

UIMD

Unified Registry for
Inherited Metabolic Diseases

REGISTRO UNIFICADO DE TRASTORNOS METABÓLICOS HEREDITARIOS (U-IMD)

Subvención CHAFEA N°: 777259

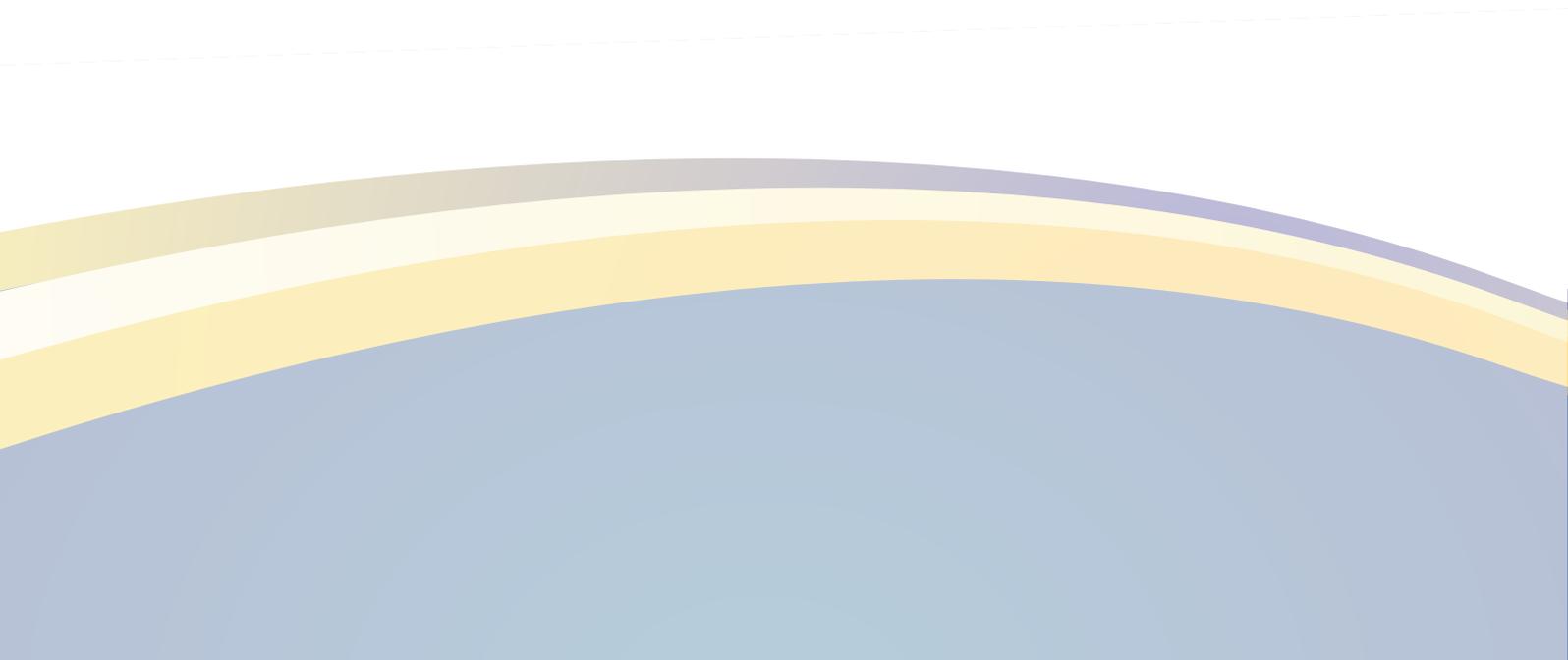
Informe público (2018-2021)

Autores:

Stefan Kölker, Carlo Dionisi-Vici, Ángels Garcia-Cazorla,
Viktor Kožich, Thomas Opladen, Maurizio Scarpa

ÍNDICE

TRASTORNOS METABÓLICOS HEREDITARIOS Y REDES EUROPEAS DE REFERENCIA	3
OBJETIVO Y FINES DEL PROYECTO U-IMD	3
BENEFICIARIOS Y SOCIOS DEL U-IMD	4
EL REGISTRO U-IMD	6
CUESTIONES ÉTICAS Y DE PROPIEDAD DE LOS DATOS	9
ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN	10
RESUMEN E IMPLICACIONES DEL PROYECTO U-IMD	10



TRASTORNOS METABÓLICOS HEREDITARIOS Y REDES EUROPEAS DE REFERENCIA

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS (IMDS)

Cada una de las IMD es una enfermedad rara, con una prevalencia individual estimada que oscila entre 0,1 y 15 de cada 100.000 recién nacidos, pero en conjunto los pacientes afectados por las IMD son numerosos, al menos uno de cada 500 recién nacidos. Hasta la fecha se han identificado unas 1.600 enfermedades metabólicas hereditarias (IMDs). Dependiendo del defecto subyacente y de su gravedad individual, el espectro de presentación clínica de las IMD es amplio, y va desde la crisis metabólica neonatal letal hasta la disfunción progresiva de uno o múltiples órganos. Los individuos afectados por las IMD se enfrentan a problemas de salud significativos, a menudo graves, que causan una elevada morbilidad, una esperanza de vida reducida y una baja calidad de vida.

REDES EUROPEAS DE REFERENCIA Y METABERN

Las Redes Europeas de Referencia (ERN) fueron creadas por la Comisión Europea para mejorar la atención a los pacientes de 24 grupos de enfermedades raras. MetabERN es la ERN para los trastornos metabólicos hereditarios (IMDs). Facilita el acceso de los pacientes y sus familias a la mejor atención disponible y atiende sus necesidades más allá de las fronteras. MetabERN se rige en la prestación de sus servicios por el principio de atención centrada en el paciente, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. MetabERN tiene como objetivo conectar los centros más especializados en el área de las enfermedades raras de la infancia para fomentar la prevención, acelerar el diagnóstico y mejorar los estándares de atención en toda Europa para los pacientes que viven con IMDs. MetabERN está totalmente dirigido por pacientes y expertos. Combina la experiencia de los pacientes y el conocimientos de los expertos de toda la UE para recoger los avances médicos más innovadores y adaptarlos a las necesidades de los pacientes.

OBJETIVO Y FINES DEL PROYECTO U-IMD

El objetivo general del proyecto U-IMD es fomentar la salud de los niños, adolescentes y adultos afectados por IMD raras, fomentando la investigación sobre las IMD y el desarrollo de nuevos tratamientos seguros y eficaces mediante el establecimiento del „Registro Europeo Unificado para Trastornos Metabólicos Hereditarios“.

El U-IMD es el primer Registro europeo unificado que engloba todas las IMD de todos los subgrupos de enfermedades de MetabERN, como son:

Trastornos relacionados con los aminoácidos (AOA)

Metabolismo del piruvato, trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial, defectos del ciclo de Krebs, defectos de transporte y metabolismo de la tiamina (PM-MD)

Trastornos de los carbohidratos, oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos (C-FAO)

Trastornos de depósito lisosomal (TAL)

Trastornos peroxisomales (PD)

Defectos congénitos de la glicosilación y trastornos del tráfico intracelular (CDG)

Trastornos de los neuromoduladores y otras pequeñas moléculas.

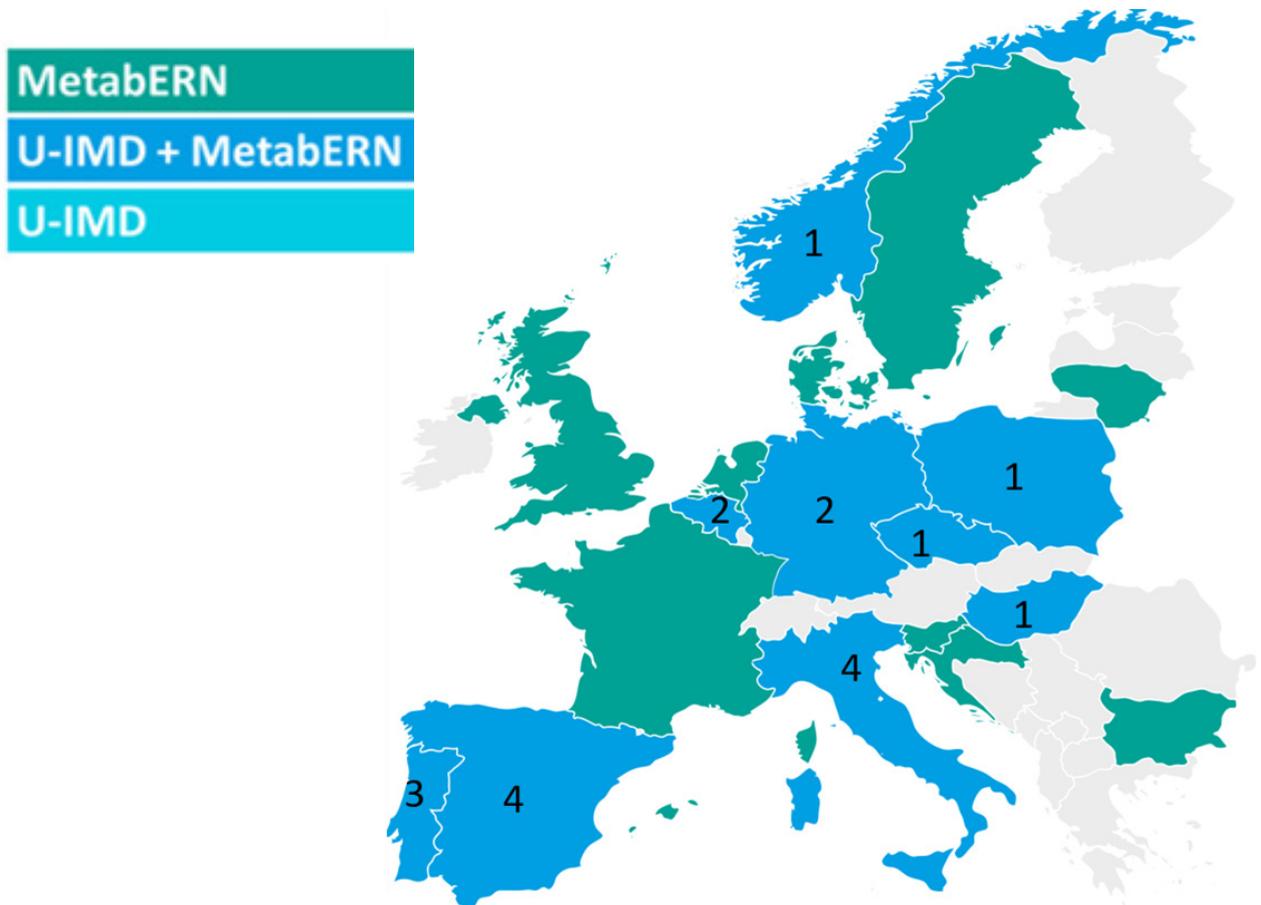
OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL PROYECTO U-IMD

La estrategia del proyecto U-IMD se basa en tres grandes pilares:

- ① el desarrollo de una plataforma de registro innovadora y semánticamente interoperable para todas las IMD conocidas a modo de Registro oficial de pacientes de MetabERN. El U-IMD ha incluido completamente los elementos de datos comunes de la Plataforma Europea para el Registro de Enfermedades Raras (Plataforma EU RD) y ha integrado las herramientas de la Infraestructura Europea para el Registro de Enfermedades Raras (ERDRI).
- ② la actualización de los registros existentes de IMD para alcanzar la interoperabilidad entre estos registros, incluido el U-IMD, utilizando el registro de pacientes del Grupo de Trabajo Internacional sobre Trastornos Relacionados con Neurotransmisores (iNTD) como piloto.
- ③ el establecimiento de una intersección definida de elementos de datos básicos mínimos con el ERKReg, el registro de pacientes de la Red Europea de Referencia de Enfermedades Renales Raras (ERKNet), a fin de fomentar la colaboración de personas con enfermedades renales metabólicas raras.

BENEFICIARIOS Y SOCIOS DEL U-IMD

Además de los beneficiarios del U-IMD, otros 15 miembros (véase el mapa y la tabla) de MetabERN se unieron al proyecto U-IMD y comenzaron a introducir datos a partir de julio de 2021.



PAÍS	HEALTH CARE PROVIDER
Bélgica	Bruxelles
	Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
	Antwerp
	University Hospital of Antwerp UZA
República Checa	Prague (B)
	General University Hospital in Prague
Alemania	Heidelberg (B)
	University Hospital Heidelberg
	Magdeburg
	Otto-von-Guericke-University Med.Faculty, Central-German Network for rare diseases
España	Barakaldo
	Hospital Universitario Cruces
	Barcelona (B)
	Hospital Sant Joan De Déu
	Madrid
	Hospital Universitario 12 de Octubre
	Santiago de Compostela
	Hospital Clínico Universitario de Santiago
Hungría	Szeged
	University of Szeged, Faculty of Medicine
Italia	Monza
	Ufficio Sperimentazioni Cliniche Fondazione MBBM Onlus
	Rome (B)
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
	Udine (B)
	University Hospital of Udine
	Verona
	Azienda Ospedaliera Università Integrata
Noruega	Oslo
	Oslo University Hospital
Polonia	Krakow
	Krakow University Hospital
Portugal	Guimarães
	Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães
	Lisboa
	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHLN)
	Porto
	Centro Materno Infantil do Norte

B, beneficiary

EL REGISTRO U-IMD

MODELO DE DATOS

El U-IMD incluye el conjunto completo de Elementos de Datos Comunes (CDE) para el Registro de Enfermedades Raras propuesto por un grupo de trabajo coordinado por el Centro Común de Investigación (JRC) y trabaja con las herramientas de la Infraestructura Europea de Registro de Enfermedades Raras (ERDRI). Tal y como recomiendan los CDE, el registro emplea el mayor número posible de diccionarios establecidos controlados para registrar los datos de los pacientes, a saber:

La nosología de la Base de conocimiento de errores congénitos del metabolismo

(IEMbase, <http://iembase.org/>) (véase también Ferreira et al., Ferreira et al.), la primera nosología global sistemática y más actualizada de las IMD. La nosología de la base de IMD también está mapeada con el sistema de codificación Orphanet y el sistema de codificación en línea Herencia Mendeliana en el Hombre, por lo que los registros de los pacientes en el U-IMD están definidos dentro de los tres estándares de codificación.

Los términos de la Ontología del Fenotipo Humano para la descripción del fenotipo.

El sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química de la Organización Mundial de la Salud (OMS ATC) para registrar el tratamiento.

El conjunto de biomarcadores metabólicos específicos de la enfermedad desarrollado por la IEMBase se utiliza para el registro de los marcadores bioquímicos. Este conjunto de biomarcadores está, además, mapeado con el sistema de codificación de la Base de Datos del Metaboloma Humano.

DISEÑO MODULAR DEL REGISTRO U-IMD*

Módulo 1: Elementos de datos comunes (CDE)

Elementos de datos comunes del JRC UE, definición del caso de acuerdo a la nosología de la IEMBase, mapeado a código ORPHA y código OMIM, resultados del análisis de mutación.

Módulo 2: Fenotipo clínico y cognitivo

Ontología del fenotipo humano (HPO), datos antropométricos, test Denver de desarrollo, escalas Bayley de desarrollo infantil, de inteligencia Weschler de inteligencia (WPPI, WISC y WAIS).

Módulo 3: Perspectiva del paciente

Cuestionario de calidad de vida pediátrica (PedsQL), Cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL), Cuestionario de evaluación de la discapacidad de la Organización Mundial de la Salud 2.0 (WHODAS 2.0).

Módulo 4: Tratamiento

Tratamiento dietético, trasplantes, tratamiento de medicamentos, codificado según el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química de la Organización Mundial de la Salud (WHO ATC).

Módulo 5: Marcadores bioquímicos (códigos HMDB)

Selecciones específicas de enfermedades de marcadores bioquímicos, codificados según la Base de datos del metaboloma humano (HMDB).

Módulo 6: Colaboración con ERKnet

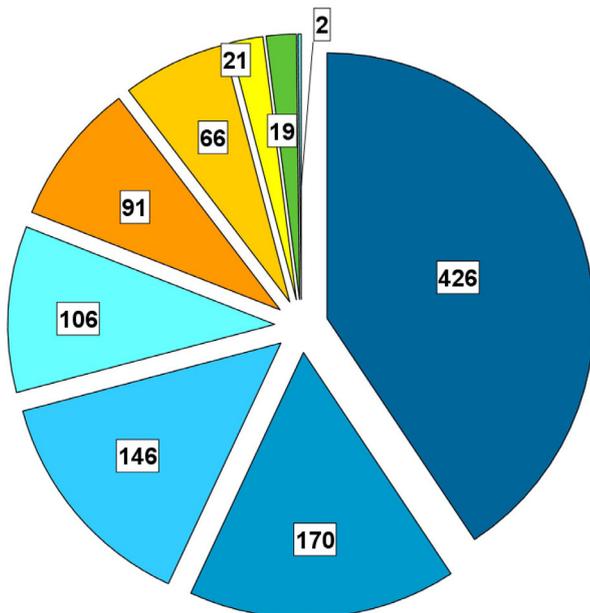
El U-IMD integra los grupos de datos desarrollados por el registro de la Red de Referencia Europea de Enfermedades Renales Raras (ERKNet), facilitando así los proyectos de investigación conjunta entre ambas Redes de referencia.

Pie de nota: Los detalles sobre el modelo de datos del U-IMD pueden encontrarse en una publicación de [Opladen et al](#)

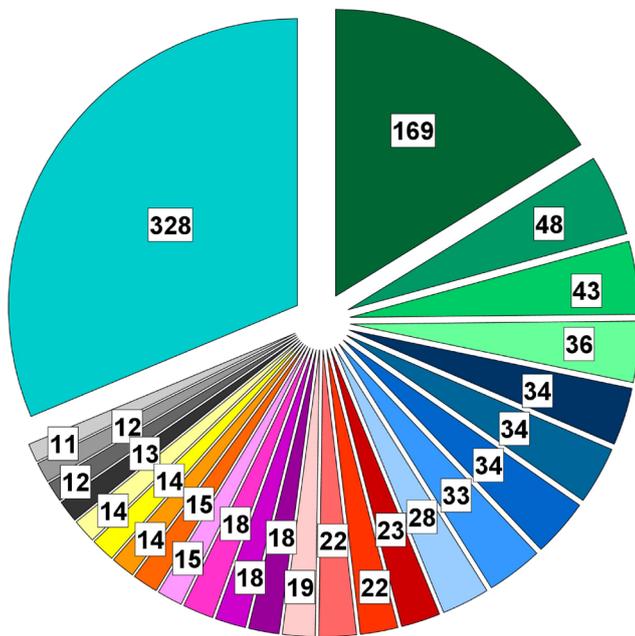
USO DEL REGISTRO U-IMD

El nuevo registro fue aprobado y publicado en abril de 2019 en la reunión anual de la Junta MetabERN. Hasta agosto de 2021, se han inscrito más de 2.000 personas con un diagnóstico de IMD confirmado. A continuación se muestra el espectro de pacientes con trastornos

Los detalles sobre el contenido del registro pueden encontrarse en la publicación de Opladen et al [U-IMD: the first Unified European registry for inherited metabolic diseases - PubMed](#)



- Disorders of Nitrogen-Containing Compounds
- Disorders of Lipids
- Disorders of Carbohydrates
- Storage Disorders
- Disorders of Vitamins, Cofactors and Minerals
- Mitochondrial Disorders of Energy Metabolism
- Disorders of Peroxisomes and Oxalate
- Congenital Disorders of Glycosylation
- Disorders of Tetrapyroles



- Phenylalanine hydroxylase deficiency
- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Ornithine transcarbamylase deficiency
- Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type
- Glycocerebrosidase deficiency
- Trifunctional protein α subunit deficiency
- Cystathionine β-synthase deficiency
- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency
- 7-dehydrocholesterol reductase deficiency
- Hepatic phosphorylase kinase α2 subunit deficiency
- α-glucosidase deficiency
- Biotinidase deficiency
- Mitochondrial tRNA(Leu) 1 deficiency
- X-linked adrenoleukodystrophy
- Branched-chain ketoacid dehydrogenase E1α deficiency
- Mevalonate kinase deficiency
- Glycogen debranching enzyme deficiency
- α-iduronidase deficiency
- Other

- Glucose-6-phosphatase deficiency
- Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency
- Fumarylacetoacetase deficiency
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Phosphomannomutase 2 deficiency
- Niemann-Pick disease type C1
- Argininosuccinate synthetase

La utilidad de U-IMD para el análisis de la evolución natural de las enfermedades ultra raras ha sido ilustrada por Brennenstuhl et al. [Phenotypic diversity, disease progression, and pathogenicity of MVK missense variants in mevalonic aciduria - PubMed](#)

INTEROPERABILIDAD DEL U-IMD CON OTROS REGISTROS

La experiencia adquirida en el desarrollo del U-IMD se utiliza para mejorar otros registros existentes de IMD, como el Registro y la Red Europea de Enfermedades Metabólicas de tipo Intoxicación, financiado por la UE (Acuerdo CHAFAE nº 2010 12 02), y el registro del Grupo de Trabajo Internacional sobre Trastornos Relacionados con los Neurotransmisores. Las características desarrolladas para el nuevo registro U-IMD fueron asimismo implementadas en el registro iNTD existente y se incluirán en los registros E-IMD y E-HOD a fin de actualizar y mantener los registros de pacientes previamente establecidos con cofinanciación de la UE (a través de HaDEA).

El U-IMD también colabora con otras redes europeas de referencia (ERN), en particular con la Red Europea de Referencia de Enfermedades Renales Raras (ERKNet) para individuos con nefropatías metabólicas. La cooperación con la ERKNet dio lugar a la inclusión de un panel completo de parámetros de progresión de la enfermedad para las enfermedades metabólicas renales raras. Por lo tanto, los individuos que tienen una IMD con un alto riesgo de desarrollar un cuadro de enfermedad renal y que, por lo tanto, son elegibles para ambos registros, aparecen descritos de forma idéntica en los registros U-IMD y ERKReg.

CUESTIONES ÉTICAS Y DE PROPIEDAD DE LOS DATOS

El registro U-IMD es un registro de pacientes basado en web, los datos seudonimizados son introducidos a distancia por expertos utilizando cuentas de usuario protegidas por contraseña y transferencia de datos encriptada. El U-IMD se implementa a modo de estudio de registro observacional utilizando un protocolo de estudio concreto y está sujeto a una evaluación positiva por parte del comité de ética local correspondiente antes de permitir cualquier introducción de datos. El protocolo del estudio U-IMD ha sido elaborado garantizando los procedimientos del estudio de acuerdo con GCP y el Reglamento General de Protección de Datos. Todos los beneficiarios obtuvieron evaluaciones positivas de sus respectivas comisiones éticas institucionales. Los proveedores de atención sanitaria (HCP) interesados en unirse al proyecto disponen de una traducción al inglés del protocolo de estudio con el objeto de su distribución. Los pacientes se inscriben firmando un consentimiento informado por escrito y conservan el derecho a retirar su consentimiento en cualquier momento sin ningún efecto negativo en su atención médica posterior. Los profesionales de la salud interesados en unirse al U-IMD tienen que firmar la Carta de Acuerdo del U-IMD (LoFA), que regula los derechos y responsabilidades dentro del consorcio U-IMD.

La propiedad de los datos sigue siendo de cada proveedor de atención sanitaria en todo momento, mientras que el uso del conjunto de datos se rige por el Acuerdo del Consorcio del U-IMD, que otorga a los miembros los mismos derechos a la hora de iniciar y tomar decisiones sobre proyectos mutuos sujetos a consenso en el marco del consorcio.

ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN

Se ha creado un sitio web para el proyecto, accesible en ... y un folleto del proyecto. Los folletos se han imprimido y distribuido a todos los beneficiarios para apoyar las diferentes actividades de difusión. Además, el U-IMD aparece en el sitio web oficial de [MetabERN](#)

El U-IMD ha sido presentado en 30 eventos distintos dirigidos a unas 17.000 partes interesadas en el campo de la ciencia, la elaboración de políticas y el público en general, mediante presentaciones orales y pósteres como parte de los respectivos programas oficiales. De manera más destacada, el U-IMD estuvo representado con presentaciones de carteles en el SSIEM 2018 y 2019 y con presentaciones orales en las reuniones anuales de la Junta Directiva de MetabERN en 2018, 2019 y 2020. Los beneficiarios también participaron en la toma de contacto con las partes interesadas, con especial atención a otras ERN y proyectos de registro en el ámbito de las IMD, participando en los talleres y reuniones organizados por el JRC Ispra para todas las ERN financiadas por HP-PJ-06-2016.

RESUMEN E IMPLICACIONES DEL PROYECTO U-IMD

El resultado principal es el registro U-IMD recientemente establecido (<https://www.u-imd-registry.org/>), que permite a MetabERN establecer una fuente de datos propia, facilitando proyectos de investigación únicos y colaboraciones con las partes interesadas, incluidos los responsables políticos y el sector. El U-IMD incluye, además, todos los parámetros de progresión de la enfermedad establecidos por el registro de ERKNet, lo que constituye la base de los proyectos de colaboración dirigidos a las nefropatías metabólicas, que son enfermedades objetivo de ambas ERN. El registro del iNTD se actualizó para lograr la plena interoperabilidad de los registros de los pacientes con el U-IMD, integrando así el iNTD en el concepto de la ERDRI y sirviendo de modelo para posibles actualizaciones de otros registros ya existentes, como el registro E-IMD y el registro E-HOD. Utilizando los datos recogidos mediante el U-IMD, se ha acordado una primera ronda de proyectos de investigación a escala de MetabERN, con el objetivo de proporcionar una mejor visión de la historia natural de las IMD, beneficiando en última instancia la salud de los pacientes afectados.

El consorcio U-IMD ha iniciado la recogida de datos en un registro junto con los miembros de MetabERN y otros socios europeos e internacionales interesados, estableciendo una fuente de datos para futuros estudios de la historia natural de las IMD que aún no están cubiertas por unas estructuras de registro con un alcance equiparable. El consorcio U-IMD se centra en ofrecer un enfoque abierto de las múltiples partes interesadas, utilizando su creciente fuente de



European
Reference
Network

MetabERN

European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders



**Co-funded by
the Health Programme
of the European Union**

Este informe forma parte de la acción conjunta del proyecto „777259 U-IMD“ que ha recibido financiación del Programa de Salud de la Unión Europea (2014-2020). El contenido de este informe representa únicamente las opiniones de los autores y es de su exclusiva responsabilidad; no puede considerarse que refleje las opiniones de la Comisión Europea y/o de la Agencia Ejecutiva de Consumidores, Salud, Agricultura y Alimentación ni de ningún otro organismo de la Unión Europea. La Comisión Europea y la Agencia no se hacen responsables del uso que pueda hacerse de la información aquí contenida.