traducirse en activación del complemento y tromboinflamación. A continuación se revisan los principales puntos de convergencia entre ambos grupos de enfermedades.

1. HPN como modelo de enfermedad de membrana y complemento

La HPN es un trastorno clonal adquirido de la célula madre hematopoyética cuya fisiopatología ilustra cómo una alteración primaria de la interfaz membrana-proteína puede transformarse en una enfermedad sistémica mediada por el complemento. La lesión iniciadora es, en la gran mayoría de los pacientes, una mutación somática inactivante del gen *PIGA*, necesario para la biosíntesis del anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI).[1–3]

La inactivación de *PIGA* impide la expresión normal en la superficie celular de múltiples proteínas unidas a GPI. La expansión del clon mutado genera eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas con deficiencia variable de proteínas GPI-ancladas. Entre ellas destacan los reguladores del complemento CD55 y CD59, cuya ausencia explica gran parte del fenotipo hemolítico y contribuye de forma decisiva al riesgo trombótico de la enfermedad.[2,3]

2. Del defecto genético a la alteración de la arquitectura de membrana

El anclaje GPI no es únicamente un mecanismo de sujeción de proteínas a la superficie celular. Las proteínas GPI-ancladas se distribuyen preferentemente en microdominios de membrana enriquecidos en colesterol y esfingolípidos, denominados balsas lipídicas (lipid rafts), que organizan procesos de señalización, adhesión y tráfico de receptores (Figura 1).

Esta dimensión de la biología de membrana resulta especialmente relevante para el paralelismo con las EDL. En modelos celulares deficientes en *PIGA* se han descrito cambios en la composición de las balsas lipídicas y alteraciones de la transducción de señales de muerte celular.[4] Además, células CD34+ GPI-negativas de pacientes con HPN muestran una incorporación defectuosa de CXCR4 y VLA-4 en estos microdominios, junto con respuestas alteradas a SDF-1 y menor adhesión a fibronectina.[5]

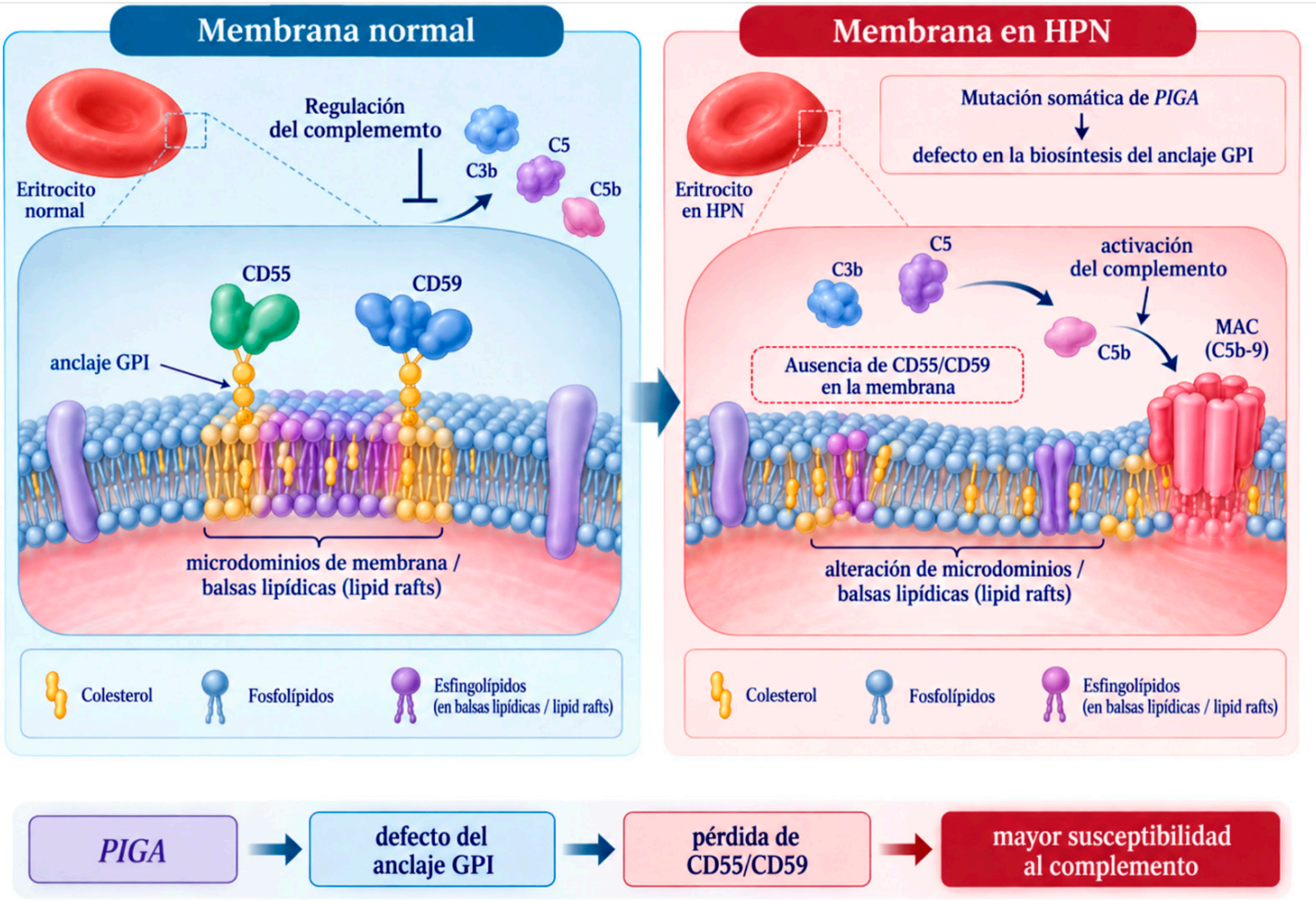


Figura 1. Alteración de la arquitectura de membrana y susceptibilidad al complemento en la HPN.
Figura elaborada con asistencia de inteligencia artificial generativa y revisada por los autores.

Estos hallazgos no implican que la HPN sea una enfermedad primaria del metabolismo lipídico ni que la composición global de la membrana se altere del mismo modo que en las EDL. La comparación debe formularse de forma más precisa: en la HPN, una anomalía en la biosíntesis de un anclaje glicolipídico modifica el repertorio proteico de la membrana y puede alterar la organización funcional de sus microdominios; en determinadas EDL, la acumulación de esfingolípidos o colesterol modifica la composición y la señalización de las membranas por una vía bioquímica diferente. El punto común es la pérdida de homeostasis de la membrana como plataforma de señalización e interacción con la inmunidad innata, no la identidad del defecto metabólico primario.

En la enfermedad de Gaucher, el déficit de β-glucosidasa ácida (glucocerebrosidasa) provoca acumulación de glucosilceramida y otros esfingolípidos. Los eritrocitos de estos pacientes presentan sobrecarga de esfingolípidos y menor deformabilidad, asociadas a una eritrofagocitosis aumentada; su fagocitosis induce en los macrófagos mayor expresión de moléculas presentadoras de antígeno y secreción de IL-1β.[6] A su vez, el almacenamiento lisosomal y la autofagia alterada en macrófagos de Gaucher favorecen la activación del inflamasoma y la maduración de IL-1β dependiente de caspasa-1.[7]

En el déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD), la esfingomielina se acumula no solo en macrófagos, sino también en células endoteliales, células musculares lisas vasculares y pericitos, lo que proporciona una base anatómica para explorar la relación entre depósito lipídico y disfunción vascular.[8]

En la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), el defecto primario afecta al tráfico intracelular de colesterol por variantes en *NPC1* o *NPC2*, con acumulación secundaria de colesterol no esterificado y esfingolípidos en el compartimento endolisosomal. En modelos celulares deficientes en NPC1, esta acumulación se asocia a una redistribución anómala del colesterol y de dominios resistentes a detergentes, apoyando una alteración de la organización de microdominios lipídicos por una vía distinta a la de la HPN.[9]

3. Pérdida de CD55/CD59 y activación desregulada del complemento

La consecuencia mejor establecida de la deficiencia de proteínas GPI-ancladas en la HPN es la pérdida de CD55 (decay-accelerating factor) y CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis). CD55 acelera la disociación de las convertasas de C3 y C5, mientras que CD59 impide la incorporación de C9 y la formación efectiva del complejo de ataque a membrana (MAC). En el eritrocito normal, ambos reguladores limitan la activación basal y la amplificación de la vía alternativa sobre una superficie propia. En el eritrocito HPN, su ausencia deja sin control la amplificación proximal, especialmente por la pérdida de CD55, y la vía terminal, por la pérdida de CD59, favoreciendo depósito de C3, formación de MAC y hemólisis intravascular.[2,10]

Este mecanismo convierte a la HPN en un modelo natural de vulnerabilidad de membrana al complemento. La activación del complemento no es un epifenómeno inflamatorio, sino un componente causal de la enfermedad. La inhibición farmacológica del complemento reduce de forma marcada la hemólisis y el riesgo trombótico, proporcionando una validación terapéutica de la relación entre desregulación del complemento y manifestaciones sistémicas.[11,12] Este hecho resulta útil para una revisión comparativa: cuando en otras enfermedades raras se documentan activación del complemento, inflamación y daño de membrana, la HPN proporciona un marco en el que la secuencia causal está particularmente bien demostrada.

En la enfermedad de Gaucher, la acumulación de glucosilceramida puede inducir autoanticuerpos IgG y activar el complemento, generando un circuito C5a-C5aR1 que favorece el reclutamiento de células inmunes, la inflamación tisular y una mayor acumulación de sustrato mediante regulación al alza de la glucosilceramida sintasa.[13]

En varones con enfermedad de Fabry clásica se ha demostrado activación del sistema del complemento, con elevación de C3a y C5a incluso durante tratamiento enzimático sustitutivo, en asociación con inflamación celular persistente.[14]

En NPC existe evidencia directa, aunque preclínica, de participación del complemento: el componente C3 contribuye a fases iniciales del daño hepático en un modelo murino, lo que sugiere un papel proinflamatorio del complemento también en esta entidad.[15]

4. Hemólisis como amplificador metabólico y redox

La hemólisis intravascular en la HPN amplifica el daño mediante la liberación de hemoglobina libre, hemo y arginasa eritrocitaria, reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y favoreciendo estrés oxidativo, activación endotelial y un estado protrombótico.[16,17] Aunque el término inmunometabolismo no se aplica de forma uniforme a la HPN, este eje hemólisis-NO-redox integra alteraciones metabólicas, inmunes y vasculares y permite establecer convergencias funcionales con determinadas EDL sin equiparar sus mecanismos bioquímicos.

5. Del complemento y la hemólisis a la tromboinflamación

La trombosis es una de las complicaciones más características de la HPN clásica y resulta de mecanismos que se potencian entre sí. La activación del complemento y la hemólisis favorecen activación plaquetaria, disfunción endotelial y activación leucocitaria; la depleción de NO elimina una señal fisiológica antitrombótica, y la alteración de la fibrinólisis añade un componente adicional al estado protrombótico.[17] Estudios experimentales han refinado este modelo: en sistemas de sangre completa, la activación plaquetaria inducida por complemento depende de que la cascada alcance la citólisis mediada por MAC y libere señales intracelulares proagregantes, como ADP, más que de un efecto directo de C3a o C5a sobre la plaqueta.[18]

En Gaucher, la activación del inflamasoma se integra en un estado inflamatorio con repercusión hemostática. Citocinas como IL-1β, TNF-α e IL-6 pueden favorecer la activación de la coagulación, y se han descrito interacciones directas de la glucosilceramida y la glucosilesfingosina con mecanismos de coagulación y anticoagulación.[19]

En Fabry, la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) induce estrés oxidativo y aumenta la expresión endotelial de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, proporcionando un mecanismo plausible de disfunción endotelial y fenotipo vascular proinflamatorio.[20]

En un modelo murino de ASMD se han descrito alteraciones cardiovasculares y disfunción vascular miocárdica asociadas a disfunción lisosomal, alteraciones de los pericitos e inflamación cardíaca, reforzando la posible conexión entre depósito lisosomal y lesión vascular.[21]

El déficit de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) sigue una vía patogénica distinta, más próxima a la aterogénesis clásica que al eje esfingolípidos-complemento. La deficiencia de LAL impide la hidrólisis lisosomal de ésteres de colesterol y triglicéridos, favorece su acumulación y se asocia a un perfil aterogénico; la relación con la activación del complemento está, sin embargo, mucho menos establecida.[22] De forma adicional, estudios de asociación genómica han identificado *LIPA* como locus de susceptibilidad para enfermedad coronaria, apoyando la conexión entre la homeostasis lisosomal del colesterol y la aterogénesis.[23]

Las vesículas extracelulares ofrecen otro nexo entre membrana y coagulación. Eritrocitos, plaquetas, endotelio y monocitos pueden liberar vesículas con propiedades procoagulantes en contextos de activación o lesión celular. En la HPN se ha propuesto su contribución al fenotipo trombótico y se han descrito perfiles diferenciales de miRNA y proteínas en exosomas plasmáticos, incluidas proteínas relacionadas con coagulación y complemento.[24,25]

En las EDL, la evidencia sobre vesiculación procoagulante es más heterogénea y no permite asumir un mecanismo común. No obstante, la alteración de la composición de membrana y el estado inflamatorio podrían favorecer, en entidades seleccionadas, la generación de superficies procoagulantes; esta hipótesis requiere validación específica para cada enfermedad.

Otra posible conexión entre inflamación crónica y trombosis es la NETosis, es decir, la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), estructuras de cromatina y proteínas granulares con capacidad procoagulante. Datos preliminares de nuestro grupo han explorado su participación en complicaciones vasculares de las EDL, por lo que debe considerarse por el momento una línea de investigación emergente y no un mecanismo establecido de forma general.[26]

6. El componente inmunológico de la expansión clonal

La mutación de *PIGA* por sí sola no explica la expansión masiva del clon. Pequeñas poblaciones con mutaciones de *PIGA* pueden detectarse sin progresión clínica, y la estrecha relación entre HPN y aplasia medular adquirida apoya un modelo de selección bajo presión inmune. En este contexto, las células madre GPI-negativas pueden presentar una ventaja relativa frente al ataque inmunitario que elimina o suprime la hematopoyesis normal. La HPN resulta así de la combinación de una mutación somática y un entorno selectivo inmunológico.[3,27]

Conclusiones

La comparación entre HPN y EDL debe entenderse como un modelo de convergencia, no de equivalencia. En la HPN, el acontecimiento primario es una mutación somática de *PIGA* que impide la síntesis normal del anclaje GPI y elimina proteínas reguladoras de la superficie celular. En Gaucher, Fabry, ASMD, NPC o LAL-D, el defecto primario es enzimático o de tráfico y conduce a la acumulación de lípidos específicos. Pese a estas diferencias, ambos tipos de alteración pueden converger en una propiedad funcional común: una membrana que no mantiene de forma normal su organización, señalización o interacción con mecanismos de inmunidad innata.

El complemento constituye el punto de convergencia con mayor respaldo, aunque con un grado de evidencia desigual. En la HPN, la ausencia de CD55/CD59 hace que su activación sea central y causal.[2,10] En Gaucher existe un circuito C5a-C5aR1 que vincula acumulación de glucosilceramida e inflamación,[13] en Fabry se han documentado elevaciones de C3a y C5a con inflamación celular,[14] y en NPC la evidencia procede por el momento de modelos preclínicos.[15]

A partir de estas observaciones puede proponerse un marco conceptual en el que una alteración primaria de la biología de membrana favorece pérdida de regulación o mayor susceptibilidad al complemento, seguida de daño celular y señales inflamatorias. Estos procesos pueden promover estrés metabólico y oxidativo, activación endotelial, plaquetaria y leucocitaria y, en determinados contextos, liberación de vesículas o superficies procoagulantes, culminando en tromboinflamación. La fortaleza de cada eslabón varía entre enfermedades; por tanto, este modelo debe interpretarse como una secuencia integradora y no como una vía universal demostrada en todas las EDL (Figura 2).

Tabla 1. Evidencia conjunta y posibles puntos de convergencia entre HPN y EDL.

Eje	Evidencia en HPN	Consecuencia	Posible convergencia con EDL
Anclaje GPI / microdominios	Mutación de *PIGA*; pérdida de GPI-AP; alteración experimental de balsas lipídicas.[1,4,5]	Cambios de superficie y señalización	Acumulación de esfingolípidos/colesterol y alteración de la organización de membrana.[6,8,9]
Complemento	Mecanismo causal por pérdida de CD55/CD59.[2,10]	Hemólisis, inflamación y trombosis	Activación demostrada en Gaucher y Fabry; evidencia preclínica en NPC.[13–15]
NO / redox	Hemólisis → Hb/hemo, arginasa, ↓NO y ROS.[16,17]	Disfunción endotelial y activación hemostática	Estrés oxidativo y disfunción endotelial descritos en EDL seleccionadas.[19–21]
Vesículas extracelulares	Implicadas en trombosis; firmas exosomales diferenciales.[24,25]	Superficies procoagulantes y señalización	Hipótesis plausible, con evidencia heterogénea según la EDL.
Presión inmune	Selección del clon con mutación de *PIGA* en el contexto de fallo medular inmune.[3,27]	Expansión clonal	No existe un equivalente general en las EDL.
Tromboinflamación	Integración de complemento, hemólisis, plaquetas, endotelio y leucocitos.[11,17,18]	Trombosis venosa y arterial	Fenotipos vasculares e inflamatorios descritos en EDL seleccionadas.[19–23,26]

Implicaciones y preguntas de investigación

Aunque la HPN y las EDL presentan defectos primarios diferentes, pueden converger en mecanismos relacionados con la biología de membrana, la activación del complemento y la tromboinflamación. En la HPN, la pérdida de proteínas reguladoras del complemento por defecto del anclaje GPI constituye un modelo bien definido; en las EDL, las alteraciones crónicas del metabolismo lipídico pueden modificar la organización de la membrana, la respuesta inmune y la función endotelial.

Este paralelismo plantea preguntas comprobables sobre la existencia de firmas comunes de activación del complemento, el impacto de las balsas lipídicas sobre la regulación del complemento, el papel de las vesículas extracelulares y la NETosis, y su contribución a la inflamación vascular y la trombosis. La HPN ofrece una referencia mecanística y terapéutica bien establecida; las EDL aportan el contrapunto metabólico. Explorar dónde convergen ambas rutas puede identificar biomarcadores y dianas traslacionales, siempre que se mantenga una estratificación específica por enfermedad y por nivel de evidencia.

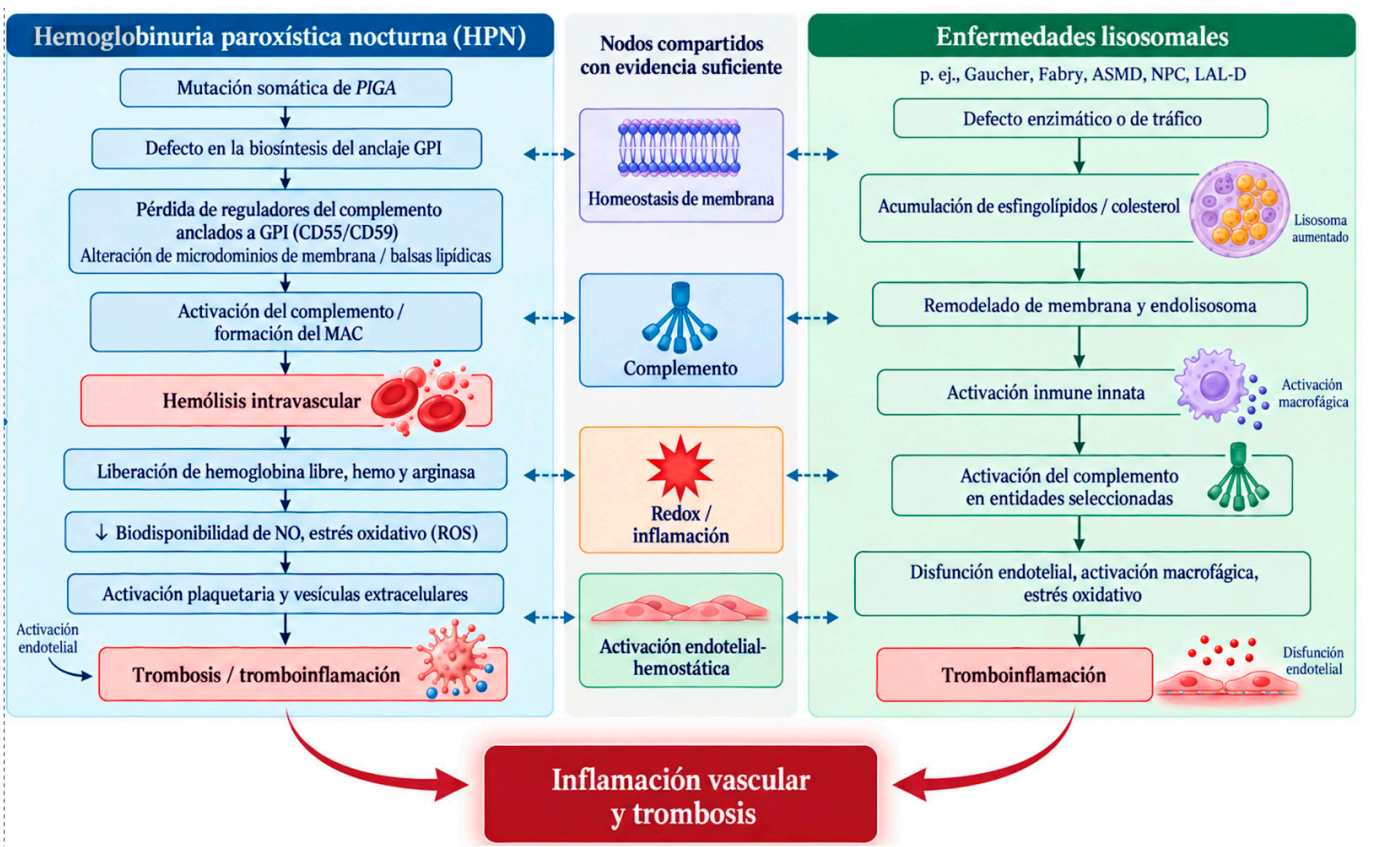


Figura 2. Convergencia fisiopatológica entre la HPN y las EDL en la disfunción de membrana, activación del complemento y tromboinflamación. Figura elaborada con asistencia de inteligencia artificial generativa y revisada por los autores.

Referencias

1. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell. 1993;73(4):703-711. doi:10.1016/0092-8674(93)90250-T

2. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. doi:10.1038/nrdp.2017.28

3. Luzzatto L, Nakao S. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2025;145(26):3077-3088. doi:10.1182/blood.2024025975

4. Szpurka H, Schade AE, Jankowska AM, Maciejewski JP. Altered lipid raft composition and defective cell death signal transduction in glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient PIG-A mutant cells. Br J Haematol. 2008;142(3):413-422. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07203.x

5. Ratajczak MZ, Borkowska S, Mierzejewska K, et al. Further evidence that paroxysmal nocturnal haemoglobinuria is a disorder of defective cell membrane lipid rafts. J Cell Mol Med. 2015;19(9):2193-2201. doi:10.1111/jcmm.12605

6. Dupuis L, Chauvet M, Bourdelier E, et al. Phagocytosis of erythrocytes from Gaucher patients induces phenotypic modifications in macrophages, driving them toward Gaucher cells. Int J Mol Sci. 2022;23(14):7640. doi:10.3390/ijms23147640

7. Aflaki E, Moaven N, Borger DK, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. Aging Cell. 2016;15(1):77-88. doi:10.1111/acel.12409

8. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). Am J Surg Pathol. 2012;36(8):1234-1246. doi:10.1097/PAS.0b013e31825793ff

9. Lusa S, Blom TS, Eskelinen EL, et al. Depletion of rafts in late endocytic membranes is controlled by NPC1-dependent recycling of cholesterol to the plasma membrane. J Cell Sci. 2001;114(10):1893-1900. doi:10.1242/jcs.114.10.1893

10. Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from a pathogenic mechanism to a therapeutic target. Immunol Rev. 2023;313(1):262-278. doi:10.1111/imr.13137

11. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110(12):4123-4128. doi:10.1182/blood-2007-06-095646

12. Fattizzo B, Schmidt CQ. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the complement inhibitor era: mechanisms, risk stratification, and clinical management. Int J Hematol. Published online March 14, 2026. doi:10.1007/s12185-026-04190-6

13. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. Nature. 2017;543(7643):108-112. doi:10.1038/nature21368

14. Laffer B, Lenders M, Ehlers-Jeske E, et al. Complement activation and cellular inflammation in Fabry disease patients despite enzyme replacement therapy. Front Immunol. 2024;15:1307558. doi:10.3389/fimmu.2024.1307558

15. Klein AD, González de la Vega J, Zanlungo S. Complement component C3 participates in early stages of Niemann-Pick C mouse liver damage. Int J Mol Sci. 2020;21(6):2127. doi:10.3390/ijms21062127

16. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293(13):1653-1662. doi:10.1001/jama.293.13.1653

17. Peacock-Young B, Macrae FL, Newton DJ, Hill A, Ariëns RAS. The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source. Haematologica. 2018;103(1):9-17. doi:10.3324/haematol.2017.177618

18. Mannes M, Pechtl V, Hafner S, et al. Complement and platelets: prothrombotic cell activation requires membrane attack complex-induced release of danger signals. Blood Adv. 2023;7(20):6367-6380. doi:10.1182/bloodadvances.2023010817

19. Linari S, Castaman G. Hemostatic abnormalities in Gaucher disease: mechanisms and clinical implications. J Clin Med. 2022;11(23):6920. doi:10.3390/jcm11236920

20. Shen JS, Meng XL, Moore DF, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. Mol Genet Metab. 2008;95(3):163-168. doi:10.1016/j.ymgme.2008.06.016

21. Wang YT, Moura AK, Zuo R, et al. Cardiovascular dysfunction and altered lysosomal signaling in a murine model of acid sphingomyelinase deficiency. J Mol Med (Berl). 2025;103(5):599-617. doi:10.1007/s00109-025-02542-z

22. Besler KJ, Blanchard V, Francis GA. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare inherited dyslipidemia but potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver disease. Front Genet. 2022;13:1013266. doi:10.3389/fgene.2022.1013266

23. Wild PS, Zeller T, Schillert A, et al. A genome-wide association study identifies LIPA as a susceptibility gene for coronary artery disease. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(4):403-412. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.958728

24. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. The central role of extracellular vesicles in the mechanisms of thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a review. J Extracell Vesicles. 2014;3:23304. doi:10.3402/jev.v3.23304

25. Teruel-Montoya R, Luengo-Gil G, Vallejo F, et al. Differential miRNA expression profile and proteome in plasma exosomes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sci Rep. 2019;9(1):3611. doi:10.1038/s41598-019-40453-5

26. Serrano-Gonzalo I, Roca-Esteve S, Lahoz C, Arévalo-Vargas I, Giraldo P. P1662: Study of the development and involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vascular complications in lysosomal disorders. HemaSphere. 2023;7(Suppl):e91505f3. doi:10.1097/01.HS9.0000973520.91505.f3

27. Pagliuca S, Gurnari C, Hercus C, et al. Molecular landscape of immune pressure and escape in aplastic anemia. Leukemia. 2023;37(1):202-211. doi:10.1038/s41375-022-01723-w



LO MAS DESTACADO DEL 3rd IWGGD TRIESTE 2026

Pilar Giraldo. Comité Editorial de en-LISOS

FEETEG. Zaragoza. España

giraldocastellano@gmail.com

El **3rd Symposium of the IWGGD**, celebrado en Trieste, volvió a reunir a especialistas, investigadores, profesionales sanitarios y representantes de pacientes en torno a la enfermedad de Gaucher (EG). El programa se organizó en siete sesiones que recorrieron desde las desigualdades en el acceso al diagnóstico y al tratamiento hasta los avances en genética, neurodegeneración, afectación ósea y nuevas terapias. La primera sesión tuvo un marcado tono histórico: el **Dr. Bruno Bembi**, anfitrión del primer simposio del IWGGD (Trieste, 1994), repasó la evolución del conocimiento y del tratamiento de la EG en estas tres décadas, dando paso a una sesión centrada en los retos aún no resueltos.

Sesión 1. Enfermedad de Gaucher en contextos de desigualdad y una mirada centrada en el paciente

El **Dr. Chris Hendriksz (Reino Unido)** abrió la sesión con una lección magistral sobre las enfermedades raras en África, completada con testimonios de médicos de **Kenia y Tanzania** y con la perspectiva de la **International Gaucher Alliance (IGA)** sobre sus iniciativas de formación, apoyo y acceso al diagnóstico en la región. El mensaje de fondo: los avances logrados en Gaucher en las últimas décadas **no se han traducido en un acceso universal**, y en muchos países el primer reto sigue siendo simplemente reconocer y confirmar la enfermedad.

La **Dra. Eleonore Corazolla (Países Bajos)** presentó un estudio sobre la percepción de los pacientes con enfermedades lisosomales frente a la **terapia génica**, explorando qué atributos valoran y qué nivel de riesgo asumirían a cambio de un beneficio. La eficacia resultó ser el atributo prioritario, pero la disposición a asumir riesgos varía mucho según la situación individual: los pacientes bien controlados con su tratamiento actual se muestran más reacios a arriesgar. La conclusión: el valor de una nueva terapia no está en su sofisticación tecnológica, sino en la mejora real que aporta a quien la recibe.

Carolina Toneloto, profesional sanitaria y paciente brasileña, abordó la **administración domiciliaria de la terapia de reemplazo enzimático (TRE)**. Dado que la TRE suele administrarse cada dos semanas durante años o toda la vida, su carga es considerable: una encuesta en 28 países documentó desplazamientos de 1 a 3 horas (hasta 5-8 horas en algunos casos) más 2-6 horas de permanencia hospitalaria por infusión. La terapia domiciliaria con enfermería a domicilio o autoinfusión entrenada puede reducir esta carga y generar ahorros de costes de entre el 25 % y el 50 % frente a la infusión hospitalaria, aunque su disponibilidad sigue siendo muy desigual por falta de legislación específica, financiación y experiencia de los equipos. La evidencia disponible indica que es **segura y bien tolerada** en pacientes correctamente seleccionados.

Mensaje de la sesión: el progreso en Gaucher no se mide solo por nuevas tecnologías, sino por la capacidad de hacerlas accesibles y adaptarlas a las necesidades de cada paciente. La medicina personalizada implica elegir el tratamiento adecuado para la enfermedad, pero también para la persona.

Sesión 2. Laboratorio: Genética y Bioquímica — Más allá de *GBA1*

El modelo clásico variantes en *GBA1*, déficit de glucocerebrosidasa (GCase), acumulación de glucosilceramida y manifestaciones clínicas— sigue siendo válido, pero insuficiente para explicar la enorme variabilidad clínica entre pacientes.

La conferencia magistral del **Dr. Andrés Klein** se centró en los **modificadores genéticos**: variantes que no causan la enfermedad, pero modulan su gravedad. Mediante cepas murinas genéticamente distintas se identificaron regiones moduladoras ligadas a excitotoxicidad, función lisosomal y neurodesarrollo. En cohortes de Parkinson se detectaron señales relacionadas con **USP38**, cuya manipulación experimental podría aumentar la actividad de GCase en torno a un 25 % (resultado aún preliminar). Se destacó también la relación entre lisosoma y mitocondria —incluyendo la interacción de GCase con el complejo I mitocondrial—, relevante para entender el estrés oxidativo y la neurodegeneración tanto en Gaucher neuronopático como en Parkinson asociado a *GBA1*. Mensaje central: la variabilidad clínica no es "ruido" alrededor del genotipo, sino una fuente potencial de nuevos mecanismos y dianas terapéuticas. (Parte de esta conferencia ya se publicó en el nº9 de *en-LISOS*).

En las comunicaciones orales, **Natascha Bergamin (Italia)** mostró el uso de **secuenciación Nanopore con adaptive sampling** para resolver el complejo locus *GBA1-GBAP1*, secuenciando ADN nativo sin PCR previa. En 25 muestras, el genotipo coincidió

con el método de referencia, y las lecturas largas permitieron determinar qué variantes van juntas en el mismo alelo y estudiar patrones de **metilación** simultáneamente. Cómo conclusión, en un locus tan complejo, no basta con saber qué variantes existen, hay que conocer cómo están organizadas.

La **Dra. Tova Hershkovitz (Israel)** presentó una observación surgida de la pandemia: pese a la preocupación inicial, los pacientes con Gaucher de su cohorte no mostraron mayor gravedad frente a COVID-19. Se detectaron niveles elevados de **ACE2**, incluida su forma soluble, que podría actuar como "señuelo" reduciendo la disponibilidad viral para el receptor celular una elevación especialmente marcada en homocigotos para la variante más frecuente y leve, abriendo la hipótesis de una posible ventaja evolutiva asociada a determinados genotipos *GBA1*.

El **Prof. Johannes Aerts (Países Bajos)** describió una reacción de **transglucosilación** de la GCase capaz de generar glucosilcolesterol, y planteó si los **fitoesteroles** de origen vegetal (presentes en cereales, frutos secos y legumbres) podrían sufrir el mismo proceso. Los datos preliminares sugieren que determinados fitoesteroles glucosilados se acumulan en pacientes con EG, ampliando el espectro metabólico de la enfermedad más allá de los glucoesfingolípidos clásicos, con una posible y aún puramente exploratoria conexión con la neurodegeneración.

Margarita Ivanova (Estados Unidos) estudió los perfiles de citocinas y quimiocinas de pacientes antes y después de recibir **terapia génica** (en seguimientos a 3 y 12 meses), encontrando una notable **heterogeneidad interindividual**: cada paciente parte de un perfil inflamatorio basal distinto y responde de forma diferente al vector, con elevaciones persistentes de ciertas moléculas (familia VEGF, entre otras) en algunos casos. El mensaje: la terapia génica no termina al administrar el vector; su éxito depende también de cómo interactúa con un sistema inmunitario que en la EG puede estar ya alterado de partida.

Sesión 3. Aspectos clínicos poco frecuentes de la enfermedad de Gaucher

Esta sesión se alejó de las manifestaciones clásicas esplenomegalia, citopenias, afectación ósea, hepatomegalia para explorar presentaciones menos habituales: cutáneas, perinatales letales, evolución espontánea de Lyso-Gb1, diagnóstico en edad avanzada, evaluación de la forma neuronopática, obesidad y afectación pulmonar compleja.

Ayelet Ollech (Israel) impartió la conferencia magistral sobre la afectación de la **piel** como manifestación clínica de la EG, planteando si la valoración dermatológica debería incorporarse al seguimiento sistemático.

Magali Pettazzoni (Francia) presentó la revisión de **15 fetos** diagnosticados de **enfermedad de Gaucher perinatal letal** entre 2002 y 2025 (menos del 1 % de los casos, por variantes bialélicas en *GBA1* con déficit muy profundo de GCase). El hallazgo predominante fue el **hidrops fetal** (12/15 casos), junto con artrogriposis, restricción del crecimiento, hepatosplenomegalia e hipoplasia pulmonar; 10 de 14 fetos evaluables presentaron alteraciones neurológicas prenatales (hipoplasia cerebelosa, anomalías del cuerpo calloso). En un caso, un exoma prenatal había resultado falsamente normal. La combinación de **hidrops, artrogriposis y hepatosplenomegalia** debe incluir a la EG en el diagnóstico diferencial del hidrops fetal no inmune, con implicaciones directas para el asesoramiento genético familiar.

Shoshana Revel-Vilk (Israel), con datos de la Unidad Gaucher del Shaare Zedek Medical Center (~700 pacientes, más de 6.200 visitas), analizó la evolución de **Lyso-Gb1 sin tratamiento** en 277 pacientes (mediana de seguimiento: 6 años). Un 14,4 % mostró una disminución espontánea clínicamente relevante (≥50 ng/mL), más frecuente en mujeres y valores basales altos; un 35 % mostró incrementos ≥50 ng/mL (mediana +127 ng/mL), más frecuentes en pacientes jóvenes con hemoglobina y plaquetas basales más bajas. Las variaciones no se correlacionaron de forma significativa con los parámetros clínicos: **una modificación aislada de Lyso-Gb1 no debe interpretarse por sí sola** como progresión o mejoría.

Sonia Roca-Esteve, en representación del grupo español de EG, expuso un estudio farmacogenético sobre la disociación entre respuesta clínica y bioquímica en 60 pacientes (edad media 44,3 años), en tratamiento con **eliglustat**, evaluando la actividad del CYP2D6 mediante el Activity Score y relacionando la persistencia de GluSph elevada: entre quienes llevaban ≥5 años de tratamiento, el 33,3 % mantuvo elevaciones de 2-3 veces el límite superior de la normalidad pese a estabilidad hematológica y visceral, más frecuente en metabolizadores lentos. Los metabolizadores lentos o intermedios normalizaron el biomarcador a los 5 años, con respuesta variable en metabolizadores rápidos (AS 1-2), lo que plantea si en estos últimos podría considerarse una optimización de dosis.

François Maillot (Francia/Brasil) revisó sistemáticamente los casos publicados de EG tipo 1 **diagnosticados a partir de los 65 años**. De 1.813 publicaciones cribadas, 27 artículos correspondían a 26 pacientes, con mediana de edad al diagnóstico de 71 años (65-85) y aparición de primeros síntomas entre los 19 y los 82 años evidenciando en algunos casos décadas de retraso diagnóstico. Las manifestaciones más frecuentes fueron esplenomegalia, trombocitopenia, anemia, hepatomegalia y sangrado mucocutáneo. Conclusión: la edad avanzada no excluye el diagnóstico de EG.

Ozlem Goker-Alpan (Estados Unidos) presentó el **Disease Severity and Burden Scoring System (DSBS)**, una nueva herramienta para la EG neuronopática que separa dos conceptos habitualmente mezclados: la **gravedad médica** y la **carga acumulada de enfermedad** (edad de inicio, trayectoria, dependencia funcional, carga del cuidador, respuesta al tratamiento). La aplicación piloto diferenció adecuadamente niveles de afectación neurológica e identificó pacientes con buena función cognitiva pero elevada carga conductual o funcional, la herramienta puede ser útil para aplicarla en ensayos clínicos.

El grupo de **Ari Zimran y Shoshana Revel-Vilk (Israel)** analizó sobrepeso y obesidad en **574 adultos** con EG: 42,3 % de sobrepeso y 23,2 % de obesidad (6,7 % obesidad clase II-III), cifras similares a la población general y sin diferencias globales entre tratados y no tratados. Sin embargo, los pacientes en **TRE mostraron un incremento anual de peso e IMC significativamente mayor**, sin que ello implique necesariamente causalidad directa. El seguimiento de la EG debería incorporar cada vez más el control de peso, composición corporal y riesgo cardiovascular.

Sara Mitchell (Estados Unidos) presentó un modelo fisiopatológico multicapa desarrollado con apoyo de inteligencia artificial de la **afectación pulmonar** en EG2/EG3, contrastado con datos de 45 pacientes. El modelo integra cinco componentes: sobrecarga de sustrato, alteraciones inmunometabólicas, infecciones recurrentes, daño por aspiración y remodelado vascular pulmonar, respaldados por hallazgos de imagen (vidrio deslustrado, patrón reticulonodular, infiltrados perihiliares) y función respiratoria (DLCO disminuida). Consecuencia clínica: si la afectación pulmonar es multimodal, el tratamiento también debe serlo.

Mensaje de la sesión: el espectro clínico de la EG es más amplio de lo que reflejan sus manifestaciones "tradicionales" desde una forma perinatal letal hasta un diagnóstico después de los 80 años, y reconocerlo exige mirar más allá de los parámetros clásicos, adaptando el seguimiento a la edad, el fenotipo y la evolución individual de cada paciente. Incluso los biomarcadores, como Lyso-Gb1, requieren una lectura longitudinal y contextualizada, nunca aislada.

Sesión 4. Laboratorio: Investigación básica

La cuarta sesión estuvo dedicada a la investigación básica y giró en torno a una idea de fondo: el lisosoma ya no puede entenderse como un simple compartimento de degradación, sino como un orgánulo dinámico implicado en metabolismo, señalización, inflamación y comunicación entre tipos celulares, con implicaciones directas para la relación entre *GBA1* y la enfermedad de Parkinson.

Ali Ghoochani (Estados Unidos) impartió la conferencia magistral con el primer atlas proteómico lisosomal específico de neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía, identificando cerca de **790 proteínas** asociadas al lisosoma muchas no clasificadas previamente como tales, con distribución dependiente del tipo celular. A partir de este atlas se identificó **SLC45A1** como una proteína lisosomal específica de neuronas, cuya pérdida altera la acidificación lisosomal (vía interacción con la V-ATPasa) y el metabolismo mitocondrial y del hierro, proponiéndose como base de un nuevo trastorno lisosomal de predominio neurológico.

Ellen Sidransky (Estados Unidos) presentó modelos isogénicos de neuronas dopaminérgicas derivadas de un paciente homocigoto N370S/N370S, con líneas isogénicas de GCase nula y con *GBA1* corregido, que permitieron separar el efecto directo de *GBA1* de otros modificadores genéticos. La acumulación de glucosilesfingosina fue el marcador más sensible del déficit de GCase, y la proteómica identificó a la **Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB)** como posible molécula moduladora del riesgo de Parkinson.

Ricardo A. Feldman (Estados Unidos) mostró su trabajo, mediante cocultivo de microglía y neuronas dopaminérgicas derivadas de portadores de *GBA1*, que una microglía con fenotipo inflamatorio (IL-1β, IL-6) puede inducir acumulación de α-sinucleína oligomérica en neuronas inicialmente sanas; bloquear TNF-α/IL-6 o eliminar la microglía revierte el efecto, sugiriendo que la microglía no es un mero espectador sino un actor activo en la neurodegeneración asociada a *GBA1.*

Thomas J. McCorvie (Reino Unido) combinó *machine learning* y modelado estructural con validación bioquímica de proteínas recombinantes para predecir el efecto de variantes de *GBA1* sobre plegamiento, estabilidad y actividad de GCase, con el objetivo de anticipar en el futuro el comportamiento de variantes de significado incierto.

Reena V. Kartha (Estados Unidos) presentó una plataforma de transcriptómica de alta resolución de exosomas capaz de trabajar con cantidades mínimas de muestra que detectó diferencias en vías de estrés oxidativo, función mitocondrial, inflamación y metabolismo óseo entre fibroblastos con distintos genotipos *GBA1*, así como fragmentos de *GBA1* en las vesículas extracelulares, abriendo la puerta a identificar nuevos biomarcadores por métodos mínimamente invasivos.

Mats J. Bulterman (Países Bajos) comparó la GCase humana y la del pez cebra mediante enzimas quiméricas, mostrando que loops no catalíticos próximos al centro activo en particular el **loop 1** determinan diferencias de pH óptimo, estabilidad y capacidad de transglucosilación (generación de glucosilcolesterol), con implicaciones para el diseño futuro de enzimas optimizadas.

Mensaje de la sesión: Del lisosoma a la neurodegeneración, la neurodegeneración asociada a *GBA1* no parece deberse a un único defecto molecular, sino a una red que conecta lisosoma, metabolismo lipídico, inflamación, microglía y neurona. Si la enfermedad surge de una red, corregir un solo elemento probablemente no baste, y comprender qué componente domina en cada paciente será clave para terapias dirigidas.

Sesión 5. Comorbilidades

La quinta sesión abordó dos comorbilidades que ilustran cómo ha cambiado el concepto de la enfermedad de Gaucher: la relación entre *GBA1* y Parkinson, y la afectación ósea, planteando si es posible identificar precozmente qué portadores de *GBA1* desarrollarán neurodegeneración y qué pacientes desarrollarán enfermedad ósea significativa.

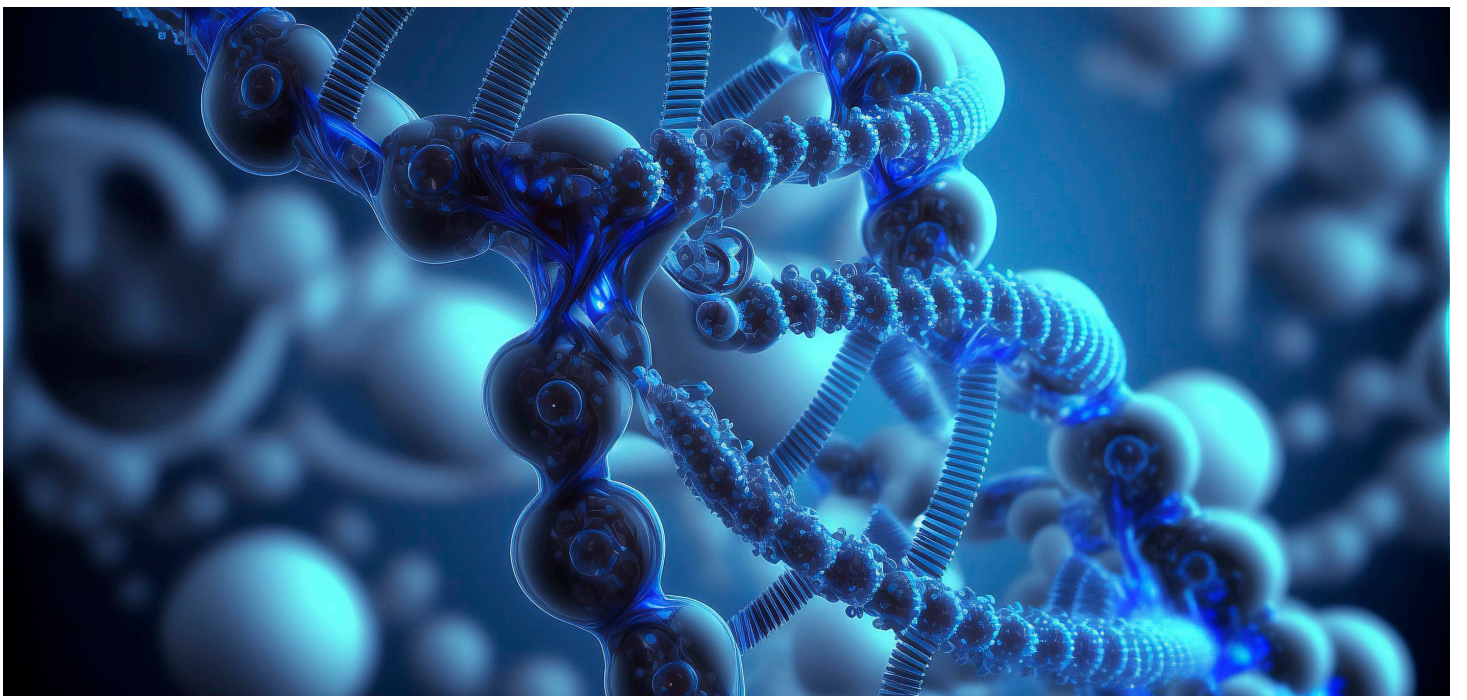
Alessio Di Fonzo (Italia) impartió la conferencia magistral con modelos tridimensionales derivados de células humanas que reproducen regiones cerebrales vulnerables en Parkinson, mostrando en células portadoras de variantes *GBA1* una patología progresiva iniciada cerca de retículo endoplásmico y Golgi con formación y propagación de agregados de α-sinucleína. Estos modelos permiten ya probar estrategias terapéuticas (mejora del tráfico de GCase, modulación de autofagia, fármacos como **ambroxol**), bajo la premisa de que la estrategia adecuada dependerá del mecanismo dominante en cada paciente.

Michal Becker-Cohen (Israel) presentó el seguimiento longitudinal (media de 5 años) de portadores de *GBA1* con signos prodrómicos de Parkinson (síndrome de Sidransky): pese a una evaluación multidominio exhaustiva, las conversiones a Parkinson fueron muy escasas, incluso en individuos con vigilancia intensiva, por lo que un signo aislado como hiposmia o hiperecogenicidad de sustancia negra no debe interpretarse como predicción individual.

Vera Serebryany-Piavsky (Israel) estudió la interacción entre *GBA1* y *LRRK2*, mostrando que *LRRK2* mutado puede alterar el reclutamiento y procesamiento lisosomal de GCase y su eliminación por autofagia, lo que explicaría por qué individuos con combinaciones genéticas similares presentan evoluciones muy distintas y refuerza que el riesgo de *GBA1* debe interpretarse en el contexto genético completo del paciente.

Ellen Sidransky (Estados Unidos), en una segunda comunicación, analizó una cohorte de **161 adultos** a lo largo del espectro *GBA1* (portadores, Gaucher y parkinsonismo asociado a *GBA1*): el hallazgo longitudinal más relevante fue una pérdida olfativa progresiva más rápida en el grupo con Parkinson, mientras que el resto de medidas neuropsicológicas se mantuvieron estables; la tasa de conversión a Parkinson siguió siendo muy baja, recordando que riesgo aumentado no equivale a destino inevitable.

Irene Serrano-Gonzalo (España) comparó pacientes homocigotos p.Asn409Ser (N370S) con heterocigotos compuestos con otra variante “leve”, mostrando que estos últimos pueden presentar mayor carga esquelética (dolor óseo, crisis óseas, osteonecrosis, infiltración medular) que algunos homocigotos: **“no neuronopático” no equivale a “leve”**, y “genotipo leve” no excluye complicaciones óseas graves.



Margarita Ivanova (Estados Unidos) describió, en mujeres con Gaucher, una alteración de los inhibidores de la vía Wnt (esclerostina, DKK1, DKK2) que no sigue el patrón fisiológico esperado con la edad, configurando una **"tormenta perfecta"** de osteoporosis precoz ya presente antes de la menopausia que justificaría vigilar el hueso desde edades tempranas en estas pacientes.

Mensaje de la sesión: Parkinson, riesgo neurológico y fragilidad ósea ni en el cerebro ni en el hueso existe una relación sencilla entre genotipo y evolución clínica. Las etiquetas genéticas son útiles, pero no sustituyen al seguimiento individual del paciente; el reto es combinar genética, biomarcadores, imagen y clínica para transformar probabilidades poblacionales en predicciones individualizadas.

Sesión 6. Comunicaciones breves

Pequeños estudios, grandes preguntas: diagnóstico, biomarcadores y variantes de significado incierto

La sexta sesión adoptó un formato distinto al resto del Simposio: una sucesión de comunicaciones breves que, en pocos minutos cada una, recorrieron un terreno muy heterogéneo modelos animales, diagnóstico bioquímico, lipidómica, clasificación funcional de variantes y seguimiento clínico longitudinal. Pese a esa diversidad aparente, casi todas las presentaciones compartían un mismo trasfondo: la necesidad de afinar nuestras herramientas para distinguir qué es realmente patogénico, qué es un simple hallazgo de laboratorio y qué información adicional puede extraerse de muestras cada vez más pequeñas y accesibles.

Cuando una variante "leve" no es del todo inocente: el modelo de Drosophila

Aparna Kuppuramalingam (Israel) presentó un trabajo dedicado a variantes de *GBA1* consideradas clínicamente leves, utilizando un modelo de *Drosophila* para comprobar si, incluso en ausencia de repercusión clínica evidente, estas variantes son capaces de generar alteraciones celulares mensurables.

Los modelos mostraron **retención de GCase mutada en el retículo endoplásmico**, activación de la **unfolded protein response (UPR)** y un aumento de marcadores inflamatorios. Sin embargo, estas alteraciones no bastaron para producir de forma clara muerte neuronal, deterioro motor o disminución de la supervivencia.

El mensaje resulta interesante precisamente por su carácter negativo: una variante de *GBA1* puede generar un **fenotipo celular subclínico de estrés** sin traducirse necesariamente en neurodegeneración evidente. Esta observación encaja bien con la idea, ya planteada en sesiones anteriores, de que probablemente sean necesarios **segundos impactos o modificadores adicionales** para que aparezca finalmente un Parkinson clínico.

DBS y espectrometría de masas en tándem: cribado útil, pero nunca diagnóstico en solitario

Magali Pettazzoni (Francia) presentó los resultados de un programa de determinación de actividad enzimática en **dried blood spots (DBS)** mediante espectrometría de masas en tándem, aplicado a decenas de miles de muestras y capaz de medir simultáneamente varias actividades enzimáticas lisosomales.

El mensaje central fue claro: el DBS constituye una herramienta práctica, robusta, sensible y adecuada para el cribado diagnóstico, pero **una actividad enzimática reducida no debe considerarse diagnóstica por sí sola**. La confirmación debe apoyarse siempre en el biomarcador especialmente **glucosilesfingosina/Lyso-Gb1**, en el estudio genético y, en una determinación enzimática confirmatoria en leucocitos.

Uno de los aspectos más útiles del enfoque multiplex es que permite detectar diagnósticos alternativos: la cohorte incluía pacientes inicialmente sospechosos de Gaucher que finalmente resultaron tener **ASMD**, lo que ilustra el valor de analizar simultáneamente varias enzimas lisosomales en lugar de una sola. La discusión reconoció además una proporción no despreciable de resultados enzimáticos bajos que requieren aclaración posterior, reforzando la importancia de Lyso-Gb1 para diferenciar Gaucher verdadero de portadores o de posibles artefactos analíticos.

Plaquetas y lípidos: una posible explicación a la disfunción plaquetaria de Gaucher

Giuseppe Uras (Reino Unido) abordó una pregunta clínica muy concreta: por qué los pacientes con Gaucher pueden presentar, además de trombocitopenia, **alteraciones funcionales de las plaquetas** desproporcionadas respecto al recuento plaquetario.

El grupo realizó lipidómica completa con aproximaciones tanto dirigidas como no dirigidas en plaquetas de pacientes con Gaucher, portadores y controles, y encontró una **firma lipídica claramente distinta** en las plaquetas de los pacientes. Entre los cambios más selectivos destacaron un aumento de especies de glucosilceramida de cadena larga (particularmente C16 y C18), una reducción de especies de cadena muy larga como C20 y C22, y el esperado incremento de glucosilesfingosina.

Estas alteraciones podrían modificar propiedades de membrana y de los *lipid rafts*, afectando a vías esenciales de la activación plaquetaria. Los autores señalaron especialmente dos: la vía del **tromboxano** y la función de **GPIb**, receptor clave en la interacción con el factor de von Willebrand. Esto ofrece una posible explicación molecular al defecto funcional plaquetario que algunos pacientes presentan más allá de lo que cabría esperar por su cifra de plaquetas, y se relacionó también, en la discusión posterior, con alteraciones ya descritas en la liberación de **gránulos alfa** en plaquetas de pacientes Gaucher.

Clasificar variantes de significado incierto: ¿por qué la actividad enzimática no basta?

Maximiliano E. Ormazabal (Italia) presentó un modelo funcional dirigido a un problema cada vez más frecuente en la era de la secuenciación masiva, la presencia de **variantes de significado incierto (VUS) en *GBA1***.

El grupo desarrolló, mediante CRISPR-Cas9, una línea celular sin *GBA1* endógeno sobre la que pueden introducirse de forma controlada distintas variantes, manteniendo niveles de expresión próximos a los fisiológicos para evitar artefactos por sobreexpresión. El sistema permite medir actividad enzimática, acumulación de sustrato, maduración de la proteína y tráfico intracelular.

El modelo logró diferenciar variantes benignas de patogénicas, pero puso de manifiesto una limitación importante: **la actividad residual medida in vitro no siempre se correlacionó con la gravedad clínica conocida**. El análisis posterior mostró que algunas proteínas permanecían retenidas en el retículo endoplásmico sin alcanzar correctamente el lisosoma. La conclusión práctica es relevante para cualquier laboratorio dedicado a la clasificación de variantes: medir únicamente actividad enzimática no basta, y es necesario considerar también **plegamiento, maduración y tráfico hacia el lisosoma**.

Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy en la cohorte italiana de Gaucher

Marco Percetti (Italia) presentó los datos de una cohorte multicéntrica italiana de **159 pacientes adultos con Gaucher**, predominantemente tipo 1, seguida para estudiar la aparición de enfermedad de Parkinson y de demencia de cuerpos de Lewy (DLB).

En el análisis basal ya existían pacientes con Parkinson, y en algunos casos este diagnóstico había precedido al de Gaucher: un dato clínicamente relevante, puesto que la posterior confirmación genética y enzimática permitió reconocer la enfermedad sistémica en pacientes atendidos inicialmente por neurología. Tras un seguimiento medio de aproximadamente cinco años aparecieron nuevos casos tanto de Parkinson como de DLB.

Se observaron además diferencias según genotipo: los pacientes homocigotos para variantes más leves mostraron un fenotipo predominantemente motor y de inicio más tardío, mientras que los heterocigotos compuestos con una variante más grave presentaron mayor afectación cognitiva y autonómica, con un inicio más temprano. La conclusión general encaja con el mensaje recurrente del Simposio: **la mayoría de los pacientes con Gaucher nunca desarrollará Parkinson ni DLB**, pero el riesgo parece mayor en determinados genotipos, especialmente cuando existe una variante *GBA1* más grave.

GM1 como biomarcador neurológico y el potencial de las chaperonas específicas de variante

La última comunicación de la sesión, a cargo de **Rodolfo Tonin (Italia)**, estudió la acumulación secundaria de lípidos en modelos celulares fibroblastos y precursores neuro-

nales correspondientes a distintas formas de Gaucher.

El hallazgo más llamativo fue una **acumulación progresiva de ganglósido GM1** a medida que se avanzaba desde las formas no neuronopáticas hacia las neuronopáticas. En los precursores neuronales, la cantidad de GM1 se correlacionó especialmente bien con el fenotipo neurológico, lo que llevó a los autores a proponerlo como **potencial biomarcador celular de enfermedad neuronopática**.

El grupo probó además una chaperona farmacológica con afinidad preferente por una variante *GBA1* concreta y grave. En fibroblastos se observó reducción de GM1, mientras que en los precursores neuronales se redujeron algunos sustratos primarios, aunque el efecto sobre GM1 fue distinto y posiblemente dependiente del tiempo de tratamiento. La ausencia de respuesta en otras variantes reforzó que el efecto era **específico de genotipo**, un concepto que apunta de nuevo hacia una farmacología de precisión basada en la variante concreta de *GBA1*.

Mensaje de la sesión: afinar el instrumento antes de interpretar el resultado. Si algo unió a estas seis comunicaciones aparentemente dispares fue una misma advertencia metodológica: **ni la actividad enzimática, ni un único biomarcador, ni una variante genética aislada son suficientes por sí solos para dar una respuesta clínica definitiva**.

El DBS es una herramienta de cribado extraordinaria, pero necesita del biomarcador y de la genética para confirmar el diagnóstico. Un modelo funcional puede distinguir variantes patogénicas de benignas, pero solo si se mide algo más que la actividad catalítica. Una variante clínicamente leve puede generar estrés celular medible sin traducirse en enfermedad. Y un genotipo puede predisponer a Parkinson o a osteoporosis, o dejar una huella lipídica reconocible en las plaquetas, sin que ninguno de estos hallazgos permita todavía, por sí solo, predecir con certeza la evolución individual de un paciente concreto.

La sesión reforzó así, desde el laboratorio y desde la clínica, la misma idea que atravesó todo el Simposio: **cuanto más se refina la herramienta diagnóstica o el biomarcador, más se revela la complejidad real que se esconde detrás de una etiqueta genética o de un valor analítico aislado.**

Sesión 7. Tratamientos para la enfermedad de Gaucher

La séptima y última sesión científica del Simposio reunió una serie de comunicaciones breves centradas en estrategias terapéuticas para la enfermedad de Gaucher, varias de ellas patrocinadas por compañías farmacéuticas y biotecnológicas. El conjunto ofreció una fotografía muy representativa del momento actual del campo: conviven todavía la terapia de reemplazo enzimático y la reducción de sustrato clásicas con una segunda generación de moléculas inhibidores de GCS con mejor perfil, sustratos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, chaperonas híbridas con doble mecanismo y, sobre todo, un número creciente de programas de **terapia génica**, promovidos por distintas compañías y con abordajes vectoriales diferentes, dirigidos tanto a las manifestaciones sistémicas como a las neurológicas de la enfermedad.

Una GCase modificada para las formas neuronopáticas

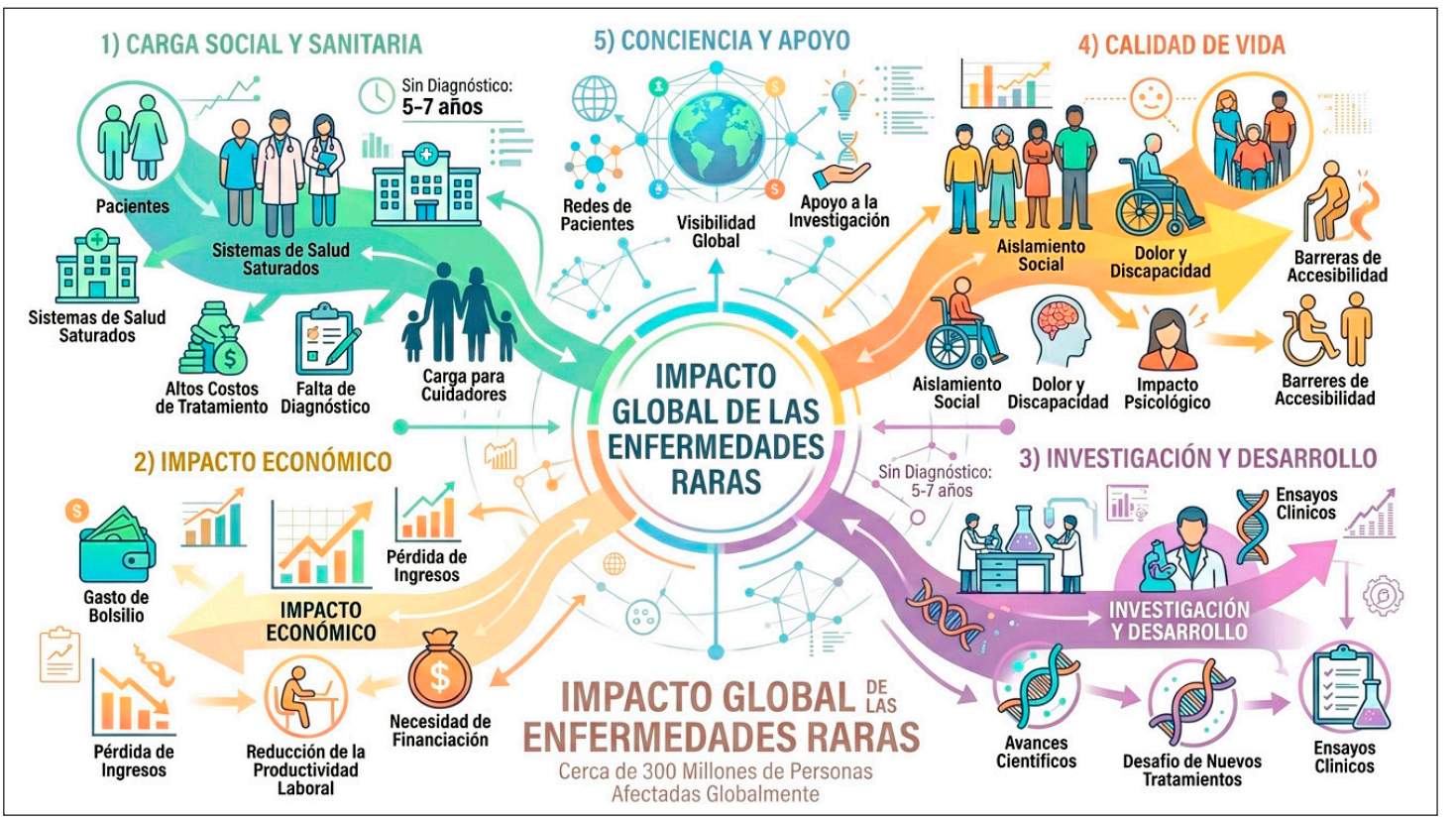
Allan Feng (Estados Unidos) presentó un nuevo modelo preclínico de enfermedad de Gaucher neuronopática, el ratón **Thy1-Gba KO**, que reproduce características importantes de estas formas y constituye una plataforma viable para ensayar terapias dirigidas al sistema nervioso central. En este modelo, una **variante modificada de la glucocerebrosidasa** demostró ser superior a la enzima de tipo salvaje a la hora de restaurar el fenotipo neuronal, abriendo una vía interesante para el diseño de enzimas optimizadas específicamente para su acción en el sistema nervioso.

YH35995: un nuevo inhibidor de la glucosilceramida sintasa en fase I

YuKyung Kim (República de Corea), en una presentación patrocinada por **Yuhan**, expuso los resultados de un ensayo de fase I de dosis única y dosis múltiples crecientes del inhibidor de la glucosilceramida sintasa **YH35995** en voluntarios adultos sanos de sexo masculino. Los resultados aportaron información sobre seguridad, relación dosis-respuesta y perfil farmacocinético y farmacodinámico del fármaco, un primer paso necesario antes de avanzar hacia estudios en pacientes.

FLT201: dos años de seguimiento de una terapia génica vectorizada por AAV3

Ida Schwartz (Brasil), en representación de **Spur Therapeutics**, presentó los datos a dos años de seguimiento de la terapia génica experimental con AAV **avigbagén parvec (FLT201)** en adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, correspondientes a los ensayos



GALILEO-1 y GALILEO-2. El perfil de seguridad general del producto resultó favorable, con resultados preliminares de eficacia que respaldan continuar su desarrollo clínico.

PROCEED: terapia génica sistémica basada en AAV9 para las manifestaciones periféricas en la enfermedad de Gaucher

Ozlem Goker-Alpan (Estados Unidos), en una comunicación patrocinada por **Eli Lilly and Company**, presentó el estudio **PROCEED**, un ensayo de fase I/II de escalada de dosis de una terapia génica sistémica basada en AAV9 dirigida a las manifestaciones periféricas de la enfermedad de Gaucher. Los datos clínicos preliminares y los biomarcadores indican que **LY3884961** es seguro, se tolera bien y resulta prometedor como posible tratamiento de dosis única para la enfermedad de Gaucher tipo 1

Espaciar la terapia de reemplazo enzimático: datos de vida real del registro francés

Yann Nguyen (Francia) aportó una perspectiva distinta, alejada de la terapia génica pero de gran relevancia práctica inmediata: un ensayo secuencial de no inferioridad, basado en datos del **Registro Francés de la Enfermedad de Gaucher**, sobre los intervalos de administración de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad tipo 1 estable. Ampliar la administración a cada **3-4 semanas** mostró **no inferioridad** frente al régimen estándar quincenal, un resultado que respalda las estrategias de espaciamiento personalizado, con el potencial beneficio de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costes sanitarios asociados al tratamiento.

LEAP2MONO: venglustat frente a imiglucerasa en la enfermedad de Gaucher tipo 3

Karl Eugen Mengel (Alemania), en una presentación patrocinada por **Sanofi**, expuso los resultados de **LEAP2MONO**, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de fase III que compara seguridad y eficacia de **venglustat** frente a imiglucerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3. Se trata del primer ensayo clínico que evalúa venglustat capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en niños y adultos con esta forma neuronopática crónica de la enfermedad, con resultados positivos tanto sobre las manifestaciones sistémicas como sobre las neurológicas.

Iminoazúcares híbridos: chaperonas con acción antioxidante añadida

Francesca Clemente (Italia) presentó el desarrollo de **híbridos de iminoazúcares con doble acción**, capaces de actuar simultáneamente como chaperonas farmacológicas y como antioxidantes. Los resultados respaldan seguir optimizando estos híbridos como una vía terapéutica innovadora para la enfermedad de Gaucher y, potencialmente, para otros trastornos por depósito lisosomal en los que el estrés oxidativo desempeña también un papel relevante.

Próximo Congreso

4th IWGGD

Mayo 2028

Sao Paulo, Brasil

Una nueva terapia génica sistémica para la enfermedad de Gaucher neuronopática

La sesión y el programa científico del Simposio se cerró con una segunda comunicación de **Ellen Sidransky (Estados Unidos)**, dedicada al desarrollo de una nueva terapia génica sistémica con AAV para la enfermedad de Gaucher neuronopática. El transgén **EF1s coGBA1.1 HPRE**, administrado mediante vector **AAV9** o **AAVrh10**, demostró una eficacia potencial *in vivo* en modelos murinos de Gaucher neuronopática, reforzando el interés por vectores capaces de alcanzar el sistema nervioso central de forma sistémica.

Mensaje de la sesión: un mismo objetivo, muchos caminos distintos

La séptima sesión mostró un panorama terapéutico en plena expansión y, a la vez, notablemente diverso en sus estrategias.

Por un lado, los tratamientos ya establecidos siguen perfeccionándose: los datos del registro francés muestran que incluso la terapia de reemplazo enzimático, con más de dos décadas de uso, todavía admite ajustes que pueden mejorar la vida de los pacientes sin comprometer su eficacia. Por otro, la reducción de sustrato avanza hacia el sistema nervioso central con **venglustat**, y nuevos inhibidores de GCS como **YH35995** inician su recorrido clínico.

Pero el cambio más visible es la multiplicación de programas de **terapia génica**, impulsados por distintas compañías y con vectores (AAV3, AAV9, AAVrh10) y estrategias de administración diferentes, dirigidos tanto a las manifestaciones sistémicas como, cada vez más, a las neurológicas. A ello se suman aproximaciones más exploratorias, como las enzimas modificadas para mejorar su acción en el sistema nervioso o los híbridos de iminoazúcares con doble mecanismo chaperona-antioxidante.

El mensaje de fondo conecta directamente con el que atravesó las sesiones anteriores del Simposio: si la enfermedad de Gaucher es tan heterogénea en su biología molecular, en su riesgo neurológico y en su afectación ósea, **difícilmente existirá una única solución terapéutica válida para todos los pacientes**. El futuro parece apuntar hacia un arsenal terapéutico cada vez más amplio, del que habrá que aprender a elegir la opción más adecuada para cada paciente, en función de su genotipo, su fenotipo y el mecanismo biológico predominante en su caso concreto.

ENTRE LA VISIBILIDAD Y EL MANDATO: LAS CONMEMORACIONES DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES FRENTE A LA GOBERNANZA SANITARIA INTERNACIONAL

José Elías García Ortiz

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

jose.elias.garcia@gmail.com

Resumen

Objetivo. Caracterizar el estatuto institucional de los días de conmemoración de enfermedades, con especial atención a las enfermedades lisosomales, y revisar la evidencia disponible sobre su efecto.

Métodos. Revisión narrativa de documentos primarios de las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, de instrumentos jurídicos iberoamericanos y de literatura indexada, complementada con el análisis de un calendario propio de 216 días y 87 meses de conmemoración de enfermedades, clasificados según el tipo de designación y verificados contra las fuentes primarias.

Resultados. Solo 9 de los 216 días registrados (4,2 %) cuentan con respaldo confirmado mediante resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas o de la Asamblea Mundial de la Salud; los 207 restantes son iniciativas de asociaciones de pacientes, sociedades científicas u otros actores no estatales. Alrededor de 190 días corresponden a enfermedades raras y unos 24 a enfermedades prevalentes; una fecha de enfermedad prevalente tiene cerca de ocho veces más probabilidad de contar con mandato que una de enfermedad rara. El calendario está saturado y distribuido de forma desigual: mayo concentra 32 días frente a 5 de diciembre, y los 87 meses temáticos se reparten entre 12 meses naturales. Trece días y seis meses corresponden a enfermedades lisosomales y ninguno tiene designación intergubernamental. El Día Mundial de las Enfermedades Raras figura en la documentación de gobernanza de la OMS en la categoría residual "*other*". La evidencia disponible indica un incremento transitorio de la atención en línea, inconsistente entre eventos y países, sin efecto demostrado en los resultados de salud.

Conclusiones. La visibilidad de una conmemoración no equivale a su reconocimiento intergubernamental, y ninguna fecha lisosomal cuenta hoy con ese respaldo. La evidencia no sustenta un efecto sobre el diagnóstico, el tratamiento o la política; solo la acción sostenida y multicanal, acoplada a la capacidad del sistema de salud, lo demuestra.

Palabras clave

Enfermedades Raras; Enfermedades lisosomales; Promoción de la Salud; Concienciación; Organización Mundial de la Salud

Abstract

Objective. To characterize the institutional status of disease commemorative days, with specific attention to lysosomal diseases, and to review the available evidence on their effect.

Methods. Narrative review of primary documents from the United Nations, the World Health Organization, and the Pan American Health Organization, Ibero-American legal instruments, and indexed literature. This is complemented by the analysis of an original calendar of 216 days and 87 commemorative months for diseases, classified by type of designation and verified against primary sources. Non-disease observances (scientific and thematic/support days) were excluded from the census.

Results. Only 9 of the 216 recorded days (4.2%) hold confirmed backing through a resolution of the United Nations General Assembly or the World Health Assembly. The remaining 207 are initiatives of patient organizations, scientific societies, or other non-state actors. About 190 days correspond to rare diseases and some 24 to prevalent diseases; a prevalent-disease date is roughly eight times more likely to hold an intergovernmental mandate than a rare-disease date. The calendar is saturated and unevenly distributed: May concentrates 32 days against 5 in December, and the 87 thematic months are spread over twelve calendar months. Thirteen days and six months correspond to lysosomal diseases, and none holds intergovernmental designation. Rare Disease Day appears in WHO governance documentation under the residual category *other*. Impact evidence supports a transient increase in online attention, inconsistent across events and countries, with no demonstrated effect on health outcomes.

Conclusions. The visibility of a commemoration is not equivalent to intergovernmental recognition, and no lysosomal date currently holds such backing. The evidence does not support an effect on diagnosis, treatment or policy; only sustained, multichannel action coupled with health-system capacity shows one.

Keywords*:* Rare Diseases; Lysosomal Diseases; Health Promotion; Awareness; World Health Organization

Introducción

El 1 de octubre, asociaciones de pacientes de más de treinta países iluminan edificios, organizan sesiones informativas y publican testimonios para conmemorar el Día Internacional de la Enfermedad de Gaucher. Situaciones similares se repiten el 15 de mayo con las mucopolisacaridosis y el 15 de abril con la enfermedad de Pompe. Para muchas familias, estas fechas representan el primer momento del año en que alguien fuera de la sala de consulta aborda su enfermedad de manera clara y contundente. Es pertinente preguntarse quién establece estas conmemoraciones. La respuesta es incómoda: ninguna de estas fechas figura en las resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud ni de la Asamblea General de las Naciones Unidas. El Día de las Enfermedades Raras, que en el documento de gobernanza de la OMS se menciona literalmente como "Día de las Enfermedades Raras (otro)", se clasifica en la categoría residual de iniciativas de la Organización y de sus socios. No se trata de negar la importancia de estas conmemoraciones, sino de profundizar en su contexto, ya que los términos "mundial" e "internacional" sugieren un respaldo institucional que, en realidad, no existe. Las decisiones de defensa que adoptan las asociaciones dependen de su comprensión del origen y del propósito de estas fechas [1].

Esta revisión se centra en dos aspectos principales. En primer lugar, se busca explicar cómo se establecen los días de conmemoración de la salud, quiénes los designan, qué acciones se llevan a cabo y qué herramientas se emplean, situando las fechas relacionadas con las enfermedades lisosomales en este marco. En segundo lugar, se examina la evidencia disponible sobre el impacto de

estas conmemoraciones. Para ello, se analiza un calendario que comprende 216 días y 87 meses dedicados a la conmemoración de diversas enfermedades, clasificado y verificado contra la fuente primaria. Aunque los datos no son particularmente alentadores en términos de reconocimiento formal, permiten identificar qué se puede solicitar y a quién.

Un fenómeno sin definición

El primer obstáculo es de naturaleza conceptual. No existe una definición operativa consensuada del día de concienciación sobre la salud. El campo se refiere a un informe de 1979 que describe el término como un "programa breve y altamente visible, diseñado para estimular la reflexión y el debate sobre ciertos riesgos y problemas de salud entre un público amplio" [2]. Sin embargo, el informe del comité conjunto de 2011 sobre terminología de educación y promoción de la salud no ofrece una definición clara de concienciación ni de día de concienciación, y los manuales de referencia en el área no abordan este constructo [3]. El glosario de promoción de la salud de la OMS, en su edición de 2021, tampoco incluye el término [4].

Las consecuencias prácticas de este desorden conceptual subrayan el argumento central de este documento: sin una definición clara, no hay censo; sin censo, no hay denominador; y sin denominador, no es posible realizar cálculos conjuntos. La mejor revisión sistemática tuvo que clasificar su corpus mediante la coincidencia de cadenas de texto en títulos y resúmenes, sin contar con criterios comunes [5].

Es fundamental enfatizar el alcance de esta crítica: el estudio de Purtle y Roman se centra en la literatura de EE. UU. y no constituye una prueba empírica de una ausencia mundial. Lo que está claro es que cualquier persona que desee contabilizar estos días debe idear su propio método de numeración, ya que no existe una regla universal.

Quién declara un día, y por qué el nombre no lo dice

La designación discurre por cuatro canales que no están coordinados entre sí:

1. Resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas.

2. Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud o de otra entidad del sistema de la ONU.

3. Comités regionales de la OMS, como la Organización Panamericana de la Salud, que mantiene su propio conjunto de observancias para las Américas.

4. Iniciativa de actores no estatales: asociaciones de pacientes, sociedades científicas, fundaciones, consorcios de investigación o empresas.

En el ámbito formal, el alcance del instrumento no siempre es el mismo. La Secretaría de la OMS señala que el lenguaje de la organización abarca desde la declaración de un día como aniversario internacional hasta el acuerdo para su establecimiento o la recomendación a los Estados Miembros para que lo celebren [1]. Por ejemplo, la resolución WHA63.18 (2010) establece el 28 de julio como Día Mundial contra la Hepatitis [6]; la WHA58.13 (2005) *acuerda* el establecimiento del Día Mundial del Donante de Sangre [7]; la WHA55.23 (2002) solo insta a los Estados Miembros a celebrarlo [8].

Este mismo documento contiene la frase más citada sobre la brecha de gobernanza: "no hay directrices en la OMS" y "ninguna oficina única en las Naciones Unidas parece tener la responsabilidad de coordinar y supervisar la implementación de los días internacionales" [1]. Esta declaración ha sido corroborada desde enero de 2019 y no debe interpretarse de manera aislada: desde el informe A74/9 Add.2 de 2021 se han establecido criterios y requisitos previos para la elección de nuevos días, cada vez más exigentes para los Estados Miembros que deseen proponerlos [9].

Adicionalmente, hay que considerar dos puntos: primero, la OMS publica cifras inconsistentes sobre cuántos días conmemora: 11 días y 2 semanas según su análisis de 2026, y 13 días y 2 semanas según su portal de campañas [10,11]. Esta falta de consistencia no es meramente anecdótica; evidencia que incluso la organización con los registros más predecibles carece de un conteo coherente. En segundo lugar, no hay observaciones sobre enfermedades raras en el calendario regional de la OPS, a pesar de que muchos Estados de la región han promulgado legislación al respecto [12]. Cuando el mundo se ve como un solo país, la etiqueta es aspiracional, no representativa, y el instrumento se convierte en un estatus. Las palabras "mundial" e "internacional" reflejan un deseo de alcance, no una designación efectiva.

El calendario real: 216 días, nueve con mandato

Para investigar este fenómeno, se desarrolló un calendario de conmemoraciones de enfermedades basado en listas públicas, que ha sido refinado y clasificado según el tipo de fecha. Cada entrada fue verificada contra la fuente primaria correspondiente (resoluciones de la Asamblea General, de la Asamblea Mundial de la Salud o documentos de la organización convocante), y el calificativo "mundial" o "internacional" se ha utilizado solo cuando ese apoyo ha sido comprobado. Los doce meses del año también fueron verificados de manera independiente. Asimismo, se registraron las reglas relativas a las fechas móviles de cada organización convocante. Fueron excluidos del censo los eventos sin contenido de enfermedad (como el Día del ADN, el Día del ARN, el Día del Cerebro, el Día del Genetista y el Día de la Salud) y los eventos temáticos o de apoyo (como el cribado metabólico neonatal, la salud mental, la prematuridad y el duelo), por lo que solo se contabilizaron las conmemoraciones de enfermedades o condiciones de salud. En total, fueron 216 días y 87 meses temáticos. Tabla 1.

Tabla 1. Días de conmemoración de enfermedades según el tipo de designación

Tipo de designación	n	%	Ejemplos
Resolución de la Asamblea General de la ONU	7	3,2	Síndrome de Down (21 mar, A/RES/66/149); autismo (2 abr, A/RES/62/139); albinismo (13 jun, A/RES/69/170); anemia falciforme (19 jun); Duchenne y Becker (7 sep, A/RES/78/12); diabetes (14 nov, A/RES/61/225); personas con discapacidad (3 dic, A/RES/47/3)
Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud u OMS	2	0,9	Hepatitis (28 jul, WHA63.18); VIH (1 dic)
Concienciación sin designación intergubernamental	199	92,1	Enfermedades raras (último día de febrero, EURORDIS); cáncer (4 feb, UICC); hemofilia (17 abr, WFH); talasemia (8 may, TIF)
Campaña con nombre propio	7	3,2	Día de la Cebra (31 ene); *Wear Yellow Wednesday*; *Day of Hope* NTSAD (19 sep)
Sin calificador	1	0,5	Alfa-manosidosis (26 nov)
Total	**216**	**100**	

Nota: la clasificación describe la naturaleza de la designación, no la relevancia de la conmemoración. Se excluyeron del censo las efemérides sin contenido de enfermedad: las científicas (día del ADN, del ARN, del cerebro, del genetista y de la salud —esta última con mandato de la AMS, pero no conmemora una enfermedad—) y las temáticas o de apoyo (tamiz metabólico neonatal, salud mental, prematuridad y duelo). Se conservó el Día Internacional de las Personas con Discapacidad por su mandato de la ONU. Se registran además 87 meses temáticos, todos ellos de concienciación sin designación intergubernamental. Quince días son de fecha móvil y en dos casos la regla no pudo confirmarse en la organización convocante. Los porcentajes no suman exactamente 100 por redondeo. AGNU: Asamblea General de las Naciones Unidas. AMS: Asamblea Mundial de la Salud. OMS: Organización Mundial de la Salud. UICC: *Union for International Cancer Control*. WFH: *World Federation of Hemophilia*. TIF: *Thalassaemia International Federation*. NTSAD: *National Tay-Sachs and Allied Diseases Association*.

Solo 9 de los 216 días cuentan con respaldo confirmado por la ONU o la OMS, es decir, el 4,2 %. Son el Día Mundial del Síndrome de Down (21 de marzo, A/RES/66/149), el Día Mundial de Concienciación sobre el Autismo (2 de abril, A/RES/62/139), el Día Internacional de Sensibilización sobre el Albinismo (13 de junio, A/RES/69/170), el Día Mundial de la Anemia Falciforme (19 de junio, Asamblea General, 63.º periodo de sesiones, 2008), el Día Mundial contra la Hepatitis (28 de julio, WHA63.18), el Día Mundial de la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker (7 de septiembre, A/RES/78/12), el Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre, A/RES/61/225), el Día Mundial del VIH (1 de diciembre) y el Día Internacional de las Personas con Discapacidad (3 de diciembre, A/RES/47/3). Figura 1

Los 207 restantes (95.8%) son iniciativas de organizaciones de pacientes, sociedades científicas o campañas que llevan su propio nombre. Entre las fechas verificadas y reclasificadas que carecen de designación intergubernamental se encuentran algunas de las más reconocidas: el Día Mundial del Cáncer (4 de febrero, UICC), el Día Mundial de la Epilepsia (segundo lunes de febrero, IBE/ILAE), el Día Mundial de la Hemofilia (17 de abril, WFH), el Día Mundial de la Talasemia (8 de mayo, TIF) y el Día Mundial de las Enfermedades Raras (último día de febrero, EURORDIS).

En conjunto, alrededor de 190 días conmemoran enfermedades raras y 24 enfermedades prevalentes (cáncer, diabetes, hepatitis, VIH, epilepsia, autismo, Parkinson, Alzheimer, etc.), siendo el límite entre ambas categorías aproximado en condiciones que rondan el umbral de baja prevalencia de 5 casos por cada 10.000 habitantes. La información relevante se encuentra en la intersección de ambos ejes. Tabla 2

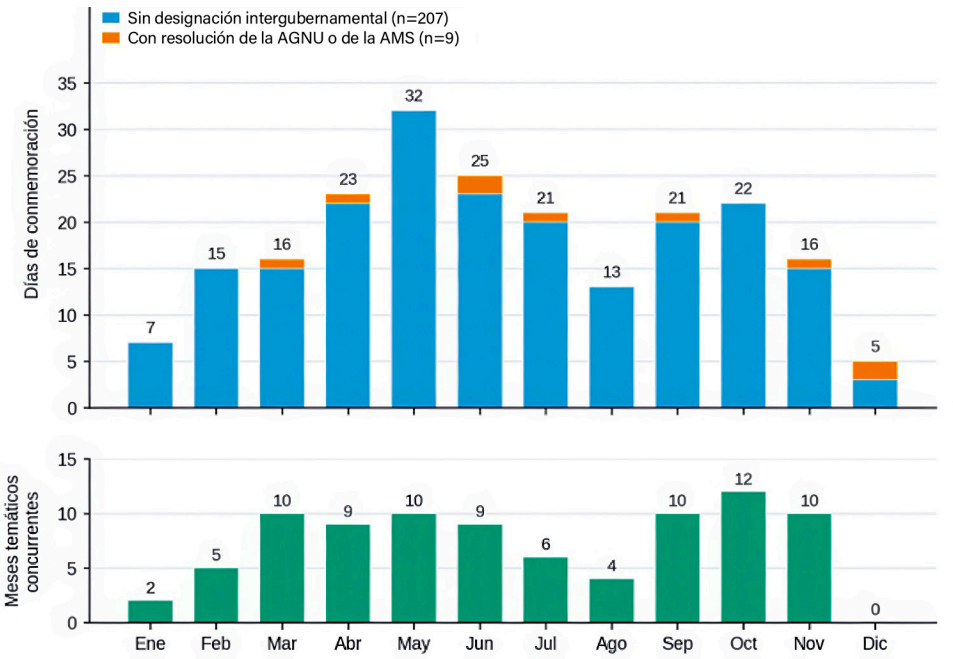


Figura 1. Distribución mensual de las conmemoraciones de enfermedades registradas en el calendario analizado. **Panel superior:** número de días por mes (n = 216). El segmento oscuro corresponde a los 9 días con respaldo confirmado mediante resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas (AGNU) o de la Asamblea Mundial de la Salud (AMS); el segmento claro, a los 207 días sin designación intergubernamental. **Panel inferior:** número de meses temáticos que concurren en cada mes natural (n = 87). Mayo concentra 32 días, frente a los 5 de diciembre, el único mes natural sin campañas mensuales concurrentes. En octubre se acumulan 12 campañas mensuales simultáneas.

Tabla 2. Cruce entre grupo de enfermedad y respaldo intergubernamental

Grupo de enfermedad	Con mandato ONU/OMS	Sin mandato	Total
Enfermedades raras	4	186	190
Enfermedades prevalentes	4	20	24
Observancia social (discapacidad)	1	0	1
Símbolo transversal (Cebra)	0	1	1
Total	9	207	216

Nota: la adscripción a grupo es aproximada y se basa en el umbral de baja prevalencia de 5 casos por 10 000 habitantes. Los cuatro días de enfermedad rara con mandato son los del síndrome de Down, el albinismo, la anemia falciforme y la distrofia muscular de Duchenne y Becker; los cuatro prevalentes, los del autismo, la hepatitis, la diabetes y el VIH. El síndrome de Down y la anemia falciforme se sitúan cerca del umbral y se mantienen entre las raras por convención clínica; el autismo, muy por encima del umbral (prevalencia del orden del 1-3 %), se cuenta entre las prevalentes. En términos relativos, una fecha de enfermedad prevalente tiene cerca de ocho veces más probabilidad de contar con mandato (4/24 = 16,7 %) que una de enfermedad rara (4/190 = 2,1 %). Ninguna de las trece fechas lisosomales figura en el estrato con mandato.

De los 9 días con mandato, cuatro están asociados con enfermedades raras (síndrome de Down, albinismo, anemia falciforme y Duchenne y Becker), cuatro con enfermedades prevalentes (autismo, hepatitis, diabetes y VIH), y uno con una discapacidad; ninguno está relacionado con enfermedades lisosomales. El desequilibrio es evidente: una fecha de una enfermedad prevalente tiene aproximadamente 8 veces más probabilidades de estar asociada con un mandato intergubernamental (4 de 24) que una fecha de una enfermedad rara (4 de 190). Las enfermedades raras dominan el calendario, pero rara vez reciben apoyo intergubernamental.

A continuación, se señalan tres aspectos estructurales del calendario que merecen consideración por separado:

Saturación. Hay 87 meses temáticos distribuidos en 12 meses del calendario. Octubre alberga simultáneamente doce campañas mensuales, mientras que marzo, mayo, septiembre y noviembre tienen diez cada uno. Cualquier campaña lanzada en esos meses debe competir por el mismo espacio mediático con al menos 9 causas adicionales.

Desigualdad estacional. Mayo cuenta con 32 días conmemorativos y junio con 25, en comparación con solo 5 en diciembre y 7 en enero. Mayo, por lo tanto, tiene seis veces más días conmemorativos que diciembre, que no tiene ninguno. Este calendario no se ha establecido siguiendo una lógica de salud, sino por acumulación histórica.

Inestabilidad operativa. Quince días son fechas móviles (por ejemplo, el primer sábado del mes, la tercera semana de septiembre, el último día de febrero, etc.). En dos casos, no fue posible confirmar la regla en el organismo organizador. Una asociación que planifica con 12 meses de anticipación no siempre puede determinar qué día le corresponde.

Las trece fechas lisosomales

De ese calendario hay trece días y seis meses temáticos dedicados a las enfermedades lisosomales. Tabla 3. Van desde el primer sábado de abril para las mujeres con enfermedad de Fabry hasta el 26 de noviembre para la alfa-manosidosis e incluyen Pompe (15 de abril), cistinosis (7 de mayo), mucopolisacaridosis (15 de mayo), gangliosidosis GM1 (23 de mayo), síndrome de Batten (9 de junio), enfermedad de Tay-Sachs (10 de agosto), Día de la Esperanza de NTSAD (19 de septiembre), leucodistrofias (último sábado de septiembre), Gaucher (1 de octubre), Niemann-Pick (19 de octubre) y síndrome de Sanfilippo (16 de noviembre). Los meses temáticos son abril (Fabry), septiembre (leucodistrofias: GM2, Tay-Sachs y Sandhoff; adrenoleucodistrofia) y octubre (Gaucher y Niemann-Pick).

Tabla 3. Días y meses de conmemoración de enfermedades lisosomales

Fecha	Conmemoración	Regla de fecha
Primer sábado de abril	Mujeres con enfermedad de Fabry	Móvil
15 de abril	Enfermedad de Pompe	Fija
7 de mayo	Cistinosis	Fija
15 de mayo	Mucopolisacaridosis	Fija
23 de mayo	Gangliosidosis GM1	Fija
9 de junio	Síndrome de Batten	Fija
10 de agosto	Enfermedad de Tay-Sachs	Fija
19 de septiembre	*Day of Hope*, NTSAD (Tay-Sachs, Canavan, GM1, Sandhoff)	Fija
Último sábado de septiembre	Leucodistrofias	Móvil
1 de octubre	Enfermedad de Gaucher	Fija
19 de octubre	Enfermedad de Niemann-Pick	Fija
16 de noviembre	Síndrome de Sanfilippo	Fija
26 de noviembre	Alfa-manosidosis	Fija
Meses temáticos	Abril: Fabry · Septiembre: leucodistrofias; GM2 (Tay-Sachs y Sandhoff); adrenoleucodistrofia · Octubre: Gaucher; Niemann-Pick	—

Nota: ninguna de estas fechas cuenta con designación mediante resolución de la Asamblea General de las Naciones Unidas ni de la Asamblea Mundial de la Salud. El grupo de las leucodistrofias no es íntegramente lisosomal: la adrenoleucodistrofia ligada al X es de origen peroxisomal.

Dos aclaraciones: El grupo de leucodistrofias no es todo lisosomal: la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Krabbe lo son, y la adrenoleucodistrofia ligada al X es peroxisomal. Y dos de las 13 fechas son móviles, por lo que su día en el calendario varía cada año.

Ninguna de las trece tiene una designación intergubernamental. Ninguna figura en el Cuadro de días recomendados por la Asamblea Mundial de la Salud [10]. Y la ausencia es mucho mayor de lo que indican esos datos: la evaluación de la OMS sobre los días mundiales de la salud, publicada en 2026 y de 138 páginas, ni siquiera utiliza el término “enfermedad rara” y no menciona en absoluto las enfermedades de Gaucher, Fabry, Pompe o mucopolisacaridosis [10]. Y ese contraste es el dato más útil de la investigación. En 2023, la Asamblea General de las Naciones Unidas declaró el 7 de septiembre como Día Mundial de la Distrofia Muscular de Duchenne, un Día de las Naciones Unidas, mediante la resolución 78/12 [13]. Es, junto con el albinismo, una de las dos únicas enfermedades monogénicas raras reconocidas por la Asamblea General. Ninguna enfermedad lisosomal ha logrado esto. La pregunta que esto plantea —qué hizo diferente a ese grupo de pacientes, con qué estados patrocinadores y en qué plazos— es más útil para la comunidad lisosomal que una lista de buenas intenciones.

2025: el año en que cambió el mapa

Dos eventos en 2025 cambiaron drásticamente la historia, apuntando en direcciones opuestas. El 27 de mayo de 2025, la 78ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA78.11: Enfermedades raras: una prioridad de salud global para la equidad y la inclusión, la primera resolución de ese organismo para abordar las enfermedades raras. Llama a los Estados Miembros y solicita al Director General que desarrolle un proyecto de plan de acción global de diez años para su presentación en la 81ª Asamblea Mundial de la Salud en 2028, con informes de implementación en 2026, 2028 y 2030 [14]. Es un reconocimiento sustantivo al más alto nivel disponible en el sistema. Sin embargo, la resolución no menciona ni un solo día de conmemoración. No menciona ni el Día de las Enfermedades Raras ni el 28 de febrero. El único aspecto conmemorativo que incluye es un recordatorio de la resolución 78/12 de la Asamblea General sobre el Día Mundial de Duchenne [14]. Esta es la base para un reconocimiento significativo y una designación conmemorativa.

El segundo evento cierra una puerta. El 5 de septiembre de 2025, la Asamblea General adoptó la resolución A/RES/79/327. Señala con preocupación el creciente número de propuestas para declarar días, semanas, meses, años y décadas internacionales y, de manera experimental, decide suspender el examen de nuevas propuestas durante sus sesiones ochenta y una y ochenta y dos, con una revisión de la medida en la ochenta y tres [15]. Es la primera medida a nivel del sistema para controlar la proliferación.

La lectura conjunta es sencilla. La ventana para declarar nuevos días internacionales se ha cerrado por ahora justo cuando las enfermedades raras finalmente están en la agenda de la OMS. Para una asociación de pacientes lisosomales, la consecuencia operativa es que los esfuerzos de defensa se intensifican si participamos en el proceso del plan de acción global (2026-2028) en lugar de solicitar una fecha propia.

¿Qué influencia tiene un día de concienciación?

La literatura ofrece una forma de ordenar las afirmaciones según su grado de certeza. Lo que sucede es un pico de atención a corto plazo. La revisión sistemática de referencia con 73 artículos muestra que la gran mayoría de los 31 estudios que miden la actividad en línea observaron un aumento durante el período de la campaña [5]. Este pico no siempre aparece. Un análisis de 46 eventos de concienciación según la frecuencia de búsqueda encontró que solo 10 de ellos registraron un aumento significativo del 22% [16]. Las campañas sobre enfermedad inflamatoria intestinal y anemia de células falciformes en países africanos no mostraron aumentos estadísticamente significativos [17,18]. Un análisis de regresión de joinpoint en cinco países latinoamericanos encontró que la mayoría de las combinaciones país-día no fueron efectivas y que los países con niveles más altos volvieron al nivel anterior en 7 días. Los resultados de salud no pueden vincularse entre sí. Los 29 estudios de la misma revisión que investigaron los resultados de salud fueron mixtos, y la relación entre la actividad en línea y la mejora de comportamientos y resultados aún no está clara, como escribieron los autores [5].

En el caso de las enfermedades raras, los datos son muy específicos. En un estudio poblacional alrededor del Día de las Enfermedades Raras, el reconocimiento de la fecha fue mucho mayor, pero el conocimiento sobre las enfermedades no se diferenció [19]. En otras palabras, la conciencia de que existe un día no es un indicador de que se conozca la enfermedad. Los cambios no se realizan en ese día, sino que es un enfoque a largo plazo y la capacidad del sistema. La espondilitis anquilosante en Nueva Zelanda (una campaña televisiva sobre la enfermedad y las derivaciones y diagnósticos) resultó en un aumento del 63% en las derivaciones y diagnósticos [20]. Las campañas de información y educación comunitaria sobre la anemia de células falciformes en India y Uganda casi duplicaron la proporción de participantes con un buen conocimiento de la enfermedad [21,22]. En el metanálisis se informó que las campañas de reconocimiento de síntomas de diabetes estaban asociadas a una reducción combinada del 7,20% en la cetoacidosis al momento del diagnóstico [23]. En los tres casos, es la exposición recurrente y multicanal, no una fecha aislada. El costo nunca se examina. La OMS estima que el costo global de un día mundial está entre 100.000 y 1.000.000 de dólares estadounidenses, incluidas las actividades regionales y nacionales [1], y no existen estudios sobre la rentabilidad de estas campañas [5]. Esa yuxtaposición es la declaración más sólida que puede hacerse hoy sobre la brecha de evidencia en esta área.

Los riesgos de los días de concienciación

La visión crítica de los días de concienciación no es un adorno del argumento. Se documentan cinco riesgos:

1. **Disfunción narcotizante**. La exposición a un flujo interminable de información puede narcotizar en lugar de movilizar: la audiencia confunde estar informada con actuar [3]. Eso es lo que es responsable de gran parte del efecto nulo, y el término es más preciso que la palabra “activismo de hashtag” y su significado es bastante específico.
2. **Refuerzo de la responsabilidad individual.** Los días de concienciación son consistentes con un modelo intrapersonal de cambio de comportamiento y no están alineados con la investigación sobre los determinantes sociales de la salud; sin corrección, este último riesgo “hace poco más que reforzar ideologías de responsabilidad individual” [3]. En las enfermedades lisosomales, en las que la principal barrera es el acceso al diagnóstico y al tratamiento enzimático y molecular, este aspecto es especialmente relevante.
3. **Sobrediagnóstico y sobrecarga asistencial.** La OMS también reconoce en su revisión de 2026 que la investigación disponible en este campo ha revelado efectos negativos no intencionales de estos días, “como el sobrediagnóstico y la sobrecarga de los sistemas de salud ya saturados” [10].
4. **Patrocinio industrial y conflicto de interés.** Este es el aspecto más importante de esta revisión y debe considerarse un riesgo estructural más que una acusación. Un estudio sobre los pagos de la industria farmacéutica a organizaciones de pacientes en el Reino Unido registró 22,6 millones de libras en 1,422 pagos de 74 empresas a 341 organizaciones; el 90% fue a organizaciones que apoyaban el portafolio aprobado y la línea de desarrollo de las empresas; las organizaciones de enfermedades raras recibieron más del 20% de todos los pagos, incluso si eran las que tenían menos del 5% de personas afectadas y el pago individual más grande representó, en promedio, el 71% de la financiación industrial recibida [24]. La literatura también indica que las campañas de concienciación financiadas por la industria pueden contribuir a diagnósticos más amplios y tratamientos inapropiados [25]. La implicación práctica es que la financiación debe anunciarse en el material de la campaña, no solo en el informe anual.
5. **Medición que solo se mide a sí misma.** Los sistemas de seguimiento de la OMS se basan principalmente en productos, con muy poca medición a nivel de resultados; los paneles de seguimiento establecidos para los días obligatorios se descontinuaron después de 2023 debido a restricciones presupuestarias y a la falta de una teoría del cambio para estas conmemoraciones, que el equipo de evaluación tuvo que construir durante la primera fase [10].

Iberoamérica: dos modelos de designación

El espacio iberoamericano tiene dos modelos que deben distinguirse, pues implican capacidades distintas. El modelo asociativo en España y en Europa coordina la conmemoración desde la sociedad civil. El Día de las Enfermedades Raras fue celebrado por primera vez en 2008 por EURORDIS; posteriormente se celebró en 18 países europeos y, en 2009, fue llevado al mundo por la Organización Nacional de Enfermedades Raras de EE.UU. [26]. Su fortaleza es que puede movilizar; su debilidad es que no cuenta con una herramienta legal que lo respalde. La legislación en América Latina es más parecida a la de Estados Unidos y establece el día o la semana mediante una ley primaria. Chile aprobó la Ley 21.292 el 17 de diciembre de 2020, que establece el último día de febrero de cada año como el Día Nacional de Educación y Concienciación sobre Enfermedades Raras, Poco Frecuentes o Huérfanas [27]. Brasil introdujo, mediante la Ley 14.593/2023, la Semana Nacional de Información, Capacitación e Investigación sobre Enfermedades Raras y también cambió el nombre del día nacional [28]. La situación en México es diferente: el Acuerdo del Consejo de Salubridad General, publicado el 29 de junio de 2023, reconoce en el país las enfermedades raras (alrededor de 5.500) incluidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS y cita expresamente la resolución 76/132 de la Asamblea General de la ONU en sus considerandos [30].

Hay tres puntos a destacar en la comparación. La ley no significa implementación. La norma chilena es declarativa y permisiva: establece que cualquiera puede promover actividades educativas y de difusión, sin especificar un organismo responsable, sin asignación presupuestaria ni obligación de informar ni de contar con un mecanismo de evaluación [27]. La ley puede estar relacionada con un evento de origen asociativo. Debido a que el legislador chileno eligió “último día de febrero” en lugar de una fecha de calendario, la conmemoración nacional se alineó con la fecha establecida por EURORDIS, que no forma parte del sistema de la ONU [27]. El reconocimiento sustantivo y el conmemorativo pueden darse simultáneamente. El acuerdo mexicano de 2023 es un instrumento administrativo vinculante que obliga al fortalecimiento de los mecanismos de atención primaria, así como de la información, la investigación y la capacitación, y no proclama ningún día [29]. De esta comparación surge una pregunta de investigación que este trabajo no puede responder y que debería ser objeto de un estudio propio: ¿el instrumento de designación es vinculante y se relaciona con un presupuesto medible, un programa o una evaluación? El borrador del plan de acción global sobre enfermedades raras se desarrollará entre 2026 y 2028 y se presentará a la 81ª Asamblea Mundial de la Salud, con informes intermedios en 2026, 2028 y 2030. Allí, y no en la declaración de una fecha adicional —ahora también suspendida por la propia Asamblea General—, reside la única oportunidad para que la comunidad lisosomal marque la diferencia.

Criterios recomendados para una conmemoración lisosomal

Seis criterios específicos se derivan de lo expuesto anteriormente. No son recomendaciones generales de comunicación, sino condiciones que pueden verificarse tanto antes como después de la fecha.

1. **Trazabilidad** de la designación. ¿Quién declaró el día, en qué año y mediante qué documento? Si la pregunta no tiene respuesta, la campaña comienza sin fundamento, por lo que es mejor no responderla que afirmar un apoyo inexistente.
2. Un **objetivo** del sistema y no del público. No "aumentar la visibilidad", sino incluir el cribado enzimático en un programa estatal, abrir un registro nacional o acortar el tiempo de confirmación del diagnóstico. La evidencia indica que la concienciación conduce al comportamiento cuando el sistema puede atender la demanda que genera.
3. **Declaración de patrocinio** en el material de campaña con el mismo tamaño y en la misma plataforma que el mensaje.
4. Al menos una **métrica de resultado**, no solo una de producto. Personas orientadas, pruebas solicitadas, casos confirmados, tiempo para el diagnóstico. Y un compromiso de publicar incluso si resulta negativo.
5. **Continuidad documentada**. ¿Qué ocurrió en los siguientes once meses? Participación de pacientes y familias en el diseño y evidencia de en qué decisiones participaron.

Conclusiones

El calendario de conmemoraciones de enfermedades es largo y desigual, y casi enteramente autodeclarado. De 216 días, solo nueve han sido confirmados por la Asamblea General de las Naciones Unidas o la Asamblea Mundial de la Salud, y ninguna de las 13 fechas lisosomales está incluida. La descripción no socava lo que las asociaciones han construido sino que lo establece. La visibilidad de una conmemoración y su reconocimiento intergubernamental son cosas distintas, y si se confunden, disminuyen el poder de negociación de quienes abogan por ellas. Hay evidencia de un aumento transitorio de la atención que varía según los eventos y los países. No hay evidencia de un efecto en el diagnóstico, el tratamiento o la política hasta la fecha, y el análisis de costos es prácticamente inexistente, en comparación con un costo estimado por día mundial de seis a siete cifras. Lo que muestra resultados es una intervención sostenida y multicanal, así como la capacidad del sistema de salud.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud, Consejo Ejecutivo. World health days. Ginebra: OMS; 2019. Documento EB144/39 Rev.1.

2. Mulvihill CJ. [Título por confirmar en la fuente primaria]. J Am Coll Health Assoc. 1979;27(6):321.

3. Purtle J, Roman LA. Health awareness days: sufficient evidence to support the craze? Am J Public Health. 2015;105(6):1061-5. PMID: 25879148.

4. Organización Mundial de la Salud. Health promotion glossary of terms 2021. Ginebra: OMS; 2021.

5. Vernon E, Gottesman Z, Warren R. The value of health awareness days, weeks and months: a systematic review. Soc Sci Med. 2021;268:113553. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113553.

6. Asamblea Mundial de la Salud. Hepatitis vírica. Ginebra: OMS; 2010. Resolución WHA63.18.

7. Asamblea Mundial de la Salud. Seguridad de la sangre: propuesta de establecimiento del Día Mundial del Donante de Sangre. Ginebra: OMS; 2005. Resolución WHA58.13.

8. Asamblea Mundial de la Salud. Régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra: OMS; 2002. Resolución WHA55.23.

9. Asamblea Mundial de la Salud. WHO global health days. Ginebra: OMS; 2021. Documento A74/9 Add.2.

10. Organización Mundial de la Salud. Evaluation of global health days 2019–2023: report. Ginebra: OMS; 2026. Documento WHO/DGO/EVL/2025.70.

11. Organización Mundial de la Salud. WHO campaigns [Internet]. Ginebra: OMS; 2026 [consultado el 27 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.who.int/campaigns

12. Organización Panamericana de la Salud. Observances [Internet]. Washington (DC): OPS; 2026 [consultado el 27 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.paho.org/en/observances

13. Asamblea General de las Naciones Unidas. World Duchenne Awareness Day. Nueva York: ONU; 2023. Resolución A/RES/78/12.

14. Asamblea Mundial de la Salud. Rare diseases: a global health priority for equity and inclusion. Ginebra: OMS; 2025. Resolución WHA78.11.

15. Asamblea General de las Naciones Unidas. Revitalization of the work of the General Assembly. Nueva York: ONU; 2025. Resolución A/RES/79/327.

16. Liu M. Evaluating the effectiveness of health awareness events based on Google search frequency [preprint]. arXiv; 2015.

17. Silangcruz K, Nishimura Y, Czech T, et al. Impact of the World Inflammatory Bowel Disease Day and Crohn's and Colitis Awareness Week on population interest between 2016 and 2020: Google Trends analysis. 2022. doi: 10.2196/32856.

18. Parry E, Ayinla-Jimoh I, Shepherd T. Impact of Sickle Cell Awareness Day on online health information seeking in Africa using Google Trends. Health Promot Int. 2023;38(6):daad152. doi: 10.1093/heapro/daad152.

19. Walat A, Skoczylas M, Wełnicka A, et al. Wiedza szczecinian na temat chorób rzadkich [Conocimiento de los habitantes de Szczecin sobre las enfermedades raras]. Pomeranian J Life Sci. 2014;60(1). doi: 10.21164/pomjlifesci.41.

20. Harrison A, Badenhorst CPS, Kirby S, et al. Comparison of rates of referral and diagnosis of axial spondyloarthritis before and after an ankylosing spondylitis public awareness campaign. Clin Rheumatol. 2014. doi: 10.1007/s10067-014-2551-0.

21. Sharma Y, Bhat D, Sridevi P, et al. Impact of a comprehensive sickle cell disease care programme on community knowledge among Indian tribal populations: a multicentric study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2025. doi: 10.1093/trstmh/traf071.

22. Agaba P, Nankinga O, Candia DA, Musiimenta E. The effectiveness of information, education and communication (IEC) interventions in improving knowledge, attitudes and practices of sickle cell disease in Alebtong District, northern Uganda. East Afr J Interdiscip Stud. 2026;9(1). doi: 10.37284/eajis.9.1.5003.

23. Cherubini V, Marino M, Carle F, et al. Effectiveness of diabetes symptoms awareness campaigns on preventing diabetes ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis [preprint]. SSRN; 2020. doi: 10.2139/ssrn.3738079.

24. Gentilini A, Parvanova I. Industry funding of patient organizations in the UK: a retrospective study of commercial determinants, funding concentration and disease prevalence. BMJ Open. 2023. PMID: 37369404.

25. Gill J, Sarpatwari A, Prasad V. The implications of industry-funded disease awareness campaigns in the rare disease setting. Mayo Clin Proc. 2021;96(9):2305-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.041.

26. Martínez-Martínez M, García-Rodríguez I, Bermejo-Martínez D, Marqués-Sánchez P. The history of the #RareDiseaseDay campaign in Spanish on Twitter: longitudinal analysis of hashtag use and social network analysis. Appl Sci. 2025;15(19):10359. doi: 10.3390/app151910359.

27. Chile. Ley 21.292, que declara el último día de febrero de cada año como el Día Nacional de la Educación y Concientización de las Enfermedades Raras, Poco Frecuentes o Huérfanas. Diario Oficial de la República de Chile (17 dic 2020).

28. Brasil. Lei n.º 14.593, de 5 de junho de 2023, que institui a Semana Nacional da Informação, Capacitação e Pesquisa sobre Doenças Raras e altera a denominação do Dia Nacional de Doenças Raras. Diário Oficial da União (5 jun 2023).

29. México. Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General reconoce las enfermedades raras incorporadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades. Diario Oficial de la Federación (29 jun 2023).

30. Asamblea General de las Naciones Unidas. Addressing the challenges of persons living with a rare disease and their families. Nueva York: ONU; 2021. Resolución A/RES/76/132.

Para ver el listado completo de los 216 días conmemorativos, se adjunta este link:

https://drive.google.com/drive/folders/14YTLuyFxE78Rj9leWK8gs4-Col2LssOV1?usp=sharing

BRECHAS EN EL ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL EN AMÉRICA CENTRAL: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA PERCEPCIÓN MÉDICA EN CUATRO PAISES DE LA REGIÓN

Patricia N Lucki Zifonsky PhD

Vicepresidenta de la Asociación Nacional Guatemalteca para las Enfermedades Lisosomales, ANGEL
Ciudad de Guatemala. Guatemala

patricia.lucki@angel-lisosomal.org

Resumen:

El objetivo de este trabajo es analizar la percepción de un panel multidisciplinar de especialistas locales sobre la situación clínica actual, deseable y factible de las enfermedades de depósito lisosomal en cuatro países centroamericanos. Se hizo énfasis en las etapas tempranas desde la sospecha al diagnóstico, pero se incorporaron preguntas básicas sobre tratamiento. Con ese fin se envió un cuestionario estructurado consistente en preguntas abiertas y cerradas, en forma anonimizada.

Se encuestaron nueve especialistas (cinco genetistas/genetistas pediátricos, tres pediatras y un reumatólogo) de Costa Rica, Guatemala, Honduras y Nicaragua. Se identificaron tres temas clave: 1) *Situación actual:* Retraso diagnóstico prolongado atribuido a la falta de sospecha clínica en la atención primaria y al solapamiento de síntomas musculoesqueléticos con patologías autoinmunes; 2) *Situación deseable:* Necesidad de descentralización, guías clínicas locales y acceso continuado a biomarcadores y terapia de reemplazo enzimático (TRE); 3) *Situación posible:* Capacitación focalizada al primer nivel de atención y alianzas interinstitucionales para tamizaje/diagnóstico.

La atención de las EDL en Centroamérica es desafiada por la escasa sospecha clínica y la centralización diagnóstica. La formación de médicos de primer contacto surge como la estrategia más efectiva e inmediata.

Palabras clave: *Enfermedades de Depósito Lisosomal; Diagnóstico Tardío; América Central; Médicos; Estudios Cualitativos.*

Abstract

This study aims to analyze the perceptions of a multidisciplinary panel of local specialists regarding the current, ideal, and feasible clinical landscape for lysosomal storage diseases (LSDs) in four Central American countries. While the focus was on the early stages—from initial suspicion to diagnosis—basic questions regarding treatment were also included. To this end, an anonymized, structured questionnaire comprising both open-ended and closed-ended questions was administered.

Nine specialists (five geneticists/pediatric geneticists, three pediatricians and one rheumatologist) from Costa Rica, Guatemala, Honduras, and Nicaragua were surveyed. Three key themes were identified: 1) Current situation: Prolonged diagnostic delays attributed to a lack of clinical suspicion in primary care and the overlap of musculoskeletal symptoms with autoimmune conditions; 2) Ideal situation: A need for decentralization, local clinical guidelines, and sustained access to biomarkers and enzyme replacement therapy (ERT); 3) Feasible situation: Targeted training for primary care providers and inter-institutional partnerships for screening and diagnosis.

LSD care in Central America faces challenges due to low clinical suspicion and the centralization of diagnostic services. Training primary care physicians emerges as the most effective and immediate strategy.

Keywords: Lysosomal Storage Diseases; Delayed Diagnosis; Central America; Physicians; Qualitative Studies.

Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL), incluidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades para Estadísticas de Mortalidad y Morbilidad) (CIE 11) con el código 5C56,[1] son errores innatos del metabolismo producidos por deficiencias de enzimas específicas. Aunque se han diagnosticado desde 1882, cuando Phillipe Gaucher caracteriza al síndrome que hoy lleva su nombre, hoy en día su sospecha y diagnóstico se enfrenta a desafíos, en especial en los países de América Central.

El diagnóstico ha avanzado gracias a pruebas químicas, bioquímicas y moleculares, lo que llevaría a pensar que se ha facilitado la identificación, diagnóstico y tratamiento de estas condiciones [2], pero estos recursos no son parejos para los distintos países.

La complejidad fenotípica de las EDL y su baja prevalencia alejan al médico de su sospecha y si bien el diagnóstico temprano es crítico para iniciar la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) para aquellas condiciones que cuentan con tratamiento o el manejo de soporte sintomático sería deseable en etapas tempranas, son pocos los profesionales de la salud que llegan al mismo.

En países de recursos bajos y medio bajos, el acceso al diagnóstico oportuno es difícil tanto para las enfermedades comunes como para las poco frecuentes.

América Central es una región compuesta por siete países en el istmo y un número de estados en sus islas del Caribe. Políticamente cuenta con un Sistema de Integración Centroamericano y un Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica, sin embargo, carece de registros epidemiológicos unificados y de programas de tamizaje neonatal masivo para la mayoría de las EDL. Costa Rica [3] es el único país con un programa obligatorio de tamizaje neonatal, pero no incluye las enfermedades lisosomales. Guatemala, tiene un programa optativo que en algunos casos incluye el panel lisosomal, según criterio médico. A pesar de que el CIE 11 tiene categorizadas las EDL, en la región su uso es parcial dada la baja digitalización de los sistemas.

Esto implica un subregistro o mal registro de las condiciones a corto y mediano plazo.

Por tanto, el objetivo de este trabajo ha sido documentar y analizar la experiencia clínica directa de especialistas en la región que conocen el tema, para mapear la brecha entre la práctica actual, el estándar deseable y las soluciones viables.

Metodología

Diseño: Este es un estudio cualitativo, transversal, de análisis temático.

Población y Muestra:

Muestra de conveniencia compuesta por nueve especialistas activos en el diagnóstico y seguimiento de EDL en cuatro países del istmo centroamericano (Costa Rica, Guatemala, Honduras y Nicaragua). La muestra incluyó cinco genetistas/genetistas pediátricos, tres pediatras y un reumatólogo.

Instrumento y Recolección: Cuestionario digital de respuesta abierta centrado en tres ejes: 1) Situación actual y barreras diagnósticas, 2) Escenario deseable de manejo clínico, 3) Intervenciones factibles a corto/medio plazo.

Análisis de datos: Las respuestas fueron codificadas y agrupadas mediante análisis temático inductivo.

Aspectos Éticos: El estudio garantizó el anonimato estricto de los participantes conforme al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679). Por tratarse de una consulta de opinión profesional anonimizada sin intervención sobre pacientes ni manejo de datos de historias clínicas, se obtuvo el consentimiento informado digital previo a la cumplimentación del formulario, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

1. Caracterización de la Muestra y Patrón de Sospecha

El estudio recopiló la información de 9 especialistas en cuatro países de la región: Nicaragua (n=4;44.4%), Guatemala (n=3;33.3%), Costa Rica (n=1;11.1%) y Honduras (n=1;11.1%). El perfil profesional abarcó Genética Médica / Genómica (n=5;55.6%), Pediatría (n=3;33.3%) y Reumatología (n=1;11.1%). El 77.8% de los encuestados contaba con más de 10 años de ejercicio profesional. Tabla 1.

Sospecha y Diagnóstico: El 88.9% (n=8) refirió haber sospechado alguna EDL en los últimos 20 años. Sin embargo, solo el 55.6% (n=5) logró confirmar el diagnóstico de al menos un paciente.

Tabla 1. Resumen de participación

Variable	Categoría	Nº	%
País de Ejercicio	Nicaragua	4	44,4
	Guatemala	3	33,3
	Costa Rica	1	11,1
	Honduras	1	11,1
Especialidad	Genética Médica/Genómica	5	55,6
	Pediatría	3	33,3
	Reumatología	1	11,1
Años de Ejercicio	>10 años	7	77,8
	< 10 años	2	22,2
Confirmó Diagnóstico	SI	5	55,6
	NO	4	44,4
Protocolos Locales	No existen	7	77,8
	Existencia parcial o personal	2	22,2

Condiciones más reportadas: Las patologías con mayor frecuencia de sospecha y confirmación fueron el Síndrome de Gaucher, las Mucopolisacaridosis (MPS I, II, III, IV y VI), la Enfermedad de Fabry y la Enfermedad de Pompe.

Tiempo para la confirmación: El intervalo reportado para confirmar el diagnóstico mostró una diversa heterogeneidad regional: desde 1 a 6 meses en centros de genética especializados (Guatemala) hasta 2 a más de 5 años en hospitales de atención pública en Nicaragua y Honduras.

2. Análisis Temático Comparativo

Eje 1: La Odisea Diagnóstica y Manifestaciones Confusoras (Situación Actual)

El análisis temático reveló que el principal problema en Centroamérica no es la falta de interés del especialista, sino el desconocimiento en el nivel de atención primaria y el solapamiento sintomático con patologías prevalentes.

Fenotipos que enmascaran las EDL: Los especialistas coincidieron en que el retraso se debe a que los signos iniciales mimetizan enfermedades comunes. Los genetistas y pediatras destacaron la *falla de medro, el retraso del desarrollo psicomotor, la hipotonía y la hepatoesplenomegalia sin causa aparente*. Por su parte, la perspectiva reumatológica evidenció cómo el *dolor articular y óseo crónico* en pacientes jóvenes es atribuido erróneamente a patologías autoinmunes o a “dolores de crecimiento”.

Barreras Estructurales: Un 77.8% (n=7) de los encuestados afirmó que no existen protocolos nacionales oficiales para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las EDL en sus respectivos países.

“Los síntomas mimetizan patologías comunes y endémicas de la región. El dolor articular/óseo crónico, la hepatoesplenomegalia y la debilidad muscular se confunden, sumado a la falta de cobertura de tamizaje neonatal y el desconocimiento de la genética.” Figuras 1 y 2

[P3: Genómica y Genética Médica, Guatemala]

“El hecho de no estar preparado en el tema de errores innatos del metabolismo dificulta de manera importante el diagnóstico oportuno.”

[P5: Genética Clínica, Costa Rica]

Eje 2: Ruta Crítica e Infraestructura Médica (Situación Deseable)

En cuanto al estándar ideal de atención para la región, los participantes convergieron en la necesidad de estructurar redes integradas de salud y garantizar el acceso descentralizado a estudios confirmatorios.

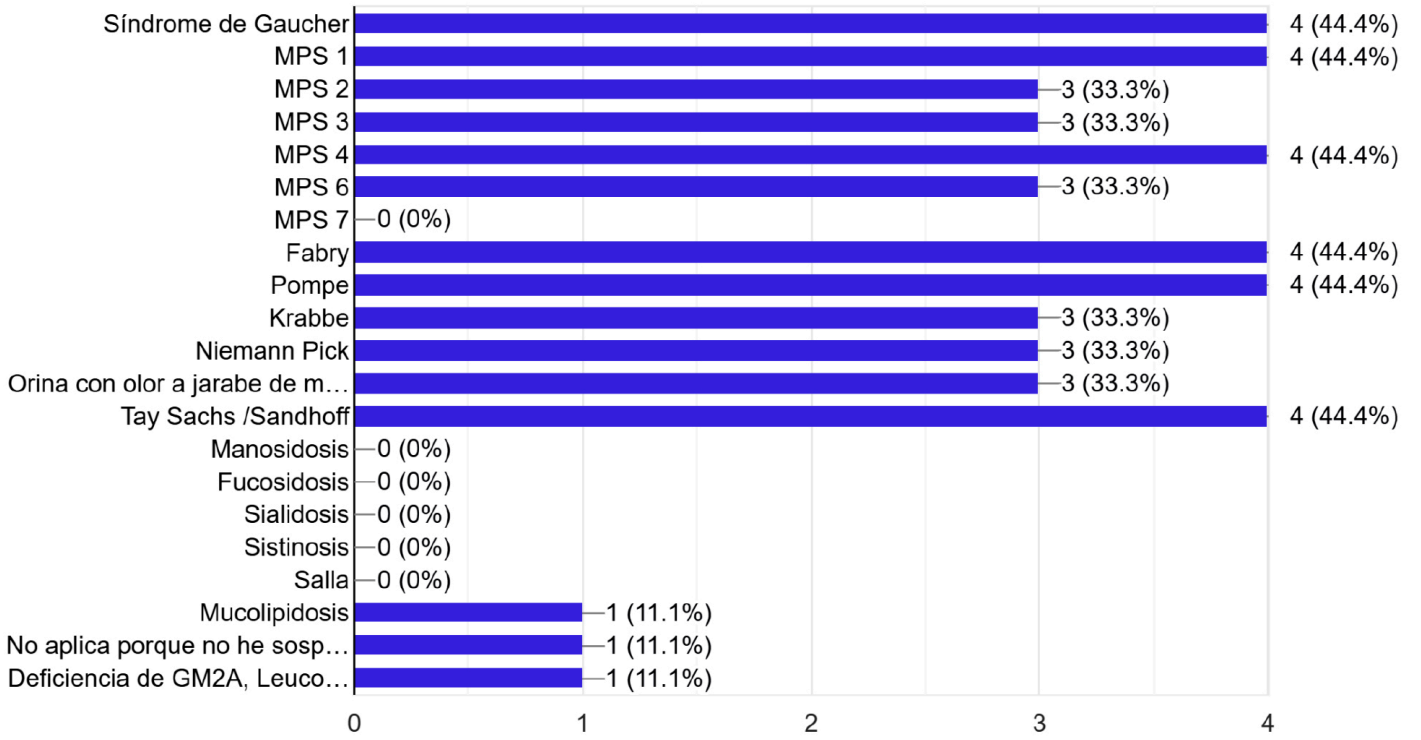


Figura 1. Respuestas a la pregunta ¿Qué condiciones lisosomales ha sospechado? 9 respuestas

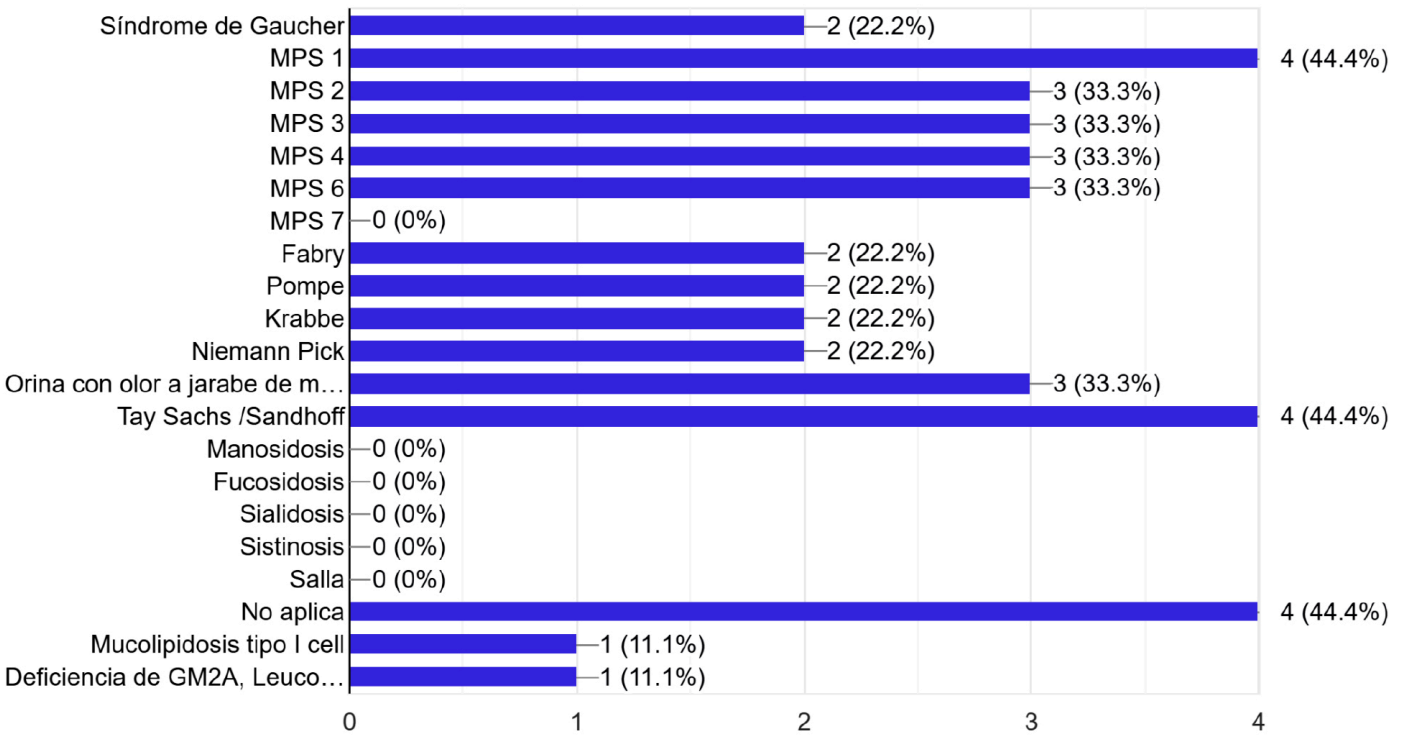


Figura 2. Respuestas a la pregunta¿Cuántas condiciones lisosomales ha diagnosticado? 9 respuestas.

Biomarcadores y laboratorios: Se identificó como prioridad crítica la capacidad de realizar determinaciones enzimáticas y biomarcadores específicos (ej. en gota de sangre seca, DBS) localmente o mediante convenios regionales eficientes.

Tiempos de tratamiento: El tiempo promedio para conseguir Tratamiento de Reemplazo Enzimático específico osciló entre 6 meses y 2 años, considerando casos donde categóricamente no se logró obtener la terapia. El de los médicos con pacientes en tratamiento percibió que los cuidados recibidos eran *parciales o insuficientes*, señalando la falta de un abordaje multidisciplinario continuo. Figura 3.

"Debemos mejorar la estructura de atención público/privada y contar con la posibilidad de realizar biomarcadores esenciales localmente."

[P3: Genómica y Genética Médica, Guatemala]

"Se debe garantizar la identificación en atención primaria bajo estándares definidos y el seguimiento multidisciplinario en niveles superiores para asegurar la confirmación y manejo."

[P9: Pediatría, Nicaragua]

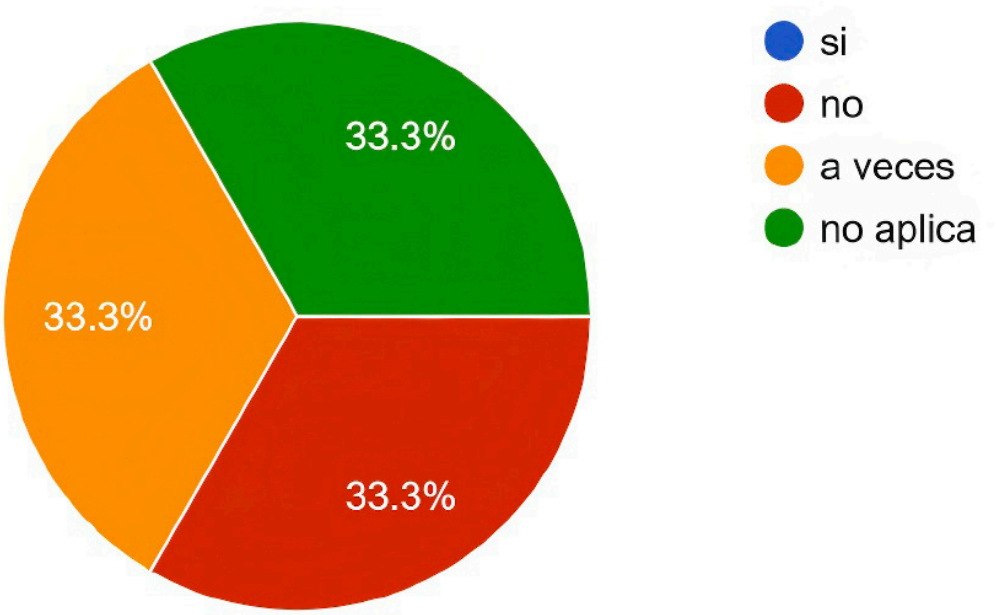


Figura 3. Respuestas a la pregunta ¿Se ha conseguido tratamiento para las condiciones diagnosticadas? 9 respuestas.

Eje 3: Estrategias de Alto Impacto y Viabilidad Regional (Situación Posible)

Al evaluar las restricciones presupuestarias de la región, los médicos propusieron soluciones operativas de implementación inmediata:

1. Capacitación y Algoritmos Clínicos: Educación médica continua dirigida al personal de salud de primer contacto sobre "signos de alarma" para la derivación oportuna.
2. Redes Interhospitalarias y Telemedicina Informal: Fortalecimiento de canales directos de referencia (incluyendo el uso de mensajería instantánea y redes interhospitalarias) entre centros regionales y departamentos de genética/pediatría.
3. Rol Activo de las Asociaciones de Pacientes: Se destacó unánimemente a las agrupaciones de pacientes como el "brazo derecho" del médico y el principal motor de incidencia política frente a las autoridades sanitarias.

"La estrategia inmediata debe ser la capacitación continua del personal de salud para reconocer signos de alarma, junto con optimizar el acceso a pruebas en gota de sangre seca (DBS) enviadas a laboratorios de referencia."

[P8: Pediatría, Nicaragua]

"Las asociaciones de pacientes son el brazo derecho para lograr que los gobiernos se enfoquen en estas enfermedades y dicten las normas necesarias para la atención integral."

[P2: Genética y Epidemiología, Honduras / P5: Costa Rica]

3. Consenso sobre Tamizaje Neonatal y Centro de Referencia Regional

Tamizaje Neonatal Obligatorio: Un 77.8% (n=7) se mostró a favor de normar el tamizaje obligatorio para EDL. Las reservas expresadas por los especialistas restantes se fundamentaron en la viabilidad técnica y presupuestaria de cada país para sostener el diagnóstico confirmatorio y el tratamiento subsiguiente.

Centro de Referencia Centroamericano: Hubo amplio respaldo (88.9%, n=8) a la creación de un Centro de Referencia Regional. No obstante, los expertos advirtieron que la principal limitante para su ejecución radica en la fragmentación de los sistemas de salud y las barreras políticas locales.

Discusión

Los hallazgos de este estudio cualitativo confirman que en América Central existe un aislamiento diagnóstico derivado del solapamiento clínico y de la hiperconcentración de la sospecha médica en la especialidad de genética. En otro artículo se analizará la negativa de algunos especialistas de considerar las EDL dentro de sus campos de atención. La inclusión de la pediatría y la reumatología en la muestra permitió evidenciar que los pacientes con EDL navegan durante años por subespecialidades de adultos y pediatría general bajo diagnósticos erróneos de artritis juvenil, distrofias musculares o síndromes anémicos/infecciosos endémicos.

La ausencia de protocolos oficiales en los entornos evaluados perpetúa la carencia o el retraso en el acceso a la Terapia de Reemplazo Enzimático o a los tratamientos sintomáticos. No obstante, los especialistas centroamericanos coinciden en que la brecha no se resuelve únicamente con la adquisición de tecnología de alto costo, que probablemente esté fuera de las posibilidades presupuestarias de los estados, sino con la implementación de protocolos de sospecha en el primer nivel de atención y el aprovechamiento de herramientas costo-efectivas como la gota de sangre seca (DBS) en centros regionales o enviado a otros destinos.

En conclusión, los datos derivados de la experiencia médica en Guatemala, Honduras, Costa Rica y Nicaragua respaldan la urgencia de establecer guías clínicas regionales y fortalecer la capacitación médica continua como la ruta más viable para acortar la odisea diagnóstica del paciente con sospecha de EDL en el istmo. También se subraya la creación y fortalecimiento de redes profesionales de apoyo e interconsulta. Se propone una mayor presión sobre los estados para legislar y ordenar los recursos y se estima que la creación de centros regionales de referencia sería costo efectivo para este tipo de dolencias.

Referencias

1.- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.ª revisión (CIE-11). Ginebra: OMS; 2019. Disponible en: https://icd.who.int/es

2.- Atul Mehta, Michael Beck, Aleš Linhart, Gere Sunder-Plassmann, and Urs Widmer. Chapter 1: History of lysosomal storage diseases: an overview, Oxford PharmaGenesis; 2006. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11615/

3.- Programa Nacional de Tamizaje Neonatal de Costa Rica, Disponible en https://tamizaje.asta.cr/

Conflictos de interés: Ninguno.

Declaración de uso de herramientas de asistencia de IA: Durante la preparación de este trabajo, la autora utilizó herramientas de inteligencia artificial generativa exclusivamente para asistencia en la estructuración metodológica, formato y traducción del resumen al inglés.

RESEÑA: NELSON PEDIATRIC TEXTBOOK OF RARE DISEASES. GENOMIC ETIOLOGIES AND GENETIC DIAGNOSIS

Francesc Palau Martínez, MD, PhD

Neurogenética y Medicina Molecular. Centro de Ciencias Genómicas en Medicina
Hospital Sant Joan de Déu e Institut de Recerca SJD, y CIBERER. Barcelona. España

francesc.palau@sjd.es

No es lo habitual que el autor haga una reseña de un libro propio, como es el caso aquí. La razón para ello es que se trata del primer tratado médico y académico sobre enfermedades raras y que está editado por Elsevier en el contexto de la familia de libros bajo el auspicio del "Tratado de Pediatría Nelson", de alcance internacional en sus ya 22 ediciones, tanto en las versiones originales en inglés y como en las propias en español. Pido disculpas anticipadamente.

El "Nelson Pediatric Textbook of Rare Diseases: Genomic Etiologies and Genetic Diagnosis", en su 1.ª edición [1], representa un hito importante en el reconocimiento clínico, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades raras, especialmente para los pacientes pediátricos, al consolidar el conocimiento especializado en estos trastornos y el enfoque en enfermedades no diagnosticadas. Compilado por un grupo de editores senior y editores asociados, liderados por el Dr. Robert Kliegman, editor del *Nelson Textbook of Pediatrics*, ofrece una guía detallada y exhaustiva de las enfermedades raras, cubriendo áreas genéticas, metabólicas e inmunológicas que otros textos de pediatría solo mencionan superficialmente. Cabe destacar algunos aspectos de la estructura del libro, como son:

1.- El **enfoque genómico**: destaca la importancia del diagnóstico genético y la medicina genómica como la aproximación actual para entender estas enfermedades.

2.- Es un **recurso integral**: es un complemento esencial al *Nelson Textbook of Pediatrics* y del *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis*, diseñado para especialistas, hospitalistas y genetistas,.

3.- Una **estructura clínica** adaptada a la compresión orgánica: se organiza el contenido por sistemas anatómicos, facilitando la diferenciación de trastornos con síntomas similares.

4.- Alto nivel de **actualización y especialización**: incluye temas avanzados como ciliopatías, enfermedades mitocondriales, síndromes de susceptibilidad al cáncer y enfermedades autoinflamatorias e interferonopatías, y otros trastornos neurológicos, respiratorios, cardiológicos, digestivos, renales, endocrinológicos y metabólicos, hematológicos e inmunológicos.

5.- La **autoría es global**, abarcando autores de los cinco continentes, aunque con desigual participación: Cuenta con la colaboración de líderes internacionales, proporcionando algoritmos, tablas y material visual de alta calidad para el manejo diagnóstico.

Las razones por las que este tratado es relevante en su campo son diversas, que destacamos a continuación:

Conecta la atención pediátrica con la experiencia en enfermedades raras. Muchas enfermedades raras no se diagnostican correctamente en la pediatría general. Este libro de texto constituye una referencia integral centrada en la pediatría que ayuda a los médicos a relacionar los síntomas con diagnósticos de enfermedades raras.

Ayuda a mejorar la precisión diagnóstica y la detección temprana. En las enfermedades raras, los retrasos son frecuentes. Un formato de libro de texto específico facilita el reconocimiento de patrones, el diagnóstico diferencial y las evaluaciones basadas en la evidencia.

Ofrece apoyo en la toma de decisiones clínicas. Las enfermedades raras a menudo requieren un manejo multidisciplinario. El libro presenta un enfoque estructurado para: la evaluación y la valoración de las pruebas diagnósticas, genéticas, biológicas y de imagen; consideraciones sobre el tratamiento actual; valoración del pronóstico y las complicaciones; la toma de decisión de cuándo derivar y la planificación de la atención continua. Las enfermedades raras se encuentran dispersas en diversas especialidades. Un libro de texto integral consolida el conocimiento experto en una referencia estandarizada que los médicos pueden utilizar en diferentes entornos.

Destaca los aspectos específicos de la pediatría. La presentación pediátrica, la evolución de la enfermedad, la genética y las limitaciones del tratamiento pueden diferir de las formas en adultos. La orientación pediátrica del libro de texto refleja esta perspectiva especializada.

En el tratado se aprecia el impacto que tiene sobre los profesionales clínicos, fortaleciendo la formación y reduciendo la incertidumbre ante afecciones poco comunes, sobre los pacientes y las familias facilitando el acceso a diagnósticos más oportunos y precisos, y para la investigación biomédica porque proporciona una base clínica organizada que puede orientar las preguntas de investigación y la preparación para ensayos clínicos.

Este nuevo tratado pediátrico de la familia Nelson representa un recurso de referencia, orientado a la práctica clínica y específico para pediatría, que mejora la comprensión y el manejo de las enfermedades raras, impulsando el campo hacia un diagnóstico más temprano, evaluaciones más claras y una atención mejor informada.

En el terreno de formación del médico y del profesional sanitario cabe reseñar varios aspectos que se muestran por vez primera de una manera conjuntada en el ámbito de las enfermedades raras. El principal valor educativo de este libro de texto radica en que ayuda a estudiantes y profesionales clínicos a adquirir competencias en enfermedades raras de una manera estructurada y centrada, mayoritariamente, en la pediatría y en el individuo adulto joven. Podemos resaltar los siguientes aspectos:

Desarrolla el conocimiento sobre enfermedades raras desde temprana edad. Ayuda a estudiantes, residentes e investigadores jóvenes a comprender que las enfermedades raras son reales, diagnosticables y clínicamente importantes. Enseña patrones de presentación comunes (grupos de síntomas) en lugar de diagnósticos aislados.

Mejora el razonamiento clínico y el diagnóstico diferencial. Proporciona marcos para formular diagnósticos diferenciales, priorizar las causas probables, seleccionar las pruebas más adecuadas, dar apoyo en el aprendizaje de cómo abordar la incertidumbre diagnóstica, lo cual es fundamental en las enfermedades raras.

Fortalece el pensamiento crítico en la evaluación. Los estudiantes, residentes y facultativos pueden practicar enfoques basados en la evidencia sobre cuándo realizar pruebas complementarias, qué pruebas son más informativas, cómo interpretar los resultados en un contexto pediátrico o evitar pruebas innecesarias sin pasar por alto afecciones clave.

Enfatiza el aprendizaje específico de pediatría. Las enfermedades raras a menudo se presentan de manera diferente en niños

que en adultos. El papel educativo del libro incluye: enseñar características dependientes de la edad (inicio neonatal/infantil frente a inicio en la infancia tardía o en la adolescencia), comprender los impactos en el crecimiento y el desarrollo, y reconocer las complicaciones y trayectorias específicas de la pediatría.

Integra la genética y el diagnóstico. Para muchos trastornos raros o minoritarios, la genética es fundamental. Los beneficios educativos incluyen hacer más comprensibles los conceptos de fenotipo-genotipo, ayudar a los estudiantes a comprender cuándo es apropiado realizar pruebas genéticas y por qué es importante.

Fomenta la comprensión de la atención multidisciplinaria. Las enfermedades raras generalmente requieren un manejo coordinado. El libro de texto ayuda a los estudiantes y residentes a reconocer los procedimientos de atención médica, comprender las funciones de las diversas especialidades y aprender los conceptos de tiempo de derivación y seguimiento a largo plazo.

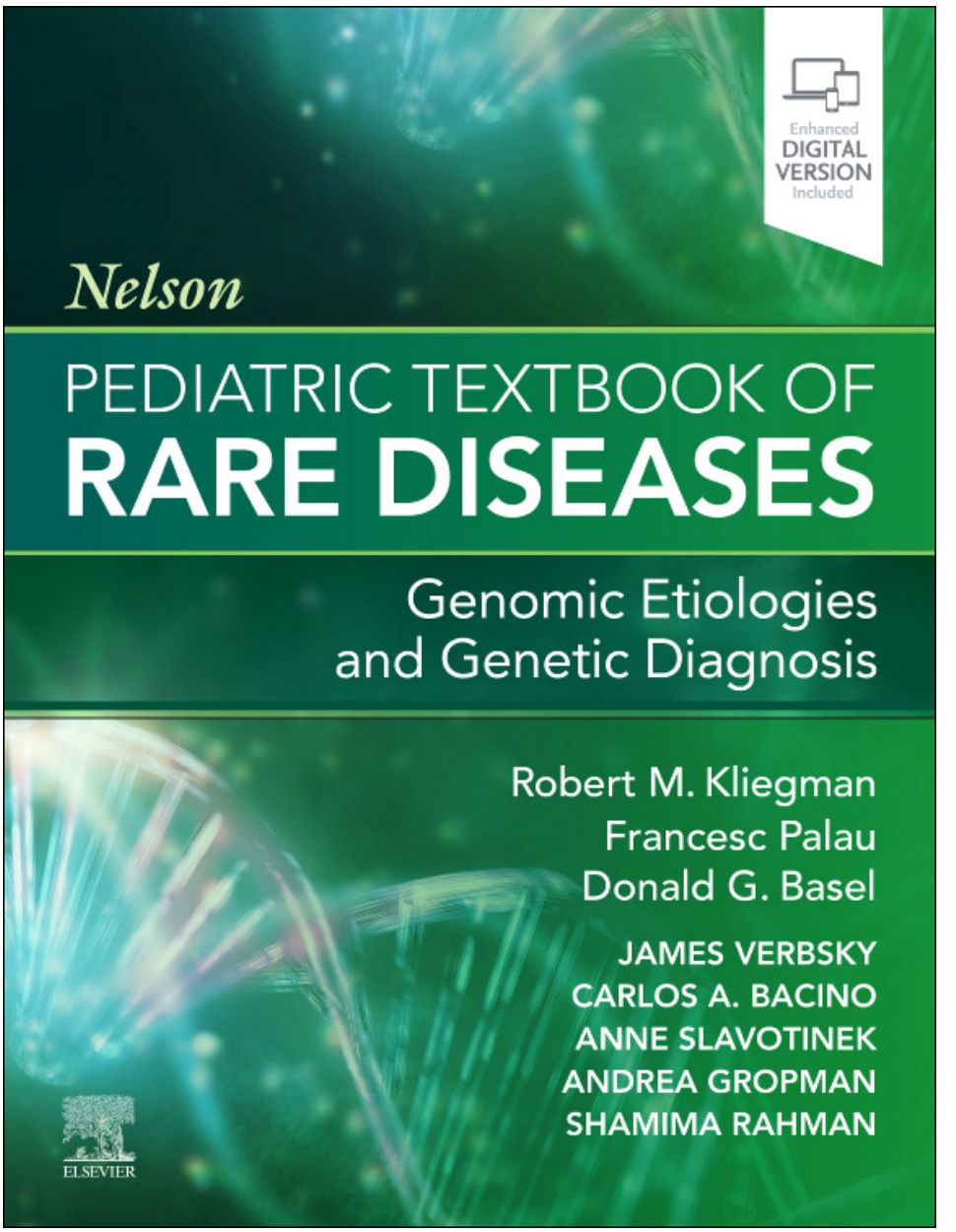
Sirve como recurso didáctico estandarizado. El tratado ofrece un formato de referencia consistente que mejora la continuidad del aprendizaje en los programas de formación, útil para el estudio estructurado (discusiones de casos, sesiones clínicas)

En resumen, desde el punto de vista educativo, el *Nelson Pediatric Textbook of Rare Diseases* funciona como una plataforma de aprendizaje de alto rendimiento que transforma el conocimiento sobre enfermedades raras, de información fragmentada a un conjunto de habilidades clínicas enseñables, especialmente para pediatría. Por las características de las enfermedades raras, esto, baja prevalencia y complejidad clínica y fisiopatológica, el tratado tiene un amplio alcance en la formación del estudiante de medicina, el residente y el profesional facultativo, pero también en aquellos investigadores biomédicos interesados en conocer a fondo estas enfermedades y desarrollar nuevos procesos diagnóstico y nuevos terapias que impulsen tratamientos etiológicos que permitan curar los pacientes o terapias modificadoras de la enfermedad que mejoren su calidad de vida, especialmente en las edades tempranas.

Este texto llena un vacío crítico al proveer un enfoque detallado sobre condiciones raras, siendo una herramienta de referencia definitiva en el cuidado pediátrico especializado.

1. Kliegman RM, Palau F, Basel D, Verbsky J, Bacino CA, Slavotinek A, Gropman A, Rahman S. Nelson Pediatric Textbook of Rare Diseases: Genomic etiologies and genetic diagnosis, 1st ed. Elsevier, Philadelphia, 2027

ISBN: 978-04-431151-1-0



https://www.eu.elsevierhealth.com/nelson-pediatric-textbook-of-rare-diseases-9780443115110.html

INFORMACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

El manuscrito constará de tres partes:

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

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

    a) Originales: Resumen de 250 palabras máximo, Resumen en ingles. 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 biologicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales, Discusión

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

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

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

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

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

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

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinski de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical researchinvolving 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

revistaenlisos.com

EDITORES

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

EDITORES ASOCIADOS

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

CONSEJO EDITORIAL

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

DISEÑO

Andrés Ferrer

SECRETARÍA GENERAL

Concepción Pérez Valero

en-LISOS ha sido creada para facilitar la comunicación en lengua española entre los miembros de la gran comunidad de hispanoparlantes dedicados al estudio y manejo de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL).
Pretende mejorar la comunicación y ofrecer información actual con respecto a los avances importantes en diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las EDL proporcionando resúmenes concisos y fáciles de leer de hallazgos recientes importantes en investigación básica, clínica y traslacional.
La información presentada en no representa necesariamente las opiniones, creencias o posiciones de la Revista. **en-LISOS** no se responsabiliza de ningún error u omisión en los contenidos; la confianza en cualquier información presentada corre por cuenta y riesgo del usuario.
El contenido de la publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright. Los manuscritos se aceptan en forma de resumen en el caso de que hayan sido publicados previamente con el consentimiento expreso de los editores de la revista.
El contenido de la Revista está protegido por el copyright © 2022 FEETEG. Reservados todos los derechos.

ISSN 2794-0357