
Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España *Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain*

M. Posada, C. Martín-Arribas, A. Ramírez, A. Villaverde, I. Abaitua

RESUMEN

Enfermedad rara es aquella cuya prevalencia es inferior a 5 casos por cada 10.000 personas en la Comunidad Europea. La mayoría de los casos aparecen en la edad pediátrica, dada la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y de anomalías congénitas. No obstante, la prevalencia es mayor en los adultos que en los niños, debido a la excesiva mortalidad de algunas enfermedades infantiles graves y a la influencia de ciertas enfermedades que aparecen a edades más tardías.

La Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIeR) desarrolló el primer atlas de distribución geográfica de las enfermedades raras en España, evaluó la existencia de registros de enfermedades raras existentes, facilitó el ulterior desarrollo de planes autonómicos y acciones sociosanitarias y planteó un marco de necesidades a desarrollar, que más tarde han llegado a ser reconocidos como necesidades a resolver en el marco del Comunicado de la Comisión Europea sobre Enfermedades Raras y en la propia Ponencia del Senado.

Palabras clave. Enfermedades Raras. Medicamentos huérfanos. Epidemiología.

ABSTRACT

Rare diseases are those whose prevalence is below 5 cases per 10,000 inhabitants in the European Community. Most cases are diagnosed during paediatric age due to their genetic origin, while some others are congenital malformations. Nevertheless, a higher prevalence is seen during adulthood as most of the former diseases are very severe and patients die during childhood. At the same time, higher survival rates are related to some chronic rare diseases in adults.

The Spanish Network of Research Epidemiology for Rare Diseases (REpIeR) developed the first atlas showing the geographical distribution of rare diseases in Spain, assessed the Spanish rare disease registries, contributed to the further development of regional plans on rare diseases, as well as to social and health actions, and established the real group of needs to be solved. These have been included in the Communication of the European Commission on Rare Diseases as well as in the Spanish Senate Presentation.

Key words. Rare Diseases. Orphan drugs. Epidemiology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 2): 9-20.

Instituto de Investigación en Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Correspondencia:

Manuel Posada De la Paz
Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER-Pabellón 11)
Instituto de Salud Carlos III y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
Sinesio Delgado, 6
28029. Madrid
Tfno. 918222044
Fax. 913877895
e-mail: mposada@isciii.es

INTRODUCCIÓN

El concepto de Enfermedades Raras (ER) se acuña por primera vez a mediados de los años 80 en los Estados Unidos de Norte América (EEUU) y siempre estrechamente relacionado con el concepto de medicamentos huérfanos. Ambos términos se desarrollan en paralelo y ambos se dirigen a dar solución a los problemas que tienen las enfermedades de baja prevalencia.

Las enfermedades raras son enfermedades con una alta tasa de mortalidad pero de baja prevalencia. Por lo general, comportan una evolución crónica muy severa, con múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas y por lo tanto suelen presentar un alto nivel de complejidad clínica que dificultan su diagnóstico y reconocimiento. La mayoría de ellas son enfermedades genéticas, pero el componente ambiental nunca puede ser excluido ni tan siquiera en las enfermedades reconocidas como monogénicas. El interés por la correlación genotipo-fenotipo es algo siempre deseado, pero pocas veces conseguido al 100%, lo que demuestra que las influencias de los factores ambientales pueden jugar un papel en la variabilidad fenotípica observada. Casi todos los órganos se van a ver afectados por una de la más de 7.000 enfermedades reconocidas y su agrupación es compleja, encontrando enfermedades de baja prevalencia a lo largo de todos los tipos de enfermedades, incluido el cáncer y las enfermedades infecciosas. No obstante, la variabilidad geográfica de las enfermedades infecciosas, claramente relacionadas con factores históricos, sociales y ambientales, muestran la paradoja de que algunas de ellas son muy frecuentes en países del tercer mundo mientras que son de baja frecuencia para el mundo occidental. En este caso, se utiliza el nombre de enfermedades olvidadas¹, queriendo mostrar con este nombre que aún siendo raras para una parte de la humanidad, el conocimiento de las mismas puede venir de años o incluso siglos. Las enfermedades olvidadas no suelen incluirse entre las enfermedades raras, aunque la ausencia de un consenso en este sentido produce cierta confusión terminológica entre profesionales y público en general.

Para abordar las enfermedades raras es preciso un planteamiento interdisciplinar, con esfuerzos especiales que se dirijan a la reducción de la morbilidad, evitar la mortalidad prematura, disminuir el grado de discapacidad y mejorar la calidad de vida así como el potencial socioeconómico de las personas afectadas.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

El 1 de diciembre de 1999 se aprobó el primer Plan de Acción Comunitaria sobre las Enfermedades poco comunes, incluidas las de origen genético². Este programa estableció la definición de enfermedad rara para todas aquellas cuya cifra de prevalencia se encontraba por debajo de la cifra de 5 casos por cada 10.000 personas en la Comunidad Europea. Sin embargo, esta definición sólo es válida para la Unión Europea y así en los EEUU se utiliza una cifra global de casos (menos de 200.000 casos para todo el país). Otros países prefieren utilizar una definición más restrictiva como menos de 4 casos por cada 10.000 en Japón o incluso menos de 2 casos por 10.000 habitantes; a pesar de que la Unión Europea marcó esta definición para todo su territorio, muchos países, sobre todo el Reino Unido, Dinamarca y Suecia mantienen criterios diferentes. El Comunicado de la Comisión³ emitido a finales de 2007, recomienda entre muchas de las acciones, utilizar una única definición para toda la Unión Europea, evitando así desigualdades de actuación en la provisión de los servicios sanitarios.

La Unión Europea también incluye en esta definición las condiciones raras (evolución o fenotipo diferente) de enfermedades no raras y añade un aspecto no ligado a la cifra de prevalencia, consistente en que tanto si es una enfermedad como una condición, debe tener un alto impacto en la mortalidad y/o producir graves deficiencias en la persona afectada.

Las estimaciones que resultan de aplicar de un modo rápido esta cifra de prevalencia al conjunto de habitantes europeos nos ofrece un límite de pacientes máximo por enfermedad de aproximadamente 246.000 personas.

Las últimas estimaciones acerca del porcentaje de enfermedades genéticas incluidas bajo esta definición informan de que al menos un 75% de las enfermedades raras tendrían este origen⁴. Sin embargo, esta cifra hay que manejarla con cuidado, porque dada la eclosión de nuevos hallazgos y variantes genéticas, no es extraño que se ofrezcan cifras de hasta 8.000 enfermedades diferentes y que de forma grosera se pueda hablar de que un 6 % de la población total de la UE estaría afectada en algún momento de su vida por una de estas enfermedades.

PROBLEMAS ASOCIADOS

La mayoría de las enfermedades afectan a más de un órgano vital, presentan un alto grado de complejidad diagnóstica, tienen un curso clínico crónico y son progresivamente debilitantes. Algunas otras son compatibles con una calidad de vida aceptable siempre que se diagnostiquen a tiempo y se sigan adecuadamente. La esperanza de vida de todos estos pacientes está significativamente reducida.

A menudo coexisten varias discapacidades, lo que acarrea múltiples consecuencias funcionales (la denominada multidiscapacidad o pluridiscapacidad). Estas discapacidades refuerzan la sensación de aislamiento y pueden ser una fuente de discriminación y reducir o destruir oportunidades educativas, profesionales y sociales. Por lo general son personas dependientes de sus familias y con calidad de vida reducida^{5,6}.

Por lo general, la investigación no sólo es escasa, sino que también está muy dispersa en equipos de investigación no siempre bien coordinados. Por último, la falta de políticas sanitarias específicas para las enfermedades raras y la escasez de experiencia generan retrasos en el diagnóstico y dificultades de acceso a la asistencia⁷. Esto conduce a deficiencias físicas, psicológicas e intelectuales adicionales. En ocasiones, se observa cómo este retraso diagnóstico ha evitado un acertado consejo genético y se producen más de un caso en una misma familia. Los tratamientos específicos no suelen ser algo habitual y en su defecto se aplican tratamientos inadecua-

dos o incluso nocivos, que hacen perder la confianza en el profesional y en el propio sistema sanitario.

Los problemas de estos pacientes y sus familiares no se limitan a los mencionados, sino que se amplifican al carecer de inversiones dirigidas a paliar de forma específica sus necesidades clínicas, de investigación y de necesidades sociales, y tanto en el ámbito público como en el privado^{8,9}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

La mayoría de los casos de enfermedades raras aparecen en la edad pediátrica, consecuencia directa de la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y a la presencia de anomalías congénitas. No obstante, la prevalencia es mayor en los adultos que en los niños, debido a la excesiva mortalidad de algunas enfermedades infantiles, como malformaciones o enfermedades genéticas graves y también por la influencia de ciertas enfermedades cuya edad de aparición es más tardía como ciertas patologías autoinmunes, la esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades genéticas del tipo de la enfermedad de Huntington, entre otras¹⁰.

En el año 2003 se creó la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER)¹¹, bajo el programa del Instituto de Salud Carlos III denominado Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICS). Esta red desarrolló el primer atlas de distribución geográfica de las enfermedades raras en España¹², evaluó la existencia de registros de enfermedades raras existentes¹³, facilitó el ulterior desarrollo de planes autonómicos y acciones sociosanitarias¹⁴ y planteó un marco de necesidades a desarrollar, que más tarde han llegado a ser reconocidos como necesidades a resolver en el marco del Comunicado de la Comisión Europea sobre Enfermedades Raras³ así como en la propia Ponencia del Senado encargada de evaluar los problemas que padecen estas familias y proponer soluciones para paliarlos¹⁵.

No obstante, dicha red finalizó su labor y nadie pudo continuar sus trabajos de forma eficiente, por lo que la epidemiología de las enfermedades raras en España está

aún por desarrollar. El grupo coordinador de la red, actualmente incluido en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)¹⁶, ha desarrollado en estos últimos años modelos de análisis de la tendencia de la mortalidad¹⁰, trabajos sobre carga de enfermedad^{17,18} y métodos de estimación sobre prevalencia¹⁹.

Concepto de enfermedad

Es precisamente en el terreno de las enfermedades raras donde se agudiza el problema de la definición de enfermedad. Hasta ahora los métodos de definir qué es una entidad clínica se basaban en el análisis de las distintas evoluciones clínicas, es decir, en variantes fenotípicas con pronósticos diferenciados. Sin embargo, la aparición de la nueva medicina genómica está produciendo una proliferación de hallazgos genéticos (mutaciones puntuales de un gen o diferente expresión genotípica) sobre la base de una supuesta diferencia del fenotipo. El problema es que en la mayoría de los casos no existe una completa convicción de que podamos estar ante enfermedades con orígenes y causas diferentes, pero se asume que cada uno de estos hallazgos son sinónimos de nuevas entidades clínicas²⁰. La base Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM²¹ no es una clasificación de enfermedades, sino un lugar donde se recogen nuevos hallazgos sobre genes y mutaciones relacionados con enfermedades humanas. Esta base online es considerada por muchos como un sistema de clasificación de enfermedades, lo que afecta de forma directa a las enfermedades raras por la relación de éstas con un origen genético, pero sobre todo afectan de manera especial al desarrollo de los estudios epidemiológicos. Si entendiéramos que las entidades clínicas sólo son aquellas variantes fenotípicas con evolución, pronóstico y etiología diferenciada obtendríamos una lista de enfermedades completamente distinta que si definimos enfermedad como toda variante genotípica con cierta presencia de datos clínicos diferenciadores. Esta distinta conceptualización está impidiendo el poder desarrollar estudios epidemiológicos sobre grandes grupos de enfermedades

raras, lo que en parte obliga al estudio de enfermedad por enfermedad, haciendo de este proceso algo poco eficiente.

Clasificación de las enfermedades raras

Uno de los aspectos más delicados para el desarrollo de la epidemiología de las enfermedades raras es que son invisibles en los sistemas de información sanitaria, dada la falta de sistemas apropiados de codificación y clasificación. Si una enfermedad no figura en una lista de enfermedades es casi sinónimo de no existencia³. No existe una única lista de enfermedades raras, en otras palabras, no existe un único inventario consensuado que permita conocer el universo de estas enfermedades. Precisamente, este punto es uno de los considerados como básicos desde las acciones de la Unión Europea y por ello recomienda el desarrollo de este inventario³ en el marco de la próxima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS. La actual versión de esta clasificación CIE10²² apenas recoge unos 300 códigos únicos (un solo código para una sola enfermedad) correspondientes a enfermedades raras y la novena versión menos de 100. No obstante, esta última versión (CIE10) ofrece más posibilidades dado que existen códigos de enfermedades que agrupan varias enfermedades raras relacionadas, lo cual facilita el estudio en conjunto del grupo. Por todo ello, el Grupo Operativo de Enfermedades Raras de la Unión Europea²³, a través de su Grupo de Trabajo en codificación y clasificación, ha sido incluido en las discusiones de la siguiente versión de la CIE de la OMS como un grupo de trabajo específico para estas enfermedades. Mientras tanto el portal de Orphanet⁴ está adaptando la CIE10 a las necesidades actuales en tanto en cuanto se discute el futuro de la nueva clasificación. También en este portal se puede encontrar una amplia relación de enfermedades con datos acerca de su incidencia y prevalencia²⁴.

Morbimortalidad

El primer análisis geográfico y de frecuencias de las principales enfermedades

raras que era posible estudiar en España fue desarrollado en la Comunidad de Andalucía²⁵ por el grupo de la red REPIER de dicha comunidad autónoma. Este análisis fue seguido por otras comunidades autónomas²⁶⁻²⁸ y finalmente se presentó el primer atlas nacional/provincial de enfermedades raras¹². En todos estos estudios se utilizó una lista específica de enfermedades, previamente consensuada en el seno de la red que alcanzaba unos 600 códigos de enfermedades raras pero con más de mil enfermedades. El método desarrollado para este análisis consistió en observar la frecuencia y probabilidad de presentación de cada uno de los códigos en las diferentes provincias españolas. Así, se mostraban patrones de distribución bastante uniformes salvo para algunos grupos de enfermedades como las glomerulonefritis crónicas, enfermedades osteoarticulares, enfermedades del tiroides y paratiroides y enfermedades del metabolismo de las proteínas. Estas diferencias están siendo parte de un análisis ulterior con vistas a identificar si se debían a razones administrativas de identificación y mejor diagnóstico, o bien a diferencias reales, en cuyo caso estaría justificado el buscar el origen de estas diferencias en variaciones ambientales.

Registros de enfermedades raras

Los registros de enfermedades son sistemas de información basados en la colección de datos de forma sistemática del conjunto de pacientes que presentan una patología específica o un grupo de ellas relacionadas¹³. Estos sistemas se han clasificado tradicionalmente en registros de base poblacional, cuando se entiende que se recogerán todos los casos de una población bien definida y los registros de base hospitalaria, cuando sólo se recogen aquellos casos diagnosticados en un centro hospitalario. Este último sistema sólo sería útil en aquellos casos en los que la enfermedad sólo puede ser diagnosticada en servicios sanitarios de alto nivel, bien por la gravedad de la enfermedad, porque requieran técnicas diagnósticas especiales o porque sólo respondan a tratamientos de uso hospitalario. Las enfermedades raras suelen contar con algunas, si no todas

estas características, por lo que, si se asegura una búsqueda de casos completa, los registros de base hospitalaria pueden ser un buen método para el desarrollo de la epidemiología de estas enfermedades. En el análisis realizado por REPIER sobre los registros declarados como de enfermedades raras se encontraron que muchos registros estaban declarados en base a colecciones de casos de grupos clínicos sin cumplir con claridad los criterios exigibles para este tipo de sistemas de información, mientras que eran escasos los que se encontraban bajo el marco de grupos de trabajo donde se definían variables como la exhaustividad, la definición de caso, el ámbito geográfico y temporal y las fuentes de información. Entre estos últimos se encontraban entre otros, los registros de cáncer, los de insuficiencia renal crónica, malformaciones congénitas y Síndrome del Aceite Tóxico¹³.

Sin embargo, en el año 2004 se creó el primer registro de enfermedades raras de base poblacional en la Junta de Extremadura²⁹ y en el momento actual el Instituto de Investigaciones en Enfermedades Raras³⁰, perteneciente al Instituto de Salud Carlos III tiene desarrollada la estrategia para la creación de un registro nacional de estas enfermedades. También la Unión Europea ha recomendado el desarrollo de registros para asegurar la ausencia de sesgos en los estudios y facilitar así una mejora en el conocimiento de la historia natural de muchas de las enfermedades raras

Carga de enfermedad y calidad de vida

Uno de los aspectos más importantes en el desarrollo de la investigación epidemiológica de las enfermedades raras es el poder estimar la carga de enfermedad tanto para enfermedades específicas como para el conjunto de las enfermedades raras. Este estimador, conocido también como Años de Vida Perdidos en Discapacidad (*Disability Adjusted Life Years DALY*)¹⁷, ha sido utilizado en ocasiones para priorizar las inversiones en investigación y planificar el destino de los recursos sanita-

rios. Por supuesto, este estimador también puede ser usado como una información a contrastar tras una intervención o para calcular los costes de dicha intervención en términos de los años ganados. Más recientemente, los DALY han sido modificados por los QALY (*Quality Adjusted Life Years*)¹⁶, que incorporan el concepto de calidad de vida asociado a los años perdidos. Los QALY son en la actualidad el indicador preferido para estimar el coste-utilidad de las intervenciones tipo ensayos clínicos.

REPIER ha trabajado en esta área mostrando la utilidad del análisis de la carga de enfermedad en patologías como el autismo¹⁸ o la esclerodermia¹⁷ y también ha desarrollado estudios de coste-utilidad en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica y las ataxias.

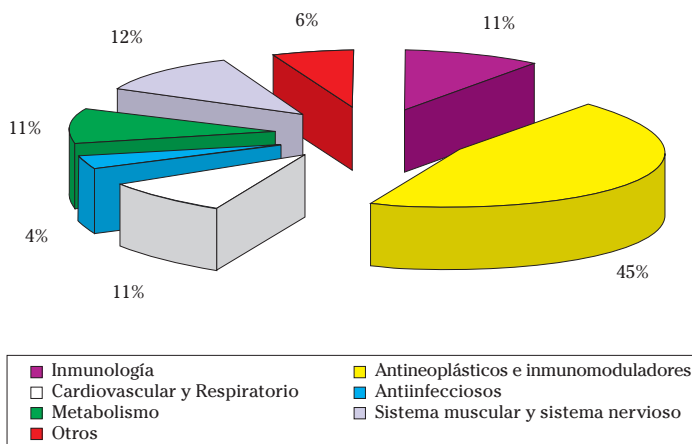
Medicamentos huérfanos y medición de la prevalencia

Los denominados medicamentos huérfanos³¹ (MH) son el objetivo de la terapéutica en ER. Sin embargo, la realidad demuestra que no son tantos los medicamentos realmente curativos ni los avances científicos, permiten asegurar que la inversión es directamente proporcional a los resultados en términos de coste-efectividad o coste-utilidad. A pesar de ello, los esfuerzos se han realizado en el sentido de favorecer a la industria farmacéutica para que obtenga los retornos apropiados a las inversiones que debe realizar en el campo de la búsqueda de nuevos tratamientos. En este sentido, los diversos reglamentos de medicamentos huérfanos han enfocado sus actuaciones, entre otras, a la prolongación de la exclusividad del mercado hasta un total de 10 años en Europa. Para ello, el proponente debe justificar que la molécula propuesta para el tratamiento actúa de una forma biológicamente plausible y que la enfermedad para la que será utilizada está por debajo de la prevalencia exigida para las ER en Europa³². Este requisito de apariencia fácil, supone una de las grandes dificultades que la industria debe afrontar por la falta de información. Por eso es importante el desarrollo de estrategias metodológicas precisas que permitan esti-

mar la prevalencia en Europa de las enfermedades para las que se esté investigando algún arma terapéutica¹⁹.

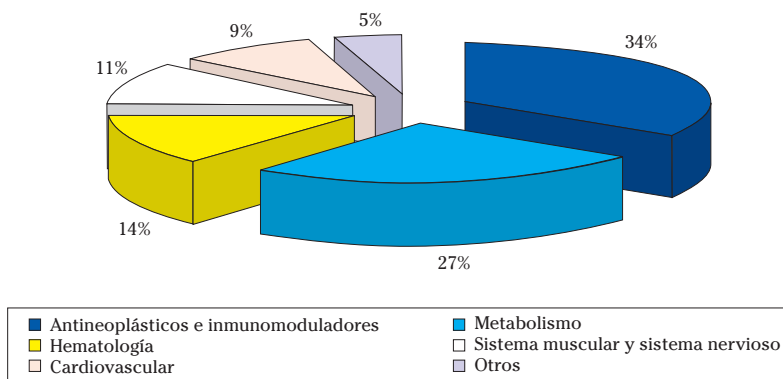
Desde la entrada en vigor del reglamento de medicamentos huérfanos en Europa hasta la actualidad, se han presentado 700 propuestas. De ellas cerca de 500 han alcanzado la designación de MH pero sólo 44 han alcanzado la fase de autorización para la comercialización³³. Sorprende esta relación tan desigual entre número de fármacos designados y comercializados. La explicación se encuentra en que se trata de dos acciones totalmente independientes. Mientras que para la designación existe un amplio rango de posibilidades, de tal modo que el laboratorio puede optar a esta designación desde el momento que tiene la molécula para iniciar la investigación preclínica hasta el momento de haber acabado con todo los ensayos clínicos, para la comercialización se exige que la molécula haya demostrado su eficacia, calidad y seguridad. Se entiende así que muchos laboratorios aún habiendo obtenido la designación de MH, estén todavía agotando las fases de las investigaciones necesarias para la puesta del tratamiento en el mercado. Las áreas en las que se distribuyen los medicamentos huérfanos designados y los comercializados se muestran en las figuras 1 y 2 y en la tabla 1 se muestran las diferentes líneas en las que la investigación puede promover la aparición de nuevos medicamentos huérfanos. La lista completa de medicamentos designados puede consultarse en la página de la Comisión Europea³⁴.

Desde el punto de vista de los pacientes, los problemas denunciados por EURORDIS (Organización Europea de Enfermedades Raras)³⁵, son: la desigualdad en el acceso a los diversos tratamientos ya autorizados, la variabilidad tanto en el número de fármacos asequibles en cada país, como en el tiempo que pasa desde la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento hasta su llegada al mercado nacional y la falta de igualdad en el precio. Toda esta variabilidad entre los propios países de la UE, supone un factor más de desigualdad y oportunidades entre los pacientes, observándose una correlación negativa entre precio y puesta en el merca-



Fuente: EMEA, 2008. Actualizado a 13 de marzo de 2008.

Figura 1. Distribución de las opiniones favorables para la designación de medicamentos huérfanos.



Fuente: EMEA, 2008. Actualizado a 13 de marzo de 2008.

Figura 2. Distribución de medicamentos huérfanos autorizados para su comercialización.

do, de tal forma que a mayor precio del medicamento, el tiempo para su puesta en el mercado es menor. Sin duda estos problemas deberán ser resueltos en los próximos años para evitar que la solución de un problema derive en otros tan graves como los primeros y que atenten contra el principio de equidad de los ciudadanos europeos³⁶.

**Prevención primaria.
Programas de cribado**

En los años sesenta, Guthrie descubre que una enfermedad rara, la fenilcetonuria, podía detectarse precozmente, midiendo los valores de fenilalanina en sangre del recién nacido, utilizando como muestra la sangre impregnada en papel. A partir de

este hallazgo, se implantan, en casi todos los países, programas de cribado neonatal que poco a poco van extendiendo sus acciones incluyendo nuevas enfermedades en el diagnóstico precoz. Los criterios para incluir nuevos programas han sido ampliamente discutidos (Tabla 2) y no basta con tener identificada una enfermedad, ni tan siquiera el poder diagnosticarla. A este interés por diagnosticar cuanto antes cualquier tipo de enfermedad –rara o frecuente– se añaden las nuevas posibilidades que ofrecen los nuevos avances en genética, marcadores biológicos y bioquímicos. En este sentido, se ha venido hablando del cribado genético, como si fuera sinónimo de cribado neonatal. El cribado neonatal se basa en marcadores bioquímicos que detectan enfermedades metabólicas hereditarias. Por su parte, el cribado genético suele estar orientado a poblaciones susceptibles (familias que ya han tenido un hijo afecto, familias con carga específica de una enfermedad; etnias, etc), también es útil en el campo clínico pero todavía hoy no muestran una gran utilidad en el ámbito poblacional. Las razones para no utilizar marcadores genéticos como prueba base en los programas poblacionales de cribado se debe a la diferente penetrancia de algunos de estos genes y al bajo valor predictivo positivo de todos estos marcadores cuando nos referimos a poblaciones generales. Sin embargo, este tipo de marcadores son útiles para la confirmación diag-

nóstica del caso, una vez que la determinación enzimática ha señalado que ese sujeto pudiera ser un enfermo o portador sintomático. Por su parte, las nuevas tecnologías y en concreto la espectrometría de masas en tándem³⁷, está proporcionando a todos los programas de cribado neonatal una nueva herramienta para la detección de varias enfermedades con una sola gota de sangre. Esta nueva tecnología está siendo objeto de investigación tanto entre los bioquímicos (sensibilidad, especificidad y variabilidad de los resultados ofrecidos para cada uno de los compuestos analizados) como por los expertos en evaluación de tecnologías y expertos en salud pública (valor predicativo de las pruebas, historia natural de las enfermedades y coste-efectividad de los programas). Ante la ausencia de datos fiables para el conjunto de posibles enfermedades a diagnosticar con esta tecnología, cada país está tomando decisiones unilaterales al incorporar de forma desigual esta tecnología, y por lo tanto rompiendo la equidad de los sistemas sanitarios dentro del territorio europeo, pero también dentro de España. Los estudios sobre todas estas posibilidades tecnológicas y la existencia de evidencias sobre algunas enfermedades que podrían ser incluidas en los programas de cribado neonatal parecen apuntar a un cambio en las estrategias de estos programas de salud pública. Sin embargo, su implantación requiere de un consenso amplio, inversión

Tabla 1. Líneas de investigación plausibles en medicamentos huérfanos.

Terapias surgidas de innovaciones

- Terapia sustitutoria (Enzimas que reemplazan a la que produce el sujeto que no funciona o lo hace incorrectamente: enfermedad de Gaucher, Fabry, Pompe, Hurler, etc).
- Terapia metabólica
 - Evitar el acúmulo de una sustancia (fármacos que bloquean la producción de la sustancia tóxica que se acumula ej: glucosilceramida en la enfermedad de Gaucher).
 - Favorecer la actividad residual enzimática (sapropterina como activadora de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa)
- Terapias inmunosupresoras/activadoras.
- Terapia génica

Terapias no surgidas de innovaciones

- Aplicación de productos conocidos cambiando su vía de administración (ibuprofeno en el ductus arterioso).
 - Cambiando su indicación original.
-

Tabla 2. Criterios clásicos para el establecimiento de nuevos cribados poblacionales.

-
1. Problema de salud bien definido
 2. Existencia de tratamiento efectivo
 3. Periodo de latencia o fase preclínica
 4. Existencia de centros de confirmación diagnóstica y tratamiento
 5. Existencia de un test válido
 6. Aceptación por parte de la población
 7. Historia natural conocida y modificable por la intervención
 8. Acuerdo entre los que tratan y la población (normas éticas)
 9. Coste-efectividad del cribado
 10. Proceso continuado
-

en infraestructuras y recursos humanos y datos concluyentes sobre su validez y coste-efectividad. Toda esta ingente labor requiere de la aportación de la epidemiología como método para conocer mejor la historia natural no sólo de los casos más graves, sino también de los leves, que nunca serían diagnosticados con tecnologías menos sensibles, pero en cambio, pueden pasar a etiquetarse como enfermos al contar ahora con una mayor sensibilidad en la detección bioquímica.

Centros de referencia, organización asistencial y mejora de la información epidemiológica

El grupo de trabajo de Centros de Referencia de la UE³⁸ ha supuesto un avance en la concepción de cómo mejorar la asistencia, el conocimiento y también el desarrollo de la epidemiología. La experiencia francesa ha sido muy importante, pues con más de 100 centros de referencia nacionales designados, han aportado información sobre organización, funciones y objetivos y desarrollo de registros de enfermedades^{39,40}. También Europa ha aprobado más de 7 proyectos pilotos orientados a diseñar centros de expertos europeos en red, donde los registros de las enfermedades raras para los que se han desarrollado, son uno de los principales objetivos. Así, el déficit de alfa-1 antitripsina, la fibrosis quística, los trastornos hereditarios hemorrágicos, las anemias hereditarias, las porfirias y el síndrome de Cushing son, entre otros, ejemplos claros de cómo también se

puede organizar una actividad de referencia a nivel europeo para estos enfermos⁴¹.

La acreditación de centros de referencia para las ER ha sido una reclamación básica de enfermos, familiares, asociaciones de pacientes y también de profesionales. Es natural el entender que un sistema de salud de cobertura total deba asumir una homogeneización de las prestaciones y de la cartera de servicios, pero al mismo tiempo, no es posible entender la eficiencia del sistema ni la alta especialización sin la existencia de los denominados centros/servicios/unidades de referencia. La existencia de este tipo de centros es algo consustancial con las demandas de mejores niveles asistenciales basados en la experiencia y el conocimiento actualizado, que permitan mejorar algunos de los problemas más graves como el retraso y la confusión diagnóstica, el desconocimiento de la evolución de patologías y las dificultades de acceso a los escasos tratamientos existentes.

En España, los diferentes sistemas de salud de las diferentes comunidades autónomas han venido actuando en este terreno a partir de la presión social y así existen centros de referencia para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en la Comunidad de Madrid, para las intervenciones sobre elongaciones óseas en las acondroplasias en Cataluña o para el diagnóstico genético de diversas patologías en las unidades de genética de los centros sanitarios más importantes. El paso para el reconocimiento y acreditación de todos estos centros y de otros que serán necesarios para una mayor cobertura

de las ER, ha sido dado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la DG de Cohesión, con la promulgación de un Real Decreto cuyo objetivo es la creación centros/unidades/servicios de referencia⁴². En este decreto se fijan las funciones y los objetivos y se establece una comisión que estará encargada de diseñar la estrategia de designación y su vigilancia.

También es importante destacar el impulso que el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales pretende dar a las enfermedades raras con la puesta en funcionamiento del Centro Estatal de Atención Sociosanitaria a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos, para el que se fijan objetivos importantes no sólo en el campo de las acciones sociales, asunto de competencia de este organismo, sino que establece objetivos en el campo de la información y formación. Por último, los resultados de la ponencia del Senado sobre ER sin duda marcarán otro punto de inflexión en el devenir de estos pacientes en España.

Programas europeos y nacionales

El interés por las enfermedades raras es un fenómeno relativamente nuevo en la mayor parte de la Comunidad Europea. Hasta hace poco, las autoridades sanitarias competentes y los políticos desatendían en gran parte estos problemas porque el debate político estaba fragmentado entre muchas enfermedades raras, en lugar de que se reconocieran los problemas comunes a todas ellas. Desde la publicación del segundo plan de acción en salud pública 2003-2008⁴³ y más recientemente con el correspondiente al periodo 2008-2013⁴⁴, nuevas e importantes iniciativas en este campo han sido desarrolladas desde la Dirección General de Salud y Consumidores de la UE. Más recientemente, se ha lanzado un Comunicado³ sobre enfermedades raras, que tras estar abierto a recibir opiniones de todos los actores europeos durante más de dos meses, ha consensuado finalmente una serie de medidas que serán discutidas a lo largo de este año 2008 en el Parlamento y el Consejo Europeo. El conjunto de medidas que finalmente sean aprobadas por estos organismos pasarán a formar parte de las políticas europeas en

enfermedades raras y, por extensión, en los estados miembros.

De momento sólo se cuenta con el Plan Francés³⁹, que lleva años desde su elaboración y por lo tanto ya forma parte de la experiencia de los pacientes agrupados en EURORDIS. Otros países, tales como Italia, Bulgaria y países nórdicos han anunciado el desarrollo de futuros planes.

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo anunció recientemente la elaboración de una estrategia para las enfermedades raras, mientras que Andalucía ya ha publicado su propio plan y Extremadura lo ha anunciado para este año. La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)⁴⁵, que forma parte de EURORDIS, participa en la elaboración tanto de la estrategia ministerial como de los planes elaborados o en elaboración. El Senado también se definió sobre las necesidades de los pacientes y entre los puntos a destacar, esta ponencia también se refería a la necesidad de desarrollar los aspectos epidemiológicos y los registros de enfermedades raras¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Control of Neglected Tropical Diseases (NTD). World Health Organization. http://www.who.int/neglected_diseases/en/
2. Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003): http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/1999/l_155/l_15519990622en00010005.pdf
3. Consulta Pública las Enfermedades Raras: Un Desafío para Europa. Comisión Europea Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores Comisión Europea, L-2920 Luxemburgo. Tel. (352) 43 01-1. 2008 http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf
4. ORPHANET: <http://www.orpha.net/>
5. LUENGO S, ARANDA MT, DE LA FUENTE M. Enfermedades Raras: Situación y Demandas Sociosanitarias. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Colección estudios e Informes. 2001 Serie estudios nº 5.
6. GAITE L, CANTERO P, GONZÁLEZ-LAMUÑO D, GARCÍA FUENTES M. Necesidades de los Pacientes Pediátricos con Enfermedades Raras y de sus Familias en Cantabria. Real

- patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2005. Documento 69.
7. POSADA DE LA PAZ M. Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud. *Rev Adm Sanit* 2008; 6: 157-178.
 8. POSADA DE LA PAZ M. *Enfermedades Raras*. FMC 2007; 14: 236-244.
 9. EurordisCare 2: Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe. http://www.eurordis.org/article.php?id_article=454.
 10. RAMALLE-GÓMARA E, GONZÁLEZ MA, PERUCHA M, QUINONES C, LEZAUN ME, POSADA-DE LA PAZ M, en nombre del Grupo REpIER (Red de Investigación Epidemiológica de Enfermedades Raras). Mortalidad por la enfermedad de Huntington en España en el período 1981-2004. *Rev Neurol* 2007; 45: 88-90.
 11. Portal de la Red de Investigación de Enfermedades Raras (REpIER): <http://repiet.retics.net/repiet/home.aspx>.
 12. BOTELLA ROCAMORA P, ZURRIAGA LLORÉNS O, POSADA DE LA PAZ M, MARTÍNEZ BENEITO MA, BEL PRIETO E, ROBUSTILLO RODELA A et al en el nombre de REpIER. Atlas Nacional/ Provincial de Enfermedades Raras 1999-2003. REpIER editores. 2006.
 13. ZURRIAGA LLORÉNS O, MARTÍNEZ GARCÍA C, ARIZO LUQUE V, SÁNCHEZ PÉREZ MJ, RAMOS ACEITERO JM, GARCÍA BLASCO MJ et al en nombre de los integrantes de la Red REpIER. Los Registros de Enfermedades en la Investigación Epidemiológica de las Enfermedades Raras en España; *Rev Esp Salud Pública* 2005; 80: 249-257.
 14. Plan de Atención a Personas afectadas por Enfermedades Raras 2008-2012. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2007.
 15. Boletín Oficial de las Cortes Generales del Senado. Informe de la Ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras y, especialmente, las medidas sanitarias, educativas y sociales que contribuyan a un adecuado tratamiento de los enfermos y de sus condiciones de vida, constituida en el seno de la Comisión conjunta de la Comisión de Sanidad y Consumo y de la Comisión de Trabajo y Asuntos Sociales (543/000016). BOCG: serie I (659); 23 de febrero de 2007: 1-24.
 16. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). <http://www.ciberer.es/>
 17. VILLAVARDE-HUESO A, SÁNCHEZ-VALLE E, ÁLVAREZ E, MORANT C, CARREIRA PE, MARTÍN-ARRIBAS MC et al. Estimating the burden of scleroderma disease in Spain. *J of Rheumatol* 2007; 34: 1-7.
 18. SANCHEZ-VALLE E, POSADA M, VILLAVARDE-HUESO A, TOURÍNO E, FERRARI-ARROYO MJ, BOADA L et al. Estimating the burden of disease for autism spectrum disorders in Spain in 2003. *J Autism Dev Disord* DOI 10.1007/s10803-007-0393-1.
 19. Protocol design for prevalence studies on rare diseases: Estimating Scleroderma prevalence in Spain. European Orphan Medicine Market. <http://www.eurorphan.org>.
 20. The genetic conception of health: is it as radical as claimed? Petersen A. *Health*: 2006: 10: 481-500.
 21. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
 22. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version for 2006. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
 23. Rare Diseases Task Force. Working Group Coding, classification and data confidentiality: <http://www.orpha.net/testor/cgi-bin/OTmain.php?PHPSESSID=ceal107c54dc7d292c2e5775ca686dd16&UserCell=workingGroup>
 24. Orphanet. Prévalence des maladies rares : Une enquête bibliographique. Octubre 2007. *Les Cahiers d'orphanet*. 2007:1-42.
 25. GUILLÉN ENRIQUEZ J, DURÁN PLÁ E, PASTOR GRACÍA MA, RODRÍGUEZ ROMERO E. Aproximación a la Situación de las Enfermedades Raras en Andalucía. Consejería de Salud y REpIER. 2004.
 26. RAMALLE GÓMARA E, GONZÁLEZ MARTÍNEZ MA, PERUCHA GONZÁLEZ M en el nombre del Grupo de Estudios de las Enfermedades Raras de la Rioja (REpIER). *Enfermedades Raras en La Rioja en el periodo 1999-2002: Análisis a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos*. Consejería de Salud. 2004.
 27. RAMOS ACEITERO JM, SÁNCHEZ CANCHO JF, ÁLVAREZ DÍAZ MM, GARCÍA BAZAGA MA, GARCÍA RAMOS P, ZAMBRANO CASIMIRO M. et al *Enfermedades raras en Extremadura*. Ed: Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Consumo Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria. Mérida, 2005.
 28. ARIZO, V, BOTELLO P, ABELLA C, MARTÍNEZ MA, GARCÍA MJ, AMADOR A et al. Ed: REpIER, y Generalitat Valenciana. 2005. *Aproximación a las Enfermedades Raras en la Comunidad de Valencia en el periodo 1999-2003*.

- Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Área de Epidemiología. Dirección General de salud Pública. Valencia, 2004.
29. Consejería de Sanidad y Consumo. Orden de creación de Sistema de Información de las Enfermedades Raras. DOE 2004 (25 mayo): 59: 6566-6567.
 30. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden Ministerial SCO/3158/2003, de 7 de noviembre por la que se crea el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras. BOE 2003 (14 diciembre de 2003); 273: 40101-40103.
 31. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products:
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/es/oj/2000/L_018/L_01820000122es00010005.pdf
 32. European Medicines Agency (EMA). Points to consider on the calculations and reporting of prevalence of a condition for orphan designation. London. 26.Mar.2002 COMP/ 436/01.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/043601.pdf>
 33. Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document on the experience acquired as a result of the application of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products and account of the public health benefits obtained Document on the basis of Article 10 of Regulation (EC). Brusells 20 Jun 2006
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/orphanmp/doc/orphan_en_06-2006.pdf
 34. European Commission. Enterprise and Industry. Register of designated Orphan Medicinal Products
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/orphreg.htm>
 35. EURORDIS: European Organisation for Rare Diseases: <http://www.eurordis.org/>
 36. European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). EURORDIS surveys of orphan drugs: Availability and prices in EU Member States. October 2002-January 2003.
http://www.eurordis.org/IMG/pdf/omp_availability_europe02-03_20report.pdf
 37. PANDOR A, EASTHAM J, BEVERLEY C, CHILCOTT J, PAISLEY S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review.
<http://www.ncchta.org/execsumm/summ812.htm>
 38. Rare Diseases Task Force. Centres of Reference for rare diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force.
http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/contribution_policy.pdf
 39. Ministerio de la Salud y de la Protección Social. Plan Nacional Francés para las Enfermedades Raras 2005-2008. Asegurar la equidad para el acceso al diagnóstico, a los tratamientos y a la atención.
http://www.eurordis.org/IMG/pdf/SN_plan_nacional_frances_enfermedades_raras.pdf
 40. Pathologies couvertes par les centres de référence pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares labellisés en 2004, 2005 et 2006.
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/maladies_rares/maladies_0.htm
 41. DG Sanidad y Protección de los Consumidores. Comisión Europea Proyectos de la Unión Europea para crear redes de actuación en el ámbito de las enfermedades poco comunes.
http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_4_es.htm
 42. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. BOE, 11-nov 2006; 270: 39503-39505.
 43. DG Health and Consumer Protection Programme of Community action in the field of public health (2003-2008)
http://ec.europa.eu/health/ph_programme/programme_en.htm
 44. DG Sanidad y Protección de los Consumidores. Comisión Europea. The Health Programme 2008-2013.
http://ec.europa.eu/health/ph_programme/pgm2008_2013_en.htm
 45. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).
<http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm>