

Más que salud

Enfermedades raras

Manuel Posada de la Paz
Verónica Alonso Ferreira y
Eva Bermejo Sánchez





MANUEL POSADA DE LA PAZ

Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, especialista en Medicina Interna y también en Medicina Preventiva y Salud Pública. Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Presidente de la Conferencia Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos (ICORD) y asesor independiente de Grupo de Expertos de Enfermedades Raras de la Comisión Europea y de la Plataforma de Registros de Enfermedades Raras del Centro de Investigación Conjunta de la Comisión Europea.

VERÓNICA ALONSO FERREIRA

Doctora en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y Científico titular del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Desde 2008 su carrera de investigadora está dedicada a las enfermedades raras, trabajando en el área de la epidemiología y el registro de estas enfermedades.

EVA BERMEJO SÁNCHEZ

Doctora en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid, acreditada en Genética Humana por la AEGH. Desde 1987 ha trabajado como investigadora en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas y desde 2009 es Científico Titular del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Actualmente preside el International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research.

Manuel Posada de la Paz, Verónica Alonso Ferreira
y Eva Bermejo Sánchez

Enfermedades raras



MÁS QUE SALUD
COLECCIÓN EDITADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO DE SALUD
CARLOS III



DISEÑO DE COLECCIÓN: FERNANDO RAPA CARBALLO

© MANUEL POSADA DE LA PAZ, VERÓNICA ALONSO FERREIRA
Y EVA BERMEJO SÁNCHEZ, 2016

© INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2016
MONFORTE DE LEMOS, 5
28029 MADRID
TEL. 91 822 20 00
WWW.ISCIII.ES

© LOS LIBROS DE LA CATARATA, 2016
FUENCARRAL, 70
28004 MADRID
TEL. 91 532 20 77
FAX. 91 532 43 34
WWW.CATARATA.ORG

ENFERMEDADES RARAS

ISBN (CATARATA): 978-84-9097-224-3
DEPÓSITO LEGAL: M-34.460-2016
IBIC: PDZ/MJ
ISBN (ISCIII): 978-84-95463-54-8
NIPO: 725160211

ESTE LIBRO HA SIDO EDITADO PARA SER DISTRIBUIDO. LA INTENCIÓN DE LOS EDITORES ES QUE SEA UTILIZADO LO MÁS AMPLIAMENTE POSIBLE. QUE SEAN ADQUIRIDOS ORIGINALES PARA PERMITIR LA EDICIÓN DE OTROS NUEVOS Y QUE, DE REPRODUCIR PARTES, SE HAGA CONSTAR EL TÍTULO Y LA AUTORÍA.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN 7

CAPÍTULO 2. HISTORIA Y DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES
RARAS DESDE EL PUNTO DE VISTA MÉDICO Y SOCIAL 28

CAPÍTULO 3. TIPOS DE ENFERMEDADES RARAS, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, ETIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS 44

CAPÍTULO 4. TRATAMIENTOS, MEDICAMENTOS HUÉRFANOS
Y ENSAYOS CLÍNICOS 79

CAPÍTULO 5. ASPECTOS SOCIOSANITARIOS 92

CAPÍTULO 6. MOVIMIENTO ASOCIATIVO 100

CAPÍTULO 7. DESARROLLO DE LAS POLÍTICAS SANITARIAS 104

CAPÍTULO 8. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS 108

CONCLUSIONES 136

LECTURAS ADICIONALES DE INTERÉS 141

Las enfermedades raras (ER) se han convertido en los últimos tiempos en un tema de actualidad. Es extraño el medio de comunicación, prensa, radio o televisión que no ofrece cada día alguna noticia referida a una familia, que relata las vicisitudes de contar con una persona en su seno afectada por una enfermedad rara, o bien son los propios medios e investigadores los que se hacen eco de un nuevo descubrimiento potencialmente importante y relacionado con alguna de estas enfermedades.

La actividad en las redes sociales refleja también el interés que suscitan estas patologías. A las personas no relacionadas con estas enfermedades les podrá parecer curiosa la existencia de tantas noticias y podemos imaginar que se harán preguntas del tipo: ¿qué es una enfermedad rara?, ¿por qué ese nombre?, ¿por qué su importancia ahora?, ¿son enfermedades nuevas o se conocían con anterioridad, pero ahora se han hecho más famosas por alguna razón?, ¿quién puede padecer una de estas enfermedades?, ¿puedo

tener yo, o un miembro de mi familia, una enfermedad rara?, ¿por qué se habla en plural, es que son muchas? Estas y otras muchas preguntas son las que pretendemos contestar a lo largo de este libro de manera que todos los lectores puedan tener una idea más actualizada del problema que sufren estas personas y sus familias. También se plantearán las dificultades a las que se enfrentan los investigadores y los responsables que definen las políticas sociosanitarias y también las de investigación, al tratar de encontrar soluciones para el bajo número de personas afectadas por cada una de estas enfermedades.

DEFINICIÓN

Las enfermedades raras han sido definidas en el contexto político europeo, es decir, ha sido la Comisión Europea (CE) la que en el año 1999 lanzó el término, su definición y conceptualización, conjuntamente con el primer plan de acción de las ER en Europa. Para ello adoptó una definición basada en un número aparentemente mágico: menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes en el conjunto de los países de la Unión Europea (UE). Pero ¿qué significa ese número y por qué ese número?

Como se puede observar, la CE trató de trazar una línea divisoria por debajo de la cual todas las enfermedades que cumpliesen esa condición se podrían englobar en un plan de acción, que había sido diseñado para sentar las bases europeas de una estrategia mucho más amplia, con más recorrido e impacto. Menos de 5 casos por cada 10.000 personas implica que en una población como la española, y considerando que fuésemos 46 millones de habitantes, todas aquellas enfermedades en las que hubiese menos de 23.000 personas vivas afectadas se considerarían ER. Coloquialmente hablando,

podríamos interpretar esta cifra como una frecuencia que se expresa por cada 10.000 en lugar de cada 100 (expresión habitual de un porcentaje). Dado que se trata de una frecuencia muy baja, habría que expresar esa misma frecuencia como 0,5 casos por cada 1.000 o 0,05%, lo cual habría sido muy problemático porque a las personas se nos cuenta como unidades y no como decimales. En cualquier caso, esta transformación numérica siempre es posible, ya que lo que quiere reflejar esta cifra es un punto de corte que define un problema o más bien un punto de partida para actuar y solucionar un problema. Sin embargo, la CE no utilizó el término de frecuencia, sino de "prevalencia", un término técnico usado en epidemiología que complica la interpretación de las cosas en el día a día, y sobre todo su cálculo, al cual nos referiremos más adelante.

Pero antes de entrar en un terreno más técnico, conviene clarificar un tema clave de este número mágico: ¿por qué ese número y no 4 o 6 por cada 10.000?, ¿por qué no haber definido las ER como todas aquellas en las que existen menos de 250.000 personas afectadas en un año en toda la UE, suponiendo una población de 500 millones para el conjunto de países que la conforman? Las respuestas a estas dos preguntas son importantes porque centran el problema de una definición operativa ofrecida por la CE para manejar un concepto complejo como el de ER. Por lo tanto, comprender en todo su ámbito lo que encierra esta definición tiene gran implicación para las personas afectadas, porque el hecho de que su enfermedad sea considerada oficialmente de un modo u otro tiene consecuencias importantes para sus vidas.

El número ni es mágico ni es un invento. Surge de una estimación consensuada, que se hizo en su momento, y que hacía referencia al número máximo de personas residentes en Europa afectadas por una enfermedad que fuesen susceptibles de ser tratadas con un nuevo medicamento. Tradicionalmente

la industria necesita invertir importantes cantidades de dinero para que el fármaco, una vez en el mercado, les dé la rentabilidad que exigen sus inversores. Pues bien, menos de 5 casos por cada 10.000 era el punto de corte por debajo del cual la industria farmacéutica tendría problemas en hacer nuevas inversiones en la búsqueda e investigación de nuevos fármacos, debido a la falta de rentabilidad de los mismos y a las dificultades para recuperar el dinero invertido a través de su comercialización. Esta cifra fue acordada en el seno de la Agencia Europea del Medicamento (en la actualidad, EMA, por sus siglas en inglés), al tiempo de la publicación del Reglamento de Medicamentos Huérfanos. Esta agencia europea reguladora del mercado del medicamento de uso humano y también veterinario, entre otros de sus muchos objetivos, quiso incentivar e impulsar la investigación en nuevos medicamentos para las ER, creando una regulación en la que los promotores de nuevos medicamentos para estas enfermedades no se viesan frenados *a priori* por la supuesta baja rentabilidad del fármaco. Todo ello impulsó una legislación europea, a la que nos referiremos más adelante, que debería tener una forma regulada de acceso. Dicho acceso se convirtió en la práctica en una cifra que representaría un umbral de la rentabilidad, pero también en un umbral de acceso a los servicios prestados por los servicios de salud y los de asuntos sociales. Por esta razón, esta cifra fue también asumida por parte de la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria (DG SANTÉ) de la CE, e incluida en su primer plan de acción de las enfermedades raras.

PREVALENCIA Y LAS DIFICULTADES DE SU APLICACIÓN

La cifra de menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes está en realidad basada en un concepto que se usa en epidemiología, que ya hemos nombrado anteriormente, y que se

denomina *prevalencia*, pero ¿qué es esto de la prevalencia? La epidemiología se encarga del estudio de los determinantes de las enfermedades y su distribución. Para el análisis de dicha distribución interesan dos tipos básicos de medidas, que trataremos de explicar de forma sencilla: a) el número de casos nuevos que aparecen en un periodo de tiempo dado, denominado *incidencia*, y b) el número de casos vivos afectados por esa enfermedad, también en un periodo de tiempo dado, y que se conoce con el nombre de *prevalencia*. Estas dos medidas se relacionan con una tercera, también básica: la mortalidad, de manera que el número de casos vivos en cada momento se calculará mediante una función matemática que relacionará el número de casos nuevos que aparecen en un tiempo y lugar, y el número de casos que fallecen (independientemente de que la causa de este fallecimiento sea o no la enfermedad concreta que está bajo estudio), todo ello referido siempre a un mismo tiempo y lugar. Estos estimadores constituyen el esqueleto del análisis descriptivo de la distribución de las enfermedades según tres preguntas tipo: ¿quién enferma?, ¿cuándo enferma? y ¿dónde enferma?; en otras palabras, preguntas que hacen referencia a la persona que enferma, al momento de su vida en el que enferma y al lugar de residencia donde enfermó o al lugar donde nació.

Sigamos desgranando el problema de la aplicación práctica de la prevalencia y a lo que nos enfrentamos cuando tenemos que contabilizar los casos que hay vivos con una enfermedad concreta. Si finalmente la prevalencia de una enfermedad mide en realidad los casos vivos, ¿por qué necesitamos ponerle un denominador de 10.000 personas? En general, es entendible que los estudios que intentan contabilizar las personas que están vivas y afectadas por una enfermedad en una población grande son costosos y nunca se realizan contando a toda la población de habitantes, porque sería imposible. Los cálculos de la prevalencia se hacen

a través de estimaciones donde se usa parte de la población y de ahí luego se hace una inferencia aproximada de lo que realmente esa cifra representa en el conjunto de una población más grande. De ahí que la prevalencia se refiera a un número de casos por un cierto tamaño de población de habitantes (por ej., 100, 1.000, 10.000, 100.000, etc.) en lugar de la cifra real de enfermos entre toda la población. Cualquier estimación lleva aparejado un cierto grado de error, error que no sabríamos definir con seguridad si contásemos y mostráramos la cifra supuestamente exacta de casos (por ej., 120 o 3.452). Una cifra exacta siempre da la sensación de que es cierta y esto a veces no es posible comprobarlo ni demostrarlo, como hemos indicado, si nos referimos a una población de millones de habitantes que, además, es dinámica. Por todo ello, necesitamos un número que relacione la población enferma que contamos con respecto al total de los habitantes en los que hacemos ese contaje.

Pero todavía queda una pregunta de las dos que se planteaban al principio de este epígrafe: ¿por qué la Comisión Europea no eligió una cifra redonda en lugar de tener que decir "por cada 10.000"? (por ejemplo, lo ya indicado: menos de 250.000 personas para los aproximadamente 500 millones de habitantes en Europa). No hay que olvidar que Estados Unidos (EE UU) ya había establecido su plan de acción con anterioridad y había usado precisamente esta estrategia, la de definir el marco de las ER como todas aquellas en las que se pudiesen contabilizar menos de 200.000 personas afectadas vivas por esa enfermedad en un año. Esta cifra es algo menor que la de la población europea, al ajustarse a la población de ese país, que cuenta con algunos millones menos que la UE. La respuesta a la pregunta anterior solo podemos encontrarla en el crecimiento de la población de los países que forman la UE al irse sumando progresivamente nuevos países a este marco político. La utilización de una

cifra ajustada por cada 10.000 habitantes constituye una definición permanente e independiente de que la UE estuviese formada por 15, al comienzo del plan, o por 27 o por 28 Estados miembros, cosa que no habría ocurrido de haber elegido una cifra absoluta de 250.000 (cifra válida para la UE de los 28 Estados miembros, pero alta para el año 1999 en la que el número de países sumados a la UE era sensiblemente inferior). De haber elegido un número absoluto, se habría tenido que ir adaptando dicho número al mismo tiempo que se sumaban países al marco de la UE.

¿Es universal la cifra de menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes? La respuesta es, claramente, no. Esta cifra se define fundamentalmente en el marco de la UE. El valor absoluto que, como se ha comentado con anterioridad, se usa en EE UU viene a representar aproximadamente 7,5 casos por cada 10.000 habitantes. Japón por su parte utiliza un rango inferior, al igual que Australia, 4 por cada 10.000. Entonces, ¿por qué esta diferencia al definir el umbral que afecta al marco de actuación política en relación con estas enfermedades? Simplemente porque las demandas de estas personas tienen que ver con la asignación de recursos añadidos y la priorización en planes de actuación en el ámbito sociosanitario, y cada país decide dónde coloca ese umbral o punto de corte a partir del cual se opta por desarrollar una "discriminación positiva" hacia este colectivo. Es decir, el punto de corte para definir las ER no es un punto de corte de base biológica o médica, sino política.

¿POR QUÉ 'RARAS'?

Antes de dar paso al marco conceptual de las ER, conviene aclarar la terminología que viene usándose asociada a estas enfermedades. Existen varios sinónimos y algunas precisiones que debemos hacer.

El término *enfermedades de baja prevalencia* es el único realmente correcto dado que la definición oficial de la CE se refiere solo a prevalencia y no a otro término técnico. No obstante, la propia CE entendió de manera inteligente que usar un término técnico tendría poco atractivo para la población, siendo importante, como todavía lo sigue siendo, el que la sociedad en su conjunto se concienciase del problema que afecta a todas las personas que padecen una de estas enfermedades. Por ello, adoptó el término inglés *rare*, que se podría traducir como algunos de estos términos: poco común, infrecuente, raro, poco frecuente, escaso, extraño. Cada uno de ellos se aplicaría en un contexto determinado de la palabra *rare* inglesa (no se pretende polemizar en este libro por la terminología más correcta a utilizar ni traducir, pero sí conviene relatar escenarios y situaciones ocurridas en este campo de las ER y el porqué de la traducción al español). Cualquiera de esos términos serían más o menos intercambiables en la práctica, pero se dio el caso de que la creación y presentación de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) asumió el término de ER y lo implantó a finales de los años noventa. Tras esta decisión de los propios pacientes, parecería obvio que el resto de las acciones no deberían utilizar términos diferentes, sobre todo al comienzo del movimiento asociativo que necesitaba de apoyo institucional. El riesgo de que la palabra *raro* fuese un término estigmatizador estaba presente, pero fueron los propios pacientes los que acuñaron la palabra y, a la vista del resultado, creemos que con total acierto. Tras cerca de 17 años de evolución y su arraigo entre los medios de comunicación y en la población en general, este término es ya una marca que claramente define de manera transversal a un colectivo amplio de enfermedades que afectan a personas y familias, siendo el riesgo de estigmatización personal o individual debido al término realmente bajo, siempre que se

acompañe de la adecuada educación ciudadana. Es más que obvio que el término *raras* no hace referencia a las personas que padecen la enfermedad, sino a las enfermedades en sí mismas, y estas además de ser de baja prevalencia son complejas y muchas veces extrañas o raras para el profesional sanitario. No obstante, y ya más recientemente, la propia FEDER ha decidido intercambiar en sus escritos y presentaciones el término ER con el de "enfermedades poco frecuentes". Nada que objetar a esta decisión, pero desde el punto de vista técnico hay que recordar que la prevalencia no es una frecuencia simple.

Con anterioridad a este término, y sobre todo desde EE UU, se acuñó el término de *enfermedades huérfanas* siguiendo un paralelismo con el término de medicamentos huérfanos. Estos medicamentos van dirigidos a tratar estos pacientes. Más adelante, volveremos sobre el tema de los medicamentos huérfanos. Curiosamente, el término huérfano se sigue usando para los medicamentos, aunque no así para las enfermedades. Por el contrario, sí conviene clarificar el uso del término "enfermedades olvidadas", del inglés *neglected diseases*. Este término no es intercambiable con el de ER, como lo pueden ser los anteriormente mencionados. El término *enfermedades olvidadas* se suele usar por los profesionales que se dedican a enfermedades infecciosas muy frecuentes en el mundo, pero que son poco frecuentes ya en el denominado primer mundo. Para la UE una tripanosomiasis sería una enfermedad rara, pero no lo es para el conjunto de todos los países del mundo. Por eso conviene tener en cuenta la especificidad del término enfermedad olvidada, que pudo ser frecuente en otro tiempo en un país concreto y ahora sería rara en ese mismo país, pero tiene el añadido de seguir siendo frecuente en otros lugares del mundo. Por lo general, este término se refiere a enfermedades de origen infeccioso, incluido todo tipo de agentes, virus, bacterias, hongos y parásitos.

IMPLICACIONES PARA LA SOCIEDAD

Aclarada la definición, necesitamos conocer alguna otra característica que marque alguna diferencia más allá del número de casos vivos. Para ello, no podemos dejar de recordar que siempre nos estaremos refiriendo a un número bajo de personas enfermas, porque esa y solo esa es la razón fundamental que define el resto de las características. Un número bajo de personas pasa desapercibido para la sociedad, no parece que ocupen lugar, sus problemas parecen ser diferentes y de todo ello surgen cuatro aspectos fundamentales:

- Visibilidad y concienciación del problema.
- Formación e información.
- Recursos e inversiones.
- Reorganización de los sistemas de salud, sociales y de investigación.

VISIBILIDAD Y CONCIENCIACIÓN DEL PROBLEMA

Ahora es difícil decir que en España las ER no tienen visibilidad ni que los ciudadanos no estamos concienciados hacia este colectivo, máxime cuando hemos empezado este libro diciendo que cada día aparecen más noticias en los medios de comunicación que nos hablan de estas personas. No obstante, hay que remontarse a los comienzos del movimiento asociativo en España y en Europa (a finales de los años noventa) para poder entender este fenómeno y analizarlo en detalle. En aquellos años, nadie sabía de lo que hablábamos cuando mencionábamos el término *enfermedad rara*. Los recursos invertidos tanto en investigación como en áreas sociosanitarias eran escasos, los pacientes acudían una y otra vez a sus médicos, buscaban soluciones fuera del ámbito de la salud pública y muchos terminaban acudiendo a medicinas alternativas o

viajando al extranjero en busca de una solución, que en la mayoría de las situaciones ni existía. Los ciudadanos no éramos conscientes de este fenómeno social y, como mucho, conocíamos un caso real cercano, pero que en la mayoría de las situaciones siempre estaba oculto para la sociedad, por razones variadas y muy personales de cada familia. Ya hace unos años, la CE incluyó en el Eurobarómetro (encuestas europeas promovidas por la propia CE) preguntas a todos los ciudadanos europeos acerca de las ER. Curiosamente la población española se manifestaba, con una frecuencia nada despreciable, sensibilizada hacia el problema. Hay que decir que esta concienciación social se debió a un trabajo bien desarrollado, pero arduo, que FEDER hizo durante más de 10 años acudiendo a todas las instancias políticas y sociales. Todavía hoy en día, FEDER continúa desarrollando una labor importante de concienciación, incluso, ya más recientemente, contando con la implicación activa de la propia Casa Real en esta labor. A este esfuerzo de FEDER hay que sumarle la acción del Real e Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Sevilla, organización que desde el año 1999 inició una senda definida por la organización de congresos—en la actualidad bianuales—donde, por primera vez en España, pacientes, familiares, profesionales sanitarios y del campo social, investigadores y figuras de la vida política se sumaban a una labor de revisión y concienciación del estatus de las personas afectadas por ER en nuestro país.

No todo está hecho en este campo, y por ello FEDER todavía desarrolla una labor ingente de presencia en los medios, abriendo las puertas de los despachos de los que tienen que tomar decisiones sobre los problemas que les afectan, y de los parlamentos autonómicos y del propio Estado, para ser escuchados desde allí por toda la sociedad. Se ha recurrido a personajes muy mediáticos que les han apoyado de forma voluntaria (seguro que todos recordamos, tras el éxito de la selección española de fútbol en el mundial

de Sudáfrica, cómo en las paradas de autobuses de nuestras ciudades pudimos ver rostros conocidos y ligados a este éxito deportivo apoyando a la causa de las ER). También FEDER es pionera en la introducción y uso, entre otras muchas herramientas de trabajo para el fomento de la difusión y concienciación social, de las modernas tecnologías de Internet y redes sociales desde donde difunden sus mensajes.

FORMACIÓN E INFORMACIÓN

Si al ser pocas personas enfermas corren el riesgo de pasar desapercibidas, hay que destacar que, junto a los enfermos y sus familias, los primeros en recibir el impacto de no saber qué tienen, o cuál es el diagnóstico, es el propio personal sanitario. En muchos casos, afrontar el manejo de estos pacientes supera la capacidad de dicho personal, porque o bien nunca han estudiado esta enfermedad, y por lo tanto no sabían de su existencia, o nunca han visto una persona afectada por dicha enfermedad, o han visto tan pocos casos que no tienen experiencia suficiente para saber cómo actuar. Esto se resume en demandas debidas a:

- Falta de formación de los profesionales sobre ER, tanto previamente a la titulación como tras haber terminado sus estudios (formación continuada tras la graduación).
- Falta de acceso al conocimiento donde poder estudiar y saber cómo actuar.
- Ausencia de lugares a donde referirse o consultar con otros profesionales.

En el marco de la información, la situación no era diferente al de la concienciación social. Sin embargo, en esta ocasión la solución nos vino dada en parte por Europa. La base

de datos de Orphanet, portal de información sobre ER, venía funcionando ya antes de que se publicase el primer plan de acción europeo para estas enfermedades, y rápidamente se convirtió en un eje de atención de los profesionales e investigadores en Europa. Al mismo tiempo, empezaban a lanzarse otros sistemas de información sobre ER llevados a cabo por organizaciones de pacientes, como la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) de EE UU, o por los propios gobiernos, como el sistema desarrollado por la Oficina de Enfermedades Raras para la Investigación (ORDR) también de EE UU. En la actualidad, no existe una falta de información como tal, si bien es todavía necesario aumentar la base del conocimiento de muchas ER para que se incorpore a los sistemas de información existentes y sea accesible tanto para profesionales como para la propia población general. También hay que difundir estos sistemas de información entre profesionales de la salud y las familias.

Otro aspecto importante relacionado con la información tiene que ver con los sistemas de ayuda que mantienen las propias organizaciones. El Sistema de Información y Orientación de FEDER, conocido como SIO, concentra la experiencia de muchos años de gestión de decenas de miles de consultas de todo tipo y supone un primer escalón de ayuda para estas familias. La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) ha organizado estos mismos servicios en todos los Estados miembros de la UE, al igual que ha desarrollado el sistema denominado RareConnect, orientado a establecer comunicación entre pacientes con la misma enfermedad, que también permite poner en contacto a personas con ER aparentemente no respaldadas por una asociación o grupo de pacientes.

Como se comentaba en el anterior punto, todavía queda mucho por hacer en este campo de la información, pero hay que reconocer que el progreso en este terreno es evidente.

RECURSOS E INVERSIONES

El origen de todo el movimiento de las ER en el mundo no comenzó en Europa, sino en EE UU a mediados de los años ochenta. Curiosamente, y como hemos apuntado con anterioridad, surgió por un problema relacionado con la falta de interés de la industria para invertir en medicamentos que pudiesen curar algunas enfermedades, que entonces se denominaron huérfanas. Por aquel entonces, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó una regulación que permitía más beneficios a los laboratorios privados que demostrasen tener medicamentos eficaces para alguna de estas patologías. Este reglamento, sin duda pionero, y que dio paso al posteriormente elaborado por la EMA, supuso la primera llamada de atención hacia la escasez de inversiones en este campo. Desde aquel entonces se instauró el estigma, dirigido principalmente hacia la industria farmacéutica, de que no le interesaba invertir en las ER porque no eran rentables para sus inversores. En la actualidad, estos estigmas se van cayendo o adaptando a la realidad. Si bien es verdad que la industria farmacéutica funciona como una empresa que necesita fondos que le llegan desde sus accionistas e inversores, también hay que destacar que el cambio de la visión de la industria en este campo de las ER ha sido realmente radical. En la actualidad, no solo no es verdad que no tengan interés en investigar estas enfermedades, sino que además existen laboratorios que solo lo hacen sobre ER y no, en cambio, sobre otras patologías más frecuentes.

Sin dejar de lado el tema de las inversiones, podemos señalar que este fenómeno comentado y dirigido hacia la industria farmacéutica no era exclusivo de estas organizaciones. Por el contrario, la propia CE puso el énfasis en la necesidad de que también el sector público, y en concreto

los sistemas de salud y los sistemas sociales, adaptasen sus funcionamientos a estas patologías, colocando un marco político de doble naturaleza: el Comunicado de la Comisión Europea de 2008 y las Recomendaciones del Consejo y del Parlamento Europeo de 2009. Ambos documentos analizan el problema de las ER en Europa desde una perspectiva política y se autoimponen tareas: el primero de ellos dirigido a las que debe desarrollar la propia CE y el segundo a las tareas que se comprometen todos los Estados miembros que la forman. A destacar en estos momentos la implicación de todos los países para implementar el desarrollo de planes o estrategias específicas para las ER, acción conocida como EUROPLAN.

En España ya en el año 2009 se había aprobado la primera estrategia, y en el año 2014 se aprobó una nueva, que incluía modificaciones surgidas de todo lo aprendido de la anterior. También en el año 2014 tuvo lugar en España la segunda conferencia europea del EUROPLAN, donde organizaciones de pacientes, industria, investigadores, profesionales y también personas de las administraciones autonómicas y del Gobierno central se dieron cita en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, coordinados por FEDER, para analizar la situación y realizar nuevas propuestas de mejora.

REORGANIZACIÓN DE LOS SISTEMAS DE SALUD, SOCIALES Y DE INVESTIGACIÓN

Si bien antes mencionábamos tres puntos básicos, que afectan a los profesionales en su práctica clínica, la estrategia de ER en España planteó también un cuarto punto relativo a los aspectos de mejora en la organización de los sistemas de salud y de asuntos sociales. Es obvio que en una sociedad moderna, los grandes sistemas están

organizados para cubrir las necesidades de toda la población, pero se organizan en función de la frecuencia de los problemas, de manera que los recursos se adecúan a las demandas mayoritarias de la población y a lo que resulta más eficiente (relación entre recursos invertidos y resultados obtenidos afectando al mayor número de personas). Las ER, al igual que la aplicación de técnicas específicas altamente cualificadas, requieren de la creación de centros o unidades donde los pacientes sean atendidos por profesionales que tengan y que a su vez vayan aumentando la experiencia en estos campos concretos. Este trabajo debe ser llevado a cabo por equipos de profesionales que puedan transferir esa experiencia, y que no dependa de una persona que se tomó interés en su día y luego se jubila, terminando con él dicha experiencia acumulada durante años. Estas facetas afectan directamente al desarrollo de nuevas políticas sociosanitarias, que deben discriminar positivamente en los diferentes campos de actuación a estas personas, y al mismo tiempo facilitar la integración de equipos multidisciplinares en entornos de alta calidad y sostenibles en el tiempo. Francia fue pionera en su primer plan de acción, creando más de 130 centros de referencia. Esta política también se ha desarrollado en España, aunque con diferente enfoque al de Francia, tanto en lo que se refiere a la identificación y designación de estos centros como a sus objetivos y capacidad de interrelación con el resto de los profesionales que trabajan en este campo de las ER. En la actualidad, la CE está inmersa en la creación de las denominadas Redes Europeas de Referencia aplicadas a las ER. Nos referiremos más tarde a estas redes europeas, que sin duda marcarán un campo novedoso en la coordinación interdisciplinar y esperamos que también proporcionen un valor añadido a las personas afectadas por ER.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Cuando nos referimos a este conjunto de enfermedades siempre utilizamos tópicos estandarizados para que nos hagan fácil su comprensión. Así, se sabe que existen más de 6.000 ER descritas, pero, como todo en este campo, este asunto requiere de mucha atención porque se dan dos fenómenos relativos al concepto de enfermedad: 1) el uso del término *enfermedad* hoy en día se ha vuelto muy complejo, tendiendo a usarse en su lugar el concepto de *fenotipo clínico*, y 2) cada día se describen nuevas relaciones entre un cuadro clínico concreto y una causa genética que justifica la mayor parte de dicho cuadro, lo que significa que cada día aparecen nuevas ER. Esta incertidumbre nos lleva a poder leer en muchos textos cifras con rangos muy amplios, como 6.000 y 8.000 ER diferentes. Por el momento, nos vale con saber que son miles de ellas, todas muy diferentes y afectando a muchos órganos y sistemas. El conocimiento más amplio del problema, al que el propio desarrollo de la ciencia está contribuyendo de manera importante, irá perfilando todos estos conceptos en un futuro, de manera que nos permitirá separar el término de enfermedad tradicional del de causalidad y, por lo tanto, del de nueva entidad clínica.

Las ER son padecidas por millones de personas, porque si bien es verdad que cada una de ellas afecta a menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes, también lo es que al ser miles las enfermedades que están dentro de este concepto son también muchas las personas enfermas. El Comunicado de la Comisión Europea antes mencionado establecía que entre un 6-8% de la población europea estaría afectada por alguna de las miles de ER. De esta estimación, cada país y cada grupo calcula las personas afectadas de su entorno y, así, ese porcentaje implica que 3 millones de personas estarían afectadas en España por una de estas enfermedades. Si

se lee el documento, se dice que ese número de enfermedades “afectan o afectarán...”; en otras palabras, la CE no se refería a una prevalencia puntual, sino a una prevalencia dentro de un periodo de tiempo (nos referiremos después a estos conceptos de prevalencia puntual y prevalencia del periodo). Esto implica que, a lo largo de la vida de toda una cohorte de nacimientos, entre el 6-8% de la población puede verse afectada por una de estas enfermedades, y no tanto que en un momento concreto de la vida exista toda esa cantidad de personas vivas afectadas por las miles de ER descritas. En cualquier caso, la baja prevalencia de cada una de ellas por separado no es óbice para que en su conjunto sean muchas las personas enfermas y, por lo tanto, este sea un problema de *salud pública*, tal y como la ha definido la propia CE. Resaltar que el concepto de salud pública no hace referencia solo al riesgo de una población debido a una crisis concreta originada por una intoxicación masiva o una enfermedad infecciosa. La salud pública es un concepto amplio que incluye enfermedades crónicas —y las ER lo son— que ocasionan gran carga de enfermedad social y familiar y que, por lo tanto, requieren de una actuación de los sistemas de salud de manera que su intervención reduzca dicha carga.

Es importante destacar que gran parte de estas enfermedades se diagnostican en la edad infantil: algunas son incluso visibles e identificables al momento del nacimiento, como es el caso de muchos de los defectos congénitos, y otras en cambio se diagnosticarán durante los primeros años de la vida de los niños. Sin embargo, no todas son así, y existen otras muchas enfermedades que afectarán a las personas adultas o incluso a las personas mayores, como algunas enfermedades neurodegenerativas. No obstante, es importante no confundir a qué edad aparece con más frecuencia la enfermedad y a qué edad hay mayor número de personas enfermas. Esta posible confusión se debe a que cuando se estudian las personas vivas

en un periodo amplio de tiempo, la mayoría de ellas pertenecen a edades mayores de 18 años y esto es debido a: 1) la existencia de ER de más alta prevalencia en la vida adulta, y 2) a la mayor supervivencia actual de las personas que tienen enfermedades que se originan en la infancia. Por lo tanto, si bien es verdad que contando enfermedades diferentes la mayor parte de ellas se dan en la edad infantil, también es verdad que, contando personas enfermas, la mayor parte de las personas que generan una alta prevalencia serán adultos.

Otra consideración a tener en cuenta es que la mayoría de las ER son de origen genético o así se presupone, es decir, hay algo en su ADN (genes) que deriva en alteraciones del desarrollo fisiológico (del funcionamiento) y en ocasiones morfológico. También aquí conviene señalar que no en todas las ER se identifica o tienen en su origen un gen responsable de la misma. Como se comentaba con anterioridad, una cosa es hablar de ER y otra muy diferente es hablar de situaciones concretas y cuadros clínicos específicos referidos a personas concretas. La influencia de los cambios en los genes (mutaciones) es fundamental para miles de ER, pero esto no siempre se cumple en el conjunto de personas afectadas por estas enfermedades. Más de un 25% de las personas afectadas por ER presentan anomalías congénitas y el 50% de estas son de causa desconocida.

Para cerrar esta sección conviene comentar tres cuestiones que hacen mención a las preguntas del inicio del capítulo:

- ¿Quién puede estar en riesgo de tener una enfermedad rara?
- ¿Son más frecuentes ahora que hace años?
- ¿Qué tipo de enfermedades raras existen?

Sabemos hoy en día que todas las personas somos portadoras de mutaciones en nuestro ADN que podrían ser

dañinas para nuestra salud si no fuese porque tenemos dos copias de cada gen y una de ellas no presenta problemas. Estas mutaciones solo se comportarían de manera peligrosa para nuestros descendientes si estos fuesen engendrados por dos personas con la misma alteración, y obviamente este riesgo estaría condicionado a una probabilidad concreta. También se dan casos de ER en los descendientes debido a una combinación de estas alteraciones, de las que los progenitores son portadores, produciendo la enfermedad también en uno de ellos, o estando ambos padres asintomáticos. También hay enfermedades que se producen *de novo*, es decir, sin que ninguno de los progenitores tengan mutaciones en ese gen. Existen otros mecanismos que conducen a estar afectado por una enfermedad rara, pero explicaremos estos y otros riesgos en otro capítulo. Baste ahora con saber que el riesgo de padecer una enfermedad rara existe en nuestros descendientes y en nosotros mismos a lo largo de la vida, pero también es necesario saber que este riesgo es bajo y que por ello hablamos de ER.

En relación con si estas enfermedades son más frecuentes ahora que antes, la respuesta sería no. No son más frecuentes ahora que hace unos años, consideradas globalmente y desde la perspectiva de la enfermedad y no de la persona que la padece. Las ER presentan una prevalencia bastante constante por el hecho de tener la mayoría un origen genético, si bien es verdad que la prevalencia de algunas de ellas está creciendo (no la de todas las miles de enfermedades descritas), de forma real o aparente, debido a tres factores: a) la presencia de nuevos tratamientos, tanto de nuevas terapias como de intervenciones que salvan vidas (como los trasplantes de órganos), lo que da lugar a una mayor supervivencia y por lo tanto a más personas vivas en un tiempo determinado; b) a un mejor diagnóstico e identificación que nos permite contar personas enfermas cuando antes se

quedaban sin diagnóstico y, c) a un fenómeno curioso solo observable en regiones concretas y que se denomina efecto fundador. Este último fenómeno se produce cuando una persona con una mutación se traslada a otra región y genera descendencia a lo largo de decenas de años en esa nueva región. Con el paso de las generaciones, y siempre que se dé en dicho lugar un cierto grado de endogamia, la probabilidad de que los casos de una enfermedad crezcan es mayor que en otras regiones, produciendo un efecto de mayor prevalencia localizada en dicha región, pero no en otras. Salvo estas tres circunstancias, el resto de los aumentos de la prevalencia de las enfermedades nunca se deberán a la influencia de genes, sino a la de factores ambientales que inciden en la población de manera aguda o de manera crónica, pero constante. Un ejemplo de este tipo de enfermedad rara de origen no genético es la presencia de microcefalia y posiblemente también otro tipo de anomalías congénitas en niños nacidos de madres que fueron infectadas por el virus Zika.

Respecto a qué tipo de enfermedades existen y cuáles son sus características clínicas, se requeriría un tratado más que un libro de divulgación de este tipo para poder comentar los múltiples detalles de cada una de las ER. Para los propósitos de este libro baste decir que existen múltiples clasificaciones, pero que las ER afectan a todo el organismo y a las funciones de cada órgano: sistema nervioso, tanto central como periférico, sistema ocular y auditivo, pulmón, corazón, hígado, riñones, páncreas y otras glándulas, intestino, etc. Además, pueden afectar a varios de estos sistemas (multisistémicas) y muchas de ellas cursan también con problemas dismorfológicos.

Nos adentraremos en estos y otros detalles en los siguientes capítulos de este libro.

HISTORIA Y DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES RARAS DESDE EL PUNTO DE VISTA MÉDICO Y SOCIAL

Las ER siempre han estado entre nosotros, por lo tanto ni son nuevas ni son tan desconocidas, sino que en alguna parte del mundo alguien —a veces hace muchos años— ya las ha descrito en lo que hace referencia a los aspectos clínicos de gran parte de ellas. Obviamente esto no se cumple en todos los casos, pero sí en el concepto que manejamos a la hora de definir el problema. No sabemos cuándo se describió la primera enfermedad rara, pero sí existen alusiones a la rareza de ciertos fenómenos clínicos hace muchos siglos. Los propios investigadores del campo del desarrollo humano nos muestran en ocasiones hallazgos de esqueletos de hace decenas de miles de años con anomalías congénitas que se identifican como ER actuales. Por lo tanto, la historia de las ER forma parte de la historia de la medicina y de la propia humanidad. ¿Cuándo entonces podemos decir que comienza la historia de las ER como constructo? Probablemente tengamos que situar esa fecha muy recientemente, en los años ochenta y en EE UU, cuando por primera vez fijan la idea de

medicamento huérfano en un acta del Congreso de este país e intrínsecamente asociado aparece el de las enfermedades para las que estos medicamentos son promovidos e incentivados.

En Europa es a finales de los años noventa cuando se oficializa el primer programa de enfermedades poco comunes, en el marco del programa de salud pública, aunque con anterioridad Francia ya había creado el sistema de información Orphanet y había promovido la creación de EURORDIS. Es a partir de las primeras decisiones de la CE cuando se empiezan a fomentar y desarrollar las políticas de la Comisión y de los Estados miembros de la UE. Si el primer programa, cuya vigencia se extendió entre los años 1999-2003, se orientó a promover los primeros proyectos en el marco de la salud pública, no fue hasta el segundo programa de salud pública cuando se crea la denominada Task Force of Rare Diseases (TFRD), que desarrolla entre los años 2004 y 2008 una importante labor de generación de criterios sobre los centros de referencia, los registros, indicadores y sobre los planes de acción, culminando con los dos documentos ya mencionados en el anterior capítulo—Comunicado de la Comisión y el de Recomendaciones del Consejo y el Parlamento—. Del primero de estos dos documentos se crea el Comité de Expertos de Enfermedades Raras de la Unión Europea (EUCERD), que tras varios años de funcionamiento cambia su estrategia de acción y pasa a denominarse Grupo de Expertos de Enfermedades Raras de la Comisión (conocido por sus siglas en inglés CEGRD). A lo largo de estos años 2009-2016, todos los países de la UE desarrollan planes de acción o estrategias tomando como guías las recomendaciones y los indicadores diseñados en el proyecto EUROPLAN (<http://www.europlanproject.eu/>) y también emiten un informe de la situación de las ER con una periodicidad anual. Toda esta información puede obtenerse en la página web de la Dirección General de Salud de la CE (http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm).

Pero ¿cuántas ER hay? Actualmente no se dispone de un inventario consensuado o lista única de ER que permita conocer el número exacto. Algo que puede parecer tan sencillo no es tarea fácil, debido a que el primer problema surge al considerar los distintos términos asociados a una enfermedad. Es necesario comprobar si realmente son sinónimos o hacen referencia a enfermedades diferentes. Como hemos mencionado anteriormente, el avance de la genética provoca que cada vez se descubran más mutaciones asociadas a una enfermedad, pero existe la complejidad de determinar si se corresponden con una nueva entidad clínica o simplemente es una variante genética.

SISTEMAS DE INFORMACIÓN SANITARIA E INVENTARIO DE ENFERMEDADES RARAS

Los actuales sistemas de información sanitaria basados en las nuevas tecnologías de la comunicación permiten recoger gran cantidad de información de distintas procedencias a lo largo de la evolución de los pacientes: servicios y centros hospitalarios, unidades y laboratorios diagnósticos, centros de atención primaria y grupos de investigación en los que un paciente puede ser atendido, o bien de aquellos centros con los que comparten objetivos de investigación.

Para que toda esta información sea manejable, es necesario utilizar sistemas de clasificación estandarizados y de utilización internacional, como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) o la Clasificación Internacional de Procedimientos en Medicina (CIPM). Las clasificaciones son muy útiles a la hora de realizar estudios de salud poblacional, como por ejemplo sobre nacimientos o defunciones; también como apoyo para la

toma de decisiones clínicas, la integración del cuidado o el análisis de variables de respuesta en un ensayo clínico. Las administraciones sanitarias utilizan estas clasificaciones para la evaluación de necesidades y costes sanitarios, y la planificación de recursos, así como para la elaboración y publicación de informes, que contribuyen a la difusión de toda esta información (figura 1).

Por lo general, estas clasificaciones utilizan códigos que permiten reducir y simplificar toda la información que deba ser archivada. Al disponer de información de diversas procedencias, utilizar códigos compartidos facilita la interoperabilidad de los distintos sistemas y, por lo tanto, el intercambio de datos con múltiples fines y objetivos.

FIGURA 1

SISTEMAS DE INFORMACIÓN SANITARIA 'E-HEALTH'



Fuente: elaboración propia a partir de WHO. Health Statistics and Informatics. Classifications, Terminologies and Standards.

Sin embargo, el empleo de los sistemas de información sanitaria como fuentes de información para aumentar el conocimiento sobre ER y ayudar a la planificación del Sistema Nacional de Salud (SNS) presenta una importante limitación. Estos sistemas no están orientados a ER, sino a las enfermedades comunes y de mayor prevalencia, y por tanto,

no es fácil identificar las ER en los sistemas habituales de codificación de enfermedades que facilitan la organización de la información. A este respecto, el documento que recoge las Recomendaciones del Consejo de la Unión Europea (5 de junio de 2009) señala la importancia del desarrollo de un “inventario dinámico de enfermedades raras de fácil acceso, basado en otros sistemas de información ya existentes”. De esta forma se busca “garantizar que las enfermedades raras tengan una codificación y trazabilidad apropiada en todos los sistemas de información sanitarios [...] basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades”. La CIE es la clasificación de referencia para la codificación clínica y registro de la morbilidad, es decir, de las enfermedades. Es un sistema de clasificación estructurado en capítulos en función del tipo de enfermedad o el tipo de sistema afectado (tabla 1).

TABLA 1
CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES Y LESIONES

| CAPÍTULO | CÓDIGO | DESCRIPCIÓN |
|----------|---------|---|
| 1 | A00-B99 | Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias |
| 2 | C00-D48 | Tumores (neoplasias) |
| 3 | D50-D89 | Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad |
| 4 | E00-E90 | Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas |
| 5 | F00-F99 | Trastornos mentales y del comportamiento |
| 6 | G00-G99 | Enfermedades del sistema nervioso |
| 7 | H00-H59 | Enfermedades del ojo y sus anexos |
| 8 | H60-H95 | Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides |
| 9 | I00-I99 | Enfermedades del sistema circulatorio |
| 10 | J00-J99 | Enfermedades del sistema respiratorio |
| 11 | K00-K93 | Enfermedades del sistema digestivo |
| 12 | L00-L99 | Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo |
| 13 | M00-M99 | Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo |

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES Y LESIONES (CONT.)

| CAPÍTULO | CÓDIGO | DESCRIPCIÓN |
|----------|---------|---|
| 14 | N00-N99 | Enfermedades del sistema genitourinario |
| 15 | O00-O99 | Embarazo, parto y puerperio |
| 16 | P00-P96 | Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal |
| 17 | Q00-Q99 | Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas |
| 18 | R00-R99 | Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte |
| 19 | S00-T98 | Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causas externas |
| 20 | V01-Y98 | Causas externas de morbilidad y de mortalidad |
| 21 | Z00-Z99 | Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud |
| 22 | U00-U99 | Códigos para propósitos especiales |

Fuente: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión.

Como se puede apreciar en la tabla 1, no existe un capítulo específico para las ER, sino que en cualquiera de los capítulos de la CIE es posible encuadrar diversas ER. Por otra parte, no todas las ER (recordemos que son más de 6.000) están recogidas expresamente en las diversas versiones de la CIE. Si una ER no figura específicamente en una lista de enfermedades, a efectos de los sistemas de información sanitaria es como si esa enfermedad no existiera, ya que no es posible, por ejemplo, contabilizar el número de pacientes que la padecen, ni la evolución temporal de dicha cifra ni estudiar su distribución geográfica para determinar necesidades, costes sanitarios, etc. Es decir, que a la hora de afrontar la codificación de las ER, nuevamente nos situamos en un plano de complejidad.

En la figura 2 hemos extractado varios problemas que dificultan la codificación de las ER mediante la CIE. Detallaremos un poco esa complejidad, porque esto puede ayudar a comprender algunas de las razones por las que las

FIGURA 2

PROBLEMAS DE LA CODIFICACIÓN CIE EN RELACIÓN CON LAS ER

En general, existen pocos códigos específicos de ER (<300 en CIE10)

Ej.: Paraparesia espástica hereditaria (código G11.4)

Para algunas no hay código específico porque:

- Incluye además otras ER:

Ej.: Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Krabbe (código E75.2-Otras esfingolipidosis)

- Incluye además enfermedades comunes:

Ej.: Hipertipoproteinemia familiar tipo 3 (E78.0-Hipercolesterolemia pura)

- No están codificadas

Ej.: Tetrasomía 18p (Q99.8-Otras anomalías de los cromosomas, especificadas)

- Diferentes códigos según interpretación

- Enfermedades que afectan a varios sistemas

Ej.: Síndrome de Schnitzler (D47.2-Gammapatía monoclonal, L50.8-Otras urticarias,

M13.9-Artritis no especificada)

Fuente: elaboración propia.

ER han sido tan desconocidas en los sistemas sanitarios durante tanto tiempo. En primer lugar, son muy escasos los códigos específicos de ER. De hecho, se estima que en la CIE10 hay menos de 300 códigos que se corresponden exclusivamente con una ER. Un ejemplo de código específico sería el G11.4, que hace referencia a la paraparesia espástica hereditaria¹. La mayoría de las enfermedades no tienen código específico, bien porque hay códigos que incluyen varias ER (como el E75.2, que engloba enfermedades bien diferenciadas como

1. Bajo este término se engloba un grupo genética y clínicamente heterogéneo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por una espasticidad progresiva e hiperreflexia de las extremidades inferiores. Las formas puras se caracterizan por espasticidad y debilidad progresiva de las extremidades inferiores, asociadas a menudo con trastornos urinarios hipertónicos, una leve reducción de la sensibilidad a las vibraciones y, ocasionalmente, de la percepción de la posición de las articulaciones. Las formas complejas presentan otros síntomas neurológicos y no neurológicos.

Gaucher², Niemann-Pick³ o Fabry⁴), o simplemente porque no se las puede identificar como incluidas en un código más genérico. En este caso, la CIE es insuficiente para diferenciar entre estas esfingolipidosis, por lo que un modo de resolver este problema es incluir un nuevo sistema de codificación que complemente la CIE₁₀ y asigne un código ampliado a cada una de estas ER, como ocurre con muchas otras, a la espera de que se aprueben nuevas versiones de la CIE que sí recojan determinados códigos específicos. En otros casos, no hay un código específico porque aquel en que se incluyen engloba también enfermedades comunes, como ocurre con la hiperlipoproteinemia familiar tipo 3, que se codifica bajo el mismo código que una enfermedad tan frecuente como es la hipercolesterolemia (aumento de la cantidad normal de colesterol en la sangre). Otro problema habitual es que una ER no tenga un código en la CIE, por lo que deberá ser incluida en códigos muy generales y vagos, como ocurre, por ejemplo, con la tetrasomía del brazo corto del cromosoma 18, que queda englobada en el código general de "Otras anomalías de los cromosomas, especificadas". Otra dificultad se presenta cuando una ER, para la que no existe un código específico, presenta varios sistemas y órganos

-
2. Enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por el acúmulo de depósitos de una sustancia, la glucosilceramida (o de glucocerebrósido) en ciertas células (del sistema mononuclear macrofágico) del hígado, del bazo y de la médula ósea. Da lugar a un mayor tamaño del bazo e hígado), osteopatías (dolor, infartos óseos, osteonecrosis) y alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, anemia y, más raramente, neutropenia).
 3. La enfermedad de Niemann-Pick engloba un grupo heterogéneo de enfermedades de acúmulo lipídico lisosomal por déficit de la enzima esfingomielinasa, de la ruta de degradación de los esfingolípidos, con características clínicas, bioquímicas y moleculares variables.
 4. Trastorno del metabolismo de los glicoesfingolípidos causado por el déficit o ausencia de actividad de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A. Puede generar problemas neurológicos, cutáneos, renales, cardiovasculares, cocleovestibulares y cerebrovasculares, entre otros.

afectados. En este caso no es sencillo priorizar una de esas afectaciones para incluir los casos en el código correspondiente, y todo va a depender de la interpretación e importancia que el codificador asigne a cada afectación. Por ejemplo, el síndrome de Schnitzler⁵ puede clasificarse en función de la gammapatía asociada, su urticaria crónica o según las manifestaciones articulares que presenta.

Además de los códigos de la CIE, en el portal europeo de información sobre ER y medicamentos huérfanos de Orphanet (www.orpha.net) se incluye un inventario de ER de referencia internacional. Dicho inventario recoge alrededor de 6.000 ER y es dinámico, por lo que el número exacto varía en función de cuándo se realice la consulta. Orphanet dispone de un sistema de codificación propio y específico sobre ER, basado en sus códigos Orpha y con una clasificación de múltiple entrada. La múltiple entrada significa que la misma enfermedad puede clasificarse de distintas formas dependiendo de la especificidad del órgano afectado. Estos códigos están relacionados con otros sistemas de codificación como la CIE10, OMIM, MeDRA, SNOMED-CT y la Human Phenotype Ontology (HPO), entre otros sistemas de interés para las ER.

Recientemente, el CEGRD ha aprobado una recomendación para todos los Estados miembros de la CE para que los códigos Orpha sean utilizados como marco de referencia para las ER. Sin embargo, no es siempre posible aplicar estos códigos tan específicos en los sistemas de información de los sistemas nacionales de salud, ya que ni los profesionales sanitarios están familiarizados con códigos tan específicos ni a fecha de hoy el diagnóstico de la mayoría de estos pacientes se hace de manera tan experta. Además, los SNS son reticentes

5. Enfermedad caracterizada por una erupción febril, dolor de huesos y/o articulaciones, inflamación de los ganglios linfáticos, fatiga, un componente monoclonal IgM, leucocitosis y respuesta inflamatoria sistémica.

a cambiar las series históricas de sistemas clásicos, como las CIE propuestas por la OMS (Organización Mundial de la Salud), ya que eso afectaría de manera directa a la financiación de los centros sanitarios y a su presupuesto de gestión.

En España el propio Instituto de Información Sanitaria, perteneciente al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), está desarrollando una estrategia de modernización de los sistemas de información en salud en colaboración con todas las comunidades autónomas (CC AA). Para ello se ha hecho una apuesta que combina el no perder toda la información histórica y añadirle un sistema más moderno y de futuro. Así, la nueva CIE₁₀ Modificación Clínica versión española (CIE₁₀-CM-ES) conjuntamente con la implantación de SNOMED-CT están siendo las novedades más importantes, que sin duda permitirán identificar de manera más específica la mayoría de las ER hoy conocidas. De hecho, la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación, conocida como SpainRDR (<https://spainrdr.isciii.es/>), ha venido colaborando con el MSSSI y trabajado en la relación de inventarios de ER con sistemas de clasificación internacionales tipo SNOMED-CT y su relación con los códigos Orpha, de manera que podamos asumir las recomendaciones europeas sin perder la perspectiva de los propios intereses y criterios de España.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Las lagunas de conocimiento especializado sobre ER como conjunto suponen también una gran limitación a la hora de hacer frente a la planificación de los recursos sanitarios y priorización de las inversiones en investigación. Es necesario conocer la dimensión del grupo de pacientes con ER,

tener datos epidemiológicos fiables y disponer de registros que informen de la carga de enfermedad que suponen. Por otro lado, la investigación epidemiológica sobre ER presenta ciertas dificultades metodológicas derivadas del bajo número de casos, la detección de factores de riesgo de baja frecuencia y la dificultad de reclutamiento de los pacientes. Además, como se ha mencionado en el apartado anterior, las ER no son fácilmente identificables en los sistemas de información sanitaria debido a que los métodos de clasificación que se utilizan no son específicos, o no están orientados al buen reconocimiento de estas enfermedades.

A pesar de estas dificultades, la investigación epidemiológica avanza y proporciona datos poblacionales para ciertas enfermedades o grupos de ER. Estos estudios son una gran herramienta nacional e internacional para analizar el riesgo de morbilidad y mortalidad, entre otros muchos aspectos de gran importancia, y conocer datos descriptivos sobre el coste económico y social de estas enfermedades, que tienen amplias repercusiones sobre los pacientes y sus familias.

¿CÓMO CONOCER SUS CARACTERÍSTICAS?

La epidemiología es una herramienta útil para poder estudiar los determinantes o factores de riesgo de las ER y su distribución, ya que nos ayuda a *aplicar los resultados* al control y prevención de los problemas de salud. Se analizan no solo los determinantes de la enfermedad, sino también su frecuencia y además, como base principal para conocer las características de los pacientes, se estudia la distribución de la enfermedad en la población por sexo, edad, ubicación geográfica u otras características.

Los estudios de epidemiología descriptiva están orientados a dar respuesta a las preguntas ¿quién?, ¿qué?, ¿cuándo?

y ¿dónde?, y así definir las características de las personas y el tiempo y lugar en el que aparecen las enfermedades, conociendo las peculiaridades que presentan con respecto a la población general.

A los resultados obtenidos en estos estudios se les aplican métodos de epidemiología analítica para intentar dar respuesta al ¿por qué? y ¿cómo? aparecen las enfermedades, o lo que es lo mismo, para analizar las posibles causas de una enfermedad.

Atendiendo al primer conjunto de preguntas se pueden llegar a conocer las características de los pacientes según sexo, grupo de edad, ocupación, etc., gracias a la información detallada en diferentes fuentes de datos como son los programas de cribado, los archivos de atención primaria y especializada, los registros poblacionales o los certificados de defunción. El análisis de las variables persona, tiempo y lugar se completa con el estudio de los cambios temporales o espaciales para evaluar posibles variaciones en las condiciones de salud a lo largo del tiempo o desigualdades en salud entre países o regiones.

¿Y POR QUÉ ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE LA EPIDEMIOLOGÍA CUANDO SE INVESTIGAN LAS ENFERMEDADES RARAS?

En primer lugar, y como se ha mencionado anteriormente en el capítulo 1, a la hora de identificar si una enfermedad es rara o no tenemos que conocer su prevalencia, que es una medida epidemiológica.

Pero cuando se aplican métodos epidemiológicos a las ER, nuevamente nos encontramos con una serie de dificultades derivadas del bajo número de casos, la dificultad de reclutamiento para formar parte de los estudios, problemas para la detección de factores de riesgo de baja frecuencia y la dificultad de identificación ya mencionada. Además, por el

bajo número de casos, la metodología de análisis se debe adaptar a tales cifras.

PREVALENCIA Y SUS DIFERENTES MEDIDAS

Pero volvamos al concepto de prevalencia porque hay más cuestiones que complican el uso de este término, diferente como ya hemos comentado del concepto de frecuencia. El problema es que existen varias medidas de prevalencia, y todas ellas ligadas al fenómeno temporal. Contamos con la siguiente terminología, que tiene implicaciones muy importantes en el campo de las ER:

- Prevalencia al nacimiento.
- Prevalencia puntual.
- Prevalencia del periodo.
- Prevalencia a largo plazo.

Analicemos qué son y las consecuencias de cada una de estas medidas en el marco de las ER.

PREVALENCIA AL NACIMIENTO

Algunos la denominan incidencia al nacimiento porque son los nuevos casos que se detectan al nacer para cada enfermedad concreta, siendo el denominador teórico el total de nacimientos vivos en el año en curso para esa población.

Sin embargo, la verdadera estimación de la prevalencia al nacimiento es más compleja y se realizaría según la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia al nacimiento} = \frac{(\text{NV} + \text{FM} + \text{AI})}{(\text{n}^\circ \text{ nacimientos vivos} + \text{n}^\circ \text{ de muertes perinatales})}$$

NV= nacidos vivos con la enfermedad.

FM= fetos muertos debido a la enfermedad y contabilizados a partir de la semana 22 de gestación.

AI= abortos inducidos debidos a la enfermedad.

Nacimientos vivos de la población según registro oficial.

Muertes perinatales: nacidos vivos que han fallecido en los primeros 28 días de vida.

Como se puede desprender de la fórmula expuesta, el número de casos afectados por una enfermedad en el momento del nacimiento no es un cálculo sencillo. En las ER, donde muchas de ellas se dan a edades muy tempranas o incluso al nacimiento, la mayoría de las cifras de prevalencia que se publican están estimadas de forma grosera y tan solo dividiendo el número de casos nacidos vivos y enfermos por el total de nacidos vivos de la población en un periodo de un año. Esta estimación práctica es errónea y, sin embargo, es fácil de realizar dado que omite el tener que contabilizar otros casos que se escapan de las posibilidades habituales de trabajo, siempre que no se desarrolle un estudio *ad hoc* sobre el tema. Entonces, ¿qué implicaciones tiene el error en este contaje de casos al nacimiento? Simplemente, que esa cifra está infraestimando el valor real de muchas de las enfermedades, y que por lo tanto se utiliza de manera errónea al asumir que ese número de casos será constante en un periodo de más años, lo cual nunca es cierto. Si la enfermedad es muy grave y las personas afectadas fallecen pronto, la prevalencia en otro punto de ese mismo año será menor que la prevalencia al nacimiento.

PREVALENCIA PUNTUAL

Esta medida de la prevalencia es la más intuitiva, pero raramente se utiliza, salvo en brotes agudos de episodios de una enfermedad crónica. La prevalencia en un punto dado

(instante o periodos de un día) se define como el número de casos con esa enfermedad vivos en dicho punto, dividido por el número de personas de la población viva en dicho punto. Como esta última cifra no siempre es fácil de obtener de los registros oficiales, se suele reemplazar por una estimación de una población interpolada en la mitad del periodo donde se sitúa el punto de estudio temporal. ¿Cuál es el problema de la prevalencia puntual? Por lo general en el mundo de las ER se considera que si hiciésemos un estudio en un día concreto del año obtendríamos una cifra de personas vivas igual al de otro punto más lejano, y que esta cifra además de ser constante sería igual a la que se cita en los medios científicos como valor de la prevalencia de referencia para esa enfermedad. Sin embargo, esto es conceptualmente falso. Las personas no vivimos en un punto, sino en periodos de tiempo de más o menos duración, y las enfermedades se tardan en diagnosticar, pudiendo estar enfermo durante mucho tiempo, pero sin diagnóstico, y, por lo tanto, no contabiliza para la prevalencia. Si este problema en enfermedades frecuentes no es tan relevante, en el campo de las ER unos pocos casos no bien contabilizados pueden cambiar la prevalencia de manera importante. Esto ocurre fácilmente y es claramente observable en enfermedades que tardan muchos años en poderse diagnosticar por pasar varios de ellos de manera poco sintomática.

PREVALENCIA DEL PERIODO

Esta cifra es la más usada y técnicamente la más correcta. En realidad, es igual a la estimación puntual comentada en el punto anterior con la diferencia de que el momento del estudio es más largo que un punto en el tiempo. Por lo general, este periodo se refiere a un año, pero puede ser menor o mayor, dependiendo del objetivo de la estimación. Como siempre, se divide el número de casos vivos

afectados de la enfermedad, y que han estado vivos en algún momento del periodo de estudio, y se toma como denominador la población oficial de habitantes en la mitad del periodo. Generalmente, y cuando se trata de un año, la población de referencia es la oficial en el mes de julio. Los problemas con esta prevalencia son similares a la anterior y las variaciones en el número de casos anuales y de muertes por la enfermedad pueden llevarnos a diferencias importantes entre la estimación de la prevalencia de una enfermedad en un año y en el siguiente. No obstante, es la medida más usada y referida siempre a un año natural. En enfermedades poco prevalentes se asume que esas variaciones interanuales generalmente son normales.

PREVALENCIA A LARGO PLAZO O TAMBIÉN A LO LARGO DE LA VIDA

Al igual que las anteriores medidas, se estima con una cifra de casos que a lo largo de su vida desarrollan una enfermedad, y se considera como población de referencia el total de la población de una cohorte de nacimientos globalmente considerada. ¿Qué valor tiene esta medida? Contestaremos más adelante, cuando expliquemos más en detalle la implicación de este estimador en el marco conceptual de las ER. Baste por el momento con decir que es una medida aproximada de la probabilidad que tiene un sujeto al nacer de padecer una enfermedad concreta en algún momento de su vida.

TIPOS DE ENFERMEDADES RARAS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ETIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS

Debemos partir de la base de que actualmente no se dispone de un inventario consensuado o lista única de ER que permita conocer el número exacto de ER que existen, y hay varios aspectos que es necesario tener en cuenta a la hora de tipificarlas. Para muchas de ellas, en cuanto a su denominación, existen diversos sinónimos, y por otra parte, los grandes avances en el área de la genética han permitido definir mejor muchas ER. Así, se ha podido comprobar que entidades que antes se consideraban clínicamente diferentes corresponden a distintas mutaciones en un mismo gen, y por tanto pueden englobarse bajo una denominación común. Por otra parte, en la actualidad se sabe que, para determinadas ER, un mismo cuadro clínico puede ser causado por mutaciones en genes diferentes, lo que proporciona el fundamento para considerar que se trate de ER distintas. Por consiguiente, sobre la base de esa lista hasta cierto punto variable de ER, trataremos de definir en este capítulo los distintos tipos de ER, sus características clínicas, etiológicas y fisiopatológicas.

TIPOS DE ENFERMEDADES RARAS

Prácticamente cualquier abordaje de las ER nos lleva a la misma conclusión: su gran complejidad. Es lo que ocurre también cuando se trata de establecer los diferentes tipos de ER. El hecho de que este amplio grupo de más de 6.000 enfermedades haya sido definido con base en la prevalencia de las mismas hace que en él se incluyan patologías de muy diversa índole cuando lo que se consideran son criterios diferentes al de su prevalencia, como pueden ser sus características clínicas, su etiología (causa), su fisiopatología (funcionamiento del organismo o de un tejido concreto durante el curso de una enfermedad), su evolución, sus consecuencias para el paciente, su tratamiento, su interferencia con otras enfermedades, etc. En consecuencia, hay que asumir que se trata de un grupo heterogéneo en muchos sentidos. No obstante, dentro de esa heterogeneidad es posible, y necesario (para diversos fines), establecer grupos o tipos más homogéneos mediante la aplicación de alguno de los criterios anteriormente citados, u otros posibles. La identificación de ciertas características que pueden ser compartidas por diversas ER es útil en muchos sentidos: para su mejor conocimiento, para establecer tratamientos o buscar otros nuevos, para procurar la mejor atención a las personas afectadas y sus familias, focalizar la investigación en grupos de patologías homogéneas en determinados aspectos, etc. Por todo ello, y según los objetivos, se han podido ir estableciendo diversas clasificaciones de las ER. En este sentido hay que indicar que la clasificación puede ser siempre un objetivo en sí mismo, pero lo cierto es que con todas las implicaciones que conlleva padecer una ER no se trata solo de establecer categorías o clases de ER por el mero hecho de clasificar o asignar etiquetas a cada una de ellas. El objetivo de ese esfuerzo de clasificación es que detrás de cada

categoría o clase haya una conceptualización que aporte alguna ventaja como las mencionadas, o de otro tipo, para los pacientes y sus familias.

Comentaremos aquí algunos de los criterios utilizados para establecer los distintos tipos de ER (tabla 2), si bien puede haber muchos otros criterios de clasificación. De hecho, no pretendemos establecer aquí una taxonomía (ordenación jerarquizada y sistemática de los grupos) de las ER, con clases, subclases, etc., sino ilustrar las dificultades que su clasificación plantea debido a la heterogeneidad múltiple que presentan.

TABLA 2
EJEMPLOS DE CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS ER

| CRITERIO DE CLASIFICACIÓN | CLASES |
|---|--|
| Momento de aparición | - Congénitas - No congénitas (de la infancia, adolescencia, edad adulta, edad avanzada) |
| Causa | - Genéticas - Ambientales - Multifactoriales - Causa desconocida |
| Área o sistema anatómico al que afectan | Neurológicas, musculares, neuromusculares, de los órganos de los sentidos, cardiovasculares, pulmonares, del aparato digestivo, sistema genito-urinario, óseas generalizadas, del aparato locomotor, de la piel y anejos, endocrinas, hematológicas, inmunológicas, etc. |
| Tipo de manifestación | Estructurales, metabólicas, infecciosas, funcionales, psiquiátricas, neoplásicas, etc. |
| Amplitud de sus manifestaciones | - Una única manifestación o síntoma - Múltiples manifestaciones (afectación multisistémica) |
| Consecuencias en cuanto a las capacidades de la persona | - Discapacitantes (discapacidad física, sensorial, mental o combinaciones de estas) - No discapacitantes |
| Posibilidades de prevención | - Prevenibles - No prevenibles |
| Posibilidad de ser tratadas | - Tratables - No tratables |
| Letalidad | - Letales - No letales |

Fuente: elaboración propia.

Entre todos los criterios de clasificación posibles, a efectos prácticos, resulta particularmente útil la tipificación *según el momento de aparición* de cada ER, ya que ello va a determinar, entre otras cosas, que su abordaje se establezca, o no, desde las especialidades médicas pediátricas. Atendiendo a la edad de comienzo de las ER, se pueden distinguir dos amplios tipos:

1. *Congénitas*: se encuentran presentes ya en el momento del nacimiento.

2. *No congénitas*: aparecen en etapas posteriores del desarrollo. Dentro de estas, hay algunas propias de la infancia (como, por ejemplo, algunas enfermedades reumatológicas raras, y recalcamos que se trata solo de un ejemplo que nos sirve aquí para ilustrar la idea que se quiere transmitir, aunque existen muchísimos más), otras lo son de la adolescencia (como la escoliosis idiopática)⁶, y otras corresponden a los adultos (como, por ejemplo, el síndrome de Parsonage-Turner⁷ o neuralgia amiotrófica) y a personas de avanzada edad. Existen, además, ER que pueden afectar a individuos de cualquier edad, como ciertos tumores raros, la enfermedad de Crohn⁸ o el lupus⁹, entre muchas otras. La mejora progresiva en los métodos de detección, que pueden

6. Desviación anormal de la columna vertebral, para la que no se conoce su causa.

7. También denominado neuritis braquial, es una enfermedad neurológica caracterizada por dolor intenso de hombro y brazo, seguido de debilidad muscular a ese nivel, debido a una inflamación y daño del nervio braquial.

8. Inflamación del sistema digestivo que causa diarrea y dolor, con frecuencia acompañado por sangrado y fiebre.

9. Enfermedad autoinmune caracterizada por síntomas diversos, entre los que destaca el dolor e inflamación de las articulaciones, dolor muscular, fiebre de causa desconocida, enrojecimiento de la piel y cansancio extremo, entre otros.

practicarse a veces incluso antes de la aparición de los primeros síntomas evidentes, ha ido haciendo que algunas ER que se consideraban no congénitas hoy se engloben ya en el apartado anterior.

A este respecto, hay que puntualizar que para algunas ER congénitas, aunque el individuo nace ya con la patología (no la adquiere posteriormente a su nacimiento), sus síntomas aparecen o se hacen evidentes en la infancia (como ocurre en el síndrome de Rett)¹⁰, en la adolescencia (como por ejemplo la enfermedad de Stargardt)¹¹ o en la edad adulta (como la enfermedad de Pompe¹², de inicio tardío, o la enfermedad de Huntington¹³, entre muchas otras). Sin embargo, aunque una determinada alteración o sus síntomas se identifiquen incluso muchos años después del nacimiento, saber que tiene un origen congénito (y no adquirido) permite, en aquellos casos en los que esta tiene una base genética, establecer una actitud anticipatoria y preventiva en familiares del paciente. Así, pueden beneficiarse de la identificación precoz de la patología, ya que esta puede ser abordada o tratada del mejor modo, incluso mucho antes de que puedan observarse sus primeras manifestaciones. También, cuando existe alguna prueba genética específica de la patología, se puede determinar

10. Aparece fundamentalmente en niñas, que nacen y se desarrollan sin problemas aparentes, y entre los tres meses y tres años detienen su desarrollo, e incluso experimentan retrocesos en el mismo, como pérdida del habla y otros aspectos. Presentan movimientos repetitivos, especialmente de las manos, que son muy característicos.

11. Degeneración de una zona de la retina denominada mácula, que causa pérdida progresiva de la agudeza visual.

12. También llamada glucogenosis tipo II. Es una enfermedad muscular debilitante causada por el déficit de una proteína, la alfa-glucosidasa ácida.

13. Trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos, y demencia.

qué familiares del paciente son portadores del gen alterado, y ello permite que estos sean adecuadamente informados al respecto. Procede aquí aclarar también que el término *congénito* se utiliza a veces, indebidamente, como sinónimo de *genético*, y esto ocurre incluso en entornos con cierta cualificación. Sin embargo, aunque la inmensa mayoría de las alteraciones genéticas se encuentran presentes en el momento del nacimiento, no todas las ER congénitas son de naturaleza genética, y es importante recalcar que *congénito* y *genético* no son términos intercambiables, porque no son sinónimos, y deben ser utilizados con propiedad para evitar confusiones.

Enlazando con lo anterior, otra forma de tipificar las ER es atendiendo a su *causa* u origen último. En este sentido, es posible distinguir cuatro grandes grupos de ER (tabla 3) (más adelante, en este mismo capítulo, profundizaremos en los distintos tipos de causas de las ER).

TABLA 3
CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES
RARAS SEGÚN SU CAUSA

TIPOS DE CAUSAS DE LAS ER

Genéticas
Ambientales
Multifactoriales
Causa desconocida

Fuente: elaboración propia.

3. *Genéticas*: de forma general se puede decir que son aquellas ER producidas por alteraciones en los genes o relacionadas con ellos. Dichas alteraciones pueden ser más o menos amplias, y si nos situamos en un extremo de esa amplitud pueden afectar a un solo nucleótido (unidad fundamental que compone los ácidos nucleicos-moléculas que se transfieren de una generación a la siguiente a través

de los gametos o células reproductivas), como ocurre por ejemplo en la acondroplasia¹⁴, o en el otro extremo de amplitud pueden afectar a un cromosoma completo, como sucede por ejemplo en el síndrome de Edwards o trisomía 18¹⁵. Entre esos dos extremos se pueden encontrar alteraciones genéticas de amplitud media, como la delección (pérdida) del brazo corto del cromosoma 4 (que genera el síndrome de Wolf)¹⁶ o del cromosoma 5 (que da lugar al síndrome de cri-du-chat)¹⁷. Por otra parte, sin pretender aquí entrar en demasiado detalle, interesa apuntar que las alteraciones genéticas pueden producirse a diferentes niveles (en la secuencia de nucleótidos en el ADN, en su transcripción, su traducción, la regulación de su expresión, etc.) y tendrán unas consecuencias u otras, dependiendo del nivel en que se produzcan y de los diversos mecanismos de reparación de los que disponen las propias células.

4. *Ambientales*: existen ER producidas por la acción de factores o agentes externos al individuo, que pueden ser de muy diversa índole, como se detallará más adelante. Un ejemplo

14. Enfermedad que afecta a huesos y cartílagos, y se caracteriza por acortamiento de los huesos largos, especialmente en los segmentos más próximos al tronco corporal, curvatura exagerada de la columna a nivel lumbar, o lordosis, dedos muy cortos (braquidactilia) y macrocefalia (cabeza anormalmente grande), con prominencia de la frente y poco desarrollo de la parte media de la cara.

15. Alteración en cuanto al número de los cromosomas, de modo que para uno de ellos, en lugar de existir los dos habituales, se encuentran tres.

16. Caracterizado por rasgos craneofaciales típicos (con apariencia de casco de guerrero griego clásico), retraso en el crecimiento pre- y postnatal, discapacidad intelectual, retraso grave en el desarrollo psicomotor, convulsiones e hipotonía.

17. Entre sus características típicas, el llanto agudo que recuerda al maullido del gato, microcefalia, raíz nasal amplia, epicanto, micrognatia, así como retraso mental y psicomotor importantes.

de este tipo de enfermedades, bien conocido en España, es el denominado síndrome del Aceite Tóxico¹⁸.

5. *Multifactoriales*: debidas a la combinación de la acción de factores genéticos y ambientales.

6. *Causa desconocida*: sobre este grupo de ER en las que no se conoce a qué pueden ser debidas se centran, lógicamente, esfuerzos especiales en el área de investigación, con el fin de poder aportar conocimientos que contribuyan a ayudar a las personas afectadas.

Otro criterio de clasificación de las ER puede ser según el *tipo de manifestaciones clínicas*. A este respecto, también es posible establecer múltiples clasificaciones:

1. Según el *área o sistema anatómico al que afectan*: neurológicas, musculares, neuromusculares, de los órganos de los sentidos, cardiovasculares, pulmonares, del aparato digestivo, sistema genito-urinario, óseas generalizadas, del aparato locomotor, de la piel y anejos, endocrinas, hematológicas, inmunológicas, etc.
2. Según el *tipo de manifestación*: estructurales, metabólicas, infecciosas, funcionales, psiquiátricas, neoplásicas, etc.
3. Según la *amplitud de sus manifestaciones*: una única manifestación o síntoma versus múltiples manifestaciones (afectación multisistémica).
4. Según las *posibilidades de prevención*: prevenibles o no prevenibles.

18. Enfermedad rara de origen tóxico, debida al consumo de un aceite de colza desnaturalizado con anilina al 2%. Caracterizado por la afectación vascular generalizada (tanto de venas como de arterias de todos los tamaños y órganos) que se manifiesta con mialgias graves e incapacitantes, marcada eosinofilia e infiltrados pulmonares.

5. Según sus *consecuencias en cuanto a las capacidades de la persona*: discapacitantes (y en estas es posible distinguir a su vez las ER que producen discapacidad física, sensorial, mental o combinaciones de estas) o no discapacitantes. Desafortunadamente hay pocos ejemplos de estas últimas, pero cabe mencionar enfermedades orgánicas del hígado que durante muchos años pasan incluso desapercibidas, aunque la lesión hepática sea grave. A la larga prácticamente todas las ER generan discapacidad.
6. Según la *posibilidad de ser tratadas o no*: encontramos ER tratables (y en este sentido hay que adoptar una visión amplia y no pensar solo en los tratamientos farmacológicos, ya que hay ER que son susceptibles de recibir otros tipos de tratamientos, trasplantes, ortopédicos, quirúrgicos, etc.) versus no tratables en el momento actual.
7. En función de su *letalidad*: letales o no letales.

Los criterios de clasificación que acabamos de mencionar para definir los distintos tipos de ER son solo algunos de los posibles, pero está claro que, tratándose de un grupo tan heterogéneo de patologías, existen muchos otros criterios que son perfectamente compatibles entre sí y con los ya mencionados, ya que su aplicación depende de los objetivos que se planteen en cada situación (determinación de las especialidades médicas que han de ocuparse de la atención de las diferentes ER, establecer el tipo de discapacidad que cabe esperar tras el diagnóstico de una ER concreta, instaurar un tipo de tratamiento o seguimiento clínico y anticipatorio, etc.).

Un aspecto asociado a la clasificación de las enfermedades en general, y más aún en la era de la información en la que vivimos, es la *codificación*. Dado que este tema ha sido ampliamente tratado en el capítulo 2, solo cabe mencionarlo

en el marco de este capítulo debido a que las clasificaciones de las enfermedades, al margen de su especificidad y utilidad, cobran importancia desde diferentes puntos de vista. Cabe destacar la capacidad de una clasificación para entender y encuadrar una enfermedad en un grupo de entidades clínicas de mayor amplitud, y el valor añadido que tiene para el médico, y en general para el personal sanitario, para mejorar su conocimiento. Además, facilitan la asociación de tareas y maneras de orientar y tratar a una persona afectada por una enfermedad rara que se asemeja a otra mejor conocida y que está dentro del mismo grupo de entidades (por ejemplo, incluir todas las enfermedades lisosomales¹⁹ en un sistema de clasificación y de manera conjunta permite pensar que todas, o al menos una mayoría, pueden verse beneficiadas del mismo enfoque terapéutico que otras mejor conocidas del mismo grupo).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es obvio que ni pretendemos ni es posible referir aquí las características clínicas de las más de 6.000 ER reconocidas como tales. Por una parte, no es posible definir estas características en conjunto, dada la heterogeneidad de las distintas ER, a la que ya hemos hecho referencia. Y detallarlas enfermedad por enfermedad tendría como resultado un listado enciclopédico, con muy poco interés para el lector más allá de la consulta sobre una ER o un grupo limitado de ER. Para ello existen actualmente diversas plataformas de acceso

19. Producidas por un mal funcionamiento de los lisosomas —vesículas que se encuentran en el interior de las células y que contienen proteínas llamadas enzimas, que permiten la digestión intracelular de ciertas moléculas—. Su mal funcionamiento lleva a la acumulación nociva de sustancias dentro de la célula.

público, que proveen información específica y actualizada sobre cada ER. Hay que indicar que aunque alguna de ellas ofrece información más fácilmente comprensible, aun no siendo profesional de la salud, la mayoría incluyen información técnica cuya comprensión requiere una mínima base de conocimientos médicos y, por tanto, si se carece de ellos, es conveniente que esa información sea comentada con el especialista o especialistas encargados del control y seguimiento médico del paciente. Entre ellas, podemos mencionar las siguientes existentes en España:

- FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), a través de su Servicio de Información y Orientación (SIO), ofrece información para el público en general sobre las diversas ER (www.enfermedades-raras.org).
- Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (<https://registroraras.isciii.es>): proporciona información adecuada a cada enfermedad, incluyendo nuevos hallazgos y tratamientos si existen. Las personas registradas pueden acceder a los avances relevantes que se producen en relación con su ER.

Y entre las plataformas de acceso público desarrolladas fuera de España (aunque algunas incluyen la opción de selección del idioma español), cabe destacar las siguientes (por orden alfabético):

- Disease Info Search (www.diseaseinfosearch.org): este es un recurso inicialmente ubicado en la página web de *Genetic Alliance* (ver más abajo), pero su ampliación ha permitido incluir más fuentes de información. Además de un resumen breve sobre la

enfermedad consultada, incluye otro específico sobre los síntomas propios de la misma, su diagnóstico y tratamiento, ensayos clínicos disponibles, una lista de preguntas más frecuentes, el acceso a apps recomendadas, grupos (de investigación o de otra índole) u organizaciones de apoyo y otros recursos relacionados, así como literatura científica seleccionada.

- EURORDIS (Rare Disease Europe) (<http://www.eurordis.org/es/content/encuentre-informacion-o-consiga-ayuda-para-una-enfermedad-rara>): es una alianza no gubernamental de organizaciones de pacientes, dirigida por pacientes, que representa a 716 organizaciones de ER en 63 países. Ofrece, entre otras informaciones útiles, una lista no exhaustiva de organizaciones y portales *online* que proporcionan una amplia gama de información sobre ER que incluye definiciones, causas, tratamientos y publicaciones sobre ER a pacientes, familias y profesionales en este campo.
- GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center) (<https://raredisease.info.nih.gov>): se trata de un recurso que ofrece un resumen e información más detallada sobre los síntomas y características clínicas de la ER consultada, su causa, herencia, pruebas genéticas y para diagnóstico, tratamiento, información práctica para el día a día de los pacientes y sus familias, noticias y eventos, organizaciones relacionadas, investigación, vínculos a otros recursos útiles, y la opción para remitir preguntas a los responsables de la plataforma.
- Gene Reviews (www.genereviews.org): ofrece las descripciones de ER de base genética, elaboradas por autores expertos, y revisadas además cada una de ellas por dos revisores expertos también. Junto a esas

descripciones, se incluyen las pruebas genéticas para el diagnóstico, manejo y asesoramiento genético en relación con la ER de que se trate.

- Genetic Alliance (www.diseaseinfosearch.org): la información que provee sobre ER concretas se encuentra actualmente ubicada en la plataforma Disease Info Search, a la que ya nos hemos referido más arriba.
- Genetics Home Reference (<https://ghr.nlm.nih.gov/>): se trata de una guía para la mejor comprensión de más de 1.100 enfermedades y síndromes de base genética, así como los efectos sobre la salud humana de las variantes genéticas en más de 1.300 genes, y de las alteraciones cromosómicas (numéricas o estructurales) y en el ADN mitocondrial (ADN que se encuentra en el interior de las mitocondrias-organulos del citoplasma de las células eucariotas, encargados de la producción de energía en el interior de la célula).
- GTR (Genetic Testing Registry) (www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/): ofrece un resumen sobre las principales manifestaciones clínicas o de otro tipo de las diferentes ER de base genética, así como los accesos a la información sobre el gen o genes pertinentes, pruebas genéticas relacionadas disponibles, laboratorios que las realizan en diversos países, incluida España, y acceso a otras plataformas de información como OMIM (ver más abajo) y Gene Reviews (descrita más arriba).
- NORD (National Organization for Rare Diseases) (www.rarediseases.org): en esta plataforma se puede encontrar información sobre más de 1.200 ER (resumen de sus características clínicas, causas, datos poblacionales, ER relacionadas —a tener en cuenta antes de concluir cuál es el diagnóstico—, terapias

disponibles, ensayos clínicos, organizaciones de apoyo y referencias bibliográficas). Incluye también guías para médicos sobre algunas enfermedades concretas.

- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (www.omim.org): se trata de un catálogo en línea sobre enfermedades y genes humanos. La mayoría de las enfermedades de base genética que incluye son ER. Permite efectuar búsquedas por enfermedad o por genes responsables de enfermedades, y proporciona una descripción de cada enfermedad, sus características clínicas, correlación entre genotipos (constitución genética descrita en cada enfermedad) y fenotipos (manifestaciones clínicas relacionadas con los distintos genotipos), mecanismo/s moleculares implicados y mecanismos patogénicos que generan cada enfermedad, cómo se puede diagnosticar la ER en cuestión, manejo clínico de la misma y el modo de herencia. También incluye información sobre genética de poblaciones en relación con la ER de que se trate, modelos animales de la enfermedad, una lista de referencias bibliográficas relevantes sobre los datos proporcionados, un historial de actualizaciones sobre todo lo anterior y vínculos de acceso a información relacionada, entre la que se encuentran diversos recursos clínicos (ensayos clínicos y otros).
- Orphanet (www.orpha.net): ya hemos indicado más arriba que se trata de un portal europeo de información sobre ER y medicamentos huérfanos. Para las más de 6.000 ER que incluye, ofrece un resumen sobre sus características clínicas y otros aspectos de las mismas (frecuencia, evolución de la enfermedad, genes causantes si se trata de una enfermedad genética, tipo de herencia, mecanismos implicados en su

patogénesis, posibles tratamientos, guías de práctica clínica, en ocasiones artículos para el público general, etc.).

Como se puede apreciar, la mayoría de las plataformas mencionadas centran su atención en ER de base genética, lo cual es lógico porque gran parte de las ER conocidas hoy en día se deben a alteraciones genéticas (y esa proporción está incluso aumentando, en la medida en que las nuevas técnicas de estudio genómico se están haciendo más asequibles y accesibles a nivel general, dando lugar a una mayor capacidad para detectar problemas genéticos en la base de muchas ER). No obstante, son muchas aún las ER para las que no existe una prueba diagnóstica válida, y este aspecto también contribuye a que tales ER sean peor conocidas y su frecuencia esté subestimada en general, por el problema que plantea su diagnóstico objetivo.

Otro aspecto importante a considerar, por lo que se refiere a las características clínicas de las ER, es el hecho de que muchas de ellas, como ya hemos comentado, tienen una *afectación multisistémica*, es decir, que afectan a varios (en ocasiones, muchos) sistemas corporales. Ello supone, aparte de una afectación generalmente más grave o compleja de la persona, la implicación de diversas especialidades clínicas en su atención y seguimiento. También relacionada con lo anterior, y consecuencia de la complejidad intrínseca al heterogéneo conjunto de las ER, se encuentra la necesidad de establecer servicios o centros especializados en ER concretas. Son lo que se llaman Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud, designados como tales por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, facilitando así la derivación de pacientes con determinadas ER desde cualquier comunidad autónoma a tales centros especializados en la atención específica de

esas ER. Sobre los CSUR se hablará más detalladamente en el capítulo 7.

EL PROCESO DIAGNÓSTICO

Dicho proceso se inicia como para cualquier enfermedad, ya que en principio lo más probable es que una persona enferma presente una patología común. Inicialmente hay algunos signos o síntomas que llevan a la familia o al médico encargado de la salud del paciente a sospechar que algo no va bien. Esos signos o síntomas pueden ser más o menos evidentes. En algunos casos, debido a que en la familia hay algún pariente afectado por una ER, es más fácil la sospecha y el diagnóstico, que puede incluso realizarse en la fase en la que aún no han aparecido síntomas, incluso prenatalmente.

No existe un protocolo o algoritmo consensuado para el diagnóstico de las ER, sino que este con frecuencia es resultado de la observación (parcial o global) de la evolución clínica y la realización de múltiples pruebas diagnósticas con mayor o menor "éxito" (entendiendo en este caso que el éxito conduce a ese esperado diagnóstico que aportará algo de luz a la posible evolución del paciente, y en el mejor de los casos abrirá la puerta a una serie de opciones terapéuticas). En todo ese camino, suele ser necesario instaurar medidas paliativas de los diversos síntomas (ya que con frecuencia la afectación es multisistémica, estando afectados diversos órganos), si ello es posible, antes de llegar a un diagnóstico final. En general, dada la estructura de los sistemas de atención sanitaria, los pacientes suelen ser estudiados y atendidos en diversos servicios especializados, dependiendo de la sintomatología y problemas que presentan, y suele ser frecuente que no exista una visión integradora de toda la sintomatología (fuera de los problemas propios de cada

especialidad clínica) por parte de esos especialistas, lo que sin duda aumenta el riesgo de que un paciente no alcance un diagnóstico final de una ER. Por el contrario, en los casos en los que se adopta esa visión integradora, con un enfoque multidisciplinar, es más probable que se logre el diagnóstico de las ER.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO GENÉTICOS

Como ya hemos indicado, dado que el proceso diagnóstico en general no se diferencia del proceso empleado para las enfermedades comunes, los métodos diagnósticos tampoco son diferentes. Únicamente, dado que muchas ER tienen una base genética, cuando los resultados de todas las pruebas diagnósticas de otro tipo (bioquímicas, de imagen, métodos invasivos de diagnóstico, etc.) no han conducido a un diagnóstico final, suele recurrirse con frecuencia a los métodos de diagnóstico genético (en sus diversas modalidades, bien sea citogenético o molecular, con técnicas sencillas o más complejas como las NGS, *next generation sequencing*), con la hipótesis de que muchas ER son de causa genética. El hecho de recurrir a las pruebas de diagnóstico genético antes solía darse al final del proceso diagnóstico, debido a que eran pruebas caras o que solo se realizaban en determinados laboratorios o centros. Sin embargo, en la medida en que dichas pruebas genéticas se han ido haciendo más asequibles y más baratas, cada vez es más común que estas se planteen al principio del proceso diagnóstico. Quizá en muchos casos por desconocimiento por parte de algunos profesionales acerca de las características clínicas de muchas ER, que podrían ser fácilmente diagnosticadas al principio del proceso con pruebas específicas (de tipo genético o no genético) si hubieran sido sospechadas o reconocidas clínicamente,

con el consiguiente ahorro de tiempo y molestias para el paciente y su familia, y de costes para la sociedad.

EL PROBLEMA DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS SIN DIAGNÓSTICO

Un aspecto de suma importancia es la problemática específica de los *casos no diagnosticados*. Efectivamente, si en general es difícil vivir con una ER, el hecho de no tener un diagnóstico complica aún más la situación en todos los sentidos. Se estima que en España el promedio de tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas de una ER y la consecución de un diagnóstico es de 5 años. En uno de cada cinco casos transcurren 10 o más años hasta llegar al diagnóstico adecuado. Si no hay un diagnóstico, no se puede instaurar un tratamiento específico para la ER por la que el paciente se ve aquejado, y en su lugar hay que recurrir a tratamientos que tienden a paliar los síntomas, en lugar de intentar controlar el problema en su origen. Cabe también la posibilidad de que, como consecuencia de la falta de un diagnóstico, el paciente no reciba ningún apoyo o tratamiento (40,9% de los casos) o que el tratamiento recibido sea inadecuado (26,7%), observándose un agravamiento de la enfermedad en el 26,8% de los casos (FEDER, www.enfermedades-raras.org). Entre las personas con ER que se han tenido que desplazar en los últimos dos años fuera de su provincia a causa de su enfermedad (aproximadamente la mitad de los afectados, si bien el 17% de los pacientes no ha podido viajar aunque lo ha necesitado), cerca del 40% se han desplazado cinco o más veces en busca de diagnóstico o tratamiento. No tener un diagnóstico supone además no poder acceder a ayudas especialmente destinadas a las personas con ER y sus familias. En este sentido, y para tratar de paliar

este grave problema para tantas personas que carecen de diagnóstico, tanto en España como fuera de nuestro país, se están llevando a cabo iniciativas en las que con una coordinación entre diversos especialistas, servicios y centros se aborda el estudio detallado de los pacientes que cumplen una serie de características para poder ser incluidos en los *programas de casos no diagnosticados*. Mediante estos programas, una vez estudiada toda la documentación clínica disponible para cada paciente, incluyendo, además de su historia clínica, los resultados de todas las pruebas complementarias ya realizadas, se hace una valoración integral y multidisciplinar, por diversos especialistas, y se llega a un consenso sobre las pruebas adicionales necesarias. Estas pruebas se programan de forma secuencial en el menor tiempo posible, y con las menores molestias para el paciente, con el fin de obtener la mejor y más detallada aproximación a su estado clínico actual, incluyendo la toma de muestras biológicas que permitan los estudios genómicos pertinentes, e incluso la incorporación de muestras a un biobanco para investigaciones posteriores. En España podemos mencionar SpainUDP, el Programa de Casos No Diagnosticados del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), que surgió en 2013, y en el que mediante un convenio formalizado en 2015 entre el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM) este tipo de pacientes pueden ser ingresados en dicho centro y estudiados de manera coordinada por los profesionales del IIER y el HUPHM. Este modelo de actuación es similar al que se desarrolla en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, son sus siglas en inglés) de EE UU y está concebido para que pueda ser ampliado con todos aquellos centros que quieran sumarse al proyecto. SpainUDP se coordina con proyectos europeos del 7º Programa Marco de la Unión Europea, como

RD-CONNECT (<http://www.rd-connect.eu>), y más recientemente con la Red Internacional de Casos de Enfermedades Raras sin Diagnóstico, red liderada por los NIH de EE UU y el Instituto Superior de Sanitá de Italia, en colaboración con diversos centros e instituciones de países europeos entre los que se encuentra el ISCIII. Hay que destacar además, que SpainUDP se coordina también con las otras actuaciones estratégicas del IIER: el Registro Nacional de Enfermedades Raras (basado en el desarrollo del proyecto SpainRDR, la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación), el Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER) y la Base de Datos de Mutaciones de Línea Germinal (SpainMDB), encaminados todos a la mejora del diagnóstico de las ER y a la ayuda para los profesionales clínicos e investigadores, en general, de este tipo de patologías.

Para finalizar este epígrafe en relación con las características clínicas de las ER, queremos subrayar la importancia de realizar una buena definición clínica de los pacientes con ER. Aunque esto pueda parecer una obviedad, lo cierto es que siempre incide en el mejor conocimiento de cada paciente y en su mejor abordaje, tanto terapéutico como asistencial, e incluso de investigación. Esa descripción y anotación pormenorizada e inequívoca de todas las manifestaciones clínicas y síntomas objetivables debería ir asociada a una buena codificación de los mismos, con el fin de que tal información pueda ser fácilmente almacenada para que esté disponible siempre que se necesite. A este respecto, aunque ya hemos aludido a la cuestión de la codificación general de las ER, conviene mencionar el uso más bien reciente de lo que se llaman *ontologías*, en las que los diferentes términos estandarizados empleados para describir el fenotipo (o manifestaciones clínicas) de los pacientes con ER aparecen ordenados anatómicamente en diversas categorías jerárquicas y facilita clasificaciones adaptadas al entorno de la

computación. Destaca a este respecto la HPO (Human Phenotype Ontology), ya mencionada en el capítulo 2, que provee un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas observadas en enfermedades humanas y cuyo uso se está promoviendo desde el consorcio IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium). Si se generaliza el uso de la HPO en el área de las ER, ello puede facilitar la mejor caracterización clínica de los pacientes afectados y de las propias ER, así como la elaboración e intercambio de información de alta calidad y detalle a este respecto, lo que incidiría en un mejor conocimiento de estas patologías.

CARACTERÍSTICAS ETIOLÓGICAS DE LAS ER

Como ya anticipamos en este mismo capítulo al referirnos a los distintos criterios de clasificación de las ER, existen cuatro grandes grupos de causas de las mismas: genéticas, ambientales, multifactoriales y causa desconocida. Explicaremos ahora más en detalle estos grupos etiológicos y otros relacionados: etiología genética, alteraciones epigenéticas, causas ambientales, etiología multifactorial y causa desconocida.

ETIOLOGÍA GENÉTICA

Este amplio grupo etiológico incluye todas aquellas ER producidas por alteraciones en los genes o cromosomas. Hay que tener en cuenta que *genético* no es necesariamente sinónimo de *heredado*, ya que padres totalmente sanos pueden tener hijos afectados debido a que en sus hijos se ha producido una mutación por primera vez en la familia (mutación *de novo*). Obviamente, ello también puede ser debido a que ambos progenitores son portadores de alteraciones en sus genes que, al unirse para formar el embrión del futuro hijo,

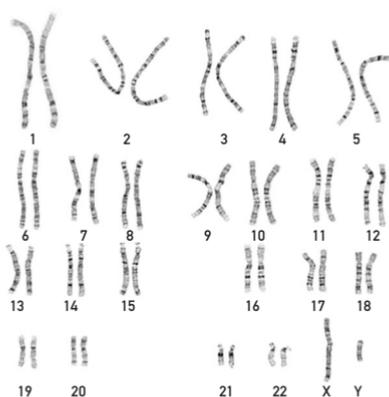
dan lugar a ciertas patologías, y en este caso esas alteraciones sí son heredadas.

Veamos ahora cuáles son los principales tipos de causas genéticas de las ER.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

En estos casos, existe alteración a nivel de cualquiera de los 46 cromosomas (23 parejas numeradas correlativamente, en las que cada componente de la pareja procede de un progenitor) que caracterizan a la especie humana (figura 3).

FIGURA 3
CARIOTIPO HUMANO



Tales alteraciones pueden afectar al número o la estructura de los cromosomas, y en base a ello se distinguen dos tipos de alteraciones cromosómicas:

- *Númericas* (también denominadas aneuploidías): se engloban bajo este término aquellas alteraciones que implican un número anormal de cromosomas en el núcleo de las células. De las 23 parejas de cromosomas

que caracterizan a la especie humana, 22 son autosomas y una pareja son cromosomas sexuales (los que determinan el sexo cromosómico del individuo). Se considera que existe una alteración cromosómica numérica cuando se observa ausencia o exceso de algún o algunos cromosomas completos. Cuando en alguno de sus 23 pares el individuo tiene 3 cromosomas en lugar de la pareja normal, se habla de trisomía (como en el síndrome de Patau²⁰ o trisomía del cromosoma 13). De igual forma, cuando en lugar dos cromosomas para uno de los pares existen más de 3 cromosomas, se habla de tetrasomía o pentasomía si existen 4 o 5 copias de un mismo cromosoma. Si lo que se observa es solo un cromosoma para alguno de los pares, se denomina monosomía (como en el síndrome de Turner²¹ o monosomía X). Otra posibilidad es que existan más de 2 copias de todas las parejas de cromosomas, y en ese caso se habla de poliploidía en general, y más específicamente triploidía (cuando existen 3 copias de todos los cromosomas) o tetraploidía (4 copias).

- *Estructurales*: son alteraciones que en lugar de afectar al número de cromosomas afectan a su estructura. Pueden ser de diversos tipos: deleciones (cuando se produce la pérdida de un segmento cromosómico), duplicaciones (ganancia de un segmento, en tándem o en espejo), inversiones (la secuencia de un segmento se

20. Caracterizado por la presencia de malformaciones del sistema nervioso central como la holoprosencefalia, rasgos faciales dismórficos, alteraciones oculares, polidactilia postaxial, malformaciones viscerales afectando a diversos órganos como el corazón, riñones, etc. Implica retraso psicomotor y mental grave.

21. En general, las anomalías físicas típicas son leves o están ausentes. En todos los casos se da una estatura baja. Es frecuente la insuficiencia ovárica, y hay otras manifestaciones viscerales menos frecuentes (óseas, linfedema, sordera y afectación gastrointestinal, tiroidea y cardiovascular).

invierte), cromosomas en anillo (estos se forman al perder el cromosoma sus dos partes distales o telómeros y al fusionarse ambos extremos, generando así un anillo), isocromosomas (pérdida de uno de los brazos de un cromosoma y duplicación del otro brazo), microcromosomas, etc. Las traslocaciones consisten en el intercambio de material entre uno o más cromosomas; pueden ser balanceadas (sin pérdida o ganancia aparente de material genético, aunque las personas portadoras de traslocaciones balanceadas pueden tener hijos con desbalances) o desbalanceadas.

ER MONOGÉNICAS O MENDELIANAS

Son causadas por la alteración de un solo gen. Pueden tener diversos tipos de herencia:

- *Autosómica dominante*: cuando la mutación en uno solo de los dos alelos del gen, situado en cualquiera de los 22 autosomas, es capaz de dar lugar a la ER. Las personas con la mutación son siempre afectadas. Es el caso, por ejemplo, de la acondroplasia.
- *Autosómica recesiva*: cuando para que la enfermedad se manifieste es necesario que la mutación existente en un gen situado en cualquiera de los 22 autosomas afecte a ambos alelos (el heredado del padre y el heredado de la madre) de dicho gen responsable de la ER. El individuo solo padecerá la ER si es portador de la mutación en sus dos alelos (homocigoto). Existen casos en que el individuo hereda dos mutaciones distintas en el mismo gen (una de cada progenitor), y entonces se habla de heterocigosis compuesta, y esta puede dar lugar a la ER en toda su expresión. Si el individuo solo tiene uno de sus dos alelos mutados

(heterocigoto) es portador del gen, pero en general no padecerá la ER. Un ejemplo de ER autosómica recesiva es la fenilcetonuria²².

- *ER ligadas al sexo*: se producen cuando la mutación ocurre en un gen situado en cualquiera de los dos cromosomas sexuales (X o Y). Pueden ser a su vez dominantes o recesivas. Sin embargo, el hecho de padecer la ER depende de si el gen se sitúa en el cromosoma X o el Y, y del sexo cromosómico de la persona. En las *ER ligadas a X dominantes* (como la incontinenencia pigmentaria de tipo 1)²³, las mujeres afectadas tendrán tanto hijas como hijos afectados si estos heredan su cromosoma X con la mutación, mientras que los varones afectados tendrán todas sus hijas afectadas (sus hijos varones no estarán afectados, puesto que de su padre heredan el cromosoma Y, y no el X). En las *ER ligadas a X recesivas* (como la distrofia muscular de Duchenne)²⁴, serán necesarias dos copias del gen mutado para que una mujer padezca la ER, mientras todos los varones portadores serán afectados (puesto que solo tienen un cromosoma X). Algunas ER ligadas a X pueden manifestarse también en mujeres dependiendo del patrón de inactivación del cromosoma X. Las ER ligadas al cromosoma Y se considera que tienen herencia *holándrica* (como la hipertrichosis²⁵, por ejemplo), ya que son transmitidas por los varones afectados a sus hijos también varones.

22. La fenilcetonuria es el error congénito más frecuente del metabolismo de aminoácidos y genera una discapacidad intelectual entre leve y grave en los pacientes no tratados.

23. Caracterizada por la presencia de lesiones vesiculosas localizadas en tronco y miembros, siguiendo una distribución lineal.

24. Enfermedad neuromuscular caracterizada por atrofia y debilidad musculares progresivas.

25. Presencia excesiva de vello corporal.

HERENCIA NO TRADICIONAL (NO MENDELIANA)

Existen enfermedades de base genética producidas por diversos fenómenos o mecanismos que las diferencian de las ER monogénicas o mendelianas:

- *Síndromes de genes contiguos*: se producen por la delección (o más raramente duplicación), generalmente submicroscópica, de segmentos más o menos amplios del genoma. Dependiendo de la amplitud del segmento deleciónado (o duplicado), se verán implicados un mayor o menor número de genes, lo que condicionará las manifestaciones clínicas (a mayor número de genes deleciónados o duplicados, mayor afectación fenotípica). Existen una serie de síndromes de este tipo con fenotipos bien conocidos, que permiten sospechar la existencia de una microdelección en la región crítica responsable de los mismos, como el síndrome de Wolf o el síndrome de cri-du-chat, ya mencionados antes en este mismo capítulo, entre otros. Otros dos ejemplos de síndromes producidos por microdelección son el síndrome de Prader-Willi²⁶ (microdelección en la región 11q11-13 del cromosoma heredado del padre) y el síndrome de Angelman²⁷ (microdelección en la misma

26. Presenta anomalías hipotálamo-hipofisarias, hipotonía grave durante el periodo neonatal y los dos primeros años de vida, hiperfagia con alto riesgo de desarrollar obesidad mórbida en la infancia y la edad adulta, así como dificultades de aprendizaje y graves problemas de conducta y/o psiquiátricos.

27. Los pacientes son aparentemente normales al nacer. Después se aprecian dificultades para la alimentación, hipotonía, retraso del desarrollo, déficit intelectual grave, ausencia de habla, estallidos de risa con aleteo de manos, microcefalia, boca grande y otros rasgos faciales, problemas neurológicos con forma de andar como una marioneta, ataxia y crisis epilépticas. Aspecto feliz, hiperactividad sin agresividad, escasa capacidad de atención, excitabilidad y trastornos del sueño con

región 11q11-13, pero en el cromosoma heredado de la madre). En el momento actual, con las técnicas de estudio genómico disponibles, es posible determinar con gran precisión las coordenadas genómicas que delimitan la delección o duplicación, y por tanto los genes implicados en ese desbalance. En ocasiones, eso permite predecir algunos aspectos del pronóstico del paciente.

- *Imprinting genómico*: mecanismo por el cual la actividad de los genes homólogos puede diferir en función del sexo del progenitor del que hayan sido heredados. Así, algunos genes o segmentos genómicos se expresan de forma diferente dependiendo de su procedencia parental. Los mecanismos implicados en el *imprinting* genómico no suponen un cambio o mutación permanente del ADN, sino que producen una modificación de la función del ADN que tiene siempre un carácter temporal y dependiente del sexo del individuo transmisor. Ejemplos de ER causadas por fenómenos de *imprinting* son, nuevamente, los síndromes de Prader-Willi y Angelman.
- *Disomía uniparental*: supone que los dos cromosomas homólogos de cualquier par se heredan de un mismo progenitor. También se observa este fenómeno en los síndromes de Prader-Willi (cuando se produce disomía uniparental materna del cromosoma 15) y Angelman (disomía uniparental paterna de ese mismo cromosoma).
- *Mosaicismo gonadal*: en estos casos, existen dos o más líneas celulares distintas en cuanto a su constitución genética, en las células germinales de un individuo, como consecuencia de una alteración cromosómica o una mutación de un gen único, viables, en algún momento de su proceso de desarrollo o maduración, de

disminución de la necesidad de dormir, incremento de la sensibilidad al calor, atracción y fascinación por el agua.

modo que dicha alteración o mutación en una célula se transmite a las células hijas, precursoras de gametos, y de este modo pasa a la siguiente generación. Así varios miembros de la descendencia de progenitores sanos pueden verse afectados, como se verían afectados en el caso de ER autosómicas recesivas. Esto puede llevar a una estimación errónea del riesgo de recurrencia, ya que si el mosaico consta de una alta proporción de células con la alteración será también muy alto el riesgo de repetición en otros hijos de dicho progenitor.

- *Amplificación de secuencias (tripletes) repetitivas de ADN*: modificación por la que aumenta el número de copias de ciertas secuencias repetitivas de ADN (CGG en el síndrome X frágil²⁸, AGC en la enfermedad de Kennedy²⁹, etc.), que muestran una alta inestabilidad, y que sucede en cada nueva generación de individuos, existiendo una relación directa entre el número de copias y la gravedad y momento de manifestación de las características fenotípicas.
- *Codominancia*: en estos casos, se expresan los dos alelos de un gen, y cada uno genera una proteína ligeramente diferente. Por tanto, ambos influyen y determinan las características de la ER. Es el caso del déficit de alfa-1 antitripsina³⁰.
- *Herencia mitocondrial*: se produce bien por mutaciones en el ADN mitocondrial (recordemos que las

28. El síndrome del cromosoma X frágil es una enfermedad genética rara que cursa con discapacidad intelectual de leve a grave que puede ir asociada a trastornos conductuales y rasgos físicos característicos.

29. La enfermedad de Kennedy, también conocida como amioatrofia bulboespinal, es una enfermedad rara de la neurona motora, de herencia recesiva ligada al X, caracterizada por una pérdida de masa muscular proximal y bulbar.

30. Se manifiesta clínicamente con la presencia de enfisema pulmonar, cirrosis y, más raramente, paniculitis.

mitocondrias son orgánulos del citoplasma de las células eucariotas, encargados de la producción de energía en el interior de la célula) o por mutaciones en genes nucleares que codifican proteínas implicadas en el correcto funcionamiento de la mitocondria. Son ejemplos de ER producidas por herencia mitocondrial la encefalopatía mitocondrial de tipo MELAS³¹, el síndrome de Kearns-Sayre³² o la neuropatía óptica hereditaria de Leber³³, entre otras.

OTRAS VARIACIONES GENÉTICAS

Existen otras variaciones en el material genético, que pueden tener repercusión en el fenotipo y llegar a causar ER por sí mismas o en combinación con otras variaciones en el genoma. Es el caso de las *variaciones del número de copias* (CNV de sus siglas en inglés, *Copy Number Variations*), y ciertos polimorfismos del ADN como los *polimorfismos de nucleótido único* (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), entre otras.

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

Son modificaciones en el ADN que no suponen un cambio en su secuencia, pero que suponen un cambio en la actividad de genes. Ciertos radicales químicos unidos a un gen pueden

31. MELAS es el acrónimo de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías. Es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por episodios agudos neurológicos comparables a la apoplejía, asociados a la hiperlactatemia y la miopatía mitocondrial.

32. Caracterizado por oftalmoplejía externa progresiva (OEP), retinitis pigmentaria e inicio antes de los 20 años de edad. Algunos rasgos comunes adicionales incluyen sordera, ataxia cerebelar y bloqueo cardíaco.

33. Enfermedad neurodegenerativa que afecta al nervio óptico y que se caracteriza por una pérdida súbita de la visión en los adultos jóvenes que son portadores.

TABLA 4

RESUMEN DE ESTADÍSTICAS DE LAS ENTRADAS EN EL OMIM

| TIPO DE ENTRADA* | AUTOSÓMICO | LIGADO A X | LIGADO A Y | MITOCONDRIAL | TOTAL |
|---|---------------|--------------|------------|--------------|---------------|
| * Descripción de gen | 14.547 | 712 | 49 | 35 | 15.343 |
| + Gen y fenotipo combinados | 78 | 1 | 0 | 2 | 81 |
| # Descripción de fenotipo, base molecular conocida | 4.452 | 308 | 4 | 29 | 4.793 |
| % Descripción de fenotipo o locus, con base molecular desconocida | 1.487 | 124 | 5 | 0 | 1.616 |
| Otros (principalmente fenotipos con sospecha de base mendeliana) | 1.684 | 111 | 2 | 0 | 1.797 |
| Total | 22.248 | 1.256 | 60 | 66 | 23.630 |

* Los símbolos que aparecen en cada categoría corresponden a la notación adjudicada en OMIM a cada tipo de entrada (actualizado el 9 de agosto de 2016).
Fuente: <http://www.omimorg/statistics/entry>

modificar su actividad regulando así su expresión. Las modificaciones epigenéticas permanecen al dividirse las células, y en algunos casos se pueden transmitir a la descendencia. Ciertos factores ambientales, como la dieta o la exposición a contaminantes, pueden tener influencia sobre el epigenoma. Hay diversos tipos de modificaciones epigenéticas, entre las que destaca la metilación de ciertos segmentos de ADN, que tienen como consecuencia el “silenciamiento” de genes. Ese es un proceso normal, gracias al cual se puede producir, por ejemplo, la diferenciación y especialización de las células de nuestro organismo a partir de células menos diferenciadas (ello se logra silenciando unos genes y expresando otros en cada tipo celular en determinados momentos del desarrollo). Hay que tener en cuenta que todas nuestras células contienen la misma información genética, y solo activando unos genes y desactivando otros en determinados momentos se logra esa diferenciación y especialización celular. Sin embargo, cuando esos procesos se producen de forma anómala, o afectan a

genes indebidos, ello puede dar lugar a enfermedades genéticas (que pueden ser comunes o ER).

En la tabla 4 se resume el número de patologías incluidas en la base de datos OMIM, actualizadas a fecha 9 de agosto de 2016, distribuidas por causa, y desglosando hasta qué punto se conoce la base molecular de la enfermedad.

CAUSAS AMBIENTALES

Ya se mencionó en este capítulo, al hablar de los distintos tipos de ER, que existen algunas producidas por la acción de factores externos al individuo, de muy diversa índole, pudiendo ser clasificados en tres grupos generales:

- *Factores físicos*: como las radiaciones ionizantes (capaces de producir mutaciones en el material genético), otro tipo de radiaciones, altas temperaturas (que de forma sostenida pueden alterar por ejemplo el desarrollo prenatal), etc.
- *Factores químicos*: pueden ser de muy diversa índole, por ejemplo, productos utilizados en el medio laboral, medicamentos, polución atmosférica, etc. Estos pueden afectar tanto el desarrollo prenatal (en ese caso se denominan *teratógenos*, y entre ellos es bien conocido el fármaco talidomida, aunque hay muchos otros) como postnatal (tanto en la infancia como en etapas posteriores del desarrollo).
- *Factores biológicos*: como los virus, bacterias, protozoos y otros microorganismos. Uno de los ejemplos más recientes de ER causada por virus es la microcefalia y otros defectos congénitos que ya se están relacionando con la exposición prenatal al virus Zika.

ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL

Se consideran multifactoriales aquellas ER causadas por la influencia de un conjunto más o menos amplio de genes predisponentes, en combinación con la acción de factores ambientales. Es el caso de los defectos del cierre del tubo neural (anencefalia, espina bífida), fisuras orales (labio leporino, paladar hendido), o las cardiopatías congénitas.

CAUSA DESCONOCIDA

Ya hemos indicado que todavía son muchas las ER de las que se desconoce la causa, y por ello es tan necesaria la investigación. El conocimiento del origen de una determinada ER, entre otras cosas, puede facilitar el establecimiento o la búsqueda de tratamientos específicos para dicha enfermedad, además de facilitar un adecuado asesoramiento a la persona afectada y su familia, en cuanto a riesgos de recurrencia, opciones preventivas, pronóstico, etc. Por otra parte, como ya se ha comentado también, son muchos los pacientes con ER que no logran tener un diagnóstico definido y son candidatos a ser estudiados con fines diagnósticos en los hoy día llamados *programas de casos no diagnosticados*.

CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Intentar definir las características fisiopatológicas (mecanismos por los que el funcionamiento del organismo se altera y da lugar a enfermedad) de todas las ER nos lleva de nuevo a la recurrente conclusión de la complejidad y heterogeneidad que las caracteriza. Realmente, cualquier proceso que

tiene lugar en nuestro organismo es susceptible de verse alterado y generar enfermedad. Algunas alteraciones dan lugar a enfermedades comunes, y otras dan lugar a ER, pero en general los procesos implicados son los mismos. Por ese motivo, la investigación sobre ER aporta datos de gran utilidad para el estudio y abordaje clínico y terapéutico de las enfermedades comunes, y a su vez nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de las enfermedades comunes contribuye al avance en la investigación y abordaje de las ER desde distintos ámbitos.

Un mejor conocimiento de la fisiopatología e historia natural de las ER puede favorecer el aumento en el número de opciones terapéuticas y de cuidado de los pacientes con estas patologías. Ese conocimiento puede ayudar a identificar potenciales dianas terapéuticas, a validar biomarcadores, desarrollar nuevas pruebas diagnósticas y tratamientos, y definir nuevos objetivos para evaluar más adecuadamente tratamientos y terapias.

A diferencia de las enfermedades comunes, que generalmente son de origen multifactorial, las ER conocidas suelen ser más bien el resultado de la alteración de una única ruta metabólica, encontrándose afectado un gen o una proteína. Tal como indicábamos en la tabla 4, del total de 23.630 entradas incluidas en el catálogo OMIM, hay 4.793 fenotipos de los cuales se conoce la base molecular. Por tanto, solo en el 20,3% de las entradas en las que se considera que existe una base genética se conoce su base molecular. Hay al menos otros 3.413 fenotipos o *loci* génicos en los cuales se desconoce la base molecular, y a ellos se unirían otros fenotipos en los que se desconoce su causa. Por consiguiente, queda patente la necesidad de profundizar e investigar sobre las bases fisiopatológicas de las ER.

Siguiendo un procedimiento secuencial, se trata, en primer lugar, de identificar el gen o genes implicados en el

origen de una ER, y una vez conocidos esos genes, estudiar las vías metabólicas en las que estos inciden, para posteriormente investigar posibles tratamientos basándose en las alteraciones metabólicas identificadas como consecuencia de la alteración del gen o genes asociados. Dentro de todo ese proceso, es fundamental la identificación de *biomarcadores* (características biológicas que sirven como indicadores de normalidad o alteración de los procesos fisiológicos o indicadores de la respuesta a actuaciones terapéuticas o de otro tipo). Estos pueden servir para monitorizar la evolución de la enfermedad y los efectos de los actos médicos, incluyendo no solo los tratamientos, sino también las pruebas diagnósticas y de pronóstico. Pueden permitir valorar la respuesta terapéutica y, según esto, quizá identificar la población o poblaciones diana por su mejor respuesta a terapias determinadas. Y lógicamente los biomarcadores deben ser también evaluados en lo que se refiere a su correlación con la evolución clínica. El uso de biomarcadores adecuados puede reducir los costes totales del desarrollo de tratamientos innovadores, y pueden mejorar la eficiencia y seguridad de los nuevos tratamientos. También contribuyen a orientar de forma racional los avances del desarrollo terapéutico en fase preclínica y clínica, y de este modo acortar los tiempos para el desarrollo de productos, ensayos clínicos y revisión de los mismos.

Para el desarrollo de la investigación sobre la fisiopatología de las ER se emplean tanto líneas celulares como modelos experimentales con diversos organismos. Entre los organismos experimentales más utilizados destacan las levaduras, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, el pez cebra y los ratones. Estos dos enfoques experimentales proveen información sobre la función de los genes y los mecanismos que subyacen a las ER, y tanto por razones éticas como técnicas resultan más sencillos que la investigación en humanos, y han contribuido de forma crucial a la mejor comprensión de

los procesos vitales y la biología humana. Aun así, hoy día solo se conoce la función biológica de un número limitado de genes humanos, lo cual restringe la búsqueda y establecimiento de posibles terapias.

En relación con la fisiopatología de las ER, y las posibilidades de intervención terapéutica, hay que señalar que la alteración de un gen puede dar lugar a dos grandes tipos de efectos: alteraciones morfológicas y alteraciones funcionales. Efectivamente, las modificaciones de los genes que controlan el desarrollo embrionario y morfológico posterior a la etapa embrionaria producen sus efectos generalmente dando lugar a una morfología alterada, y en estos casos hoy por hoy no es posible la intervención terapéutica que pueda revertir a nivel molecular la alteración de la forma generada por el gen patológico. No obstante, las recientes técnicas de edición génica (con tecnologías CRISPR-Cas), que permiten corregir determinadas alteraciones genómicas, están revolucionando el panorama a este respecto, aunque por supuesto requieren por ahora un mayor desarrollo y experiencia. Por el momento, el mayor margen de actuación terapéutica se refiere a las alteraciones funcionales, y más específicamente las que afectan al metabolismo. Un gen alterado, o un gen cuya expresión esté inhibida (a diferentes niveles posibles), no produce la proteína esperada, y ello puede dar lugar a la acumulación de ciertos metabolitos (generando toxicidad u otros efectos, también a diferentes niveles), o a deficiencia de otros productos metabólicos que pueden ser esenciales para el mantenimiento de funciones vitales. Así pues, conociendo las vías metabólicas en las que incide la acción de un gen, y sus efectos, es más fácil actuar para corregir las consecuencias mediante la administración de determinadas sustancias o principios activos, por lo que el conocimiento de la fisiopatología de las ER se ha convertido en un área prioritaria de la investigación sobre estas patologías.

TRATAMIENTOS, MEDICAMENTOS HUÉRFANOS
Y ENSAYOS CLÍNICOS

La palabra tratamiento siempre se asocia a medicamento, y en el caso específico de las ER estos medicamentos adquieren una característica especial y una denominación concreta: *medicamentos huérfanos* (MH). Pero ¿qué es en realidad un MH? ¿Hay diferencias entre un medicamento así denominado y un medicamento no huérfano? Según la página de EURORDIS (<http://www.eurordis.org/es/medicamentos-huerfanos>), “un MH es cualquier producto medicinal destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades que ponen en riesgo la vida, o muy graves o enfermedades que son raras”. Por lo tanto, la clave está en para qué enfermedades van dirigidos estos medicamentos, y no tanto el origen, el tipo de medicamento o de desarrollo realizado hasta su puesta en el mercado. La idea inicial es que al tratarse de enfermedades poco conocidas y sobre las que se investiga poco o nada (es el caso cientos de ellas), cualquier medicamento útil en estos casos debería venir siempre de la mano de la innovación, es decir, que deberían

de ser nuevos productos surgidos del conocimiento y de la investigación sobre la enfermedad concreta a la que se apliquen y, por lo tanto, ser muy específicos. Esta especificidad debería proceder del efecto o diana del producto, que no podría ser nada diferente a algo ligado intrínsecamente a las bases patogénicas y al desarrollo de la enfermedad. Si bien esto es lo ideal, y muchos de los MH que ahora tenemos en el mercado provienen de este proceso innovador desarrollado por la industria y los grupos de investigación, más recientemente se ha visto que el uso de ciertos medicamentos “inventados” —algunos hace muchos años— o incluso medicamentos de uso muy corriente usados en enfermedades habituales resultan también útiles para tratar a personas con ciertas ER. De ahí la idea de que ER y enfermedades frecuentes no son tan distintas y comparten ciertas características, aunque sí afectan de manera desigual a la población y en ocasiones con distinta severidad y pronóstico. Estos puentes son muy claros cuando se observa que un descubrimiento para una enfermedad rara puede ser útil para tratar una enfermedad frecuente (como las estatinas, que se desarrollaron inicialmente para tratar una enfermedad rara, la hipercolesterolemia familiar, y que ahora se emplean para tratar el colesterol elevado en la población general; los bifosfonatos se desarrollaron para el tratamiento de una enfermedad rara, la hipofosfatasa³⁴, y actualmente se emplean para tratar la osteoporosis) y viceversa, tratamientos habituales son también de utilidad para ER (por ej., vasodilatadores vasculares muy potentes usados en enfermedades vasculares raras provienen de la investigación en la impotencia masculina; un antiinflamatorio de

34. La hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria caracterizada por una deficiencia de fosfatasa alcalina no específica de tejido, que genera una mineralización anormal del tejido óseo y dental.

uso diario como el ibuprofeno se utiliza en el tratamiento de una anomalía congénita cardíaca rara).

También este tipo de resultados han promovido el que se abran nuevas líneas de investigación en busca de resultados más rápidos para ER. Según datos de la propia Farmaindustria —la Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica establecida en España— “el coste promedio de obtener un medicamento innovador es de 1.172 millones de euros, se tardan 13 años en conseguirlo, el porcentaje de éxito es del 1% y se emplean más de 7 millones de horas de investigación. En el año 2011, de las 3.200 moléculas que se encontraban en investigación solo 35 llegaron a comercializarse”. Pues bien, si encontrar un medicamento innovador conlleva tantos años de investigación, esfuerzo profesional e inversión, la posibilidad de buscar moléculas activas para tratar ER entre las miles de moléculas ya comercializadas para otras enfermedades, o que han pasado alguna fase de investigación sin haber llegado al éxito total para el que fueron originalmente ideadas, podría considerarse no solo factible, sino también eficiente. Por todo ello, en los últimos años cientos de laboratorios privados y públicos han orientado su estrategia no tanto a la innovación *per se*, sino a la búsqueda de medicamentos en las bibliotecas de moléculas existentes. Contando con la información que sobre esas moléculas se ha venido acumulando, la posibilidad de que se puedan encontrar medicamentos útiles entre este arsenal de moléculas se ha vuelto prioritaria. La información que se considera para ubicar una de estas moléculas bajo el paraguas de la investigación suele ser del tipo de severidad de efectos secundarios, interacciones con otros medicamentos, mecanismo de acción y aceptación social, entre otros muchos puntos. Para desarrollar este tipo de investigación orientado a la búsqueda de nuevos tratamientos, se utilizan no solo instrumentos y experiencias de cribado masivo de moléculas

en células y otros sistemas biológicos, sino que además existen bases de datos bibliográficas cuyo análisis detallado puede permitir establecer hipótesis *a priori* sobre la eficacia de un medicamento conocido en otra enfermedad que no tiene tratamiento.

TABLA 5

CRITERIOS E INCENTIVOS DE DESIGNACIÓN DE MH. REGLAMENTO (CE) NO 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 16 DE DICIEMBRE DE 1999 SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

| | |
|---------------------------|---|
| Criterios de designación | Se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada 10.000 en la comunidad en el momento de presentar la solicitud |
| | Se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria |
| | No existe ningún método satisfactorio autorizado en la comunidad de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección o, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección |
| Incentivos de designación | Asistencia en la elaboración de protocolos: Los promotores podrán solicitar el dictamen de la Agencia* sobre los diversos ensayos y pruebas que deben realizarse para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento La Agencia elaborará un procedimiento para el desarrollo de medicamentos huérfanos por el que se establezca una asistencia reglamentaria al objeto de definir el contenido de la solicitud de autorización |
| | Autorización comunitaria previa a la comercialización, que incluye devolución total o parcial de las tasas |
| | Exclusividad de mercado por un periodo de 10 años de duración |
| Otros incentivos | Los promotores podrán beneficiarse de incentivos de promoción de la investigación |

* Nota de los autores: Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
Fuente: elaboración propia.

¿De dónde surge la especificidad de los MH? Como comentamos en anteriores secciones de este mismo libro, el primer movimiento político orientado a las ER por parte del Congreso de EE UU se establece a partir de la publicación de la Orphan Drug Act en el año 1983. Es decir, una regulación

orientada a favorecer la investigación y comercialización de tratamientos para las ER. Europa responde a esta acción en el año 2000 con la publicación del Reglamento de la UE 141/2000. Este reglamento define criterios para desarrollar sus objetivos, que pasan por la posibilidad de que el promotor del fármaco designe el producto o molécula en condiciones ventajosas, incluso cuando todavía no está en situación de comercializarlo. Los criterios y los incentivos de designación se presentan en la tabla 5 (tomados del propio reglamento europeo).

¿Qué ha pasado con toda esta reglamentación en Europa?, ¿realmente ha servido para que haya más y nuevos tratamientos?, ¿cuántos MH hay en Europa, para cuántas enfermedades?

Los datos son elocuentes: entre los años 2000-2015 se recibieron en la Agencia Europea del Medicamento 2.387 propuestas, siendo finalmente designadas 1.596. Un 36% de ellas van dirigidas al desarrollo de medicamentos para tratar tumores raros, mientras que el resto se reparten para enfermedades de todo tipo (afectan al sistema nervioso, a la sangre, al metabolismo, etc.). Como suele ser frecuente, es más fácil investigar y sobre todo conseguir inversión si se estudian enfermedades de mayor prevalencia, por lo que el efecto también se observa dentro del propio marco de las ER. Así, el 60% de los medicamentos designados como MH lo son para enfermedades cuya prevalencia está en el rango alto (entre 1 y 5 por cada 10.000), siendo el restante 40% destinados a enfermedades por debajo de 1 por cada 10.000 habitantes, y estas cifras disminuyen ostensiblemente cuando hablamos de enfermedades donde se da un caso por cada millón de habitantes o de prevalencias más raras aún.

No obstante, la dificultad de este proceso de investigación en nuevos tratamientos queda patente cuando sabemos que solo 114 de estos 1.596 medicamentos designados han sido realmente comercializados porque han cumplimentado

todas sus fases, demostrando que son productos de calidad, eficaces y seguros.

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS Y EDAD PEDIÁTRICA

Un problema de particular importancia aparece con el tratamiento de los niños afectados por ER. Conocemos que muchas de estas enfermedades comienzan en la infancia y adolescencia, pero desafortunadamente también sabemos que la mayoría de los medicamentos solo se prueban en adultos y no en niños. Cuando los medicamentos aprobados se aplican a niños, el uso más frecuente es ajustando la dosis del adulto al peso del niño, lo cual está bien, pero no es del todo correcto. Los niños tienen procesos metabólicos y sistemas fisiológicos diferentes a los del adulto y también tienen actividades y una alimentación diferente a la del adulto. En el otro lado del problema están las familias de niños sanos que no suelen consentir para probar cómo es la cinética de un nuevo fármaco en un niño, es decir, el rechazo a incluir a los niños en los ensayos clínicos dificulta la investigación en medicamentos para tratar enfermedades en la infancia. Por todo ello, la EMA ha desarrollado ya hace unos años una reglamentación orientada a la aprobación de productos utilizados en el tratamiento de enfermedades pediátricas, sean o no raras. Este reglamento cobra importancia cuando observamos que solo el 11% de los medicamentos huérfanos designados lo eran para enfermedades de la edad pediátrica, si bien ha habido años como 2012 en el que este porcentaje fue mucho mayor (42%).

Es de esperar que la colaboración y consecuencias positivas de estos dos reglamentos europeos (medicamentos huérfanos y el dirigido a la edad pediátrica, este último publicado

en el año 2007) comporten importantes beneficios en un futuro inmediato a los niños afectados por ER.

EFICACIA Y SEGURIDAD

Es importante conocer que la designación de un medicamento huérfano no es una llave que abra todas las puertas. Los medicamentos son productos sometidos a un control riguroso que implica la demostración, por parte del promotor, de que el medicamento es eficaz y no solo en la teoría, sino que también es seguro y no va a producir más daño que beneficio, o que incluso el daño (efectos secundarios), si lo hay, es aceptable médica, legal y socialmente.

Para cumplimentar todo este proceso, los promotores de un medicamento designado deben demostrar ante la EMA estas propiedades y para ello deben probar en la "vida real" el producto, tanto en estudios reglados de experimentación animal como en experimentos hechos en personas sanas y enfermas, los denominados *ensayos clínicos*.

Pero ¿qué son realmente los ensayos clínicos? Son estudios epidemiológicos de tipo experimental donde existe algún producto o intervención en salud cuya eficacia precisa ser conocida y, para ello, personas sanas y/o enfermas (dependiendo del tipo de ensayo) consienten participar en este tipo de estudios para contribuir a la investigación y al avance del conocimiento sobre un hecho o una enfermedad. Los estudios de corte experimental (o de intervención) en sujetos humanos difieren de los estudios observacionales (de no intervención) en que, en los primeros, los sujetos son intervenidos en sus vidas y no solo observados. Esta intervención es normalmente debida a la necesidad de probar un nuevo producto, como los medicamentos y los productos biológicos, aunque no solamente. También se

consideran ensayos clínicos cuando lo que se quiere probar es un modo de intervención quirúrgica o la aplicación de un dispositivo que puede entrañar ciertos riesgos para el paciente.

Los ensayos clínicos se clasifican según una escala progresiva donde la intervención se va perfilando según diferentes objetivos y posibilidades. Los ensayos más básicos de tipo I están orientados a estudiar la cinética del producto o medicamento (velocidad de absorción y velocidad de eliminación, entre otras muchas cosas). Este tipo de estudios se practica en voluntarios sanos.

TABLA 6
TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

| |
|--|
| Evaluación eficacia de medidas preventivas |
| Evaluación eficacia prueba diagnóstica |
| Estudio de equivalencia |
| Ensayo con asignación por grupos |
| Ensayo clínico secuencial |
| Ensayo clínico factorial |
| Ensayo clínico cruzado |
| Ensayo comunitario |
| Ensayo controlado no aleatorio |
| Ensayo no controlado (estudio antes después) |
| <i>Fases de un ensayo clínico</i> |
| - Fase I: seguridad y dosificación; voluntarios sanos; no controlados |
| - Fase II: farmacocinética y farmacodinamia; voluntarios sanos; no controlados y ECA (ensayos clínicos aleatorizados) controlados con placebo, criterios selección estrictos |
| - Fase III: eficacia; pacientes; ECA |
| - Fase IV: efectividad; pacientes; ECA |

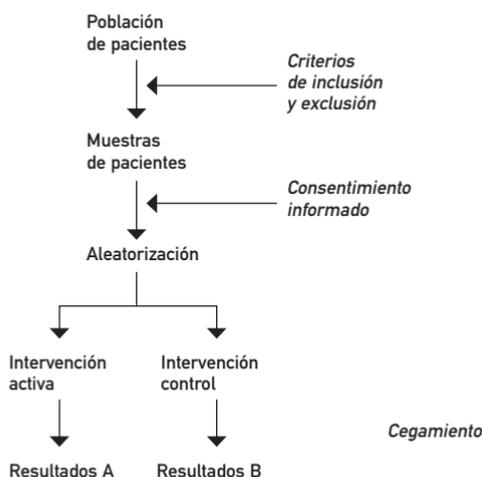
Fuente: Centro Cochrane Iberoamericano.

Los más conocidos entre los pacientes son los ensayos clínicos aleatorizados “doble ciego”, cuyo esquema metodológico se reproduce en la siguiente figura.

Como se puede observar en la figura, no todos los pacientes reciben el medicamento que se está probando, pero tanto los que sí lo hacen como los que no desconocen qué tipo de tratamiento están recibiendo. De esta forma, la mejoría o no de los síntomas no se ve influenciada por el

denominado efecto placebo (efecto debido a la toma de un supuesto tratamiento eficaz, cuando en realidad el medicamento no produce ningún cambio en la enfermedad).

FIGURA 4
ESQUEMA DE ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO



Fuente: Centro Cochrane Iberoamericano.

ENSAYOS CLÍNICOS Y ENFERMEDADES RARAS

Las ER son especiales también en el tema de los ensayos clínicos, particularmente en enfermedades muy graves con riesgo de muerte o discapacidad grave, a corto y medio plazo. Esta mala perspectiva o ausencia de posibilidades supone que la sola presencia de un medicamento designado y probado, al menos en una fase I o II (véase tabla 6), abre las esperanzas entre los pacientes y sus familias. Esto lleva a querer recibir el medicamento cuanto antes, a pesar de que no se haya completado la fase III, necesaria y obligatoria previamente a la

puesta en el mercado de cualquier medicamento, por ser este diseño el único admitido como válido para probar la eficacia, el tipo de efectos secundarios y su severidad.

Es por eso que las organizaciones de pacientes y la propia EMA han venido acordando métodos para hacer llegar a los pacientes lo antes posible un medicamento huérfano designado. Este proceso se conoce con el nombre de *aprobaciones condicionadas*. Este procedimiento prevé que un medicamento pueda ser autorizado bajo ciertos criterios y previamente a una comercialización total, debido a que los pacientes necesitan urgentemente un tratamiento por la gravedad de la enfermedad y el empeoramiento del pronóstico. El medicamento tiene que estar designado y haber probado cierto nivel de eficacia, aunque la eficacia y seguridad total no están garantizadas. Solo en estas circunstancias la EMA admite esta aprobación condicional y por un tiempo en el que el promotor tiene que demostrar la eficacia y seguridad.

Desafortunadamente, no todos los medicamentos que se prevén eficaces durante las primeras fases de su estudio terminan siendo realmente eficaces en la vida real ni cuando pacientes en diferentes niveles de gravedad de la enfermedad reciben el tratamiento.

ACCESIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS DE ALTO COSTE

Uno de los problemas más relevantes de cualquier intervención en un sistema público de salud es que la accesibilidad a los tratamientos y prestaciones de probada eficacia sea similar para todos los pacientes y, por lo tanto, sujeto a normas de equidad.

En este campo de los medicamentos huérfanos, varios hechos hacen compleja la aplicación de criterios éticos en el

acceso a tales medicamentos aprobados por la EMA. En el caso de la Unión Europea, la decisión de la EMA es de obligado cumplimiento por todos los Estados miembros de la UE. Una vez que la EMA aprueba la comercialización de un medicamento huérfano previamente designado, esta decisión es adoptada inmediatamente por todas las agencias del medicamento de los diferentes Estados miembros de la UE. Sin embargo, esta asunción no es sinónimo de que el MH pueda ser utilizado en el sistema de salud. Previamente, la mayoría de los países europeos precisan negociar con el promotor del fármaco el precio final de venta en cada país.

Esta negociación se extiende en ocasiones por periodos largos de tiempo donde la única posibilidad que tienen los pacientes de acceder a ese tratamiento es a través de un proceso individualizado conocido coloquialmente como *acceso al uso compasivo*. También existen otros métodos conocidos legalmente bajo la denominación de "autorizaciones temporales de utilización", que permiten acceder a un tratamiento no autorizado en España, pero que puede ser eficaz para una enfermedad concreta grave y en condiciones de uso del tipo de un ensayo clínico. Este procedimiento depende únicamente del médico y de los responsables del hospital, por lo que las decisiones son a nivel individual de cada paciente, su situación clínica, las alternativas terapéuticas para dicho paciente y el nivel de eficacia real de dicho fármaco evaluado por los propios profesionales del centro. Este procedimiento produce sin lugar a dudas diferencias en el acceso al mismo tratamiento a lo largo de las distintas autonomías de España y también entre los hospitales de una misma comunidad autónoma.

Para evitar, o al menos paliar este problema, se han ido buscando soluciones que se aplican en diferentes modos y CC AA. Los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) son informes de consenso de expertos, promovidos desde la

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), sobre diversos aspectos de los medicamentos y que permiten estandarizar los criterios de uso de fármacos sujetos a ciertas discrepancias entre profesionales (la lista de IPT elaborados puede encontrarse en la siguiente dirección de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/medicamento-sUsoHumano/informesPublicos/home.htm>).

Pero ¿cuál es el problema para acceder a un MH? En realidad no hay un único problema. Tal y como venimos comentando, el sistema de salud y los procedimientos de aprobación de precios son complejos, se requiere un alto nivel de consenso entre todas las administraciones y esto produce, no en pocas ocasiones, retrasos en la disponibilidad del tratamiento. No obstante, sí hay una variable que forma parte del corazón del problema en este retraso: el alto precio de ciertos MH que surgen de la innovación de las empresas con una alta inversión en la obtención de estos tratamientos. Cuando nos enfrentamos a un problema que tiene que ver con la relación de los recursos a invertir para pocos ciudadanos, siempre surgen dos ideas claves asociadas: a) medida técnica: coste-efectividad de la intervención, y b) consideración socioeconómica: inversión de recursos escasos y su distribución entre las diferentes prestaciones que una población recibe. Ambas circunstancias están estrechamente ligadas, y de hecho son dos facetas del mismo problema, pero su separación nos permitirá entender mejor dicho problema. Los análisis técnicos o estudios coste-efectividad son una metodología implantada desde las agencias de tecnologías sanitarias y útiles en el contexto de la toma de decisiones en salud. La medida *coste-efectividad* utiliza, como indica su nombre dos tipos de información, el coste y la efectividad, medida esta última por los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC o QALY en inglés).

La otra consideración tiene que ver con las posibilidades de un país, comunidad autónoma u hospital determinado para suministrar uno de estos costosos tratamientos a un paciente concreto. Está claro que la presencia de una de estas enfermedades descontrolaría el presupuesto de un hospital pequeño de nuestro país, y para evitar este problema se propone la elaboración de presupuestos centralizados en cada administración (en España a nivel de cada comunidad autónoma) que impidan sobrecargar el presupuesto de un centro. Este tipo de centralización presupuestaria tiene que ir acompañada de comités, también centralizados, que analicen la situación y tomen decisiones sobre pacientes concretos y la idoneidad de tratar o no en cada caso. Este modelo ya existe en Cataluña y al parecer con buena aceptación por parte de todos los implicados. No obstante, los IPT deberían cumplir la misión de crear criterios armonizados a lo largo de todo el territorio, pero, aunque su utilidad no es discutible, más bien al contrario, se deben desarrollar y aplicar. La situación práctica es que ni todos los pacientes se encuentran en la misma situación clínica en el momento de la toma de decisión sobre si aplicar o no el tratamiento ni todos los fármacos comercializados han demostrado ser eficaces en todo tipo de pacientes y circunstancias. Este nivel de complejidad impide una solución del problema a corto plazo mientras los recursos del sistema de salud sean limitados.

El número limitado de personas afectadas, su dispersión geográfica o la alta morbimortalidad de las ER hacen que se conviertan en un grupo diferenciado y un reto de gran interés científico. Las personas que padecen estas enfermedades presentan características comunes que las distinguen como colectivo, a pesar de la diversidad y heterogeneidad de las 6.000-8.000 ER que existen.

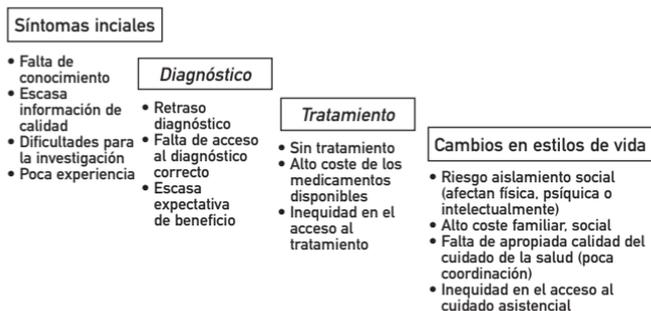
La calidad de vida de los pacientes, y de sus familiares o cuidadores, suele verse reducida por la gravedad de estas enfermedades, con frecuencia progresivamente debilitantes, con tendencia a la cronicidad y a la discapacidad. Las ER provocan cambios en los estilos de vida de los pacientes y sus familias: pueden afectar física, psíquica o intelectualmente y conllevan mayor riesgo de aislamiento social y estigmatización. Tienen, por tanto, un alto coste familiar y social.

Las ER normalmente requieren una asistencia multidisciplinar, pero, en ocasiones, la falta de coordinación entre especialidades sanitarias provoca que la calidad de los

cuidados de salud aplicados en estos pacientes no sea la más apropiada. Y además, debido al alto coste asistencial de estas enfermedades pueden aparecer desigualdades en el acceso al cuidado. Los pacientes con ER se enfrentan a una serie de dificultades desde el momento de aparición de los primeros síntomas, que continúan a lo largo de las distintas etapas de la enfermedad, provocando en definitiva cambios en su estilo de vida y en el de sus familias (figura 5). Existe además una falta de conocimiento científico y escasez de información de calidad, debido principalmente a las dificultades de la investigación en esta área. Este hecho, unido a la falta de experiencia de los profesionales sanitarios con respecto a muchas de estas enfermedades, en la mayoría de los casos lleva a un marcado retraso diagnóstico e incluso, en ocasiones, a un diagnóstico erróneo que puede implicar un tratamiento inadecuado. Además, el diagnóstico correcto no siempre supone un claro beneficio para los pacientes, ya que la mayoría de las ER no tienen un tratamiento específico efectivo. Y cuando existen medicamentos específicos para esa enfermedad, suelen tener un coste elevado que conlleva, como se ha explicado en el capítulo anterior, desigualdades de acceso al tratamiento.

FIGURA 5

DISTINTAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD Y DIFICULTADES A LAS QUE SE ENFRENTAN LAS PERSONAS AFECTADAS POR ER Y SUS FAMILIAS



Fuente: elaboración propia.

Si diésemos un repaso minucioso a los mayores problemas con los que se encuentran las personas (y sus familias) con un diagnóstico de una de las ER existentes, identificaríamos la falta de información, conocimiento y tratamientos de su enfermedad como la base de todos los demás problemas. Pero inmediatamente nos daríamos cuenta que estos problemas, intrínsecamente unidos al desarrollo del conocimiento humano con sus luces y sombras, no se van a resolver de manera mágica, más bien requerirán muchos años de esfuerzo y trabajo. ¿Qué podemos aportar a estas familias si de entrada no vamos a poder curarlas a todas? La respuesta se centra en el mensaje que queremos ofrecer en este capítulo, que no es otro que el camino a recorrer en las ER pasa sin lugar a dudas por resolver los múltiples problemas sociosanitarios que deben afrontar estas familias para mejorar su calidad de vida y grado de bienestar social, aspectos estos incluidos en la definición de salud de la OMS.

Un análisis breve de los mismos nos lleva a tener que comentar cuestiones sobre los recursos sociosanitarios, costes y calidad de vida y, sobre todo, el apoyo a estas personas para la mejora de sus capacidades personales y familiares, y su proyección social.

COSTES SOCIALES Y FAMILIARES

La presencia de un miembro de una familia afectado por una de estas enfermedades tiene consecuencias en toda la familia. Obviamente, la persona enferma es la más afectada y sobre la que debe girar toda actuación, pero sin olvidar el contexto familiar, sus necesidades y también sus fortalezas. Las necesidades son múltiples, desde las globales (mayor necesidad de recursos económicos debido al gasto sanitario extra y para toda la vida, inversiones en la vivienda para adaptarla funcionalmente a las necesidades de la persona afectada, pérdidas de horas y

oportunidades laborales por atender numerosas visitas médicas y/o situaciones de agravamiento de la enfermedad, pérdida del trabajo, dificultades para conciliación de la vida de la pareja, necesidad de contar con terceras personas para mantener el cuidado de las familias, entre otras muchas) hasta las específicas de una de las personas del núcleo familiar, generalmente sobrecargada por el trabajo de proveer de cuidados al enfermo, y que se pueden manifestar en pérdida de calidad de vida, pero también en patologías que se han venido asociando a la carga del cuidador principal. En este sentido, el Real Decreto 1148/2011, de 29 de julio, para la aplicación y desarrollo, en el sistema de la Seguridad Social, de la prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave, supone un importante avance de apoyo al cuidador trabajador, ya que le permite seguir cobrando su salario completo aunque no pueda desarrollar toda la jornada laboral. La parte de dicha jornada no cubierta por la empresa es aportada a modo de subsidio por la Seguridad Social, y la lista de enfermedades incluidas se especifica en el propio documento publicado en el Boletín Oficial del estado (BOE).

Este tema ha sido ampliamente descrito en el estudio "Enserio" llevado a cabo por FEDER entre 2008 y 2009 (https://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf). En el mismo destacan como claves el retraso diagnóstico que sufren las personas con ER y las consecuencias de este retraso y los costes extras que soportan las familias.

CALIDAD DE VIDA

Ligada a los costes se encuentra la calidad de vida, que, además de ser un constructo general, es también una variable muy estandarizada y medible, que se utiliza en los estudios

socioeconómicos en salud. La relación entre calidad de vida, discapacidad y costes, tanto referidos al paciente como al cuidador, ha sido fantásticamente analizada y publicada por el consorcio europeo del proyecto BURQOL-RD (<http://www.burqol-rd.com>). Este proyecto ha puesto en evidencia que el alto coste de muchas de las ER no se debe solo al coste de los medicamentos, sino que también contribuyen los costes directos e indirectos en salud, los no relacionados con la salud y a los que antes nos referíamos con el tema laboral de los familiares o de los propios enfermos.

Las medidas de la calidad de vida se estandarizan según la enfermedad y sus características, si bien existen cuestionarios que miden la pérdida de calidad de vida de un modo general y no solo de manera específica para cada enfermedad. De entre los más usados se encuentra el SF-36 y el EuroQol-5D, ambos cuestionarios genéricos, ampliamente usados y que permiten comparar la calidad de vida de una enfermedad con otra enfermedad no necesariamente relacionada. De estos dos, el EuroQol-5D es el utilizado para la estandarización de las medidas de coste-utilidad (utilidades en salud que hacen referencia al valor añadido que el paciente otorga a una intervención en salud o una preferencia de actuación en este ámbito).

La ganancia en calidad de vida a través de la mejora del estado y también del pronóstico y expectativas del paciente son aspectos de trascendental importancia en el campo de las ER.

DISCAPACIDAD Y SU EVALUACIÓN

Una de las mayores demandas de los colectivos de pacientes de ER proviene de la falta de acuerdo y sistematización de las evaluaciones y clasificaciones de los niveles de discapacidad en estos pacientes. Este reconocimiento del nivel de discapacidad es el que da derecho a recibir prestaciones que

alivian en parte, o incluso resuelven, los problemas de las necesidades extras de las familias o de su falta de solvencia económica para afrontar gastos mensuales debidos a la carga de enfermedad (cuidadores, visitas a centros sanitarios, adecuación del hogar, pérdidas de horas laborables, etc.).

El término *discapacidad* hace referencia a la falta de adecuación entre la pérdida de funcionalidad real de un órgano o sistema (deficiencia) y la labor que se supone que ese órgano o sistema debe desarrollar en el contexto social en el que se desenvuelve la persona. Con esta definición más actualizada dejamos a un lado el hacer sinónimo de discapacidad a la simple deficiencia, y lo convertimos en un término relativo que evalúa el déficit que produce la deficiencia orgánica frente a la capacidad real que tiene el sujeto para desarrollar las funciones que precisa en su vida diaria, o que podría desarrollar con algunos supuestos y/o ayudas. Este cambio en la conceptualización del término tiene un componente social y psicológico, pero también tiene un componente técnico que debería reflejarse en los procesos de evaluación de la discapacidad, con la consiguiente adopción de medidas alternativas para dotar del máximo de capacidades al individuo evaluado. Toda esta introducción se puede entender bien si se compara a dos pacientes con la misma enfermedad neuromuscular y grado de deficiencia muscular, pero uno dotado con un instrumento tan sencillo como una silla eléctrica y el otro condenado a estar sentado en un sillón o moverse con ayuda de terceras personas por no contar con ese dispositivo. Es obvio que el nivel de deficiencia muscular será el mismo, pero la adopción de medidas adecuadas le dota a uno de ellos de capacidades personales con las que el otro no cuenta. Este es el giro fundamental de la evaluación que se propugna desde la OMS en su nueva clasificación de las discapacidades y funcionalidades y que permite pensar en cómo dotar de capacidades al individuo, y no tanto medir la deficiencia que causa discapacidad.

Desafortunadamente, los sistemas de evaluación de la discapacidad han venido trabajando con un criterio más orientado a medir exactamente datos objetivos (la amplitud de movimiento de un brazo; el nivel de visión o sordera, etc.) y han dejado fuera aspectos más complejos ligados al pronóstico de órganos vitales y las limitaciones que estos producen en la vida de las personas. Esto no es privativo de España, sino más bien algo muy extendido y bien identificado en Europa por EURORDIS.

Lo que se solicita es que los profesionales que trabajan en los centros de evaluación de la discapacidad conozcan los problemas de las miles de ER de una manera global y en concreto de las enfermedades más habituales que llegan a sus consultas. Este conocimiento permite valorar de primera mano no solo los déficits, su pronóstico y velocidad de empeoramiento, sino también la situación de los individuos, sus familias y las capacidades a las que estos pueden optar, sabiendo la gravedad de su enfermedad. Para ello se requiere formación de los profesionales y cambios en los criterios de evaluación y en su aplicación. Estos cambios sin duda mejorarán la calidad de vida de los pacientes y sus familias y ayudarán a reducir la carga social y familiar de las ER.

PROGRAMAS EN EL ÁMBITO SOCIAL Y EDUCATIVO

Entre muchos temas que afectan al ámbito social y educativo y que son más específicos del campo de las ER, destacaríamos dos de ellos que por su relevancia merecen ser difundidos y comentados en este libro.

Programa Acoger: este programa, desarrollado por la Sociedad Española de Pediatría Social y FEDER, también cuenta con la colaboración de administraciones, incluyendo el propio IIER. Este programa parte de la experiencia de que

miles de niños con ER son atendidos en los programas de atención social de las CCAA porque sus padres no pueden atenderlos adecuadamente o, en el peor de los casos, porque los abandonan. Esta realidad afecta a niños con enfermedades de todo tipo y también a niños sin enfermedad, pero en este contexto lo que queremos resaltar es el volumen de personas incluidas en estos programas que son afectados por alguna ER. Lo que el programa pretende es crear una mayor conciencia social para promover entre las parejas que decidan tomar en adopción o cuidado a un niño, lo hagan también cuando el niño este afectado por una ER. Esta mayor concienciación podría aumentar el número de niños acogidos en familias estables, con medios económicos suficientes, de manera que pudiesen dar a esos niños la estabilidad que sus enfermedades necesitan, además del bienestar y el cariño que requieren. Es entendible que la solidaridad de las familias que buscan acoger a un niño requiere de mayores cotas y esfuerzos físicos y mentales para acoger un niño con una ER, pero sin duda el programa merece ser difundido entre la población como llamada de atención a familias con este posible interés.

Acoso escolar a niños con ER: los problemas de las personas con ER son múltiples y por desgracia también se dan en la infancia. En este caso queremos mencionar el que muchos niños reciben menosprecio por parte de sus compañeros de colegio. Este problema no se ciñe a los menores con problemas neuromusculares asociados a la falta de capacidad de estos niños para estar al nivel físico del resto. Este problema se da también ante la presencia de discapacidad intelectual asociada a ciertos síndromes, o por cuestiones estéticas, o por complicaciones relacionadas con la medicación y los efectos secundarios de la misma. El análisis de este intolerable problema es complejo y solo una mayor educación de padres, profesores y alumnos en favor de la inclusión y la igualdad es el camino a seguir.

Sin duda nombrar las ER va ligado estrechamente a todo el movimiento asociativo y su capacidad de promover concienciación y sugerir soluciones a los múltiples problemas que padecen las familias. Fue la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) la primera de este tipo surgida en EE UU. En Europa, la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) fue la pionera de las actuaciones en este continente. Su andadura comenzó durante los años noventa de la mano de las acciones llevadas a cabo por la Comisión Europea y el Estado francés, quien por aquellas fechas comenzaba a desarrollar iniciativas en favor de las personas afectadas por ER. EURORDIS se ha convertido en una gran organización que defiende su causa a nivel europeo y alberga más de 600 organizaciones que representan a más de 4.000 ER procedentes de 50 países diferentes. En la declaración de sus objetivos figuran la mejora de la calidad de vida de las personas con ER en Europa, la promoción de la investigación y compromiso con esta actividad

investigadora, así como el desarrollo de medicamentos, creación de redes de grupos de pacientes y la mejora de la concienciación social sobre el problema de estas personas y sus familias.

En su campo de actuación figuran los siguientes grupos de actividades:

- La defensa de los pacientes.
- La promoción y desarrollo de políticas sanitarias y servicios de atención sanitaria.
- Desarrollo de medicinas y nuevas terapias.
- La mejora de las políticas y acciones de investigación.
- El empoderamiento, la capacitación y formación del paciente.
- El aumento de la información y el desarrollo de redes de grupos.

Pero no hay duda de que es la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) la que representa en España a todo un colectivo de millones de personas, que se agrupan como organización con la misión de dar voz a todas las familias y personas con ER y defender, proteger y promover sus derechos. Más concretamente y utilizando sus propias palabras, FEDER pretende conseguir los siguientes objetivos:

- Una sociedad que conoce lo que es una ER y cuenta con un modelo social y sanitario que atiende las necesidades específicas de las personas con estas patologías.
- Una sociedad en donde todas las personas con ER cuentan con las mismas oportunidades, sin importar la rareza de su enfermedad y tienen igualdad de oportunidades para acceder en condiciones de equidad a la atención —especializada, multidisciplinar y de

proximidad— que requieren en cualquier punto de España.

- Contar con políticas sociales, sanitarias, educativas y laborales para las ER, que respondan de forma integral a las necesidades de los niños, jóvenes y adultos con enfermedades poco frecuentes.
- Ser la organización de referencia de las ER en España, en donde las personas con ER son consideradas interlocutoras expertas por la Administración y, por ello, tienen voz y participan activamente en el diseño de políticas para mejorar su esperanza y calidad de vida.
- Trabajar unidos con todos los grupos de interés, sobre la base de la confianza, mutuo entendimiento y compromiso entre las organizaciones de pacientes, administración, los profesionales sociales y sanitarios, la comunidad científica, la industria, los medios de comunicación y demás actores sociales.

FEDER cuenta en la actualidad con más de 300 asociaciones de ER y más de 80.000 personas asociadas. Además reúne a más de 83 alianzas de nivel autonómico, nacional e internacional, 50 federaciones colaboradoras y 43 profesionales especializados en las diferentes áreas de trabajo de la entidad (datos extraídos de la memoria de actividades FEDER 2015).

Entre sus actividades y solo durante el pasado año 2015 llegaron a desarrollar 25 proyectos diferentes dirigidos a personas afectadas y sus familias, a las asociaciones y a la propia sociedad. Mantienen una importante actividad formativa hacia el colectivo, y también organizan cursos y un máster dirigidos a profesionales. Además, tienen el mejor sistema de información y orientación, conocido como SIO, que está muy bien valorado por los ciudadanos y por los profesionales. El SIO recibe miles de llamadas y consultas al año, de todo tipo, y cuenta con un sistema de recogida de

información estandarizada, así como una lista de profesionales que cooperan de manera altruista en la resolución de las consultas que les derivan.

TABLA 7
RESUMEN DE ACTIVIDADES LLEVADAS A CABO POR FEDER
Y NÚMERO DE PERSONAS BENEFICIARIAS

| ACTIVIDAD | N° DE BENEFICIARIOS |
|--|---------------------|
| Servicios a las personas | |
| - Servicio de información y orientación | 2.865 |
| - Servicio de apoyo psicológico | 950 |
| - Servicio de asesoría jurídica y educativa | 331 |
| - Formación a profesionales | 3.780 |
| Servicios al movimiento asociativo | |
| - Participación asociativa | 82.333 |
| - Formación | 123 |
| Inclusión | |
| - Programas educativos y actividades de ocio inclusivo | 11.349 |
| Visibilidad | |
| - Actividades deportivas solidarias | 18.425 |
| Total | 120.156 |

Fuente: Memoria FEDER 2015.

Por último, recordar en este capítulo cómo el movimiento asociativo ha ido creciendo en todos los continentes y países, destacando GEISER en Argentina, Genetic Alliance en EE UU, ALIBER como organización Iberoamericana, CORD en China y CORD en Canadá, y ya más en el nivel internacional la recientemente creada Rare Diseases International (RDI), promovida desde EURORDIS, pero contando con la colaboración de todas las organizaciones mencionadas, principalmente desde Canadá (CORD) y EE UU (NORD).

Sin duda todo lo que rodea a las ER va estrechamente ligado a los movimientos asociativos de las grandes organizaciones. Sin ellas, costaría trabajo entender el problema y conocer los detalles por los que tienen que pasar los enfermos y sus familias.

El desarrollo de políticas de acción en el marco de las ER sin duda constituye uno de los mayores hitos en la promoción de acciones sociosanitarias, educativas y de investigación. Dejaremos estas últimas para el capítulo siguiente, mientras que en este revisaremos el desarrollo de las acciones y políticas sanitarias europeas y nacionales y su estado actual.

RECORRIDO HISTÓRICO

Como ya hemos tenido ocasión de mencionar, el primer plan de acción europeo orientado a las ER se lanza desde la CE a finales del año 1999, y seguidamente enlaza con el reglamento de medicamentos huérfanos, al que hemos dedicado ya un capítulo. Con posterioridad se desarrollan los trabajos del Grupo Operativo de ER de la CE (RDTF), que se dedica a elaborar documentos de consenso sobre aspectos de importancia en lo relacionado con la prestación de servicios en

salud para las ER. Durante todo este tiempo, nace en España la organización FEDER y el propio Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER) va evolucionando hasta convertirse en el núcleo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), perteneciente al ISCIII. Durante estos años se fueron cimentando las bases de la formación, concienciación social e información sobre ER. También se reforzó el movimiento asociativo y se sentaron las bases para el desarrollo de la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, que se aprobó en el año 2009, tras haberse publicado en Europa el Comunicado de la Comisión y las Recomendaciones del Consejo y del Parlamento, documentos ambos claves para el desarrollo de la estrategia española.

CENTROS, SERVICIOS Y UNIDADES DE REFERENCIA (CSUR)

De entre las políticas en salud orientadas a las ER cabe destacar el real decreto que definió los criterios y método de aprobación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR). En la actualidad existen 59 grupos de patologías con más de 200 CSUR reconocidos y 98 dedicados a ER. Entre el resto de estos centros, existen algunos de aplicación de altas tecnologías que pueden beneficiar a algunos pacientes con ER, como los orientados a cirugías y trasplantes que pueden ser objeto de indicación para algunas ER, pero también los hay de patologías no raras, como la esclerosis múltiple. Estos centros son ahora actualidad al estar concurrendo, junto a otros muchos especialistas españoles y europeos, en la convocatoria de las Redes Europeas de Referencia. Estas redes son parte de la política europea orientada a controlar el flujo de pacientes entre centros europeos, pero favoreciendo

la transferencia de conocimientos y la equidad en el acceso a especialistas en las ER para las que finalmente existan redes europeas designadas.

REGISTRO

España ha sido uno de los países europeos que, junto a Francia e Italia, ha planificado la implementación de registros de ER. El ISCIII facilitó el desarrollo de las fases iniciales de un registro colaborativo entre todas las comunidades autónomas y redes y sociedades médicas, de manera que ha permitido combinar estrategias que permiten utilizar la misma información, tanto para la planificación como para el desarrollo de resultados clínicos. Bajo el acrónimo de SpainRDR (<https://spainrdr.isciii.es>) se agruparon todos los socios y construyeron durante cuatro años las bases para un registro de ámbito nacional. Esta estrategia ha sido refrendada con posterioridad con la publicación de un real decreto para la construcción del Registro Estatal de Enfermedades Raras, donde la obligatoriedad de este registro facilitará un mayor conocimiento sobre la prevalencia de las ER.

FORMACIÓN

La formación en ER es un tema complejo. La formación de pregrado en medicina y en otras disciplinas sanitarias suele abordar las enfermedades, bien de una manera individual, o bien agrupadas según categorías por sistemas o alteraciones similares en los mecanismos de producción. Abordar de manera específica cada una de las ER no deja de ser un problema, cuando es de sobra conocido que la mayoría de los profesionales no van tener la oportunidad de ver un paciente

con una enfermedad rara en toda su vida profesional. Los programas de pregrado que han introducido en el temario a las ER lo suelen hacer desde la generalidad o desde especialidades como la genética clínica.

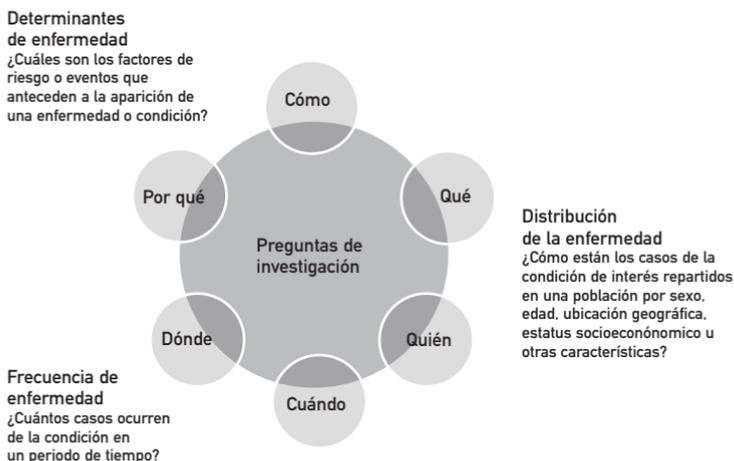
Con la formación postgrado es diferente, porque se organizan cursos de ámbito general en el marco de atención primaria, especializados para profesionales de ciertas especialidades médicas y también maestrías donde, tras un temario general, se orienta a los alumnos hacia un campo relacionado con el lugar de trabajo de los promotores del máster (por ej., investigación experimental en colaboración con la Universidad Pablo Olavide y la Universidad Internacional de Andalucía, de Sevilla, o a la atención psicológica en el caso de la Facultad de Psicología de Sevilla).

La formación también se desarrolla en el entorno de los pacientes para empoderar a las personas afectadas y que dispongan de criterios para poder trabajar en entornos científicos (ensayos clínicos, registros, etc.) de interés para su futuro.

Existen muchos tipos de investigación y múltiples formas de clasificarla (básica, aplicada, cuantitativa, cualitativa, experimental, observacional, etc.). Con independencia del tipo, la investigación es un esfuerzo por ampliar conocimientos y la pregunta que se trata de responder es algo central en todo el proceso. Al investigar en el área de la salud, se espera que los resultados se puedan aplicar al control y prevención de los problemas sanitarios. De forma general, podemos decir que la investigación analiza los determinantes, causas u origen de la enfermedad y mecanismos de producción que ya fueron mencionados en el capítulo 2, pero también su frecuencia y distribución en la población (figura 6). De esta forma, se persigue definir las características de las personas, el tiempo y el lugar en el que aparecen las enfermedades, conociendo las peculiaridades que presentan las personas afectadas con respecto a la población general.

FIGURA 6

PREGUNTAS QUE SE PLANTEAN EN INVESTIGACIÓN PARA CONOCER LOS DETERMINANTES DE UNA ENFERMEDAD, SU FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN



Fuente: elaboración propia.

En el ámbito de las ER, las lagunas de conocimiento especializado sobre estas enfermedades como conjunto suponen una gran limitación a la hora de hacer frente a la asistencia sanitaria de las personas afectadas, la planificación de los recursos sanitarios y la priorización de las inversiones en investigación. Es necesario conocer el número y distribución de los pacientes con ER, tener información fiable sobre estas enfermedades y disponer de registros que informen del número real de personas afectadas.

La investigación es un elemento esencial para lograr cubrir las necesidades médicas de las personas afectadas por ER y sus familias. Sin embargo, la investigación sobre ER presenta ciertas dificultades metodológicas derivadas del bajo número de casos, la gran heterogeneidad de estas enfermedades, la detección de factores de riesgo de baja frecuencia y los problemas de reclutamiento de los pacientes. Esto implica que sea importante desarrollar estrategias metodológicas precisas

para los estudios. Por otro lado, como se ha mencionado en el capítulo 2, las ER no son fácilmente identificables en los sistemas de información sanitaria debido a que los métodos de clasificación que se utilizan no son específicos, o no están orientados al buen reconocimiento de estas enfermedades, y a que coexisten distintos sistemas de clasificación. Este hecho supone un gran reto a la hora de obtener información de base poblacional, es decir, datos que correspondan a toda la población de un país y no, por ejemplo, a un hospital concreto. Además, los profesionales que investigan en ER también se enfrentan a la desventaja de que lo "raro" normalmente se considera que tiene menos impacto en la sociedad y, por tanto, menos interés para ser estudiado y financiado. A pesar de estas dificultades, las características concretas de las ER (número limitado de pacientes, alta mortalidad y morbilidad, falta de conocimiento especializado, etc.) también hacen que se constituyan como un grupo diferenciado y de gran interés científico. Los esfuerzos colaborativos de los profesionales que se enfrentan a estos retos y las acciones europeas e internacionales contribuyen al avance de la investigación en ER, proporcionando desde datos sobre una mutación a información poblacional sobre ER o grupos de ellas.

DE LOS ESFUERZOS AISLADOS A LAS ACCIONES CONJUNTAS

Al igual que las ER existen desde siempre, la investigación sobre ER concretas también existía mucho antes de recibir su denominación de raras por la Comisión Europea en 1999. Sin embargo, no había estrategias de financiación para apoyar su investigación y ayudar a superar así las dificultades mencionadas. Eran proyectos concretos sobre ciertas ER, esfuerzos aislados que fueron organizándose, primero a nivel

nacional, después europeo y ahora internacional. De hecho, una de las claves de la investigación en ER se ha fundamentado en la expansión de la colaboración entre grupos de investigadores de todos los lugares del mundo. En general, se necesita estudiar grupos suficientemente amplios de pacientes (con el fin de asegurar también la cobertura de toda la variabilidad de manifestaciones clínicas de la patología que se pretende estudiar), y de muestras biológicas asociadas a esos pacientes. Tratándose de ER, un número suficiente de personas afectadas y de muestras biológicas solo se puede alcanzar mediante colaboraciones tanto nacionales como internacionales. Esas colaboraciones facilitan también la constitución de equipos multidisciplinarios de investigadores con experiencia y la captación de recursos para llevar a cabo dicha investigación.

España fue uno de los países pioneros a la hora de lanzar iniciativas nacionales para incentivar la investigación sobre ER, ampliar el conocimiento y mejorar la calidad y esperanza de vida de las personas afectadas y sus familias. También se fueron estableciendo conexiones entre asociaciones de pacientes, profesionales clínicos e investigadores en esta área. Este paso fue dado por la política del propio ISCIII que, además de crear el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) para fomentar la investigación, la formación y apoyar a la planificación sanitaria e innovación en ER, financió las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETIC) en 2002. En esa primera fase se crearon 12 redes (dos grandes redes de centros orientadas a la genética y otras 10 redes orientadas a tratar problemas o grupos de patologías concretas). Tras esa primera fase, que finalizó en el año 2006, se decidió crear los CIBER (Centros de Investigación Biomédica en Red), agrupando en uno de ellos, el CIBERER (CIBER de Enfermedades Raras), a la mayoría de los grupos y centros incluidos en las 12 redes del periodo previo. El CIBERER en la actualidad es un área del denominado

CIBERISCI III (<http://www.ciberisciii.es>), que en 2015 englobó administrativamente a los CIBER existentes, y desarrolla 6 programas transversales (investigación —los llamados PDI—, recursos humanos, divulgación, internacionalización, formación y aplicación del conocimiento). Los 62 grupos de investigación que lo forman se distribuyen en 7 diferentes programas de investigación: medicina genética; medicina metabólica hereditaria; medicina mitocondrial y neuromuscular; medicina pediátrica y del desarrollo; patología neurosensorial; medicina endocrina y cáncer hereditario y síndromes relacionados. Además de los 62 grupos de investigación, hay 20 grupos clínicos vinculados, y todos trabajan en torno a estos programas. En total ha recibido desde su creación una financiación pública de 38,6 millones de euros, distribuidos anualmente conforme a lo mostrado en la tabla 8.

TABLA 8
EVOLUCIÓN ANUAL DE LA FINANCIACIÓN OTORGADA
POR EL ISCI III AL CIBERER (2009-2015)

| AÑO | FINANCIACIÓN ISCI III (€) |
|------|---------------------------|
| 2009 | 7.590.012 |
| 2010 | 5.784.990 |
| 2011 | 5.452.769 |
| 2012 | 5.122.940 |
| 2013 | 4.930.610 |
| 2014 | 4.841.868 |
| 2015 | 4.905.860 |

Fuente: elaboración propia.

El CIBERER no es la única área del CIBER que se dedica a investigar las ER. Diversas áreas de este consorcio mantienen proyectos dirigidos a ER específicas de su especialidad, si bien el grueso de los trabajos de estas otras áreas no está orientado a las ER, como lo está en el caso del CIBERER.

En cuanto al presupuesto invertido en investigación, por su parte la Acción Estratégica en Salud, mecanismo de financiación de la investigación general en salud que desarrolla el ISCIII, ha venido financiando proyectos de investigación en todas sus convocatorias anuales. Las cifras de proyectos aprobados y su inversión por años se incluyen en las tablas 9 a 11.

TABLA 9

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD EN ENFERMEDADES RARAS Y SU DISTRIBUCIÓN POR AÑOS Y CC AA. PERIODO 2008-2015

| AÑO | PROYECTOS DE ER FINANCIADOS | INVERSIÓN TOTAL (€) EN PROYECTOS | PORCENTAJE DE PROYECTOS DE ER CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS FINANCIADOS (EN %) |
|-------|-----------------------------|----------------------------------|---|
| 2008 | 38 | 5.687.783 | 6 |
| 2009 | 27 | 4.164.626 | 4 |
| 2010 | 45 | 6.447.304 | 6 |
| 2011 | 43 | 5.811.069 | 6 |
| 2012 | 51 | 5.263.198 | 7 |
| 2013 | 54 | 4.310.392 | 8 |
| 2014 | 50 | 7.011.103 | 9 |
| 2015 | 49 | 5.657.416 | 8 |
| Total | 357 | 44.352.890 | 7 |

| CC AA | FINANCIADOS | IMPORTE TOTAL (€) | PORCENTAJE DE LA INVERSIÓN EN PROYECTOS DE ER POR CCAA CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS DE ER (EN %) |
|--------------------|-------------|-------------------|--|
| Andalucía | 34 | 5.359.799 | 12 |
| Aragón | 12 | 1.677.335 | 4 |
| Asturias | 4 | 429.248 | 1 |
| Baleares | 3 | 399.300 | 1 |
| Canarias | 3 | 66.801 | 0 |
| Cantabria | 3 | 241.698 | 1 |
| Castilla-La Mancha | 2 | 214.445 | 0 |
| Castilla y León | 4 | 350.053 | 1 |

TABLA 9

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD EN ENFERMEDADES RARAS Y SU DISTRIBUCIÓN POR AÑOS Y CC AA. PERIODO 2008-2015 (CONT.)

| CC AA | FINANCIADOS | IMPORTE TOTAL (€) | PORCENTAJE DE LA INVERSIÓN EN PROYECTOS DE ER POR CCAA CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS DE ER (EN %) |
|-----------------|-------------|-------------------|--|
| Cataluña | 133 | 16.306.567 | 37 |
| Com. Valenciana | 25 | 2.457.861 | 6 |
| Extremadura | 1 | 86.515 | 0 |
| Galicia | 11 | 1.594.511 | 4 |
| Madrid | 98 | 12.318.153 | 28 |
| Murcia | 4 | 353.018 | 1 |
| Navarra | 3 | 179.080 | 0 |
| País Vasco | 17 | 2.227.758 | 5 |
| Total | 357 | 44.262.140 | 100 |

Fuente: elaboración propia.

TABLA 10

PROYECTOS INTEGRADOS DE EXCELENCIA EN LOS INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (IIS) EN ENFERMEDADES RARAS Y SU DISTRIBUCIÓN POR AÑOS Y CC AA. PERIODO 2013-2015

| AÑO | PROYECTOS FINANCIADOS | INVERSIÓN TOTAL (€) EN PROYECTOS | PORCENTAJE DE PROYECTOS DE ER CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS FINANCIADOS (EN %) |
|-------|-----------------------|----------------------------------|---|
| 2013 | 2 | 1.650.000 | 18 |
| 2014 | 1 | 605.000 | 13 |
| 2015 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 3 | 2.255.000 | 9 |

| CC AA | FINANCIADOS | IMPORTE TOTAL (€) | PORCENTAJE DE LA INVERSIÓN EN PROYECTOS DE ER POR CC AA CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS DE ER (EN %) |
|----------|-------------|-------------------|---|
| Cataluña | 2 | 1.430.000 | 63 |
| Madrid | 1 | 825.000 | 37 |
| Total | 3 | 2.255.000 | 100 |

Fuente: elaboración propia.

TABLA 11

PROYECTOS DE DESARROLLO DE MEDICINA PERSONALIZADA EN ENFERMEDADES RARAS Y SU DISTRIBUCIÓN POR CC AA EN 2015

| AÑO | PROYECTOS DE ER FINANCIADOS | INVERSIÓN TOTAL (€) EN PROYECTOS | PORCENTAJE DE PROYECTOS DE ER CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS FINANCIADOS (EN %) |
|------|-----------------------------|----------------------------------|---|
| 2015 | 3 | 2.147.472 | 60 |

| CC AA | FINANCIADOS | IMPORTE TOTAL (€) | PORCENTAJE DE LA INVERSIÓN EN PROYECTOS DE ER POR CC AA CON RESPECTO AL TOTAL DE PROYECTOS DE ER (EN %) |
|----------|-------------|-------------------|---|
| Cataluña | 1 | 360.943 | 17 |
| Galicia | 1 | 980.306 | 46 |
| Madrid | 1 | 806.223 | 38 |
| Total | 3 | 2.147.472 | 100 |

Fuente: elaboración propia.

INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL

Al mismo tiempo, desde la Unión Europea (UE), también se ha apoyado y se apoya la investigación en ER y la colaboración entre profesionales de distintos países miembros. La necesidad de concentrar la especialización y de usar eficazmente los limitados recursos disponibles implica que la coordinación y colaboración europea sea probablemente el mejor modo de actuación en el ámbito de las ER. El reconocimiento de problemas comunes a todas las ER ha favorecido la atención por parte de los políticos y las autoridades sanitarias competentes. En este sentido, se adoptó por primera vez el programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes, incluidas las genéticas, para el periodo 1999-2003. A partir de ese momento, las ER se han considerado un área prioritaria en el primer y segundo programa de

acción en salud pública de la UE, para los periodos 2003-2008 y 2008-2013, respectivamente. Los programas europeos para la investigación, conocidos como Framework Programme (FP) o Programa Marco, incluyen entre sus líneas temáticas prioritarias la investigación en ER desde los años noventa. Solo en los tres últimos programas marco se invirtieron más de 914 millones de euros (M€) en más de 226 proyectos de investigación, siendo los datos desglosados: FP5, 47 proyectos y 64 M€; FP6, 59 proyectos y 230 M€ y FP7 más de 120 proyectos con una inversión superior a 620 M€. El programa FP7 no solo financió investigación básica, ya que un porcentaje importante de la inversión fue dirigido a proyectos relacionados con la investigación en salud y con el descubrimiento de nuevas terapias y ensayos clínicos. Por su parte, en la corta andadura del nuevo programa de investigación denominado H2020, ya se han financiado 11 proyectos de investigación con una inversión superior a los 65 M€.

E-RARE

Los consorcios del Espacio Europeo de Investigación en Red, conocidos como ERA-NET (European Research Area Network), provienen de las acciones europeas. Aunque nacieron durante el FP6, su actividad se ha prolongado a lo largo del FP7 y en la actualidad en el H2020. Estos consorcios están cofinanciados por la CE, pero el grueso del trabajo corresponde a las agencias de investigación nacionales que participan en el mismo. Así, estas agencias añaden dinero extra para financiar proyectos de investigación en convocatorias temáticas definidas y supervisadas por los socios del consorcio y al margen de las propias convocatorias europeas. En realidad es la manera de implicar a las agencias de financiación de los Estados miembros en financiar de

manera conjunta proyectos estratégicos en un área concreta de su interés.

Un tipo de ERA-NET son los programas E-RARE, que fueron lanzados en 2006 (primera fase) y 2010 (E-RARE-2). Se crearon para fomentar la investigación traslacional sobre las ER, es decir, para potenciar que los resultados obtenidos en la investigación tengan aplicación clínica. E-RARE se sitúa ya en su tercera etapa de trabajo (véase <http://www.erare.eu/>). España es socio de este consorcio desde sus orígenes de la mano del ISCIII y durante estos años la financiación adicional a través del consorcio ha supuesto 3,5 M€, distribuidos en 24 grupos españoles diferentes, que corresponden a 22 proyectos. En total el consorcio ha invertido 75,6 M€ en los más de 95 proyectos financiados en las 8 convocatorias realizadas entre el periodo 2007-2016.

IRDIRC

Durante los últimos años la financiación de proyectos de investigación por parte de la CE ha venido de la mano de la apuesta por los objetivos del Consorcio Internacional de Investigación en ER, el IRDiRC, al que nos hemos referido con anterioridad. Este consorcio tiene dos objetivos fundamentales: el desarrollo de nuevas terapias para ER intentando alcanzar los 200 nuevos tratamientos para el año 2020 y la identificación de biomarcadores diagnósticos para todas las ER, objetivo también fijado para el año 2020.

En la actualidad, y según la propia página de información de este consorcio, ya se han comercializado 195 nuevos tratamientos y hay cerca de 3.600 nuevas pruebas diagnósticas para ER.

Este consorcio, formado a iniciativa de la CE y de los NIH de EE UU en 2011, está constituido a día de hoy por

43 agencias y fundaciones que financian investigación, 18 países y 3 comités científicos. Las organizaciones de pacientes están representadas en todas las estructuras de gobierno del consorcio, e incluso dirigen uno de los comités científicos. El ISCIII es un socio fundador de este consorcio desde el año 2011, fecha en la que lanzó su propia convocatoria específica de proyectos para sumarse al mismo con la aprobación de tres proyectos de interés y una inversión total de más de 4,5 M€ (tabla 12). Su participación como socio continúa y en el periodo 2010-2015 el ISCIII ha contribuido al consorcio financiando 229 proyectos del total de 5.381 proyectos IRDiRC.

TABLA 12

INVERSIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ASOCIADOS
A LA CONVOCATORIA IRDIRC 2011

| PROYECTOS FINANCIADOS | SOCIOS | FONDOS (€) | PERIODO |
|--|--------------------------|------------|-----------|
| Spanish Rare Disease Registries Research Network (SpainRDR) | Todas las CC AA (17) | 2.094.750 | 2012-2015 |
| | ISCIII | 302.850 | |
| Traslational research, experimental medicine and therapeutics on Charcot-Marie-Tooth | CIBERER | 1.850.000 | 2012-2016 |
| Drug repositioning for Rare Disease | Parc Cientific Barcelona | 346.000 | 2012-2013 |

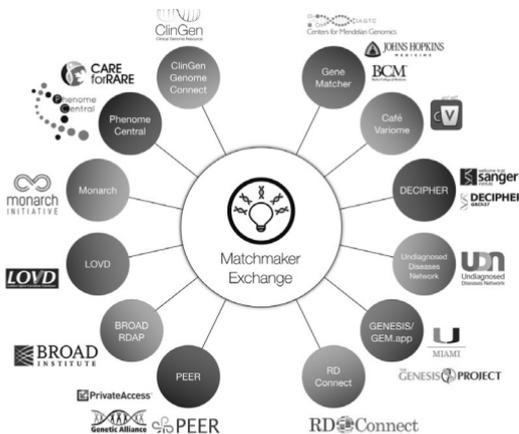
Fuente: elaboración propia.

Dentro del empuje que este consorcio está dando a la investigación colaborativa mundial, podemos destacar el esfuerzo en impulsar acciones que permitan la interoperabilidad entre los datos producidos localmente y el valor añadido de los mismos cuando se usan a nivel internacional. Este intercambio tiene varios aspectos de interés como son la información sobre datos genéticos, su interpretación y validación en el campo clínico, la estandarización de los datos clínicos o de fenotipo clínico y el valor del conjunto de los

mismos para establecer nuevos diagnósticos. Aisladamente se han venido desarrollando diversas utilidades y programas, basados en ontologías que están permitiendo intercambiar y también acceder de manera rápida y válida a toda esta información. Cabe destacar en la vertiente más clínica la denominada en inglés “Human Phenotype Ontology” (Ontología de Fenotipo Humano), ya mencionada en los capítulos 2 y 3, que se orienta a establecer códigos universales sobre los aspectos clínicos más relevantes y así poder compartir la información clínica de los pacientes de forma anónima pero estandarizada. Existen diversas herramientas asociadas a esta ontología, como *Phenome central* y *Phenotips* que, además de guardar la información, permiten un intercambio seguro sobre la situación clínica de un paciente y la comparabilidad de los cuadros clínicos con otros descritos y/o observados por otros investigadores. Además de este intercambio, estas herramientas ofrecen posibilidades diagnósticas que son de gran utilidad en el caso de personas que no tienen un diagnóstico bien establecido.

FIGURA 7

PLATAFORMAS QUE INTERACCIONAN EN MATCHMAKER EXCHANGE PARA FACILITAR EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO EN LAS ER



Sumado a estas iniciativas, IRDiRC recomienda el conjunto denominado Matchmaker Exchange (figura 7), donde diversas plataformas interaccionan entre sí para facilitar el avance del conocimiento en las ER.

RD-CONNECT

Como se puede observar en la figura 7, las siglas RD-CONNECT forman parte de este sistema de interconexión que día a día va creciendo en número de componentes. RD-CONNECT es un proyecto financiado desde el FP7 cuyo objetivo principal consiste en desarrollar una plataforma donde se intercambien datos procedentes de biobancos, registros y OMIC (neologismo procedente del inglés que engloba los campos de estudio de la biología con el sufijo -omic, en español -ómica, como la genómica, proteómica, metabolómica, etc.) relacionados con ER (véase <http://rd-connect.eu>).

Este proyecto está en su fase de desarrollo y la plataforma ya está funcionando para proyectos europeos relacionados y para los socios del propio proyecto, entre los que se encuentra el IIER, ISCIII. Dicha plataforma se encuentra localizada en el Centro Nacional de Análisis Genómicos (CNAG), centro amparado desde el ISCIII y que también es socio del proyecto. Recientemente este proyecto se ha anexionado a la red de biobancos de ER más antigua de Europa (EUROBIOBANK, <http://www.eurobiobank.org/>), de la que el IIER es socio fundador desde el año 2002.

RAREBESTPRACTICES

Se trata de uno de los proyectos financiados durante el FP7 (<http://www.rarebestpractices.eu/>), cuyos objetivos son promocionar la comunicación y la gestión de guías de

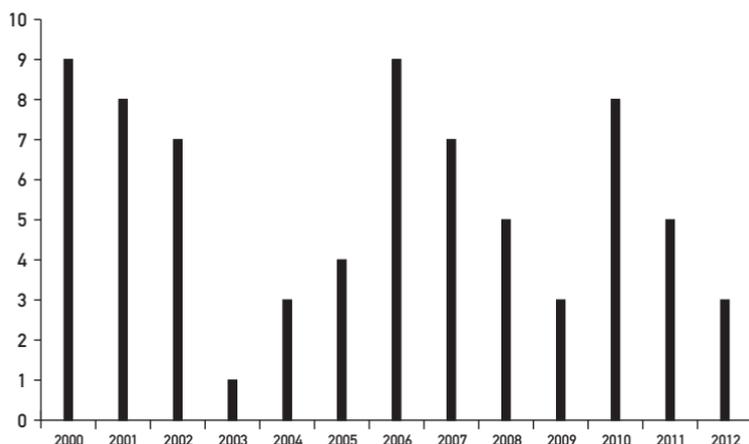
actuación en el marco de las ER, identificar y priorizar las necesidades de estas guías de entre todas las ER y facilitar de manera efectiva y eficiente la traslación de la investigación a la práctica clínica. El proyecto ha desarrollado métodos aplicables a la evaluación y elaboración de Guías de Práctica Clínica sobre ER, un inventario de las mismas y la creación de grupos de expertos para el análisis y la evaluación de futuras buenas prácticas.

DG SANTÉ Y PROYECTOS DE ENFERMEDADES RARAS

Además de los proyectos financiados desde las direcciones de investigación de la CE, la propia Dirección General de la Salud y Consumidores, conocida con el acrónimo francés de DG-SANTÉ (http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/projects/index_en.htm) ha estado promocionando los programas de ER. Ha financiado proyectos orientados a acciones en salud, pero también sistemas de información, redes de vigilancia y registros desde el año 2000 hasta 2012. A partir de ese año, la nueva orientación dada a las ER por esta dirección general consistió en financiar acciones conjuntas con los Estados miembros, tales como EUCERD 2008-2013 y otras, y más recientemente la RD-ACTION, actualmente en desarrollo.

En la figura 8 se muestra el número de proyectos financiados por la DG-SANTÉ desde el año 2000 hasta 2012. Los años donde se observa un mínimo tras un descenso (es decir, puntos de inflexión a partir de los cuales se aprecia un incremento) en el número de proyectos, tales como 2003 y 2009, coinciden con cambios en las estrategias y criterios de la propia CE. Así en 2003 finalizó el primer plan de acción de ER y el año 2009 coincidió con la publicación de las Recomendaciones del Consejo y el Parlamento de Europa sobre ER.

FIGURA 8

EVOLUCIÓN ANUAL DEL NÚMERO DE PROYECTOS FINANCIADOS
POR LA DG-SANTÉ-CE (2000-2012)

Además, la DG SANTÉ financia desde hace un tiempo la creación de una plataforma de registros de ER en el Joint Research Centre (JRC, Centro de Investigación Conjunta) que la CE tiene en Ispra, Italia. Este centro, que es a su vez otra dirección general de la CE, se está encargando de poner en marcha esta plataforma, en colaboración con el Grupo de Expertos de ER (CEGRD) y de un grupo asesor de expertos entre los que figura alguno de los autores de este libro. Hasta ahora se han incorporado dos redes importantes como la de parálisis cerebral y la de anomalías congénitas, que incluye los socios y datos de la conocida por su acrónimo como EUROCAT Association (que a su vez proviene del anterior conjunto de registros poblacionales de anomalías congénitas EUROCAT, European Registration of Congenital Anomalies). Se espera que en un futuro próximo esta plataforma sea la base de los registros de las Redes Europeas de Referencia.

EUROCAT

EUROCAT es una red europea de registros de base poblacional para la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas. Su nombre actual proviene del acrónimo que adoptó en el momento de su creación, en 1979, denominado "European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins", y liderado en aquel momento por Josephine Weatherall. En realidad, fue concebido en 1974, en el Comité sobre Investigación Médica y Salud Pública de la Comunidad Económica Europea, con el fin de mejorar la metodología de los estudios poblacionales en la comunidad, y las anomalías congénitas fueron elegidas como primer tema para una acción concertada. EUROCAT fue un prototipo para la vigilancia europea, con el objetivo de valorar la factibilidad de la recopilación de datos más allá de las fronteras nacionales, en términos de adopción de definiciones, diagnósticos, terminología y confidencialidad. El Registro Central estableció su sede en el Departamento de Epidemiología de la Universidad Católica de Lovaina, en Bruselas. Desde entonces, el registro central ha cambiado su sede en varias ocasiones, y de su financiación también se han hecho cargo sucesivamente diversas instancias europeas, con modelos de financiación diferentes. Actualmente se pretende la transferencia de las actividades de coordinación de la vigilancia europea de anomalías congénitas de EUROCAT y su base de datos al Joint Research Centre de la CE, en Ispra (Italia), entroncando con las actividades en el campo de las ER. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las anomalías congénitas cumplen la definición de ER, y muchas de las ER son congénitas. EUROCAT controla 1,7 millones de nacimientos al año en Europa, y está integrado por 43 registros en 23 países, con una cobertura del 29% de la población europea de nacimientos. Dichos registros disponen de múltiples fuentes de

información, en relación tanto con nacimientos como fetos procedentes de interrupciones del embarazo. Sus objetivos son múltiples: proveer información epidemiológica esencial sobre anomalías congénitas en Europa, facilitar la detección precoz de exposiciones teratogénica, evaluar la eficacia de la prevención primaria, valorar el impacto del desarrollo de los cribados prenatales, actuar como un recurso informativo para la población, profesionales sanitarios y autoridades en relación con acúmulos anormales de casos o exposiciones que puedan generar preocupación, proveer una red de colaboración e infraestructura de investigación sobre las causas y prevención de las anomalías congénitas, el tratamiento y cuidado de los niños afectados, y contribuir al establecimiento de registros de anomalías congénitas en Europa con una metodología estandarizada. En el momento actual tres registros españoles integran el EUROCAT: el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), el Registro Vasco de Anomalías Congénitas y el Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Valenciana.

De los tres registros españoles mencionados como integrantes de EUROCAT, cabe indicar que el del ECEMC fue el primer registro de anomalías congénitas en España, creado en 1976 por María Luisa Martínez-Frías. Se trata de un programa de investigación clínico-epidemiológica, genética y teratológica de las anomalías congénitas, basado en un sistema de registro de tipo caso-control y con base hospitalaria, en el que participa una red clínica de más de 400 médicos de toda España y un grupo coordinador multidisciplinar. Desde su creación ha hecho numerosas e importantes contribuciones en las áreas de la epidemiología de las anomalías congénitas, dismorfología, genética clínica, citogenética, genética molecular, teratología clínica, obstetricia y pediatría, habiendo incluso descrito varios nuevos síndromes con anomalías congénitas.

El ICBDSR es el International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (abreviadamente, Clearinghouse). Agrupa programas de vigilancia e investigación sobre defectos congénitos de todo el mundo, con el fin de investigar y prevenir estas patologías y disminuir el impacto de sus consecuencias. Se creó en 1974, denominándose inicialmente ICBDS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems), puesto que sus miembros estaban activamente implicados en la recogida sistemática y análisis epidemiológico de datos para la monitorización de las frecuencias de los defectos congénitos. En 2003-2004, un grupo de planificación estratégica añadió objetivos a la organización, y de ahí su cambio de nombre al actual. Hoy día está integrado por 42 programas de 36 países de todo el mundo, y controla alrededor de 4 millones de nacimientos anuales. En España participa en el Clearinghouse el ya mencionado ECEMC desde 1979.

La prioridad estratégica del Clearinghouse es la vigilancia epidemiológica mundial mediante el intercambio de datos sobre defectos congénitos. Para ello, promueve el establecimiento de definiciones y procedimientos para la mejor identificación de estas patologías, así como la estandarización necesaria para la realización de la vigilancia más eficaz de una serie de defectos congénitos, cooperando también en la investigación sobre los eventuales cambios en su ocurrencia. Provee formación específica en todos estos aspectos. Coordina y lleva a cabo actividades de investigación epidemiológica entre todos sus miembros, manteniendo la confidencialidad y seguridad de los datos. Los programas de vigilancia que participan recogen de forma sistemática datos que se emplean para acciones de salud pública mediante la comparación de prevalencias, la promoción y desarrollo de

políticas. También desarrollan estudios epidemiológicos sobre las causas y consecuencias de anomalías congénitas, evaluando intervenciones preventivas y terapéuticas e interactuando con el público, instituciones de investigación y agencias gubernamentales relevantes.

PLATAFORMAS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN: REGISTROS Y BIOBANCOS

Hemos mencionado anteriormente que uno de los principales retos para la investigación de ER es establecer y proporcionar acceso a datos y muestras biológicas armonizadas. En este sentido, los registros y los biobancos son plataformas esenciales de apoyo a la investigación y su puesta en marcha constituye una prioridad absoluta en el marco de la investigación en ER. No ajeno a estos objetivos, el ISCIII, a través de la labor que viene desarrollando el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), mantiene el Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER <http://bioner.isciii.es>) y el Registro Nacional de Enfermedades Raras (<https://registroraras.isciii.es>). Entraremos ahora a explicar con más detalle en qué consisten estas plataformas.

REGISTROS

La definición de registro más aceptada a nivel internacional es la que aparece en la guía *Registries for Evaluating Patient Outcomes* emitida por la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Salud (AHRQ) de los EE UU. Esta definición destaca que un registro es un "sistema organizado que utiliza métodos observacionales para la recogida de datos homogéneos (normalmente clínicos, pero no exclusivamente), en una población definida para evaluar resultados específicos, con

una *finalidad* científica, clínica o de gestión y toma de decisiones”. Esta definición, compleja por su extensión y nivel de detalle, aclara cuáles son las características que debe cumplir una base de datos sobre pacientes para que se considere un verdadero registro. Además, la información recogida en un registro tiene unas garantías de seguridad muy superiores a las bases de datos tradicionales, algo esencial cuando se recogen datos personales y clínicos.

Habitualmente, junto al término registro nos encontramos otros términos que indican de qué tipo es: *registro de pacientes vs. registro de base poblacional*. Ambos comparten las características destacadas en la definición, pero el término paciente se utiliza cuando recogen sistemáticamente datos de personas que comparten una enfermedad concreta. Los registros de pacientes no incluyen la información de todas las personas afectadas por esa enfermedad, pero sí datos lo más detallados posibles y que permitan el seguimiento del estado de salud. Se distinguen así de los registros de base poblacional que recogen la información del total de personas afectadas por una ER concreta o el conjunto de las ER en una población, basándose principalmente (pero no exclusivamente) en sistemas de información sanitaria. Se establece, por tanto, un equilibrio entre la cantidad de información que puede ser registrada (más extensa en los registros de pacientes) y el poder proporcionar datos sobre el número de personas afectadas en el total de una población (solo posible en los registros de base poblacional).

REGISTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS

Se ha trabajado a lo largo de muchos años para que las personas afectadas por ER y sus familias, los profesionales y la administración dispongan de un registro que unifique la información que se dispone de ER en España. El primer paso

fue la creación del registro de ER del Instituto de Salud Carlos III, que se sustenta en una orden ministerial publicada en el BOE del 10 de junio de 2005. En esta orden aparece la denominación del fichero, su finalidad, y se señala al IIER como el órgano administrativo responsable. Desde sus inicios, este registro también está declarado en la Agencia Española de Protección de Datos, ya que contiene datos de identificación personal e información clínica sensible, que requiere el máximo nivel de seguridad. El objetivo del registro es ofrecer a los profesionales del sistema de salud, investigadores y al colectivo de pacientes y familiares un mayor nivel de conocimiento acerca del número y distribución geográfica de las personas afectadas por ER en España. Se persigue así fomentar la investigación y aumentar la visibilidad de estas enfermedades, y favorecer la toma de decisiones para una adecuada planificación sanitaria y una correcta distribución de recursos.

El Registro Nacional de ER, desde su origen, tiene tres vías principales de entrada de casos o información: 1) a partir de la inclusión directa del paciente por parte del propio afectado o de un familiar o representante; 2) mediante los profesionales que incluyan la información de sus bases de datos (ya sean investigadores o sociedades médicas) y 3) a través de los sistemas de información sanitaria de las administraciones.

La entrada de casos por parte de las dos primeras vías, es decir, ciudadanos o profesionales, responde a lo que habitualmente se define como *registro de pacientes*. La información recogida de esta forma será de mayor utilidad para la investigación por su nivel de detalle y las posibilidades que ofrece: seguimiento más completo al disponer de más información sobre la evolución de los pacientes y las características de la enfermedad, los factores pronóstico y su relación con la supervivencia, entre otras. Además, permite desarrollar estudios clínicos específicos ya que se cuenta con el consentimiento informado de todas las personas afectadas por ER incluidas en

el registro. De esta forma, aquellas personas que están interesadas podrán ser contactadas con objeto de posibles reclutamientos para ensayos clínicos, donación de muestras biológicas, etc. Por el interés que tiene para el público general, entraremos un poco más en detalle del procedimiento para hacer una solicitud de entrada en el registro de ER. Como se ha indicado, esta solicitud puede hacerla cualquier ciudadano, ya sea la propia persona afectada por ER u otra que esté autorizada para hacerlo en su nombre (familiar o representante). En la web <https://registoraras.isciii.es/> aparecen los pasos a seguir y se accede al formulario de solicitud. Una vez que está rellenado, se acompaña de la firma del consentimiento informado y de una copia de informe médico que confirme el diagnóstico de la ER que refiere. Una vez que desde el IIER se comprueba que la solicitud cumple los requisitos y que es efectivamente una ER, se procede a incluir el nuevo caso en el registro, y se asigna a la persona interesada un usuario y contraseña de acceso a la plataforma *online*. El registro proporciona a los usuarios información específica asociada a la ER por la que se han dado de alta, manteniendo así la filosofía del registro como un sistema de devolución de la información a los pacientes y sus familiares. Además, se les ofrece la posibilidad de donar muestras biológicas al Biobanco Nacional de ER (BioNER), del que hablaremos en el siguiente apartado, y completar cuestionarios o aportar más información sobre su estado de salud o la evolución de su patología.

La segunda vía de entrada ofrece a los investigadores y profesionales sanitarios un lugar desde donde gestionar la ER o el grupo de ER en el que tengan interés científico. Esta gestión se realiza en colaboración con los administradores del sistema en el IIER-ISCIII y cuenta con las debidas garantías de confidencialidad y seguridad. En los últimos años se insta a que las bases de datos de profesionales y los registros de pacientes ya existentes no se mantengan de forma

individual o aislada, sino a que se integren en redes más amplias para la unidad, estandarización y optimización de la recogida de la información y también de la investigación derivada de los datos del registro. Su incorporación al Registro Nacional de ER tiene una serie de ventajas añadidas como son la reducción de costes, la mayor promoción y difusión, reducir la fragmentación al aglutinar los casos de ER y permitir la investigación combinando datos de varias enfermedades y ampliar posibilidades de la colaboración. Por otro lado, las preocupaciones acerca de posibles desventajas de la colaboración se minimizan, ya que se ofrece la posibilidad de unirse al registro nacional, pero sin que ello implique menoscabo de su identidad o autonomía, a través de un convenio con el ISCIII. De esta forma, registros de pacientes ya existentes tienen la posibilidad de acercarse al Registro Nacional de ER e iniciar su colaboración, pero manteniendo su organización y gestión. Otra posibilidad que se ofrece es el desarrollo de nuevos registros de pacientes en el seno del Registro Nacional de ER, en colaboración con sociedades médicas o redes de investigación que tengan experiencia e interés en una ER concreta o grupo de ER. Los responsables de cada registro de pacientes también tendrán un nombre de usuario y una contraseña que les permita acceder a su registro específico.

La tercera vía de entrada, a través de los sistemas de información sanitaria existentes, corresponde al denominado *registro de base poblacional*. Gracias al esfuerzo de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación, conocida por su nombre abreviado SpainRDR, se ha hecho frente a las dificultades metodológicas que conlleva. SpainRDR se estableció como red en 2012 al financiarse un proyecto por parte del consorcio internacional IRDiRC y el ISCIII, y ha contado con la colaboración de todos los departamentos de Salud de las Comunidades Autónomas de España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), la Federación Española

de Enfermedades Raras (FEDER) y el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) como coordinador y líder de la red. El trabajo realizado para la incorporación de los registros autonómicos existentes y la búsqueda de ER en los diferentes sistemas de información disponibles está permitiendo crear un registro de base poblacional de gran utilidad para la planificación sanitaria y la investigación epidemiológica, ya que es el modo de obtener datos fiables sobre la incidencia, prevalencia o mortalidad de ER. Gracias a SpainRDR se han unificado esfuerzos y recursos y se han coordinado adecuadamente los registros y sistemas de información de las CC AA. El marco del proyecto SpainRDR se cerró en 2016, pero el trabajo de esta red continúa ahora bajo el paraguas del Real Decreto (RD) aprobado en diciembre de 2015 por el Gobierno a propuesta del MSSSI. En este RD se acordó con las CC AA la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

BIOBANCOS

Los biobancos son establecimientos públicos o privados, sin ánimo de lucro, que acogen una o varias colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica (por ej., sangre, saliva, etc.). Son sistemas organizados como una unidad técnica con criterios de calidad, seguridad, orden y destino, con independencia de que alberguen muestras con otras finalidades. De forma simplificada, un biobanco es un sistema que almacena muestras biológicas y las gestiona para que puedan ser cedidas y compartidas por la comunidad científica, y así facilitar la investigación.

La donación de muestras biológicas es voluntaria y no contempla retribución económica o beneficio alguno por la donación más allá de la contribución a la investigación biomédica. El donante firma un consentimiento informado en

el que se le explica el motivo de la donación y tiene el derecho, en cualquier momento, de revocar este consentimiento. Los biobancos, en su condición de gestores de muestras biológicas para investigación biomédica, pueden ceder las muestras siempre y cuando los solicitantes presenten un proyecto de investigación que deberá ser aprobado por los Comités de Ética y Científico Externo del biobanco.

BIOBANCO NACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS (BioNER)

En el contexto de las ER, el acceso a material biológico favorece especialmente la investigación, ya que la obtención de muestras de alta calidad y los datos clínicos asociados sigue siendo un obstáculo importante. Los biobancos de ER desempeñan un papel fundamental para facilitar muestras y los datos disponibles para la comunidad científica. Con el fin de adoptar un modelo de gestión eficiente compatible con aspectos legales y éticos y garantizar la sostenibilidad de los biobancos se promueve maximizar el acceso a las muestras biológicas almacenadas a nivel mundial, la creación de redes entre esos bancos de datos genéticos para compartir normas y procedimientos de calidad y permitir la colaboración con los registros de ER y bases de datos.

El BioNER comparte esta filosofía y asegura la conexión con el Registro Nacional de ER, manteniéndose la interoperabilidad entre ambas plataformas. De esta forma, las personas que donan muestras al BioNER son incluidas en el registro.

El BioNER tiene como misión apoyar la investigación nacional e internacional, recopilando y almacenando muestras biológicas de afectados con ER y trastornos del espectro del autismo. Dichas muestras están disponibles para investigar sobre las ER, tanto desde aspectos etiológicos y preventivos como los orientados a la búsqueda de nuevos tratamientos y factores pronóstico, para promover la calidad de

vida de los pacientes. El ISCIII es el titular del BioNER, estando la responsabilidad operativa y funcional de su gestión y dirección atribuida al IIER. Este biobanco tiene sus orígenes en el creado con muestras del síndrome del Aceite Tóxico, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud y el biobanco de los Centros para el Control de las Enfermedades y su Prevención (CDC) de EE UU. En 2002 fue socio fundador del único consorcio de biobancos europeos orientados a ER EuroBiobank, del que sigue formando parte. BioNER está declarado como banco de muestras en la Agencia Española de Protección de Datos desde 2012 e inscrito en el registro de biobancos desde 2013. Forma parte de la Red de Biobancos del ISCIII (2010-2013) y en la actualidad es miembro de la Plataforma Red Nacional de Biobancos, donde colabora junto con el biobanco del hospital Val d'Hebrón en el desarrollo de criterios y en la promoción de muestras de ER con el resto de los biobancos españoles de la plataforma. En el marco del proyecto actual RD-CONNECT, el IIER es responsable de facilitar la interoperabilidad entre los biobancos de ER europeos, americanos y australianos.

El BioNER pone a disposición de la comunidad científica un catálogo de muestras biológicas, asociadas a información clínica y epidemiológica de calidad sobre ER, para el apoyo de la investigación de estas enfermedades. Sus propósitos son:

- Contar con un catálogo de muestras biológicas procedentes de individuos sanos, personas afectadas por una ER y sus familiares, así como personas con el diagnóstico de Trastornos del Espectro del Autismo.
- Promover el interés de los investigadores a través del Registro Nacional de ER en interconexión con BioNER.
- Almacenamiento de las muestras en condiciones de calidad óptimas, garantizando la confidencialidad de las mismas y de todos los datos asociados.

- Establecimiento de interacciones y colaboraciones con los grupos de investigación, así como los consorcios internacionales de biobancos.
- Cesión de muestras a grupos de investigación, tanto nacionales como internacionales, que superen la evaluación favorable del proyecto para el cual solicitan muestras biológicas por parte de los comités de Ética y Científico externos del BioNER.
- Garantizar el cumplimiento de la normativa vigente para la cesión de muestras.

Las personas interesadas en donar muestras biológicas al BioNER pueden ponerse en contacto con el biobanco a través de la página web <http://bioner.isciii.es>. Como se ha indicado, todas las personas que se inscriben en el Registro Nacional de ER pueden también mostrar su interés en donar muestras al BioNER, marcando una casilla habilitada en el propio registro. Independientemente de la vía de contacto, los donantes colaboran a ampliar el conocimiento de la ER para la que han donado la muestra, ayudando al desarrollo de nuevos biomarcadores y opciones terapéuticas, la mejora del conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Además de las donaciones de las personas afectadas por ER y sus familiares, BioNER también recoge material biológico procedente de excedentes de muestras de proyectos de investigación aprobados por un Comité de Ética o excedentes de muestras utilizadas en un proceso diagnóstico y que vayan a ser desechadas.

LÍNEAS ESTRATÉGICAS DE INVESTIGACIÓN EN ER

Desde el Consejo de la UE se recomiendan las siguientes acciones a los Estados miembros:

- Identificar los recursos de investigación y las investigaciones en curso en los marcos nacionales y comunitarios con el fin de conocer y evaluar el panorama de la investigación en ER y mejorar la coordinación de los programas nacionales y comunitarios.
- Identificar las necesidades y prioridades de la investigación básica, traslacional y social en el campo de las ER y promover enfoques interdisciplinarios de cooperación a través de los programas nacionales y comunitarios.
- Fomentar la investigación en el campo de las ER y la participación de investigadores nacionales en proyectos de investigación sobre estas enfermedades.
- Facilitar, junto con la comisión europea, el desarrollo de la cooperación en investigación con otros países activos en la investigación sobre ER y también el intercambio de la información y conocimientos.

Investigar en ER sigue siendo complejo y desafiante, pero lo es mucho menos que en el pasado. En la actualidad, existen importantes inversiones de las agencias de investigación de casi todos los países y una amplia colaboración a través del consorcio europeo e internacional, con grandes proyectos y plataformas. También se ha invertido a nivel nacional, destacando sin duda el esfuerzo hecho en España en pocos años, creando redes, CIBER, plataformas y el propio IIER.

No obstante, aunque la investigación siempre precisa de recursos y de tiempo, igualmente son necesarios buenos investigadores que tengan buenas ideas (hipótesis) y es ahí donde radica en su mayor parte la complejidad de las ER. Son muchas enfermedades y muy distintas, los mecanismos comunes se citan, pero no se dan con tanta frecuencia en la realidad, y el acceso a los datos y muestras sigue siendo un problema a pesar de los esfuerzos en la creación de biobancos y registros.

CONCLUSIONES

Queremos finalizar este libro destacando algunos mensajes, a modo de conclusión, que en realidad ya han sido expuestos a lo largo del mismo, pero que por su importancia deben quedar en la mente de todos y estimular iniciativas que, con diferentes enfoques, contribuyan a aumentar el conocimiento sobre las enfermedades raras, y que ello sirva para mejorar la calidad de vida de las personas que las padecen, y la de sus familias, sin olvidar, por supuesto, la prevención siempre que ello sea posible.

Recordemos que las enfermedades raras existen desde siempre, pero fueron definidas como tales por la Comisión Europea en 1999, y seguramente eso supuso un punto de inflexión que ya ha tenido grandes repercusiones, pero que las seguirá teniendo. En Europa una enfermedad se considera rara si su prevalencia es menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. "Prevalencia", un concepto complejo, que no debe confundirse con "frecuencia", aunque muchas veces, incluso en entornos especializados, se usa este último como si fuera sinónimo del anterior.

Sin embargo, la definición de Enfermedad Rara no es uniforme en todo el mundo, lo que añade complejidad a este amplio grupo de patologías. Otros países o regiones del mundo han establecido umbrales diferentes para definir las enfermedades raras, es decir, han elegido otro punto a partir del cual vienen desarrollando y desarrollarán políticas de actuación sobre este tipo de enfermedades.

Otro aspecto a destacar: el término "raro". Es un término sobre el que se ha discutido mucho, pero queremos subrayar que simplemente hace referencia a las enfermedades (no a las personas) y procede del inglés *rare*: poco común, infrecuente, raro, poco frecuente, escaso, extraño (como sinónimo de infrecuente).

Y, si compleja es la terminología, también en términos cuantitativos nos enfrentamos a otro aspecto de la complejidad de estas patologías, porque el número de enfermedades raras conocidas varía entre 6.000 y 8.000, debido a que es muy complicado disponer de un inventario único de todas ellas, y a que es un campo en el que se están produciendo muchos avances, y ese número cambia en poco tiempo.

También en términos cuantitativos hay que destacar que, según la Comisión Europea, entre un 6-8% de la población europea está o estará afectada por alguna de las miles de enfermedades raras. Y si pasamos del plano cuantitativo al cualitativo, una de las características más destacables es que las enfermedades raras, además de ser muy numerosas, son muy diferentes, lo que dificulta su estudio.

Cualitativamente, también merece que destaquemos que las enfermedades raras pueden alterar cualquier órgano o sistema corporal y algunas implican una afectación multi-sistémica. Pueden ser enfermedades neurológicas, musculares, neuromusculares, de los órganos de los sentidos, cardiovasculares, pulmonares, del aparato digestivo, sistema genito-urinario, óseas generalizadas, del aparato locomotor,

de la piel y anejos, endocrinas, hematológicas, inmunológicas, etc.

En este punto, y simplemente teniendo en cuenta esta breve enumeración de características de las enfermedades raras, está muy claro que su diagnóstico es complejo y requiere de un enfoque multidisciplinar. Aun así, todavía son muchos los casos con enfermedades raras sin un diagnóstico definido.

Gran parte de las enfermedades raras conocidas hoy en día se deben a alteraciones genéticas, pero también hay muchas de origen ambiental, multifactorial o de causa desconocida.

En el plano de los tratamientos, sin duda ha supuesto un gran avance la designación de los llamados Medicamentos Huérfanos, que impulsa, incentiva y da facilidades al desarrollo de tratamientos para las enfermedades raras. El alto precio de ciertos medicamentos huérfanos que surgen de la innovación y grandes inversiones hace que sea necesario alcanzar un consenso en las administraciones públicas para garantizar su disponibilidad.

La calidad de vida de los pacientes, y de sus familiares o cuidadores, suele verse reducida por la gravedad de estas enfermedades, con frecuencia progresivamente debilitantes, con tendencia a ser crónicas y a generar discapacidad.

No cabe duda de que las enfermedades raras provocan cambios en los estilos de vida de los pacientes y sus familias: pueden afectar física, psíquica o intelectualmente y conllevan mayor riesgo de aislamiento social y estigmatización. Tienen, por tanto, un alto coste familiar y social.

Las personas afectadas por enfermedades raras presentan características comunes que las distinguen como colectivo, a pesar de la diversidad y heterogeneidad de estas enfermedades. Las enfermedades raras están estrechamente ligadas a todo el movimiento asociativo y su capacidad de promover concienciación y sugerir soluciones a los múltiples problemas que padecen las personas afectadas y sus

familias. En España, la Federación Española de enfermedades raras (FEDER) representa a todo un colectivo de millones de personas que se agrupan como organización con la misión de dar voz a todas las familias y personas con enfermedades raras y así defender, proteger y promover sus derechos.

El desarrollo de políticas de acción en el marco de las enfermedades raras constituye uno de los mayores hitos en la promoción de acciones sociosanitarias, educativas y de investigación.

En España, un número importante de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) creados se dedican a enfermedades raras.

Las lagunas de conocimiento especializado sobre enfermedades raras como conjunto suponen una gran limitación a la hora de hacer frente a la asistencia sanitaria de las personas afectadas, la planificación de los recursos sanitarios y la priorización de las inversiones en investigación.

La investigación es un elemento esencial para lograr cubrir las necesidades médicas de las personas afectadas por ER y sus familias.

Se han desarrollado múltiples políticas de apoyo y financiación de la investigación de las enfermedades a nivel nacional, europeo e internacional.

La investigación sobre enfermedades raras presenta ciertas dificultades metodológicas derivadas del bajo número de casos, la gran heterogeneidad de estas enfermedades, la detección de factores de riesgo de baja frecuencia y los problemas de reclutamiento de los pacientes.

Además, las enfermedades raras no son fácilmente identificables en los sistemas de información sanitaria debido a que estos sistemas están más orientados al seguimiento de las enfermedades comunes.

Uno de los principales retos para la investigación de ER es establecer y proporcionar acceso a datos y muestras biológicas

armonizadas. En este sentido, los registros y los biobancos son plataformas esenciales de apoyo a la investigación.

El Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER) mantiene el Biobanco Nacional de enfermedades raras (BioNER <http://bioner.isciii.es>) y el Registro Nacional de enfermedades raras (<https://registoraras.isciii.es>).

Es necesario conocer la extensión el número y distribución de los pacientes con enfermedades raras, tener información fiable sobre estas enfermedades y disponer de registros que informen del número real de personas afectadas.

La Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR) ha sentado las bases del Registro Nacional de Enfermedades Raras, con la participación de todas las comunidades autónomas y coordinada desde el IIER (ISCIII).

El Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras, refrenda la estrategia de SpainRDR y confiere obligatoriedad a este registro.

El Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER) tiene como misión recopilar y almacenar muestras biológicas de personas afectadas por enfermedades raras en España, para que puedan ser cedidas y compartidas por la comunidad científica y así facilitar la investigación nacional e internacional.

El Registro y Biobanco Nacional de Enfermedades Raras están comunicados, manteniéndose la interoperabilidad entre ambas plataformas y ambas infraestructuras colaboran con plataformas internacionales dedicadas a las ER y también con la propia plataforma de biobancos del ISCIII.

Las personas afectadas por enfermedades raras (directamente o mediante un familiar o representante) pueden solicitar su inclusión voluntaria en el Registro Nacional de enfermedades raras (<https://registoraras.isciii.es>), y/o la donación de muestras biológicas al Biobanco Nacional de enfermedades raras (<http://bioner.isciii.es>).

LECTURAS ADICIONALES DE INTERÉS

- Decision No 1295/1999/EC. Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003) of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999.
- Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges, Bruselas, 11 de noviembre de 2008.
- Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009, Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.
- Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.
- Rare Diseases Epidemiology. Posada M & Groft SC (Ed), Springer, The Netherlands, 2010.
- Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio, FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), 2009.
- Por un modelo sanitario para la atención a las personas con Enfermedades Raras en las Comunidades Autónomas. Estudio ENSERio2. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), 2013.
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Policies & Guidelines. 2013 (http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2013/06/IRDiRC_Policies_Longversion_24May2013.pdf).
- EURORDIS Position paper "Patients' Priorities and Needs for Rare Disease Research 2014-2020", EURORDIS, Rare Diseases Europe, 2011.
- EURORDIS Position paper "WHY Research on Rare Diseases?", EURORDIS, Rare Diseases Europe, 2010.

ALGUNOS CONTACTOS DE INTERÉS

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): <http://www.enfermedades-raras.org/>
- Servicio de Información y Orientación sobre Enfermedades Raras (SIO): sio@enfermedades-raras.org
- Registro Nacional de Enfermedades Raras: <https://registoraras.isciii.es>
- Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER): <http://bioner.isciii.es>

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Es el principal Organismo Público de Investigación de nuestro país en el ámbito de ciencias de la salud.

Sus principales funciones son el fomento y desarrollo de una investigación de excelencia y altamente competitiva, tanto a través de su papel como agencia de financiación de la investigación como por medio de la investigación que realizan sus propios centros, y la prestación de servicios de referencia de soporte al Sistema Nacional de Salud y al conjunto de la sociedad.

Con una trayectoria de treinta años de investigación en ciencias de la salud y prestación de servicios de referencia, es además el organismo gestor de la Acción Estratégica en Salud en el marco del Plan Estatal de I+D+i.

