

MALALTIES RARES, INFORMACIÓ FREQUENT ■ ANOMALÍAS CONGÉNITAS, CONOCER PARA AVANZAR ■ EL PAPEL DE LOS MÉDICOS DE FAMILIA EN EL ABORDAJE DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS. LAS CEBRAS NO SON TAN RARAS ■ ATENCIÓN ESPECIALIZADA DE LAS ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE ■ MEDICAMENTOS HUÉRFANOS ■ EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS ENFERMEDADES RARAS ■ NO ES RARO TENER UNA ENFERMEDAD POCO FRECUENTE

vivre en **SALUT** **97** juliol 2013



**Malalties rares,
informació freqüent**

viure en **SALUT**

EDITA
Direcció General de Salut Pública.
Conselleria de Sanitat. Generalitat

COORDINADORS
Valentín Esteban Buedo i
Joan Quiles i Izquierdo

EDITOR TÈCNIC
Javier Parra Gasent

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC
Servei de Gestió Administrativa
Secretaria General Administrativa. Subsecretaria
Conselleria de Sanitat

COORDINADOR CIENTÍFIC DEL MONOGRÀFIC
Óscar Zurriaga Llorens

COL·LABORADORS DEL MONOGRÀFIC
Almudena Amaya Rubio, Clara Cavero
Carbonell, María Dolores Edo Solsona, Miguel
García-Ribes, Silvia Gimeno Martos, Rosario
Guaita Calatrava, Zaira Martín-Villalba,
Carmen Martos Jiménez, José M. Millán
Salvador, Lucía Páramo Rodríguez, Manuel
Posada de la Paz, José Luis Poveda Andrés,
Rosario Sánchez Martínez, José Vicente Sorlí
Guerola i Óscar Zurriaga Llorens.

IMPRESSIÓ I FOTOCOMPOSICIÓ
Grafo Impresores SL

DISTRIBUCIÓ
Meydis

DIPÒSIT LEGAL
V-1063-1988

ISSN 1888-6833

**Inclusa en el directori de
publicacions seriadades LATINDEX**

VIURE EN SALUT s'envia gratuïtament a tots els col·legis, ajuntaments i centres sanitaris de la Comunitat Valenciana. També es trameta a les associacions, entitats o persones que ens ho sol·liciten.

Agrairíem que se'ns comunicara qualsevol anomalia observada en la recepció, per tal de corregir-la, i també els canvis de domicili.

La Conselleria de Sanitat, entitat editora de VIURE EN SALUT, no s'identifica necessàriament amb les opinions expressades pels redactors i col·laboradors de la publicació.

VIURE EN SALUT autoritza la reproducció dels seus textos, sempre que se'n cite la procedència. Alhora, demanem que ens feu arribar dos exemplars de la publicació on s'inclouen els seus continguts.

Us convidem a fer una revista cada vegada més vostra. No dubteu a donar-nos la vostra opinió sobre la revista, expressar el vostre acord o desacord amb els articles d'opinió que hi apareixen, aportar suggeriments, plantejar dubtes o peticions, etcètera. Esperem les vostres aportacions.

Adreceu-vos a:

Direcció General de Salut Pública
Servei de Plans, Programes i Estratègies de Salut
Avinguda de Catalunya, 21
46020 València
961 92 57 92
viure_salut@gva.es



VS 96
Educació per a la salut 2.0



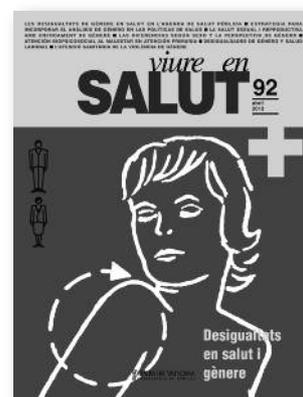
VS 95
Trastorns musculoesquelètics



VS 94
Salut laboral



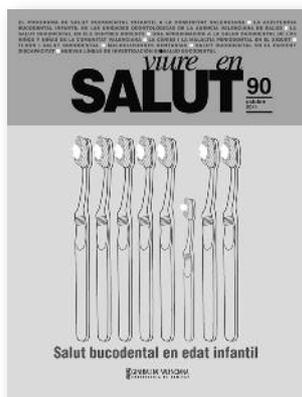
VS 93
Infeccions de transmissió sexual



VS 92
Desigualtats en salut i gènere



VS 91
Dades de la nutrició a la Comunitat Valenciana



VS 90
Salut bucodental en edat infantil



VS 89
Seguretat alimentària



VS 88
Resistències a antimicrobians

SUBSCRIPCIÓ GRATUÏTA

Per a subscriure's a VIURE EN SALUT cal comunicar les dades demanades, per a la qual cosa es pot utilitzar qualsevol d'estos mitjans: correu postal, correu electrònic o telèfon. També es pot fer una subscripció en línia en la web de la Direcció General de Salut Pública: www.sp.san.gva.es

- | | | | |
|---|-------------------|--------------------------|---|
| 1 | Nom i cognoms | Adreça postal | Direcció General de Salut Pública
Servei de Plans, Programes i Estratègies de Salut
Avinguda de Catalunya, 21
46020 València |
| 2 | Domicili | | |
| 3 | Localitat | | |
| 4 | Província | | |
| 5 | Codi postal | | |
| 6 | Telèfon | Correu electrònic | viure_salut@gva.es |
| 7 | Correu electrònic | | |
| 8 | Data de naixement | Telèfon | 961 92 57 92 |
| 9 | Professió | | |



Sumari VS 97

últimes pàgines

2.....Últims números publicats

editorial

3.....

informe

4.....**Malalties rares, informació freqüent**
ÓSCAR ZURRIAGA LLORENS I MANUEL POSADA DE LA PAZ

6.....**Anomalías congénitas, conocer para avanzar**
CARMEN MARTOS JIMÉNEZ, CLARA CAVERO CARBONELL,
SILVIA GIMENO MARTOS, ROSARIO GUAITA CALATRAVA Y
LUCÍA PÁRAMO RODRÍGUEZ

8.....**El papel de los médicos de familia en el abordaje de los pacientes con enfermedades raras. Las cebras no son tan raras**
JOSÉ VICENTE SORLI GUEROLA Y
MIGUEL GARCÍA-RIBES

10.....**Atención especializada de las enfermedades de baja prevalencia. Experiencia de la Unidad de Enfermedades de Baja Prevalencia del Hospital General Universitario de Alicante**
ROSARIO SÁNCHEZ MARTÍNEZ

12.....**Medicamentos huérfanos**
MARÍA DOLORES EDO SOLSONA Y
JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

15.....**El diagnóstico genético de las enfermedades raras**
JOSÉ M. MILLÁN SALVADOR

17.....**No es raro tener una enfermedad poco frecuente**
ALMUDENA AMAYA RUBIO Y
ZAIRA MARTÍN-VILLALBA

recursos

19.....**Materials temàtics**

Que una cosa siga rara no vol dir que siga estranya: simplement que és poc freqüent. Això és el que passa amb les malalties rares. Estan definides per la escassa freqüència que tenen i això el que significa principalment és que requereixen una atenció especial que fins fa poc no es prestava.

Des del punt de vista de la salut pública són diversos els aspectes que poden abordar-se per a millorar la situació dels afectats per les malalties rares, i millorar la informació sobre estes és un aspecte crucial i fonamental. Una major i més exacta informació en permet superar la invisibilitat i millorar la prevenció, l'atenció sanitària i la investigació. Per això, s'ha volgut utilitzar el títol d'este número per a ressaltar que encara que les malalties siguen rares la informació ha de ser freqüent.

I en eixe sentit, s'aborden aspectes diferents que permeten incrementar la informació. Començant per quins són els problemes i quina és la situació dels registres de malalties rares i de la investigació hui en dia en diferents àmbits, Europa, Espanya i la Comunitat Valenciana, i tenint clar des del primer moment que quan la freqüència és baixa és necessària la unió, en tots els camps, des de la investigació a l'associacionisme.

Es dedica també tot un capítol a les anomalies congènites que, encara que no totes són malalties rares, sí que ocupen un espai dins d'estes malalties i on tan necessaris són els esforços per a conèixer-les millor per a poder actuar en la seua prevenció.

Atés que la majoria de les malalties rares són d'origen genètic, s'ha considerat important incloure un article sobre el diagnòstic genètic, en el qual s'expliquen els tipus de diagnòstic que hi ha, les seues dificultats, el marc legal i les recomanacions.

Des del punt de vista assistencial s'inclouen dos visions que no són antagòniques sinó complementàries i necessàries ambdós: la de l'atenció primària i la de l'assistència especialitzada. Es mostren els esforços que la Societat Espanyola de Medicina Familiar i Comunitària, i també la Valenciana, fan en este camp. I també els que des d'un hospital, com el General d'Alacant, s'han fet en l'atenció especialitzada. I es ressalta que, en ambdós casos, els aspectes més importants són l'actitud i la coordinació d'esforços.

En l'àmbit terapèutic s'ha considerat igualment necessari considerar el paper dels medicaments òrfens, en els quals es basen moltes esperances i també moltes frustracions. Per això és important tindre informació sobre ells: conèixer què són, quins són i quan s'utilitzen.

Per a guanyar en dimensió, quan la freqüència és escassa, és la unió la que fa la força i, per això, la tasca de les associacions de pacients és imprescindible: permeten als pacients, familiars i propparents superar la sensació de soledat, contribuïxen al suport i ajuda mútua, amplifiquen la seua veu, canalitzen les seues reivindicacions i els fan més visibles. Les associacions, i la seua federació, contribuïxen també a la millora de la informació.

L'objectiu d'este número de VIURE EN SALUT és aportar un altre granet d'arena a eixa atenció especial que es reclama com a necessària i que s'estructura des de l'Estratègia Nacional de Malalties Rares i les successives actuacions que es realitzen a les comunitats autònomes, màximament enguany 2013 que s'ha declarat com a l'Any Espanyol de les Malalties Rares. Que esta declaració servisca per a donar impuls a totes les activitats que poden millorar la situació dels afectats per estes malalties. Malalties rares. Informació freqüent.

Malalties rares, informació freqüent

ÓSCAR ZURRIAGA I MANUEL POSADA

Un millor coneixement de les malalties rares, de la seua història natural, del nombre de malalts existents i de quines són les seues característiques clíniques i socials, és necessari per a avançar en la investigació d'estes. Al mateix temps, la informació en este camp es convertix en un factor que redunda en benefici dels malalts i dels seus familiars.

La unió fa la força. Habitualment es mesura la importància d'un problema de salut pel nombre de persones a les quals afecta, de manera que si n'hi ha pocs casos no es considera un problema prioritari. Això és el que succeïa amb malalties que afecten un nombre xicotet de persones, malalties amb noms difícils de recordar, sovint amb noms propis, però no amb noms comuns. Malalties que es tornen invisibles perquè els que les patixen moltes vegades ni tan sols ho saben, perquè els que poden atendre-les i tractar-les tampoc les coneixen en profunditat moltes vegades, perquè els seus familiars no saben ni a qui acudir, perquè els diagnòstics no arriben i perquè els tractaments no existixen o no són rendibles.

Davant d'esta situació, la necessitat de l'agrupació emergix com un aspecte fonamental per a tots: per als que les patixen, per als que les poden diagnosticar, per als que les tracten, per als que investiguen, per als que han de desenrotllar els tractaments i per als que conviuen amb els malalts.

Per això, la definició de "grup de malalties" en compte de "malaltia" ha contribuït perquè en lloc de parlar de malalties concretes ara parlem del grup de les malalties rares i que, a Europa, les considerem com les malalties que tenen una pre-

valença inferior al 5 per 10.000 habitants. Açò ha permès superar, en part, el problema dels nombres xicotets. Amb esta consideració, els afectats ja no són tan invisibles.

I si comencem pel concepte de grup, en lloc de per l'individual, el normal és que l'agrupació continue sent fonamental. I, així, els afectats (malalts, familiars i propparents) troben que l'associacionisme els ajuda i afavorix, i les associacions d'afectats s'agrupen i es fonen en federacions d'associacions. I els professionals i investigadors també necessiten agrupar-se per a aconseguir ser més efectius en el seu treball.

D'esta manera van nàixer i créixer les grans xarxes d'associacions que hui en dia estan presents a Europa, com ara EURORDIS, o també a Espanya, com ara FEDER (Federació d'Associacions de Malalties Rares). I les xarxes d'investigació, com va ser en el seu moment REPIER (Xarxa Epidemiològica d'Investigació en Malalties Rares), o el CIBERER (Consorci d'Investigació Biomèdica en Xarxa sobre Malalties Rares). I els grans consorcis d'investigació supranacionals, com és hui en dia IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium).

De manera que cada vegada es concep menys l'esforç aïllat. I és que en este àmbit, com en altres, es demostra que la unió fa la força.

La informació com a aspecte essencial

Si la definició segons la qual una malaltia rara està basada en la prevalença, és absolutament fonamental saber quantes persones patixen una malaltia per a poder caracteritzar-la com a tal.

Per exemple, a la Comunitat Valenciana (5.129.266 d'habitants en 2012), si apliquem la definició de la Unió Europea, qualsevol malaltia que, en un moment determinat, patixen 2.565 persones seria considerada una malaltia rara. I quantes malalties complixen esta condició?

Açò, que podria paréixer una qüestió fàcil de respondre, no ho és tant. Encara que s'ha avançat molt en els últims anys, probablement no es disposa encara de la suficient informació sobre la distribució de les malalties rares a Espanya, i tampoc a escala europea, i per això és necessari ampliar els esforços per a disposar de ferramentes millors que permeten ampliar el coneixement.

En este sentit, els registres de malalties rares i de pacients constituïxen un instrument clau per al desenrotllament i la millora de l'atenció clínica, la investigació i les actuacions sanitàries.

Disposar d'informació sobre aspectes bàsics d'una malaltia rara és una ferramenta fonamental per a millorar l'abordatge d'esta i permet ofe-

rir una oportunitat als que la patixen, des dels punts de vista preventiu, diagnòstic, terapèutic i sociosanitari.

En epidemiologia es definix vigilància, d'una manera abreviada, com "disposar d'informació per a possibilitar l'acció sanitària": informació per a l'acció. Eixe és l'objectiu.

Els problemes de la informació en les malalties rares

En l'àmbit de les malalties rares són diverses, i variades, les dificultats que és necessari superar perquè existisca eixa informació que pot ser tan útil. Entre altres tenim:

- El concepte de malaltia rara (la definició): allò que és un avantatge per a superar el problema dels nombres xicotets es pot tornar un inconvenient. La definició de malaltia rara, basada exclusivament en el criteri de la mesura epidemiològica de la prevalença, comporta incloure dins del mateix grup malalties amb causes molt diverses (encara que les genètiques en són una part important), amb possibilitats de tractament molt diferents, amb expectatives de curació variades i amb possibilitats d'actuació que, de vegades, poc tenen a veure entre si. Això dificulta a vegades el treball, tant a escala assistencial clínica com des del punt de vista de salut pública, perquè de vegades són considerades com si foren una única entitat malalties que no s'assemblen gens entre si, que no tenen un mateix curs clínic, amb teràpies molt diverses, i que des del punt de vista de la informació compartixen poques característiques en comú.
- La diversitat de les fonts de dades: la varietat de malalties fa que en l'abordatge d'estes intervinguen des del nivell més especialitzat possible fins al més generalista, incloent-hi a més el sociosanitari. Per això, la informació s'ha d'obindre de múltiples fonts que han de confluïr per a poder tindre una visió completa. Esta multiplicitat de fonts complica el treball a desenrotllar perquè cada una d'estes pot tindre una dependència i una estructura diferent, i és necessari poder fer-les convergir. I, ací, el concepte d'interoperabilitat (la capacitat de dos o més sistemes o components d'intercanviar informació i d'utilitzar la informació que s'ha intercanviat) emergix com a absolutament necessari.
- La importància de la codificació: hi ha diferents formes d'entendre què és una malaltia, i es poden considerar com a tal una entitat clínica, o un fenotip evolutiu, o el mateix fenotip però amb distinta etiologia, o una àmplia varietat més de criteris. Per tant, és necessari primer tindre clar que una entitat nosològica (entitat clinicosemiològica, independent i identificable segons criteris idonis) és diferent d'altres i es caracteritza d'una determinada

manera. Després, des del punt de vista de la informació, és necessari poder assignar-li un codi específic, que és el que possibilitarà que siga reconeguda en els sistemes d'informació com una entitat diferent d'altres i el que, en definitiva, la farà visible. Doncs bé, en el camp de les malalties rares açò és una complicació important. Hi ha diferents sistemes de classificació i codificació i la majoria d'estos tenen molt poca especificitat pel que fa a les malalties rares, la qual cosa vol dir que no hi ha codis específics per a la majoria d'estes (en la Classificació Internacional de Malalties, CIE, en la desena revisió, només 300 malalties rares poden ser identificades amb un codi únic). Sense codi específic en una classificació, una entitat nosològica no té reconeixement "oficial" i, per tant, és més difícil conèixer la prevalença, realitzar l'estudi epidemiològic i la vigilància. I tot això contribueix perquè eixa entitat o malaltia siga "invisible".

d) L'efecte dels nombres xicotets: per definició, com ja hem comentat, són pocs els casos que es produïxen de cada una de les malalties considerades rares. L'aplicació de qualsevol mesura epidemiològica es veu afectada per esta circumstància, ja que disminuïx la precisió d'esta en incrementar-se la seua variabilitat. Això comporta que siga més difícil distingir variacions aleatòries de canvis veritables, per la qual cosa les comparacions en el temps i en l'espai poden portar a conclusions errònies o falses, sobre diferències en el risc.

Què s'està fent

1. A Europa

L'informe d'Orphanet¹ publicat al gener de 2013 i titulat "Disease Registries in Europe" identifica 588 registres relacionats amb les malalties rares a Europa. Un nombre que pareix molt elevat, màximament quan es referix que 423 d'estos són de nivell nacional. Tal vegada la pregunta que cal fer-se és com és possible que amb un nombre de registres tan alt de nivell nacional no existisca prou informació sobre un ampli grup de malalties?

El Consorci Internacional d'Investigació de Malalties Rares² (IRDiRC), en el qual participa Espanya i col·laboren agències de finançament d'uns quants països i també la Unió Europea a través de la Direcció General d'Investigació, tracta de donar precisament resposta a esta pregunta i a iniciativa seua s'estan finançant diverses actuacions que permetran disposar de més informació i millor sobre malalties rares a escala nacional i internacional. El consorci IRDiRC té com a objectius aconseguir que l'any 2020 existisquen 200 noves teràpies en el mercat per a les malalties rares i que totes estes (més de 6.000) disposen d'un biomarcador diagnòstic. En este context, IRDiRC està organitzat per comitès científics i penjant d'un d'estos, el Comitè Interdisciplinari, es desenrotllen grups de treball relacionats amb registres i biobancs.

2. A Espanya

La Xarxa Espanyola de Registres de Malalties Rares per a Investigació³ (SpainRDR) és un projecte finançat per l'Institut de Salut Carles III (ISCIII) en l'àmbit del consorci IRDiRC subscrit per este institut. El projecte llançat per l'ISCIII i denominat SpainRDR és un dels projectes

immersos en este gran consorci i té com a objectiu construir el Registre Nacional de Malalties Rares a Espanya a partir de la unificació de dos estratègies metodològiques diferents: registres de pacients, enfocats a la investigació de resultats, i registres de base poblacional dirigits a la investigació epidemiològica, socio sanitària i a la planificació en salut. El projecte té una duració inicial prevista fins a desembre de 2014 i té el finançament per a poder desenrotllar este treball de forma adequada, almenys en els primers passos.

SpainRDR s'ha organitzat com altres projectes europeus utilitzant àrees de treball que comprenen des de la metodologia (estandardització de dades, fonts d'informació, llistes de malalties, normatives, aspectes ètics, etc.) fins a la posada en marxa de mecanismes d'intercanvi de fitxers de dades, criteris d'accessibilitat, qualitat i anàlisi i presentació de resultats. La docència també està present a través de mitjans telemàtics i la seua relació i cooperació internacional amb altres projectes IRDiRC, com ara RD-CONNECT⁴, EPIRARE⁵ o el desenrotllat als Estats Units, GRDR⁶, està garantida.

En l'actualitat, SpainRDR està tancant l'etapa d'harmonització de dades i procediments i intercanviant els primers fitxers de dades, així com establint el marc normatiu actual dels registres de malalties rares a Espanya.

3. A la Comunitat Valenciana

Les actuacions en l'àmbit de la informació sobre malalties rares a la Comunitat Valenciana tenen una fita important amb la constitució en 2003 de RepiER, en la qual el node de la Comunitat Valenciana va participar amb interès i esforç, i fruit d'això va ser la publicació de l'informe de salut núm. 91 titulat "Aproximació a les malalties rares a la Comunitat Valenciana. Període 1999-2003" (disponible en la Biblioteca Virtual de la Direcció General de Salut Pública). També va ser destacat el paper del node valencià de REpiER en l'elaboració de l'Atlas Nacional Provincial de Malalties Rares 1999-2003⁷, publicació que per primera vegada aportava xifres de malalties rares en l'àmbit de tot el país amb desagregació provincial.

La creació i posada en marxa en 2009 de l'Àrea d'Investigació sobre Malalties Rares en el Centre Superior d'Investigació en Salut Pública (CSISP-FISABIO) també va significar un important avanç, perquè el treball conjunt amb la Direcció General de Salut Pública va possibilitar el desenrotllament del Registre d'Anomalies Congènites de la Comunitat Valenciana, que va seguir des del seu començament les directrius establides per EUROCAT⁸ (la Xarxa Europea de Vigilància d'Anomalies Congènites), s'ha establert com a membre de ple dret en esta xarxa i és un dels registres europeus amb més cobertura i un dels pocs que operen a Espanya.

L'última fita, fins a l'actualitat, és la publicació en 2012 en el Diari Oficial de la Comunitat Valenciana de l'orde de la Conselleria de Sanitat per la qual es crea el Sistema d'Informació sobre Malalties Rares de la Comunitat Valenciana (SIER-CV). Esta normativa dona carta de naturalesa a totes les activitats que, en matèria d'informació sobre este grup de malalties, es realitzaven i possibilita a més incrementar el ventall d'activitats a realitzar i, a més, permet donar cobertura normativa a totes estes. El SIER-CV integra en les seues activi-

tats tots els centres sanitaris ubicats a la Comunitat Valenciana i permet una integració, amb totes les garanties legals, en l'àmbit nacional i internacional de la informació sobre malalties rares.

Per això, la Comunitat Valenciana, des de la Direcció General de Salut Pública i de l'Àrea de Malalties Rares del CSISP-FISABIO, està integrada en les actuacions del projecte SpainRDR, lidera, a més, un dels paquets de treball d'este projecte i contribueix, per tant, a la constitució del registre nacional espanyol.

Informació freqüent

Encara que, com ja s'ha mencionat, hi ha problemes importants i encara que en l'actualitat quede molt de tram del camí per recórrer, s'estan assentant les bases perquè, tant a la Comunitat Valenciana com a Espanya, existisca informació sobre malalties rares suficient i de qualitat que permeta que en un futur, ja no tan llunyà, s'incrementen les oportunitats d'atenció, diagnòstiques, terapèutiques i preventives per als afectats i els seus acostats.

Un millor coneixement de les malalties rares, de la seua història natural, de les seues característiques, possibilitarà un millor diagnòstic i més precoç. I també permetrà valorar, d'una millor manera, l'eficàcia de les terapèutiques (fàrmacs i procediments).

Saber quants malalts hi ha, quants en cada malaltia, quines són les seues característiques, clíniques i socials, també permetrà millorar l'atenció socio sanitària, i adaptar-la al que és necessari i facilitar-ne la provisió.

I la investigació sobre malalties rares també pot aprofitar-se d'una millora en la informació, i incrementar les seues capacitats i àmbits d'actuació.

La informació actual (i futura) ha de redundar en benefici dels malalts i les seues famílies. Açò no pot oblidar-se. I és una tasca a la qual estan cridats a exercir la seua responsabilitat les administracions sanitàries, les associacions de malalts, els clínics especialitzats, els professionals d'atenció primària, els epidemiòlegs, els salubristes i els investigadors interessats en les malalties rares.

Cal compensar la raresa. Encara que les malalties siguen rares, la informació no hauria de ser-ho i hauria d'estar disponible i actualitzada com a única via de promoció de la investigació i de la millora de la planificació socio sanitària per a estes malalties.

.....

Óscar Zurriaga Llorens

Direcció General de Salut Pública.

Conselleria de Sanitat. Comunitat Valenciana.

Manuel Posada de la Paz

Institut d'Investigació de Malalties Rares (IIER).

Institut de Salut Carles III. Madrid.

¹<http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>

²<http://www.irdirc.org>

³<https://spainrdr.isciii.es>

⁴<http://www-rd-connect.eu>

⁵<http://www.epirare.eu>

⁶<http://www.grdr.info>

⁷http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/Atlas_Nacional_Provincial_ER_LD2_prot.pdf

⁸<http://www.eurocat.org>

Anomalías congénitas, conocer para avanzar

CARMEN MARTOS, CLARA CAVERO, SILVIA GIMENO,
ROSANA GUAITA Y LUCÍA PÁRAMO

Las anomalías congénitas forman un grupo heterogéneo de patologías de origen prenatal, siendo la mayoría de ellas de baja frecuencia, y, por tanto, consideradas como enfermedades raras. A pesar de que en la mayoría de las veces no se conocen las causas de estas anomalías, hay unas medidas de prevención a diferentes niveles que pueden contribuir a evitar la enfermedad, a controlarla y a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

Las anomalías congénitas (AC) representan un importante problema de salud pública ya que tienen un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Pueden dar lugar a abortos espontáneos y son una de las principales causas de mortalidad infantil. Además, con frecuencia producen graves discapacidades físicas y/o mentales, que en la mayoría de los casos afectan al paciente de por vida con importantes implicaciones personales, familiares, sociales, sanitarias, educacionales y económicas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las AC son responsables cada año de 272.940 muertes durante los primeros 28 días de vida en todo el mundo y de 275 en España. En la Comunitat Valenciana se registraron en 2011 un total de 65 fallecimientos debidos a AC en menores de 28 días de vida, lo que representó el 27% del total de defunciones en estos niños/as.

Las AC forman un grupo heterogéneo de patologías de origen prenatal, siendo la mayoría de ellas de baja frecuencia, y por tanto consideradas como enfermedades raras. La OMS define las AC como toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacimiento (aunque pueden manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. La etiología de la mayoría de las AC es desconocida, sospechándose una interacción de múltiples factores ambientales y genéticos.

Cuando a una familia se le informa de que su hijo/a tiene una AC, a veces asociadas a otras AC o síndromes poco frecuentes, se va a producir un choque emocional en los padres. El nacimiento pasa de ser un motivo de satisfacción a ser un momento doloroso, dando lugar a una situación de aflicción o duelo, que puede conllevar a una

desorganización emocional en la pareja al enfrentarse a una condición letal o incapacitante que les roba las expectativas que habían depositado en ese hijo/a.

Aunque las AC estructurales externas suelen diagnosticarse en el momento del nacimiento, otras AC pueden diagnosticarse en edades más avanzadas con el consiguiente desasosiego de los padres que no tienen respuesta al problema que padece su hijo/a y con la incertidumbre de si el problema se va a repetir en otros descendientes.

Conscientes de la necesidad de disponer de un sistema de información sobre AC en la Comunitat Valenciana para la vigilancia de estas patologías y la base para la investigación clínica y epidemiológica y así avanzar hacia la prevención y control de estas enfermedades, la Dirección General de Salud Pública junto con CSISP-FISABIO están trabajando en el desarrollo del Registro Poblacional de las Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana (RPAC-CV). Este registro forma parte de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia de las Anomalías Congénitas, siguiendo la metodología consensuada con el resto de registros europeos, lo que favorece la comparación de los datos.

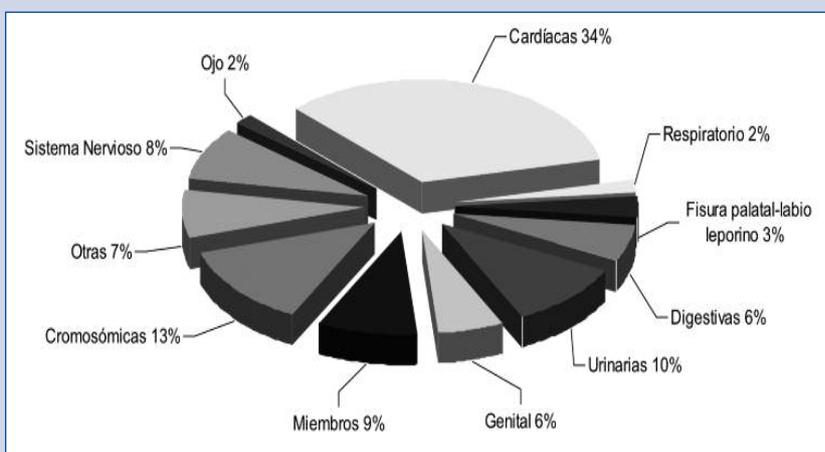
El RPAC-CV recoge desde el 2007 todos los casos de anomalías congénitas mayores (ACM) diagnosticadas en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana. Las ACM son aquellas que ponen en riesgo grave la salud o la calidad de vida del recién nacido, generalmente tienen graves consecuencias estéticas o funcionales y requiere atención médica especializada, a menudo quirúrgica.

Durante el periodo 2007-2010 se han registrado un total de 5.048 ACM lo que representa una prevalencia de 232 menores de un año con al menos una ACM por 10.000 nacimientos. Las anomalías congénitas cardíacas son el grupo más frecuente, representando el 34% del total. Le sigue en frecuencia las AC cromosómicas, que constituyen el 13% del total, siendo el síndrome de Down el más frecuente en este grupo. En la figura 1 se presenta la distribución porcentual de las AC en la Comunitat Valenciana en el periodo 2007-2010.

De las 5.048 AC registradas, el 80,6% (4.068 casos) correspondieron a nacidos vivos, el 18,5% (936 casos) a interrupciones voluntarias del embarazo y el 0,9% (44 casos) fallecieron antes del nacimiento.

La prevalencia obtenida en la Comunitat Valenciana es superior a la media estimada en el conjunto de los registros europeos (EURO-

1 Distribución porcentual de las anomalías congénitas mayores en menores de 1 año, Comunitat Valenciana 2007-2010



CAT), 232 en Comunitat Valenciana y 209 en EUROCAT, principalmente debido al grupo de las anomalías congénitas cardíacas. En la figura 2 se presenta la prevalencia (número de casos por 10.000 nacimientos) de los diferentes grupos de ACM en la Comunitat Valenciana y en EUROCAT.

Aunque la prevalencia de las anomalías congénitas cardíacas son superiores en la Comunitat Valenciana, el grupo más grave de estas patologías es ligeramente inferior en la Comunitat Valenciana, con una prevalencia de 16,6 por 10.000 nacimientos y 17,4 en EUROCAT.

¿Se pueden prevenir las AC?

A pesar de que no se conocen la mayoría de las veces las causas de las AC, hay unas medidas de prevención a diferentes niveles —como para otras enfermedades— que pueden contribuir a evitar la enfermedad, a controlarla y a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

En el primer nivel está la prevención primaria, y se trataría de impedir que la AC se produzca.

Existen medidas generales que contribuyen al desarrollo adecuado del feto, como hábitos de vida saludables de la mujer antes y durante el embarazo, con dieta equilibrada y realización moderada de ejercicio físico, no consumo de alcohol y otras drogas, no fumar y evitar la exposición al humo del tabaco.

El uso racional del medicamento, tanto en mujeres en edad fértil como durante el embarazo, contribuye a la prevención de las AC, debiendo ser prescrita la medicación necesaria por el médico y no automedicarse.

La suplementación de ácido fólico, bajo la supervisión del personal sanitario, durante el periodo preconcepcional y durante los primeros meses del embarazo se ha asociado a una disminución no sólo de anomalías congénitas del tubo neural, sino también a otras anomalías congénitas como las cardíacas.

Una deficiencia de yodo durante el embarazo y primera infancia puede producir una hipotiroxemia que afecte negativamente al cerebro en desarrollo. Se sugiere la recomendación de suplementos en aquellas mujeres embarazadas, que no

alcanzan las cantidades recomendadas de yodo con su dieta.

La exposición a radiaciones ionizantes durante el embarazo puede suponer un riesgo para el feto, este riesgo depende de la dosis y del momento de la gestación en que se produzca la exposición. Por tanto, deben evitarse, al igual que la exposición a sustancias químicas tóxicas, extremando el cumplimiento de las normas de prevención laboral.

Las mujeres en edad avanzada (35-40 años) tienen mayor riesgo de anomalías cromosómicas, por tanto una planificación del embarazo en edades más tempranas, contribuye a la prevención de estas anomalías.

En mujeres con alguna enfermedad crónica y con deseo de gestación, también se debe planificar el embarazo en fase de compensación de la enfermedad.

La visita preconcepcional en el centro de atención primaria permite, además de valorar el estado de salud de la mujer, comprobar su estado inmunitario para las enfermedades de alto riesgo de causar AC, como la toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus. Además, es necesario también comprobar el estado de la mujer y su pareja respecto a enfermedades infecciosas con riesgo de transmisión, tanto sexual como vertical materno-infantil (hepatitis C, sida...).

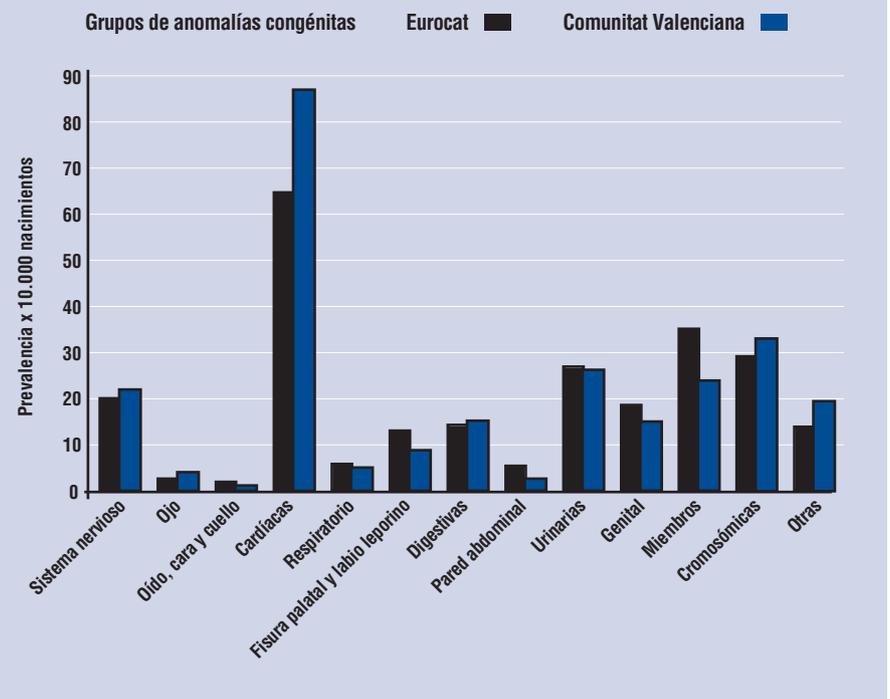
Por último, es deseable el asesoramiento genético a parejas con antecedentes de anomalías congénitas, consanguinidad...

El segundo nivel de prevención (prevención secundaria) se aplica cuando la AC ya se ha producido. Se basa en el diagnóstico precoz correcto de la enfermedad y la aplicación inmediata del tratamiento adecuado y de medidas correctoras o paliativas.

El seguimiento adecuado del embarazo permite el diagnóstico precoz de algunas de estas patologías y, por tanto, también el tratamiento precoz.

Para aquellas AC que no es posible el diagnóstico prenatal, el seguimiento adecuado del recién nacido contribuye al diagnóstico precoz de estas patologías y la instauración del tratamiento integral, tanto del paciente como de la familia.

2 Prevalencia de las anomalías congénitas mayores en menores de 1 año, en la Comunitat Valenciana y EUROCAT



Cuando han fracasado los dos niveles de prevención anteriormente citados, es necesario instaurar el tercer nivel de prevención (prevención terciaria). Esta prevención se centra en medidas socio-sanitarias que mejoren la autonomía y la calidad de vida del paciente y permitan la integración social y laboral de los pacientes.

Existe un cuarto nivel de prevención, especialmente importante en el ámbito de las AC menos frecuentes y asociadas a síndromes raros, que consiste en evitar toda sobreactuación médica, en la que se someta al paciente a pruebas y tratamientos innecesarios que no solo no le ayudan sino que, además, pueden producirle efectos negativos, tanto físicos como psicológicos.

En resumen, las AC son un problema de salud pública con repercusión sanitaria, social y económica, que con la aplicación de medidas de prevención primaria, secundaria, terciaria y de cuarto nivel pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Esto es un trabajo conjunto individual y del sistema sociosanitario, que comienza con la planificación del embarazo responsable y un seguimiento materno-infantil adecuado, proporcionando a los pacientes los recursos sanitarios y sociales necesarios para prevenir las AC y mejorar la calidad de vida de estos pacientes y sus familias.

Carmen Martos Jiménez
Clara Caveró Carbonell
Silvia Gimeno Martos
Rosana Guaita Calatrava
Lucía Páramo Rodríguez

Unidad de Enfermedades Raras. Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP-FISABIO).

Bibliografía

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria. Semergen. 2011; 37 (8): 412-41.

El papel de los médicos de familia en el abordaje de los pacientes con enfermedades raras

Las cebras no son tan raras

JOSÉ VICENTE SORLÍ Y MIGUEL GARCÍA-RIBES

Antes del diagnóstico de una enfermedad rara, tanto los médicos de familia como los pediatras en Atención Primaria deberían ser capaces de detectar signos precoces de alarma en los pacientes que sugieran este tipo de patología, así como de intentar acelerar las interconsultas con los especialistas pertinentes para llegar lo antes posible al diagnóstico. Tras el diagnóstico, tendrán que desarrollar una labor de acompañamiento del paciente y su familia, atentos a sus necesidades y problemas asociados.



Conocen los médicos de familia que son las enfermedades raras?

Si bien la relación entre los médicos de familia (MF) y las enfermedades raras (ER) ha sido hasta la fecha muy puntual, gran parte del problema reside en que la mayor parte de ellos desconocen realmente qué se entiende cuando hablamos de una ER. En general, los MF las consideran enfermedades excepcionalmente infrecuentes, de las que nunca tendrían que abordar en la consulta diaria, y mucho menos diagnosticar, ya que “para eso están los especialistas”, con alguna característica extravagante, peculiar, pintoresca: “el hombre de goma, el ojo seco, los huesos de cristal...”, y que en los últimos meses, aparecen de forma más insistente en los medios de comunicación. Si supieran que en nuestro país afectan a tres millones de individuos y que patologías como la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple o la acondroplasia se consideran ER, probablemente se darían cuenta de que no son tan raras como parecen y están representadas en la consulta casi diariamente.

¿Por qué parece tan difícil abordar el diagnóstico de las ER desde la consulta del MF?

Como es bien conocido, la Atención Primaria (AP) es, en nuestro país, la puerta de entrada al Sistema Nacional de Salud. En las consultas de los centros de salud, los MF ven una media de 40-50 pacientes diarios repartidos en consultas de 5-10 minutos, con un alto contenido burocrático. Del total de pacientes que acuden por un problema de tipo clínico, más de la mitad presentan signos y síntomas mal definidos, lo que hace que el diagnóstico a menudo sea complejo. Normalmente, el MF dispone de protocolos diagnósticos y guías de actuación para las enfermedades más prevalentes, pero en el caso de las ER esto no es así. En ocasiones, por la complejidad de la sintomatología, otras veces por su infrecuencia y desconocimiento, junto a la falta de tiempo, suelen inducir a la derivación de estos pacientes de especialista en especialista durante meses o años hasta que una idea feliz o una afortunada coincidencia propician el diagnóstico de la enfermedad.

¿Significa esto que el médico de cabecera quede relegado a segundo plano en la atención a estos pacientes?

De ninguna manera. Antes del diagnóstico de la

ER, tanto los MF como los pediatras en AP deberían ser capaces de detectar signos precoces de alarma en los pacientes que sugieran este tipo de patología, así como de intentar acelerar las interconsultas con los especialistas pertinentes para llegar lo antes posible al diagnóstico. A este respecto, no hay que olvidar que, aunque más del 80 % son de origen genético, las dos terceras partes de las ER se diagnostican por la clínica.

Tras el diagnóstico, tendrá que desarrollar una labor de acompañamiento del paciente y su familia, atento a sus necesidades y problemas asociados, lo que incluye el asesoramiento genético preconcepcional adecuado, y en conjunto una mejora de la calidad asistencial.

¿No son demasiadas ER para un MF?

Evidentemente, es imposible que el MF conozca todas las ER, el último listado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) abarca más de 9.000 enfermedades distintas, de las cuales unas 1.000 tienen casos diagnosticados en nuestro país. No obstante, una vez se ha diagnosticado la enfermedad en un paciente del cupo de un MF, es obligación del profesional conocerla a fondo, desde su transmisión hereditaria a sus complicaciones, necesidades o tratamientos, si los tuviese.

¿Esto no sobrecargará demasiado la consulta diaria?

En un cupo estándar de un MF (1.500-2.000 individuos) tendríamos unos 15-20 casos de ER. Cuando comparamos este número con el resto de pacientes crónicos (una tercera parte del cupo), las diferencias saltan a la vista: ¿cuántas veces tomamos al año la tensión arterial a los hipertensos? ¿cuántas veces pesamos a los obesos? ¿cuántos diabéticos tienen los dedos amoratados de tanto comprobar su glucemia capilar? Por lo tanto, el tiempo necesario para dedicar a los pacientes con ER apenas supone un esfuerzo en comparación con el dado al resto de enfermedades crónicas.

¿Qué aporta la AP en la atención de las ER? ¿Acaso los pacientes con ER no son enfermos crónicos también?

Y aún diríamos más, son “pacientes crónicos con necesidades especiales”. Además de una

mala calidad de vida, los pacientes que las padecen presentan numerosas necesidades de distinta índole (sanitarias, sociales, psicológicas, económicas, educativas...), muchas de las cuales no están cubiertas por nuestro Sistema Nacional de Salud. No obstante, la mayoría de los estudios españoles e internacionales sobre las necesidades que los pacientes con ER demandan a los profesionales sanitarios coinciden en la solicitud de dos cosas muy sencillas: la coordinación entre los niveles asistenciales y el “acompañamiento” o “escucha activa”. Se da la circunstancia de que el MF es el profesional más capacitado para realizar ambas. En el primer caso por su puesto privilegiado como coordinador o “director de orquesta” de la salud del paciente y, en el segundo caso, porque somos especialistas en “comunicación” aplicando el enfoque “biopsicosocial” a pacientes y familiares.

Entonces, ¿es el paciente con ER el paradigma del paciente crónico?

Lo es, y no solo por las características específicas de su enfermedad, que los hacen mucho más conscientes de su condición de enfermos. En estos tiempos en los que el paciente crónico está en boca de todos, ya que suponen el 80 % de las consultas en AP, damos una gran importancia al modelo de atención a enfermos crónicos, basado en el apoyo del profesional, en la detección temprana de la cronicidad, en la prevención y en la correcta gestión de la enfermedad.

Los pacientes con ER y sus familiares se enfrentan a unos problemas de salud con unas características propias y a la vez poco frecuentes de la consulta del MF, llevándoles a consultar fuentes de información de diferente procedencia que pueden sorprender al MF con datos acerca de nuevas pruebas genéticas de cribado, estudios de investigación sobre su enfermedad, nuevos tratamientos curativos o paliativos, etc. En la actualidad, el asociacionismo y las nuevas tecnologías suponen una herramienta de gran potencia que hace que asociaciones de pacientes y especialistas de todo el mundo establezcan redes de conocimiento que escapan a la actividad diaria del médico de cabecera. Ante estas demandas, que en ocasiones pueden crear situaciones de conflicto, la obligación del MF siempre es investigarlas aprovechando estos recursos, intentar ser lo más objetivo posible, exponiendo la realidad con todas las alternativas disponibles, poniéndose en contacto con las asociaciones de pacientes o profesionales sanitarios de referencia y animando al paciente a que siempre que encuentre informaciones de estas características acuda a la consulta para ponerlas en común.

Todo esto está muy bien, pero ¿acaso no hablamos de equipos de Primaria? ¿Cuál debería ser su implicación?

Obviamente, el MF o el pediatra no es el único implicado en la atención de los pacientes con ER en los centros de salud. Los equipos de AP tienen que estar especialmente coordinados para tratar a estos pacientes y sus familiares, siendo deseable la realización de reuniones periódicas en las que se realice el seguimiento de estos enfermos a nivel multidisciplinar.

Enfermería de AP es el enlace idóneo para abordar la esfera biopsicosocial de estos pacientes y

detectar si aparecen signos de alarma a todos los niveles. Su accesibilidad para el paciente y el habitual conocimiento de su entorno hacen de la enfermería la avanzadilla perfecta para detectar problemas ocultos. Además, en pacientes de larga y mala evolución será la encargada de organizar un programa de atención domiciliaria, reforzando, aún más si cabe, esta función de centinela.

Otros de los profesionales vinculados a muchos de estos pacientes una vez diagnosticados son el fisioterapeuta, con quien conviene que tengan una relación lo más precoz posible, y el asistente social, al que habrá que derivar para prevenir posibles problemas de la esfera social del paciente.

¿Hay alguna forma de ayudar a los MF en el abordaje de estos pacientes?

Por numerosas razones ya expuestas, el abordaje de los pacientes con ER resulta complejo, ya desde su diagnóstico, a menudo lento y complicado, hasta su seguimiento y control, que ha de ser una tarea compartida por el equipo de Atención Primaria y la Atención Especializada. Su gran heterogeneidad y desconocimiento hace muy difícil diseñar herramientas que permitan de forma estandarizada ayudar a los profesionales a abordar las necesidades de estos pacientes. El protocolo DICE-APER, desarrollado por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) sobre genética clínica y ER en colaboración con el Instituto de Investigación de ER (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) es, hasta la fecha, el único protocolo conocido al respecto. Se trata de una plataforma *online* de acceso libre y gratuito en la dirección <http://dice-aper.semfyc.es/web/index.php>, cuyos objetivos corresponden con el acrónimo del nombre del protocolo (DICE), junto a la suma de las iniciales de Atención Primaria y enfermedades raras (APER):

1. Diagnóstico: Identificar a las personas que tienen un diagnóstico correspondiente a alguna de las ER descritas, o bien están en estudio bajo sospecha de poder tenerla. Esta identificación conlleva de forma inmediata la salvaguarda de esa información en el propio sistema de la consulta del médico (papel o aplicación informática de AP).
2. Información: Proporcionar una información básica y de soporte al paciente y al profesional, partiendo de los recursos existentes en organizaciones de pacientes y de la Administración.
3. Coordinación: Contribuir a la coordinación asistencial que cada paciente necesite, estableciendo los lazos oportunos con el servicio médico especialista de esa enfermedad.
4. Epidemiología: Proporcionar información al sistema sanitario sobre las dimensiones del problema, facilitando que el paciente pueda inscribirse en el registro de personas con enfermedades raras del ISCIII, y en el futuro, en el correspondiente registro autonómico de pacientes con enfermedades raras, y pudiendo contribuir a la investigación mediante la donación voluntaria de una muestra de sangre para el biobanco del ISCIII.

Estos objetivos se deben desarrollar mediante unas actividades sencillas que lleven el mínimo tiempo al médico, pero que a su vez le permitan ser flexible, de manera que el propio clínico

asuma la gestión de las visitas y de los tiempos y decida qué hacer en cada momento. Obviamente, el primer punto se considera clave y, por lo tanto, debe ser el primero y el eje de todo el resto de las actuaciones. Para alcanzar estos objetivos, la plataforma contiene las siguientes herramientas:

1. Un completo buscador de ER, con acceso a resúmenes actualizados de cada una de las patologías, la mayoría en castellano.
2. Una herramienta de diagnóstico diferencial introduciendo síntomas y signos del paciente.
3. Un sistema de consulta *online* con los profesionales del IIER para orientar el diagnóstico sobre un posible caso de ER.
4. Un listado de recursos de utilidad para profesionales y pacientes relacionados con las ER, incluyendo un listado actualizado de los centros de referencia nacionales a donde derivarlos en caso de sospecha diagnóstica.
5. Un acceso directo al Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Raras, a través del cuál se puede registrar a los pacientes.
6. Un enlace al Biobanco Nacional de Muestras de Pacientes con Enfermedades Raras, desde el que se informa del procedimiento a seguir en caso de que el paciente estuviera interesado en colaborar donando una muestra de sangre.
7. Una herramienta para coordinar la atención a los pacientes con el resto de médicos especialistas que se encargan de su caso.

¿Y después? ¿Qué iniciativas existen en la actualidad para mejorar la atención de pacientes con ER en el entorno de la AP?

La labor de las asociaciones de pacientes ha comenzado a dar frutos, entre los más destacados está la visualización de las principales necesidades de este colectivo, ha puesto a los MF en primera línea en lo que a la atención a este colectivo se refiere. Por otra parte, la Red Española de Registros de ER (SPAIN-RDR), un proyecto europeo liderado a nivel nacional por el IIER y en el que participan todas las comunidades autónomas junto a numerosas asociaciones de pacientes y sociedades científicas, tiene entre sus objetivos la creación de un registro de pacientes en cada comunidad autónoma, de forma que desde Atención Primaria, los MF registren los casos de ER, como si de enfermedades de declaración obligatoria se tratasen, aprovechando los programas de gestión de la historia informatizada que manejan en sus consultas. El potencial de los MF es importante, y prueba de ello es que, desde la creación de la especialidad, han estado a la cabeza de las principales reformas para mejorar la atención de los pacientes. El caso de las ER no será una excepción.

.....
José Vicente Sorlí Guerola

Grupo de trabajo SEMFYC “Genética Clínica y Enfermedades Raras”.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de València.

Centro de Salud Integrado de Xirivella (Valencia).

Miguel García-Ribes

Grupo de trabajo SEMFYC “Genética Clínica y Enfermedades Raras”.

Centro de Salud Cotoño II, Castro Urdiales (Cantabria).

Atención especializada de las enfermedades de baja prevalencia

Experiencia de la Unidad de Enfermedades de Baja Prevalencia del Hospital General Universitario de Alicante

ROSARIO SÁNCHEZ

La Unidad de Enfermedades de Baja Prevalencia del Hospital General Universitario de Alicante nace con la misión de facilitar la accesibilidad y gestionar la asistencia sanitaria integral requerida por las personas afectadas por enfermedades de baja prevalencia. En sus cuatro años de vida se ha desarrollado, fundamentalmente, la red de contactos con otros hospitales con unidades de referencia de determinadas patologías, así como la colaboración con proyectos multicéntricos de investigación en enfermedades raras y el desarrollo del consejo genético.

Se define enfermedad rara (baja prevalencia, poco frecuente o huérfana) como aquella cuya prevalencia en la población general es inferior a 5/10.000 personas. Existen más de 6.000 enfermedades raras catalogadas, sujetas a variabilidad geográfica, social y temporal. Son, en su mayoría, graves, crónicas y/o progresivas, y

solo unas 200 tienen tratamiento. No existen registros lo suficientemente amplios y serios que recopilen todas y cada una de ellas a nivel nacional o internacional, aunque si existen registros para alguna de ellas.

Con respecto a la prevalencia de estas enfermedades, una cincuentena afectan a algunos millares de personas en España, unas 500 no afectan a más de unos centenares y miles solo afectan a unas decenas de personas, de ahí la dificultad de la atención general a estas enfermedades que además son muy diferentes entre sí.

Las enfermedades raras partiendo desde una existencia silenciosa y casi invisible, pasaron a ser una prioridad del Programa de Salud Pública 2003-2008 de la Unión Europea, desde la consideración de un enfoque conjunto, dado que no era posible establecer una política de salud pública específica para cada una de ellas.

El informe de la ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con estas enfermedades, en el Senado, en febrero de 2007, estipuló la puesta en marcha de un plan de acción para ellas, en el que interactuaban los Ministerios de Sanidad y Consumo, de Trabajo y Asuntos Sociales y de Educación y Ciencia, en coordinación con las comunidades autónomas y las sociedades científicas, contando con la participación de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER); y todo ello, con la intención de abordar la problemática que plantean dichas patologías.

Bajo este concepto, el 23 de enero de 2008, el Ministerio de Sanidad anunció la puesta en marcha de la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras, con la que se pretendía establecer una serie de acciones específicas en el tratamiento de estas patologías.

Estas son las premisas de las que partíamos en el 2008, antes de la creación de la Unidad de Enfermedades de Baja Prevalencia del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), siendo en ese momento una de las pocas que existían en España. Al igual que en las políticas sanitarias que se desarrollaron para el abordaje de las enfermedades minoritarias, tampoco existía un modelo claro establecido para la asistencia de estas enfermedades.

Antecedentes previos a la creación de la Unidad

No es posible desarrollar una política sanitaria

específica para cada enfermedad, es una de las conclusiones a la que se llegó antes de la puesta en marcha de este plan estratégico nacional, del mismo modo en ese mes de noviembre de 2008, nosotros nos preguntamos, ¿cómo podríamos plantearnos la asistencia de estas enfermedades únicas y diferentes entre sí?, ¿a qué enfermos y de que manera podríamos, sin aumentar su carga emocional, ayudarles desde el punto de vista sanitario y asistencial?, ¿cómo podríamos aportar algo al conjunto, partiendo de la base del desconocimiento del que se parte de algunas de estas patologías? En cualquier caso, y a pesar de que teníamos de forma inicial más preguntas que evidencias, al no existir referencia alguna que consultar, continuamos con el desarrollo del proyecto.

Lo siguiente que tuvimos en cuenta fue preguntar a pacientes que las padecían, qué era para ellos vivir con una enfermedad rara, ya que al ser poco frecuentes existe en general un mayor grado de incertidumbre y/o desinformación tanto para el paciente como para los profesionales sanitarios. Todo ello produce dificultades operativas para elaborar un diagnóstico certero, así como para ofrecer un tratamiento adecuado, prevenir eficazmente la aparición de complicaciones o nuevos casos y complicaciones para desarrollar proyectos de investigación. En general, existe una falta de experiencia en el manejo por parte de los profesionales de la salud. Los pacientes se encontraban perdidos en la organización asistencial, pero unidos por las mismas preocupaciones, y muchos de ellos colaborando con su asistencia de forma activa, buscando profesionales sanitarios que tuvieran experiencia en su enfermedad, que les atendieran si sus médicos habituales o el sistema sanitario al que pertenecían desconocían ese dato y, muchos familiares, formando parte de asociaciones de enfermos con esas patologías para luchar de forma conjunta y en la misma dirección.

Apertura de la Unidad

Con todos estos antecedentes, el 7 de noviembre de 2008, en el seno del IV Encuentro de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana, contando como asistentes con el secretario autonómico de la Agencia Valenciana de Salud, representantes de FEDER, pacientes, familiares, profesionales y medios de comunicación, se inauguró, dependiente del Servicio de Medicina Interna, la Unidad Multidisciplinaria de Enfermedades de Baja Prevalencia del

Hospital General Universitario de Alicante, siendo hasta el momento la única en la Comunitat Valenciana y de las pocas que existen en España con estas características de asistencia general.

Hasta entonces existía un *pool* de enfermos con enfermedades raras, fundamentalmente con afectación de un órgano, con un seguimiento adecuado por cada una de las especialidades médicas de la que dependían de forma fundamental, pero existía otro *pool* de enfermos con diagnóstico ya establecido y con enfermedades con afectación multiorgánica sin predominancia sintomática, de algún sistema concreto. Este grupo de pacientes fue de forma inicial el que empezamos a seguir en la Unidad para ofrecerles seguimiento clínico, información médica pertinente, programación de exploraciones complementarias, implicación multidisciplinar según lo requiriera la patología y derivación a centro de referencia o consulta de especialista adecuado si no se encontraba en nuestra área, ya que la Unidad tenía características de atención especializada general.

Uno de los trabajos iniciales era el de contactar con unidades específicas en España que atenderían algunas de estas patologías, por ejemplo la Unidad de Porfirias del Hospital Doce de Octubre en Madrid o la Unidad de Rendu-Osler de Sierrallana/Torrelavega (Cantabria) que es unidad de referencia de Rendu-Osler a nivel nacional.

Desarrollo del proyecto

La Unidad, dependiente del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, consta de una consulta y de un técnico para gestión de los aspectos no asistenciales y de citación, además de la colaboración del jefe del Servicio y del resto del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Alicante, así como de los otros servicios intrahospitalarios, en especial del Servicio de Laboratorio para la gestión y análisis de los estudios genéticos, sin los cuales el trabajo en la Unidad sería más difícil. Y, finalmente, cuenta con la colaboración de otros servicios de la Comunitat Valenciana, como la Unidad de Genética del Hospital La FE y de la Unidad de Malformaciones Congénitas del Hospital La FE. Las funciones asistenciales y no asistenciales en la Unidad llevadas a cabo a través de la consulta de enfermedades raras se detallan en la tabla 1.

La Unidad nace con la misión de facilitar la accesibilidad y gestionar la asistencia sanitaria integral requerida por las personas afectadas por enfermedades de baja prevalencia en colaboración con FEDER-Comunitat Valenciana y con la visión de llegar a ser una unidad eficiente y resolutive capaz de prestar servicios sanitarios de calidad asistencial y evolucionar hacia un modelo de organización y atención integral que responda rápidamente a necesidades concretas, basada en valores de cooperación, coordinación, adaptabilidad, eficiencia y trabajo en equipo entre FEDER-CV y el HGUA.

El objetivo principal con el que nació era la atención sanitaria integral ambulatoria a pacientes del Departamento 19 con diagnóstico ya establecido y sin seguimiento adecuado por especialista determinado.

Durante estos cuatro años, fundamentalmente, hemos desarrollado la red de contactos con otros hospitales con unidades de referencia de determinadas patologías, así como la colaboración con proyectos de investigación en enfermedades raras

1 Funciones de la Unidad

Asistenciales

- ▶ Recopilación de casos urgentes con diagnóstico ya establecido, que precisen evaluación multidisciplinaria
- ▶ Creación de base de datos con historia clínica completa y recopilación de historia antigua de cada paciente
- ▶ Protocolo de seguimiento individualizado
- ▶ Consejo de tratamiento y evaluación por especialistas pertinentes de forma coordinada

No asistenciales (gestiones administrativas y organizativas)

- ▶ Gestión de citas: recogida sistemática de información, cumplimentación de documentación clínica, petición de citas...
- ▶ Coordinación de la visita en el hospital: recogida en el *hall* principal y acompañamiento a la consulta
- ▶ Comunicación con los servicios sanitarios: coordinar profesionales, petición de necesidades, obtención de resultados, coordinación y gestión de recursos...
- ▶ Satisfacción del paciente: reuniones periódicas, atención telefónica, análisis de satisfacción...

Funciones complementarias

- ▶ Medición y evaluación de resultados: identificación de indicadores de actividad y de resultado; elaboración y mantenimiento de documentación
- ▶ Gestión de calidad: mejora continua de los procesos; identificación de oportunidades de mejora

Profesionales implicadas

- ▶ Doctora Rosario Sánchez, coordinadora médica de la Unidad y responsable Consulta ER. Servicio de Medicina Interna
- ▶ Cecilia Soriano, coordinadora de aspectos no asistenciales

multicéntricos y el desarrollo del consejo genético en colaboración con la Unidad de Genética de Hospital La Fe y la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital La Fe, en los pacientes que lo han precisado. De la misma manera, se ha minimizado la burocracia entre servicios y se ha intentado tener en cada uno de los servicios implicados un profesional de referencia.

Experiencia desde la apertura de la Unidad

Desde noviembre de 2008, se han realizado 929 visitas a consultas externas, con 185 primeras visitas y 731 consecutivas en la consulta de enfermedades minoritarias. Hasta mayo de 2012, han sido evaluados 165 nuevos pacientes, 69 eran varones (41,8%) y 96 mujeres (58,2%) con una media de edad de 45,3 años.

Los pacientes fueron referidos en un 25% desde el Servicio de Medicina Interna, en un 9,7% desde FEDER, 6,1% desde Atención Primaria y el resto desde otras especialidades médicas o través del Servicio de Atención e Información al Paciente cuando los pacientes eran enviados desde otra área de salud. Aunque inicialmente se atendían solo pacientes de nuestra área de salud, en la actualidad se atienden pacientes de toda la Comunitat Valenciana y de otras comunidades autónomas.

Se han atendido 81 patologías diferentes, entre ellas la más frecuente es el despistaje de enfermedades del colágeno hereditarias, sobre todo por hábito marfanoide, seguido de síndrome de Marfan (11,5%), síndrome de Ehler-Danlos (5,5%), neurofibromatosis tipo I (4,2%), Rendu Osler y porfiria aguda intermitente (3,6%).

El 48,5% de las patologías atendidas son hereditarias. Se han realizado estudios genéticos a 91 pacientes sobre todo del gen FBN1, TGFBR I y II para estudio de enfermedad de Marfan, de Rendu Osler, de porfiria aguda intermitente, síndrome de Noonan, fibrosis quística, neurofibromatosis tipo 1 y COL3A (pacientes con sospecha de Ehler Danlos tipo IV, siendo seguidos en la Unidad tres pacientes con esta patología). Las consultas que con más frecuencia se han realizado de estos pacientes, dado el perfil del paciente atendido, fue a oftalmología (16,7%), cardiología (16,25%), digestivo 10,83%, neurología 8,8% y reumatología.

Desde el inicio, muchas son las herramientas que nos han facilitado el trabajo asistencial en pacientes con enfermedades minoritarias. Por una parte, la aparición de nuevas unidades tanto monográficas de determinadas patologías minoritarias, como genéricas, para aumentar el grado de conocimiento sobre estas patologías, así como los especialistas interesados en su atención y con experiencia en el manejo de algunas de ellas. Una herramienta fundamental que ha agilizado el trabajo en la asistencia a estas enfermedades, incluye recursos informáticos de documentación, como puede ser la página de Orphanet (www.orpha.net) con varias sedes internacionales y con sede española en Valencia, que ofrece información general sobre enfermedades minoritarias, en forma de resumen, últimas revisiones y protocolos de actuación, así como un listado de los centros y profesionales encargados tanto en la asistencia como en la investigación de cada una de ellas.

Para facilitar el intercambio de información entre los profesionales que atendemos estas patologías, así como para la realización de registros y estudios de investigación coordinados se han formado varios grupos de trabajo, tanto en el seno de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria como en la Sociedad Española de Medicina Interna, en nuestro caso.

También se han desarrollado nuevos fármacos huérfanos. Los gobiernos y organizaciones de pacientes de enfermedades raras como EURORDIS abogan por incentivos económicos para animar a las compañías farmacéuticas a desarrollar y comercializar medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras. Esto ha incrementado el número de medicamentos huérfanos aceptados para el tratamiento de enfermedades raras, en torno a 400 en 2008 y más de 800 designaciones huérfanas en el 2010.

Todas estas iniciativas han hecho que la asistencia de las enfermedades minoritarias se desarrolle de forma exponencial y aumenten las expectativas de su evolución en el futuro, tanto en la asistencia como en el desarrollo de proyectos de investigación y desarrollo de fármacos huérfanos y, lo que es más importante, en las vías de información tanto para los profesionales que las atienden como para los pacientes que las padecen.

.....
Rosario Sánchez Martínez

Coordinadora médica de la Unidad de Enfermedades de Baja Prevalencia. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante.

Medicamentos huérfanos

MARÍA DOLORES EDO Y JOSÉ LUIS POVEDA

El número limitado de pacientes a tratar ha hecho que la industria farmacéutica no considerara viables los planes de desarrollo e investigación de fármacos en las condiciones habituales, aludiendo la falta de rendimiento económico en relación con la inversión realizada. Obviamente, recuperar esta inversión inicial en el caso de los medicamentos huérfanos es complicado. Por este motivo, las diferentes agencias reguladoras del medicamento decidieron estimular el desarrollo de nuevas moléculas por medio de la creación de una legislación específica y la incentivación económica para los medicamentos huérfanos.

Los medicamentos huérfanos son aquellos destinados a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o al tratamiento de una enfermedad grave o incapacitante, cuando sea improbable que sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria. En el ámbito de la Unión Europea (UE) se definen las enfermedades raras como aquellas patologías que representan un riesgo para la vida o conllevan una incapacidad grave y crónica sin que afecten a más de 5 personas cada 10.000 habitantes. Estas patologías poco frecuentes afectan a un gran número de personas, ya que según la Organización Mundial de la Salud, existen cerca de 7.000 enfermedades raras que afectan al 7 % de la población mundial. En total, se estima que en España existen más de tres millones de personas con enfermedades poco frecuentes¹.

Pese a que en su conjunto afectan a un gran número de personas, esta baja prevalencia descrita ha sido durante años la principal barrera en el desarrollo de tratamientos farmacológicos para los pacientes afectados. El número limitado de pacientes a tratar ha hecho que la industria farmacéutica no considerara viables los planes de desarrollo e investigación de fármacos en las condiciones habituales por la falta de rendimiento económico en relación con la inversión realizada. Se estima que el coste de desarrollo de un medicamento se sitúa entre 250 y 500 millones de dólares, y que el período medio de desarrollo de un medicamento es de entre 10 y 14 años. Obviamente, recuperar esta inversión inicial en el caso de medicamentos huérfanos es complicado. Por este motivo, las diferentes agencias reguladoras del medicamento decidieron estimular el desarrollo de estas nuevas moléculas por medio de la creación de legislación específica e incentivación económica para los medicamentos huérfanos. En este sentido, con la aprobación de la Orphan Drug Act, en 1983, los Estados Unidos fueron los pioneros de la investigación en medicamentos huérfanos con la creación de un marco legislativo e impositivo favorable impulsando en gran medida el desarrollo de la legislación en el resto del mundo.

Política sanitaria europea de medicamentos huérfanos

La legislación que regula los medicamentos huérfanos en la UE se encuentra recogida en el Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos, y en el Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la

definición de los conceptos de *medicamento similar* y *superioridad clínica*.

Los pasos que siguen estos fármacos hasta conseguir la comercialización se enumeran a continuación.

Designación de medicamento como huérfano

En el año 2000, a raíz del Reglamento (CE) n° 141/2000, se creó el Comité de Medicamentos y Productos Huérfanos (COMP) en el seno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Este organismo es el responsable de revisar las solicitudes para la designación de medicamentos huérfanos. Normalmente es el laboratorio farmacéutico el que solicita la designación huérfana al COMP y si se le concede disfrutará de una serie de incentivos, entre los que destacan la exclusividad comercial durante 10 años, la asistencia en la elaboración de protocolos de acceso al procedimiento centralizado de la EMA para solicitar la comercialización, la exención de tasas y la investigación subvencionada por la UE. La designación huérfana es posible en cualquier fase del desarrollo de un medicamento, siempre que se demuestre la justificación científica de la verosimilitud del producto en la indicación solicitada.

En la evaluación que realizó la EMA diez años después de poner en marcha el COMP (03/05/2010), de las 1.113 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos, el 68 % recibieron una opinión favorable llegando a autorizarse oficialmente sólo 62 medicamentos huérfanos.

Y es que la designación de un medicamento como huérfano es sólo un paso preliminar y no garantiza su uso en la condición designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, y seguridad. Para la concesión de la autorización de comercialización deben realizarse los ensayos clínicos pertinentes, como en cualquier otro medicamento.

Realización de ensayos clínicos

La puesta en marcha de un ensayo clínico para la valoración de un fármaco huérfano presenta una complejidad añadida con respecto al resto de medicamentos. En primer lugar, el promotor debe hacer frente a los elevados costes de la investigación, puesta en marcha y obtención de autorizaciones para el desarrollo del estudio. Por otro lado, los estudios de enfermedades raras se diferencian sustancialmente del resto por el limitado número de pacientes al que van dirigidos; ello conlleva varias dificultades, como el reclutamiento de un número de individuos suficiente para realizar ensayos o la complicación para asegurar la protección de datos cuando se trata

de estudios con escasos pacientes, necesaria para todo estudio de investigación tal como se recoge en la ley. Este hecho diferenciador se ha recogido por la normativa de la UE y la española, aceptando la autorización de fármacos huérfanos con reservas, aún con ensayos en un número reducido de pacientes, y pudiéndose adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, régimen económico, fiscal, de distribución y dispensación.

Actualmente, de acuerdo con el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EudraPharm Portal), de los 14.369 ensayos en marcha registrados en Marzo de 2013, el 5 % se corresponde a ensayos en enfermedades raras para fármacos con designación huérfana en la indicación. Restringiendo la búsqueda a aquellos ensayos activos en los que participa España del total de 4.325, el 7 % se corresponde a fármacos con designación huérfana.

Autorización y comercialización

Una vez completados los ensayos clínicos correspondientes, los medicamentos huérfanos tienen que someterse obligatoriamente al procedimiento centralizado de autorización de comercialización establecido en el Reglamento (CE) nº 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de medicamentos de uso humano y veterinario.

No obstante, que un medicamento huérfano tenga la autorización comunitaria de comercialización no significa que esté ya a disposición de los pacientes. Después de este primer paso, el medicamento debe pasar por los organismos administrativos de cada Estado para gestionar su puesta en el mercado (condiciones de financiación y precio). Cada Estado negocia el precio por separado con las compañías farmacéuticas. Hay una tendencia por parte de las compañías a empezar a negociar con Estados miembros que les conceden el precio más alto, que después se utiliza como precio de referencia en las negociaciones con el resto de países. Esto supone una gran variabilidad intracomunitaria, ya que las condiciones de comercialización de un mismo medicamento pueden ser muy diferentes en función del país en que nos encontremos.

Acceso temprano a los medicamentos huérfanos

En algunos casos, el acceso temprano a un medicamento es posible antes de que se conceda su autorización de comercialización siempre que el fármaco esté ya en la tercera fase del ensayo clínico y el medicamento haya demostrado seguridad y eficacia. Dos procedimientos lo hacen posible¹:

1. Que exista una solicitud de aprobación para la comercialización que haya sido enviada por la compañía farmacéutica encargada de desarrollar el medicamento en el país pertinente. En este caso o bien la compañía pediría una aprobación temporal de la autoridad administrativa para un grupo de pacientes concretos (TUA) como ocurre en Francia o Italia, o bien se tramitaría el uso compasivo de medicamentos en el resto de países europeos. Esta autorización sólo tiene validez durante un periodo concreto.
2. Que el médico pida a las autoridades administrativas una aprobación reguladora temporal nominativa para pacientes concretos identifi-

1 Listado de 55 medicamentos huérfanos comercializados en España (abril 2013)

▶ Afinitor	▶ Peyona
▶ Aldurazyme	▶ Prialit
▶ Atriance	▶ Replagal
▶ Busilvex	▶ Revatio
▶ Carbaglu	▶ Revlimid
▶ Cayston	▶ Revolade
▶ Cystadane	▶ Savene
▶ Elaprase	▶ Siklos
▶ Evoltra	▶ Soliris
▶ Exjade	▶ Somavert
▶ Fabrazyme	▶ Sprycel
▶ Firazyr	▶ Sutent
▶ Gliolan	▶ Tassigna
▶ Glivec	▶ Tepadina
▶ Ilaris	▶ Tepadina
▶ Increlex	▶ Tobi podhaler
▶ Inovelon	▶ Torisel
▶ Kuvan	▶ Tracleer
▶ Litak	▶ Trisenox
▶ Lysodren	▶ Ventavis
▶ Mepact	▶ Vidaza
▶ Mozobil	▶ Volibris
▶ Myozyme	▶ Vprip
▶ Naglazyme	▶ Wilzin
▶ Nexavar	▶ Xagrid
▶ Nplate	▶ Xyrem
▶ Orfadin	▶ Yondelis
▶ Pedeia	▶ Zavesca

cados con su nombre y para un periodo determinado.

Disponibilidad de los medicamentos huérfanos en España

En el estudio ENSERio realizado por la Federación Española de Enfermedades Raras en 2009 se concluye que solo el 6 % de los pacientes con este tipo de enfermedades accede a medicamentos huérfanos, y de éstos, el 51 % tiene muchas dificultades para acceder a su tratamiento². Como dicen las cifras, el acceso a estos medicamentos es realmente complicado. En primer lugar, porque solo un reducido grupo de laboratorios enfocan su investigación y actividad hacia las enfermedades raras por su baja rentabilidad, pese a todos los incentivos de los que disfrutaban estos fármacos. Además, en el caso de medicamentos que finalmente son comercializados, su disponibilidad y financiación estará sujeta a la legislación sanitaria de cada país. Y en España a la de cada comunidad autónoma.

A fecha de Abril de 2013, en España, de los 76 medicamentos huérfanos designados y aproba-

dos en Europa³, 21 todavía no están comercializados en España (27,6 %). De éstos, 14 tienen la autorización de comercialización pero no están todavía en el mercado y de los otros 7 no consta autorizada su comercialización en la AEMPS⁴.

De los 55 medicamentos huérfanos comercializados en España, hay que destacar los antineoplásicos e inmunomoduladores (43,6 %) y los destinados a patologías de metabolismo (23,6 %). En este último apartado, destacan los tratamientos de las metabolopatías congénitas, que eran enfermedades raras sin tratamiento hasta la comercialización de este tipo de medicamentos, lo que supuso una innovación terapéutica de primer orden. Otras categorías en las que están autorizados estos medicamentos son: sistema nervioso (7,3 %), sistema cardiovascular (7,3 %), sangre y órganos formadores (5,5 %), antiinfecciosos (3,6 %), sistema hormonal (3,6 %), sistema genitourinario (1,8 %) y otros (3,6 %).

Impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos

Cuando se aprobó la legislación europea en el año 2000 el impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos era muy pequeño. En la actualidad esto ha cambiado sustancialmente. El informe del Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de Bélgica estima que los fármacos consumían el 5 % de todo el presupuesto hospitalario en 2008 y que esta cifra alcanzará el 10 % antes del 2020⁵.

En el Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia el consumo de medicamentos huérfanos en 2012 supuso 18.500.000 euros lo que se corresponde con el 17,8 % del gasto total de medicamentos, cifra que ha ido ascendiendo en los últimos años. Además, los 15 medicamentos huérfanos que presentan mayor coste oscilan entre los 3.500.000 y 300.000 euros anuales pudiendo llegar a superar los 300.000 euros/paciente/año si nos fijamos en las terapias de sustitución enzimática empleadas en el tratamiento de las lisosomopatías.

El elevado coste tanto por año de vida ganado, como por años de vida ajustados por calidad que presentan muchos de estos medicamentos, junto con la alta incertidumbre sobre su eficacia derivada del reducido número de pacientes en los ensayos clínicos, ha desatado controversia sobre la disponibilidad a pagar por estos medicamentos. Lo que adquiere más relevancia si cabe en el escenario económico en el que nos encontramos actualmente donde la financiación selectiva se abre paso en el ámbito español desde la aprobación del Real Decreto Ley 16/2012. En este sentido el Ministerio de Sanidad rechazó financiar el 30 % de los medicamentos que solicitaron ser financiados con fondos públicos durante 2012, haciendo hincapié en que sólo se financiará la innovación que tenga resultados adicionales probados.

Dadas las dimensiones de las cifras con las que nos encontramos y las características intrínsecas de este tipo de medicamentos (tecnologías de alto coste y pruebas científicas escasas de su eficacia, seguridad, efectividad o coste-efectividad) se han planteado diferentes estrategias

2 Medicamentos huérfanos comercializados en España (abril 2013)

Especialidad	Principio activo	Indicación
Afinitor	Everolimus	Linfoma de Hodgkin CD30+, linfoma anaplásico de células grandes
Aldurazyme	Laronidasa	Mucopolisacaridosis Tipo I
Atriance	Nelarabina	Leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma linfoblástico de células T
Busilvex	Busulfán	Acondicionamiento previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos
Carbaglu	Ácido carglámico	Hipermamonemia
Cayston	Aztreonam	Infecciones pulmonares por pseudomonas aeruginosa en pacientes con FQ
Cystadane	Betaina	Homocisteinuria
Elaprase	Idursulfasa	Síndrome de Hunter
Evoltra	Clofarabina	Leucemia linfoblástica aguda
Exjade	Deferasirox	Beta talasemia mayor, Sobrecarga férrica crónica
Fabrazyme	Agalsidasa beta	Enfermedad de Fabry
Firazyr	Icatibant	Angioedema hereditario
Gliolan	Ácido 5-aminolevulínico	Glioma maligno
Glivec	Imatinib	Leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, enfermedades mielodisplásicas, tumores del estroma gastrointestinal, dermatofibrosarcoma protuberans
Ilaris	Canakimumab	Síndromes periódicos asociados a criopirina
Increlex	Mecasermina	Déficit primario de IGF grave
Inovelon	Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut
Kuvan	Sapropterin	Fenilcetonuria, déficit de tetrahidrobiopterina (BH4)
Litak	Cladribina	Leucemia de células pilosas
Lysodren	Mitotane	Carcinoma adrenocortical avanzado
Mepact	Mifamurtida	Osteosarcoma
Mozobil	Plerixafor	Mobilización de células hematopoyéticas previo a trasplante autólogo
Myozyme	Alglucosidasa alfa	Enfermedad de Pompe
Naglazyme	Galsulfasa	Mucopolisacaridosis VI
Nexavar	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales
Nplate	Romiplostim	Purpura trombocitopénica inmune (idiopática)
Orfadin	Nitisinona	Tirosinemia hereditaria tipo I
Pedea	Ibuprofeno	Ductus arteriosus
Peyona	Cafeína citrato	Apnea primaria
Prialt	Ziconotida	Dolor crónico en pacientes con analgesia intratecal
Replagal	Agalsidasa alfa	Enfermedad de Fabry
Revatio	Sildenafil	Hipertensión pulmonar
Revlimid	Lenalidomida	Mieloma múltiple
Revolade	Eltrombopag	Púrpura trombocitopénica idiopática
Savene	Dexrazoxano	Extravasación por antraciclina
Siklos	Hidroxicarbamida	Anemia drepanocítica sintomática
Soliris	Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome urémico maligno
Somavert	Pegvisomant	Acromegalia
Sprycel	Dasatinib	Leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda Ph+
Sutent	Sunitinib	Tumores del estroma gastrointestinal, cáncer renal, tumores neuroendocrinos pancreáticos
Tasigna	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica Ph+
Tepadina	Tiotepa	Acondicionamiento previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos
Tobi podhaler	Tobramicina	Infecciones pulmonares por pseudomonas aeruginosa en pacientes con FQ
Torisel	Temsirolmus	Carcinoma de células renales, linfoma de células del manto
Tracleer	Bosentan	Hipertensión pulmonar, esclerosis sistémica
Trisenox	Trióxido arsénico	Leucemia promielocítica aguda
Ventavis	Iloprost	Hipertensión pulmonar primaria
Vidaza	Azacitidina	Síndrome mielodisplásico, leucemia mielocítica crónica, leucemia mieloide aguda
Volibris	Ambrisentan	Hipertensión pulmonar arterial
Vprip	Velaglucerasa alfa	Enfermedad de Gaucher
Wilzin	Zinc acetato	Enfermedad de Wilson
Xagrid	Anagrelida	Trombocitopenia esencial
Xyrem	Oxibato sódico	Narcolepsia con cataplexia
Yondelis	Trabectedina	Sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario
Zavesca	Miglustat	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick

Medicamentos con designación huérfana europea y comercializados en España a fecha de abril de 2013. Se incluyen los medicamentos que obtuvieron la designación huérfana y que en la actualidad no la conservan por petición del titular o por haber transcurrido los 10 años desde la designación. Se han eliminado todos los medicamentos retirados de la comercialización por alertas de seguridad.

para la gestión de estos medicamentos. En este sentido, en los últimos años han irrumpido con fuerza los contratos de riesgo compartido entre el financiador y la industria, estableciendo un sistema de pago en función de los resultados clínicos obtenidos en los pacientes. Esta estrategia contribuye a fijar precios razonables, ajustados a la efectividad clínica de estos medicamentos y a reducir la incertidumbre con el fin de mantener el acceso a la innovación y la sostenibilidad.

María Dolores Edo Solsona.

Farmacéutica especialista.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

José Luis Poveda Andrés.

Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Bibliografía

1. Medicamentos huérfanos. www.orpha.net
2. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio. FEDER. Edición Octubre 2009. Depósito legal: AV-126 2009. https://www.obrasocialcajamadrid.es/Ficheros/CMA/ficheros/OSSolidaridad_PuEnserio.PDF
3. List of medical products for rare diseases in Europe. April 2013. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_europe.pdf
4. Centro de Información on line de Medicamentos (CIMA). www.agemed.es
5. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Econ Health Policy*. 2013 Feb 11(1):1-3.

El diagnóstico genético de las enfermedades raras

JOSÉ M. MILLÁN

Aunque los avances en el descubrimiento de los genes responsables de enfermedades raras han sido extraordinarios en las últimas dos décadas, el conocimiento biomédico actual todavía no puede explicar la causa genética subyacente a la mayoría de estas enfermedades. El advenimiento de las nuevas técnicas genómicas y su introducción en el diagnóstico asistencial permitirá el abordaje de todas estas enfermedades, cuyo manejo es actualmente muy complicado.

Se estima que alrededor de un 80 % de las enfermedades raras (ER) son de origen genético. La mayoría de ellas siguen un patrón de herencia mendeliano, es decir, se ajustan a las leyes de herencia formuladas por Gregor Mendel, padre de la genética, en 1865. Estas enfermedades se conocen como monogénicas y en ellas la presencia de una mutación, o dos mutaciones en las formas autosómicas recesivas, confieren un riesgo muy elevado de padecer la enfermedad determinada (mutaciones de alta penetrancia).

Hay otras que presentan una forma de herencia multifactorial, debida a la presencia de mutaciones en varios genes cada una de ellas con un riesgo relativamente bajo de causar la enfermedad por sí sola (mutaciones de baja penetrancia), pero que en conjunto contribuyen a producir el trastorno. Ejemplos de ER con este tipo de herencia son la esclerodermia, el lupus eritemato-

so sistémico o la espondilitis anquilosante. En estos casos, el diagnóstico genético es complicado, poco predictivo, por lo que no suele incluirse en la cartera de servicios del sistema nacional de salud.

Respecto a las enfermedades raras mendelianas, se pueden distinguir dos tipos: las enfermedades monogénicas sencillas o simples y las enfermedades monogénicas genéticamente heterogéneas.

Las enfermedades monogénicas simples son aquellas que están causadas por mutaciones en un único gen. Ejemplos de éstas son la fibrosis quística, causada por mutaciones en el gen CFTR, la distrofia muscular de Duchenne, debida a mutaciones en el gen DMD, o la enfermedad de Huntington, cuyo gen responsable es IT-15.

Las enfermedades monogénicas heterogéneas están causadas por mutaciones en un solo gen, pero a diferencia de las anteriores hay un número variable de genes que pueden ser responsables de la misma. Ejemplos paradigmáticos de este tipo son la retinosis pigmentaria, en la que mutaciones en cualquiera de los más de 50 genes descritos puede causar la enfermedad, o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, con cerca de 40 genes identificados.

El diagnóstico genético de una ER determinada dependerá de la naturaleza de la ER, el tipo de defecto genético subyacente y el conocimiento biomédico disponible sobre la misma.

Diagnóstico genético

El diagnóstico genético debe realizarse en un contexto clínico y debe orientar siempre un diagnóstico clínico, bien sea porque el paciente presenta síntomas de una ER, bien porque tiene antecedentes familiares de la misma. Las pruebas genéticas constituyen la herramienta técnica de laboratorio que permite realizar este diagnóstico y son un elemento esencial para el mismo y para el asesoramiento genético.

La UNESCO define prueba genética como “un procedimiento para detectar la presencia o ausencia, o cambio en un gen particular o cromosoma, incluyendo una prueba indirecta para un producto génico u otros metabolitos específicos que sean primariamente indicativos de un cambio genético específico”.

Ambos procesos, diagnóstico y asesoramiento genético deben ir siempre de la mano.

El asesoramiento genético, mal llamado consejo genético, pues no es tarea del profesional que lo realiza aconsejar a los pacientes lo que deben hacer, sino ofrecerles toda la información disponible sobre su enfermedad, es el proceso por

el cual los enfermos o sus familiares con riesgo de padecer una enfermedad hereditaria son informados de la probabilidad de su aparición, la probabilidad de transmitirla a su descendencia, de las consecuencias de la misma y de los medios que permiten prevenir o tratar dicha enfermedad.

Se recomienda realizar un asesoramiento pretest, es decir, anterior a la realización de la prueba genética donde se explicarán los beneficios y limitaciones de la prueba, posibles riesgos y consecuencias previsibles de su realización, iniciándose el proceso de consentimiento informado. Una vez realizada la prueba, se realizará un asesoramiento postest en el que se explicarán los resultados y las posibilidades de manejo de la enfermedad derivadas de dichos resultados.

Existen varios tipos de diagnóstico genético basados en sus objetivos:

- **Diagnóstico de sospecha.** Tiene como propósito confirmar, matizar o descartar un diagnóstico clínico. Este es el diagnóstico más ampliamente solicitado.
- **Diagnóstico predictivo.** Consiste en estimar el riesgo de desarrollar un trastorno genético en el futuro para una persona asintomática. Hay dos tipos de diagnósticos predictivos:
 - **Diagnóstico presintomático.** Pretende buscar el defecto genético que causa la enfermedad en un individuo sano, de modo que cuando está presente se sabe con certeza que el individuo ahora sano padecerá el trastorno en el futuro. Es habitual la aplicación de este tipo de diagnósticos en enfermedades hereditarias cuyos síntomas aparecen a una edad adulta y existen antecedentes familiares de la enfermedad.
 - **Diagnóstico de predisposición.** Su fin es analizar si variaciones concretas en la secuencia de DNA pueden aumentar la susceptibilidad a padecer un trastorno. Es propio de enfermedades complejas y no se suele aplicar al diagnóstico genético de ER por el bajo valor predictivo de las mutaciones.
- **Diagnóstico de portadores.** En las enfermedades con una herencia autosómica recesiva o ligadas al cromosoma X el diagnóstico de portadores cobra especial relevancia, ya que estos son sanos. Este tipo de diagnóstico resulta sobre todo útil para la toma de decisiones sobre aspectos reproductivos.
- **Diagnóstico prenatal.** El objetivo es averiguar si el feto es portador de una mutación y, por tanto, susceptible de desarrollar la enfermedad en cuestión tras el nacimiento. Habitualmente, este tipo de diagnóstico suele realizarse cuando existen antecedentes en la familia de alguna enfermedad mendeliana.
- **Diagnóstico genético preimplantatorio (DGP).** Es un proceso diagnóstico que se practica en

embriones obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida en parejas con antecedentes de enfermedad monogénica en ellos mismos o en la familia. Se realiza sobre una o dos células del embrión en fase de blastocisto y se seleccionan para su implantación aquéllos que no son portadores de la mutación en cuestión.

Dificultades del diagnóstico genético

Se estima que existen 7.000-8.000 ER catalogadas como distintas entidades clínicas. Este conjunto de patologías es muy heterogéneo, tanto por el órgano u órganos que afectan como por su etiología, su expresión clínica, su gravedad o la edad de aparición de los síntomas. Todo esto hace que en muchas ocasiones no se pueda llegar a un diagnóstico clínico claro, ya que hay patologías con síntomas solapantes o, en el momento del diagnóstico de sospecha, el paciente todavía no ha desarrollado todos los síntomas de la enfermedad.

Entre las principales dificultades a las que se enfrentan los pacientes afectados de una ER es la falta de acceso al diagnóstico correcto. En un estudio realizado por Eurordis (European Organisation for Rare Diseases; www.eurordis.org) en 2004, centrado en ocho ER se revelaron problemas importantes, como el retraso en el diagnóstico, los diagnósticos incorrectos, la ausencia de asesoramiento o la no comunicación del carácter hereditario de la enfermedad. Otras características propias de las ER, como la dispersión geográfica y la baja prevalencia, magnifican los problemas de acceso al diagnóstico genético.

Las consecuencias del retraso diagnóstico son trágicas: otros niños nacidos con la misma enfermedad en el seno de la familia y el empeoramiento clínico de la salud de los pacientes en términos de condición intelectual, psicológica y física.

Aunque los avances en el descubrimiento de los genes responsables de ER han sido extraordinarios en las últimas dos décadas, el conocimiento biomédico actual todavía no puede explicar la causa genética subyacente a la mayoría de las ER. Según el IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) en la actualidad se estima que hay pruebas genéticas disponibles para cerca de 1.900 ER.

Aún más, para muchas ER para las que se conoce la causa genética y las pruebas son técnicamente factibles, el alto número y el tamaño de los genes responsables hace que en algunos casos el estudio sea inabordable por un laboratorio asistencial. El advenimiento de las nuevas técnicas genómicas y su introducción en el diagnóstico asistencial permitirá el abordaje de todas estas enfermedades cuyo manejo es actualmente muy complicado.

La vía hacia el acceso a diagnósticos más precoces pasa por la potenciación de una serie de actuaciones que van desde el fomento de la investigación aplicada al diagnóstico hasta garantizar la accesibilidad a las pruebas. El objetivo es tanto el de prevenir la transmisión de enfermedades genéticas hereditarias como el de acelerar los diagnósticos de forma que el abordaje terapéutico sea más temprano.

En este sentido, la meta del consorcio IRDiRC para el año 2020 es el desarrollo de pruebas

diagnósticas para todas las ER y el tratamiento para al menos 200 de ellas.

Marco legal y recomendaciones de calidad

En España no existe un sistema específico para la acreditación de centros o laboratorios que realicen diagnóstico genético. Algunos de ellos forman parte del directorio de EDDNAL (European Directory of DNA Diagnostic Laboratories), que lleva a cabo actividades que tienen como fin garantizar la calidad de las pruebas realizadas.

Muchos laboratorios pasan controles de calidad para determinadas técnicas o diagnósticos de enfermedades concretas a través de EuroGentest, un proyecto financiado por el 7º Programa Marco de la Comisión Europea, con el fin de armonizar las pruebas genéticas en Europa, desde la toma de la muestra hasta el asesoramiento genético. Su objetivo es garantizar la calidad y las buenas prácticas en los laboratorios dedicados al diagnóstico genético.

La incorporación de los laboratorios a estas redes europeas de calidad es voluntaria. No ocurre lo mismo en los Estados Unidos donde los laboratorios que realizan pruebas genéticas necesitan obtener un certificado que asegure la calidad y las buenas prácticas (Clinical Laboratory Improvement Amendments; CLIA)

Todas estas cuestiones evidencian la necesidad de adoptar una estrategia reguladora común de la actividad de los centros de diagnóstico genético en Europa.

Información sobre diagnóstico genético de las ER

Ningún Estado miembro de la UE cuenta con un centro nacional de información sobre ER, si bien hay portales web mantenidos por agencias gubernamentales, por asociaciones de pacientes o por organizaciones profesionales en distintos países de la UE.

Orphanet (www.orpha.net) es un portal de internet gratuito de referencia para la información sobre ER. Su infraestructura y coordinación están financiadas por el INSERM, la Dirección General para la Salud de Francia y la Comisión Europea. Su objetivo es mejorar el diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes con ER y está formado por más de 40 países asociados entre los que se encuentra España.

El socio español de Orphanet es el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER; www.ciberer.es), una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III para fomentar la investigación en ER.

Entre los servicios que ofrece Orphanet están un inventario de ER basado en clasificaciones realizadas por expertos, un inventario de medicamentos huérfanos, una enciclopedia de ER, un directorio de centros y laboratorios de diagnóstico, proyectos científicos en marcha, ensayos clínicos, registros, asociaciones de pacientes, plataformas tecnológicas y redes de investigación dedicadas a las ER en cada uno de los países que forman parte del consorcio, una herramienta de ayuda al diagnóstico que permite una búsqueda basada en signos y síntomas de las ER, guías para emergencias médicas y una revista electrónica con noti-

cias sobre los acontecimientos, médicos, de investigación y asuntos políticos de interés en ER.

Otro punto de información sobre el diagnóstico de ER se puede encontrar en el portal de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH; www.aegh.org). En su página web se puede consultar un listado de centros de diagnóstico de cada una de las comunidades autónomas y un listado de patologías y centros donde se realiza el diagnóstico de cada una.

La genómica en el diagnóstico genético

Las técnicas utilizadas en las pruebas genéticas han ido cambiando conforme se ha ido desarrollando la tecnología. En el campo de la citogenética, el cariotipo convencional se apoya en otras técnicas genómicas como los *arrays* de hibridación genómica comparada (aCGH) que permiten detectar variaciones en el número de copias en todo el genoma. El Colegio Americano de Genética Médica ya recomienda el aCGH como prueba diagnóstica de primera opción ante casos de retraso mental con malformaciones congénitas.

El desarrollo de la secuenciación masiva en paralelo o secuenciación de nueva generación (NGS) ha revolucionado la investigación genética y desde 2009 se emplea en el diagnóstico genético como alternativa a la amplificación de regiones genómicas por PCR y secuenciación por el método de Sanger. Esta tecnología permite obtener una visión panorámica del genoma de un paciente o parte de éste en función de la estrategia que se utilice: secuenciación del genoma completo, secuenciación del exoma (región codificante del genoma que supone un 1,5 % del mismo, pero acumula el 85 % de las mutaciones patogénicas) o secuenciación dirigida a paneles de genes conocidos por su relación con la sospecha clínica.

La creciente reducción de los costes de esta tecnología y su potencia y rapidez la sitúan como la herramienta de análisis genético del futuro cercano (quizá ya del presente). La NGS es muy útil para las enfermedades mendelianas, especialmente las ER genéticamente heterogéneas ya que permite el análisis de un alto número de genes para varios pacientes a la vez a un coste y en un tiempo inimaginable pocos años atrás.

Sin embargo, todavía hay que resolver una serie de problemas para la incorporación definitiva de la NGS a la rutina asistencial.

Los complejos análisis bioinformáticos, la validación analítica de la NGS, la correcta interpretación de los resultados y los riesgos derivados de la ingente información obtenida (hallazgos ajenos al objetivo primario de la prueba, posible pérdida de privacidad, sobrecarga del sistema sanitario, etc) son aspectos que requieren la atención de los profesionales y su resolución será esencial para la incorporación de esta tecnología a la práctica clínica. Una vez superados estos problemas, la NGS supondrá un beneficio extraordinario para el diagnóstico genético en general y de las ER en particular.

.....
José M. Millán Salvador

Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

No es raro tener una enfermedad poco frecuente

ALMUDENA AMAYA Y ZAIRA MARTÍN-VILLALBA

Ante la falta de investigación y políticas unificadas, las asociaciones de pacientes de enfermedades poco frecuentes se unen con el único objetivo de que las personas que sufren este tipo de patologías tengan una mejor calidad de vida, no solo en el plano sanitario sino también en el aspecto social. Nacen con la vocación de defender a afectados y familiares de todas las injusticias que provoca el sistema. En el caso concreto de la Federación Española de Enfermedades Raras se aboga por la creación de nuevas redes que favorezcan el intercambio de información, y así romper con el aislamiento social.

En el año 2013, Año Nacional de las Enfermedades Raras, decretado así por el Gobierno español, desde la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) exigimos de este que exprese su compromiso, solidaridad y responsabilidad a través de la publicación del plan de trabajo basado en las siguientes 13 propuestas:

1. Que las enfermedades raras (ER), siendo enfermedades crónicas y de interés prioritario en salud pública, tengan un marco jurídico y administrativo que garantice la protección de los derechos (sociales y sanitarios) de las personas.
2. Que se exima del copago a las familias con ER.
3. Que se impulsen medidas concretas para asegurar el acceso en equidad a medicamentos de uso vital para las familias con ER (medicamentos huérfanos, medicamentos coadyuvantes, productos sanitarios y cosméticos).
4. Que se publique el *Mapa de unidades clínicas de experiencia en enfermedades raras* que existen en España.
5. Que se acrediten al menos diez centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) para ER en el Sistema Nacional de Salud en 2013, dotando a estas unidades de financiación suficiente para garantizar su calidad y sostenibilidad.
6. Que se impulse la investigación en ER a través de los centros, servicios y unidades de referencia.
7. Que se establezca y publique la ruta de derivación para garantizar la efectiva atención de las familias con ER, en cualquier punto de la geografía española.
8. Que se establezcan en todas las comunidades autónomas unidades multidisciplinares de información, seguimiento, control y atención general a las personas con ER, a fin de garantizar la atención real y efectiva de todos los afectados por estas enfermedades, eliminando las situaciones de desigualdad existentes hoy en día.
9. Que se incluyan en la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras las propuestas e indicadores del Informe EUROPLAN, a fin de mejorar su incidencia real en la atención de las personas con ER.
10. Que se garantice la atención a las personas con ER que requieran su traslado a otro Estado miembro, cuando sea preciso, a través de la Directiva de movilidad sanitaria transfronteriza.
11. Que se utilice por parte del Gobierno español la Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud, liderando el IMSERSO la homogeneización de los criterios de valoración a la discapacidad en las ER en las comunidades autónomas. Por otro lado, es urgente que se tomen medidas que agilicen los trámites en materia de dependencia para las personas afectadas por ER.

12. Que se impulse la escolarización del alumnado con necesidades educativas especiales en los centros ordinarios, incorporando recursos educativos y de asistencia sanitaria y se fomente la creación de protocolos de actuación conjunta entre centros educativos y hospitales.
13. Que se asegure la inclusión laboral mediante la flexibilización de los horarios, la adaptación de las condiciones laborales y de la ubicación del puesto de trabajo.

Estos 13 compromisos exigidos son el fruto de la incansable labor de las asociaciones de pacientes con enfermedades poco frecuentes (en adelante EPF).

Sentimientos encontrados, emociones, todo un torrente de incertidumbres ante un diagnóstico, que llega tarde... o no llega.

Cuando una familia —no olvidemos que enferma todo el entorno familiar del afectado— se enfrenta a una EPF, debemos añadir otros hechos reales, como el aislamiento, el dolor físico (en la mayoría crónico), discapacidad física, orgánica, sensorial, intelectual que genera la patología. Es ahí, donde se hace imprescindible la concurrencia activa de las asociaciones de pacientes.

Este tipo de asociaciones de pacientes, se unen ante la falta de investigación y políticas unificadas, con el único objetivo de que las personas que sufren este tipo de patologías tengan una mejor calidad de vida, no solo en el plano sanitario sino también en el terreno social.

Nacen con la vocación de defender a afectados y familiares de todas las injusticias que provoca el sistema. Ya que hemos podido comprobar cómo en tiempos de bonanza los pacientes de EPF hemos estado al final de la lista de derechos y en tiempos de crisis nos hallamos en un doloroso e injusto primer lugar a la hora de copagos, reducción de prestaciones, entencimiento de la atención, y así mediante la unión, creamos un bloque cada día más sólido para romper todas aquellas barreras a las que tenemos que hacer frente de forma continua.

Nuestra entidad aboga por la creación de nuevas redes que favorezcan el intercambio de información, y así romper con el aislamiento social, siendo facilitadores de contacto entre asociaciones de la misma patología.

Nacimiento de FEDER

FEDER surge, ante la falta de investigación y políticas unificadas, de la unión de seis asociaciones con el principal objetivo de que las personas que sufren este tipo de patología tengan una mejor calidad de vida y para romper todas aquellas barreras a las que tienen que hacer frente en su día a día.

Actualmente, FEDER está constituida por 241 entidades que trabajan en beneficio de este colectivo.

No solo representamos a asociaciones de patologías concretas o entidades, sino que también damos cabida a personas individuales que no tienen asociación de referencia en España y que posiblemente sean un caso único en nuestro país. Este hecho genera la creación de asociaciones

que aglutinan a afectados de EPF, las cuales tienen diferentes características entre sí, pero que, quizá, éste sea el único camino que encuentran para que se oiga su voz.

No olvidemos que las asociaciones de pacientes actúan tanto de altavoz como de portavoz de los que se hallan silentes.

Nuestra entidad lucha para que se reconozcan los derechos, tanto sociales, sanitarios, educativos y laborales, de estas personas y aboga por la creación de nuevas redes que favorezcan el intercambio recíproco de información, romper con el aislamiento social y aportar un importante apoyo emocional. Estas redes se forman a través de la creación de asociaciones específicas de enfermedades de baja prevalencia.

Desde los inicios, el papel de las asociaciones siempre ha sido muy importante, proporcionando orientación, apoyos, mediación, además de facilitar atención a todos los niveles y de ser un posibilitador de una mayor inclusión social.

El movimiento asociativo de las EPF en España tiene signos evidentes de expansión y consolidación, ya que es el mejor camino que encuentran, tanto afectados como familiares, para apoyarse e ir mejorando. Es la forma de adquirir estrategias de afrontamiento tanto en sentido individual como colectivo.

Esta imparable expansión, tiene que servir para que las administraciones públicas nos consideren no solo interlocutores válidos ante cualquier organismo, sino un movimiento de gran potencial social con una fuerza capaz de cambiar políticas sociales.

Poco a poco vamos avanzando para ocupar no solo el lugar que nos corresponde, sino el que se nos tiene que otorgar desde los organismos públicos

En la Comunitat Valenciana ya contamos con 28 socios y asociaciones integradas en nuestra delegación, repartidos de la siguiente manera:

- Castellón, 1
- Valencia, 22
- Alicante, 5

Panorama actual de estas patologías

Fruto de la designación de este año como Año Nacional de las Enfermedades Raras, podemos resaltar una vía de trabajo muy importante que nos marca el camino para conseguir algunas de las prioridades reflejadas en nuestras propuestas anteriormente mencionadas. Recientemente, el consejo asesor de Sanidad ha creado un grupo de trabajo dedicado a las ER, con el objetivo primordial de ampliar conocimientos y analizar la situación actual de estas patologías en continuo cambio dadas las incesantes novedades que venimos observando en el sistema sanitario, como ha podido ser el copago.

La situación que están viviendo muchas familias es preocupante. El ambiente de una familia con algún miembro afectado por ER queda quebrantado cuando sufre la pérdida de su trabajo a causa de la enfermedad, de forma que los ingresos descienden de manera vertiginosa frente a los gastos que le supondrá hacer frente a la enfermedad. Según el estudio ENSERIO I, realizado por

FEDER en 2009 donde se estudió la situación de necesidades sociosanitarias de las personas con ER en España, el 20 % de la economía familiar se destina a la enfermedad; gastos que se van en medicamentos que no cubre el Sistema Nacional de Salud, desplazamientos a otras comunidades autónomas para tener una segunda opinión o recibir el tratamiento adecuado, médicos privados, etc. Este porcentaje actualmente se ha visto incrementado, llegando a gastarse de media una familia 720 euros por cada miembro afectado por una ER, viéndose en familias cuyos miembros afectados son 2 o 3.

Es de vital importancia que en este año las ER sean declaradas como patologías crónicas, puesto el 85 % de los casos son enfermedades discapacitantes e invalidantes, como hacemos referencia en nuestra primera propuesta. Esto daría la posibilidad de poder optar a una serie de beneficios, sobre todo sanitarios, que hasta ahora no tienen, como sería poder dispensar medicamentos de la farmacia hospitalaria o acceso a financiar medicamentos.

Estas patologías no tienen cura en el tiempo, por lo que un buen diagnóstico es la base para que posteriormente tengan acceso a un tratamiento farmacológico correcto que sea paliativo y que permita al paciente tener una vida calidad de vida.

Otra prioridad planteada en nuestras propuestas es la investigación. Muchas de las líneas de investigación actualmente abiertas han empezado por iniciativa de las propias asociaciones de pacientes que trabajan y buscan fondos privados para que se investigue su enfermedad. Si se trabaja para conocer más de la enfermedad se puede trabajar para que en el futuro estas enfermedades se puedan evitar desde el nacimiento o incluso antes. Tenemos que tener muy claro que investigar en el presente es prevenir en el futuro.

Recientemente, FEDER ha constituido un comité asesor, órgano cuya finalidad es el asesoramiento a la Federación en tres áreas fundamentales:

1. Apoyo en la resolución de consultas de tipo clínico recibidas por el Servicio de Información y Orientación sobre ER.
2. Contribuir con artículos e informes, valoración de documentos, posicionamientos con el Observatorio de FEDER.
3. Sugerir tendencias u orientaciones en materia científica y profesional que ayuden a FEDER a establecer cada año las líneas estratégicas de su plan de acción.

Sabemos que la sociedad valenciana está muy sensibilizada con este tipo de patologías, pero aún nos queda hacer escuchar nuestra voz en muchos otros ámbitos, especialmente en el terreno escolar y laboral. Siempre debemos aprovechar cualquier foro para dar a conocer que existen asociaciones de pacientes con patologías poco frecuentes donde podrán acudir y ser escuchados.

.....
Almudena Amaya Rubio.

Delegada de la Federación Española de Enfermedades Raras CV (FEDER CV).

Zaira Martín-Villalba.

Trabajadora social de la Federación Española de Enfermedades Raras CV (FEDER CV).



Orphanet. Portal d'informació de malalties rares i medicaments òrfens
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

Castellà

Orphanet és el portal d'informació de referència en malalties rares i medicaments òrfens, dirigit a tots els públics. L'objectiu d'Orphanet és contribuir a la millora del diagnòstic, l'atenció i el tractament dels pacients amb malalties rares.



Spain RDR. Xarxa Espanyola de Registres de Malalties Rares per a la Investigació
<https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/default.aspx>

Castellà

La Xarxa Espanyola de Registres de Malalties Rares per a la Investigació (SpainRDR, per les seues sigles en anglés) té com a objectiu la constitució d'un Registre Nacional de Malalties Rares a Espanya, a partir de dos línies estratègiques diferents: els registres de pacients orientats a la investigació de resultats per al pacient i els registres de base poblacional dirigits a la investigació epidemiològica, sociosanitària i a la planificació en salut.



Federació Espanyola de Malalties Rares
<http://www.enfermedades-raras.org/>

Castellà

Composta per més de 200 associacions, des de FEDER treballen de manera integral amb les famílies amb malalties rares a través de projectes i serveis destinats a millorar la seua qualitat de vida a curt, mitjà i llarg termini. Treballen per un món en què les persones que patixen una malaltia poc freqüent tinguen les mateixes oportunitats en la vida que la resta de la societat, sense importar la raresa de la seua malaltia.



Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Malalties Rares
<http://www.ciberer.es/>

Castellà

El CIBER de Malalties Rares fou creat per a servir de referència, coordinar i potenciar la investigació sobre les malalties rares a Espanya. Està format per 60 grups d'investigació, lligats a 29 institucions consorciades. Estos grups d'investigació són les unitats bàsiques de funcionament i s'agrupen dins de set programes d'investigació. Amb esta estructura en xarxa, el CIBERER es constituïx com una iniciativa pionera per a facilitar sinergies entre grups i institucions punteres en diferents àrees i disciplines dins del camp de les malalties rares.



EUROCAT. Xarxa de registres de població per a la vigilància epidemiològica de les anomalies congènites
<http://www.eurocat-network.eu/>

Anglès

Eurocat és una xarxa europea de registres de base poblacional per a la vigilància epidemiològica de les anomalies congènites. Els principals objectius són: proporcionar informació epidemiològica de les anomalies congènites a Europa, facilitar la detecció primerenca de nous riscos teratogènics, avaluar l'eficàcia de la prevenció primària, avaluar l'impacte dels avanços en el diagnòstic prenatal i actuar com a centre d'informació i de recursos.



EPIRARE. Plataforma Europea de Registres de Malalties Rares
<http://www.epirare.eu/>

Anglès

EPIRARE és un projecte de tres anys cofinançat per la Comissió Europea dins del Programa d'Acció Comunitària en l'àmbit de la salut pública de la UE. EPIRARE té la intenció d'estudiar el funcionament, els recursos, els problemes, les necessitats i les expectatives dels registres existents en els estats membres de la UE i en altres països. L'objectiu final és el desenvolupament de ferramentes i serveis de suport als registres existents i afavorir-ne la creació d'uns altres de nous quan siga necessari.



Eurordis. La veu dels pacients amb malalties rares a Europa
<http://www.eurordis.org/es>

Castellà

EURORDIS és una aliança no governamental d'organitzacions de pacients dirigida per pacients que representa 561 organitzacions de pacients de malalties rares en 51 països. La missió d'EURORDIS és construir una forta comunitat paneuropea d'organitzacions de pacients i persones que viuen amb malalties rares.



ORDR. Oficina d'Investigació de Malalties Rares
<http://www.grdr.info>

Anglès

ORDR ofereix abundant informació de dades registrades sobre la comunitat de persones afectades per malalties rares. Este organisme americà ha posat en marxa un projecte pilot per a establir un repositori de dades de pacients identificats, que d'una manera estandaritzada permetrà les anàlisis de moltes malalties rares i facilitar diversos projectes d'investigació, estudis clínics i assajos clínics. L'objectiu és facilitar el desenvolupament de medicaments i terapèutica, i així millorar la qualitat de vida dels milions de persones que patixen malalties rares.



Estratègia en Malalties Rares del Sistema Nacional de Salut

Edita: Ministeri de Sanitat i Política Social, 2009

Editat en castellà

Esta estratègia constituïx l'instrument que establix de forma articulada quina és la situació al nostre país en relació a les malalties rares: identifica els actors implicats, defineix les necessitats i proposa accions per a donar-los resposta per mitjà del treball conjunt dels diferents agents. L'estratègia és el resultat del consens de tots els agents implicats: Ministeri de Sanitat i Política Social, comunitats autònomes, societats científiques, associacions de pacients i representants d'altres ministeris.

Disponible en http://www.ciberer.es/index.php?option=com_content&task=view&id=71&Itemid=85

Viure^{en} Salut

/Jornades/

