



Editorial

Las enfermedades minoritarias en España: una mirada hacia adelante

Rare diseases in Spain: a look into the future

A. Riera-Mestre^{a,b,c}

^a Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria y otras enfermedades minoritarias vasculares, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, España

^b Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Grupo de Trabajo en Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna, España

En Europa, las enfermedades minoritarias (EE. MM.) son aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes¹. Existen entre 6.000 y 7.000 EE. MM., por lo que a pesar de su baja frecuencia afectan al 6-8% de la población, estimándose que en España existen más de 3 millones de afectados. Además, la mayoría de estas enfermedades son crónicamente debilitantes o potencialmente mortales y debido a su baja frecuencia requieren esfuerzos especiales para combatirlas. Por todo ello, las EE. MM. suponen un importante problema de salud a abordar. En España, se ha realizado un notable avance en el manejo de los pacientes con EE. MM. en los últimos años. Se han constituido múltiples unidades de elevado nivel científico y se ha contribuido a la difusión de estas enfermedades, a mejorar su diagnóstico y tratamiento, así como la elaboración y el desarrollo de una Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS)²⁻⁷. A pesar de ello, existen todavía diversos retos comunes que deben conocerse y superarse.

En primer lugar, debe mejorarse la difusión de estas enfermedades y la formación de los profesionales implicados. En este sentido, se podría incluir formación sobre EE. MM. en los grados de los distintos futuros profesionales de la salud (Medicina, Enfermería, Psicología, etc.) o durante la formación sanitaria especializada, tanto de especialidades médicas (como ya ocurre con la especialidad de Medicina Interna), como de Psicología Clínica o Enfermería.

Dado que la mayor parte de las EE. MM. son de causa genética, es imprescindible generalizar la posibilidad de practicar estudios genéticos. Este aspecto es fundamental para reducir el retraso diagnóstico, aspecto común en estas enfermedades, e identificar las bases moleculares de nuevas EE. MM., armonizando así el diagnóstico clínico y el molecular⁸. A ello contribuye la secuenciación genómica masiva mediante paneles de NGS (del inglés, *next-generation sequencing*), con los diversos genes implicados de acuerdo con distintos grupos de EE. MM. (p. ej., las aortopatías congénitas) o el estudio completo del exoma (WES, del inglés, *whole exome sequencing*) o del genoma (WGS, del inglés, *whole genome sequencing*). La complejidad de estos estudios y su inter-

pretación constata la importancia de incluir al genetista clínico en la atención a los pacientes con EE. MM. El reconocimiento oficial de este profesional es un verdadero reto en España, donde no existe dicha especialización acreditada. Igualmente, es necesario dedicar esfuerzos para la acreditación homogénea de los asesores genéticos, el reconocimiento de su papel profesional y la regulación de sus competencias, como son el consejo genético, el análisis clínico de variantes de significado incierto, realizar estudios de segregación parental o dar la información y acompañamiento adecuados desde el punto de vista genético a pacientes y familiares^{9,10}. La capacidad para solucionar la acreditación de genetistas clínicos y asesores genéticos en España contribuirá a una óptima utilización y rentabilidad de los estudios genéticos, o dando un paso más adelante, a incorporar estudios funcionales biológicos o de multiómica a los análisis moleculares^{5,20}. Todos estos avances contribuirán también a abordar un obligado compromiso como es el de dar respuesta a los pacientes con EE. MM. sin diagnóstico¹¹. En este sentido, debemos mencionar que existe en España un Programa de casos de EE. MM. sin diagnóstico (denominado *SpainUDP*) dentro del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que pretende ofrecer un diagnóstico genético a estos pacientes mediante un abordaje clínico multidisciplinar y utilizando distintas técnicas ómicas (<https://spainudp.isciii.es>). Respecto a otras mejoras en el diagnóstico, se debería también ampliar y homogeneizar entre las distintas comunidades autónomas la cartera de servicios del Programa de Cribado Neonatal, con el fin de mejorar la identificación temprana y el tratamiento de determinadas EE. MM. en los recién nacidos.

Aunque son mayoritariamente genéticas, no todas las EE. MM. inician en la edad pediátrica. Se estima que aproximadamente casi la mitad de las EE. MM. o bien inician o bien se diagnostican tardíamente en la edad adulta. Este aspecto es fundamental, pues obliga a instaurar un elevado índice de sospecha en el entorno del paciente adulto, donde el sistema sanitario español está más dirigido a la prevención y tratamiento de enfermedades prevalentes, como las cardiovasculares. Además, implica coordinar la atención pediátrica con la del paciente adulto y resalta la importancia de los circuitos de transición de la edad pediátrica a la edad adulta. Una adecuada

Correo electrónico: ariera@bellvitgehospital.cat

transición es fundamental para un correcto seguimiento de estos pacientes, en un momento tan delicado como es la adolescencia. Para superar las barreras, debe entenderse la transición como un proceso que se ha de planificar, sistematizar y estandarizar, con el fin de formar a paciente y familia sobre la enfermedad, y mostrarles las características del nuevo entorno sanitario¹². Debería también promoverse la «transición inversa», de los hijos de los pacientes adultos con EE. MM. a unidades pediátricas de EE. MM. Todo ello implica la necesidad de políticas sanitarias que establezcan puentes estables entre unidades pediátricas y de adultos. Este aspecto adopta mayor relevancia y complejidad entre aquellos hospitales que atienden exclusivamente a pacientes pediátricos o adultos.

La mayoría de las EE. MM. son sistémicas, lo que, junto a su baja frecuencia, hacen que su diagnóstico y manejo sean complejos. Con el fin de superar esta complejidad, es imprescindible que las unidades de EE. MM. tengan un abordaje multidisciplinar. Esta multidisciplinariedad debe considerarse en el sentido más profundo, no solo con la incorporación de distintas especialidades médicas, sino hacia la interprofesionalidad, incluyendo también a otros profesionales de la salud. En este sentido, cabe resaltar la necesidad de formación y de oferta en el SNS de la figura de la enfermera clínica con capacitación en EE. MM. Su papel aporta un valor añadido en el seguimiento de estos pacientes, al igual que lo ha hecho con otras enfermedades, como la insuficiencia cardíaca¹³. El papel de la enfermera clínica no debe confundirse con el gestor de casos. Sus funciones mejoran la calidad de la atención médica, especialmente al diseñar circuitos asistenciales eficientes y ágiles, tanto intra como interhospitalarios, y coordinar exploraciones complementarias y visitas con distintos profesionales de la salud. Además, el diagnóstico de las EE. MM. supone un grave impacto psicológico, no solo para el paciente sino también para su entorno familiar¹⁴. Este impacto pone de relieve otra necesidad común de la atención a los pacientes con EE. MM. en España, como es la falta de psicólogos clínicos formando parte de estas unidades. Al ser crónicas y progresivas, las EE. MM. suelen limitar la funcionalidad de los pacientes y generar distintos grados de discapacidad o dependencia. Por ello, también resulta necesario disponer de un asistente social formando parte de las unidades de EE. MM., familiarizado con las necesidades y los recursos disponibles para estos pacientes. Aunque es evidente que las posibilidades de cada centro hospitalario en España son distintas para incorporar diferentes profesionales, el reconocimiento por la dirección de cada centro y por organismos externos, como las sociedades científicas, es fundamental para la difusión y estabilización de estas unidades. Avanzar de unas unidades multidisciplinarias a equipos sólidos interprofesionales, tal y como exigen los estándares internacionales, contribuirá a modernizar y aportar valor añadido al manejo de los pacientes con EE. MM., acorde con sus necesidades.

El abordaje a los pacientes con EE. MM. debe incluir circuitos de derivación y de seguimiento coordinados entre la unidad de referencia y profesionales, tanto de los centros de salud como de otros centros hospitalarios de mayor proximidad del paciente. Es importante que los miembros de las unidades de EE. MM. desarrollen conjuntamente con los especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria la elaboración de protocolos de derivación óptima entre el centro hospitalario y los centros de salud dependientes de él. Este contacto facilitará la derivación adecuada y ágil de los pacientes con sospecha de una enfermedad minoritaria al dispositivo oportuno y además, mejorará el seguimiento conjunto de estos pacientes y la formación en EE. MM. en los centros de salud¹⁵. Debido a la dificultad de disponer de profesionales con suficiente experiencia en las diversas áreas específicas de las EE. MM., compartir su conocimiento entre distintos centros es un recurso a desarrollar. Ello implica el despliegue de una verdadera «telemedicina consultiva» bien desarrollada, que comportaría beneficios en la valoración clínica de los pacientes con EE. MM., contribuyendo tanto a su

diagnóstico precoz, como al seguimiento y a decisiones terapéuticas óptimas sin necesidad de traslados innecesarios para el paciente. Esta nueva práctica asistencial debería ser reconocida y dimensionada de acuerdo con los recursos materiales y humanos necesarios.

Asegurar el acceso a las redes europeas de EE. MM. (ERN, del inglés, *European Reference Networks*) que tantas unidades merecen en el territorio español, será decisivo para su futura competitividad. Las ERN son redes virtuales de prestadores de asistencia sanitaria de toda Europa que facilitan el debate sobre EE. MM. que requieran un abordaje y tratamiento muy especializado, y una concentración de conocimientos y recursos. El acceso a estas redes viene legislado por la Unión Europea, pero la forma de acceder a ellas es distinta según los diferentes países. En España, el acceso a las ERN viene marcado por la acreditación como CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia). Debido a las dificultades operativas de estas acreditaciones, parece imperativo o bien incrementar los recursos destinados para agilizar dichas acreditaciones o bien modificar oficialmente la forma de acceso a las ERN mediante otros criterios definidos a nivel estatal de acuerdo con los estándares europeos, tanto asistenciales, docentes como de investigación. Para ello debería actualizarse la actual Estrategia en Enfermedades Raras del SNS, siendo recomendable también promover una plataforma en red que permita compartir información y conocimiento e impulsar la investigación entre los CSUR y las ERN⁷. Con el fin de homogeneizar la atención a los pacientes con EE. MM. a nivel europeo, también es necesario ordenar el acceso y el reembolso de los denominados medicamentos huérfanos en España, que debería realizarse de acuerdo con resultados en la calidad de vida¹⁶.

El carácter sistémico de las EE. MM., su baja frecuencia y gran variabilidad clínica hacen que adquirir suficiente conocimiento y experiencia en EE. MM. sea complejo, especialmente en situaciones infrecuentes. Es necesaria la creación de registros que sumen la experiencia de las distintas unidades de EE. MM. en España, respondiendo así a una prioridad en su manejo^{17,18}. El uso de registros de calidad permite además consensuar medidas diagnósticas-terapéuticas, ofrecer evidencia para la redacción de guías clínicas y generar hipótesis para la elaboración de ensayos clínicos^{17,18}. Para ello, será necesario dedicar recursos oficiales para codificar adecuadamente las EE. MM. Además de la codificación mediante el CIE-10 a nivel nacional es importante realizarla según la clasificación ORPHANET, que se basa en la definición fenotípica, multisistémica y jerarquizada de las EE. MM. Ello permitiría unificar criterios diagnósticos internacionales y explotar los grandes volúmenes de datos (en inglés, *big data*) aportados por las distintas comunidades autónomas. Debería además fomentarse el desarrollo e implementación de un Registro Nacional de Enfermedades Raras, proyecto ya iniciado por el IIER (<https://spainrdr.isciii.es>)⁷.

Otro reto a abordar es aproximar la investigación básica a los grupos clínicos. La investigación básica permite, mediante modelos celulares o animales, ampliar el conocimiento en la fisiopatología de las EE. MM. y aportar nuevas dianas terapéuticas, bien mediante el reposicionamiento terapéutico o con el desarrollo de nuevas terapias^{6,19,20}. Esto es la denominada medicina translacional donde se pretende «trasladar» las dudas surgidas ante el paciente, para generar nuevo conocimiento en el laboratorio y retornarlo al paciente²⁰. Las sociedades científicas deberían potenciar y facilitar sinergias entre ambos grupos para ofrecer este valor añadido a la investigación realizada. En España existen diversos organismos oficiales, como el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), que también podrían contribuir a ello con la introducción de nuevos grupos, potenciando así la investigación sobre EE. MM. en España. Estas mejoras en la investigación deberían impactar en avances en el tratamiento, aspecto trascendental en las EE. MM., pues, a pesar de los avances terapéuticos, la mayoría de ellas no tienen tratamiento específico y son

incurables. Así, la medicina translacional es una forma de avanzar hacia una medicina personalizada y de precisión, objetivo relevante a culminar en los próximos años en el escenario de las EE. MM.

Las asociaciones de pacientes con EE. MM. también contribuyen a superar todos estos retos, destacando en este sentido el papel ejercido por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). La relación con las asociaciones de pacientes es imprescindible y, a su vez, un compromiso de las distintas unidades de EE. MM. Vehicular ayudas de fondos privados o de la industria farmacéutica a través de estas entidades o de sociedades científicas contribuiría además a potenciar la transparencia de dichas colaboraciones. Será fundamental también involucrar a pacientes y familiares en las propias unidades de EE. MM., con el fin de contribuir al empoderamiento de los pacientes y a su participación en la toma de decisiones. La formación de «pacientes expertos» contribuye a estos objetivos, al explicarse las manifestaciones y el pronóstico de los pacientes con EE. MM. por los mismos enfermos. Estos pacientes presentan un mejor concepto de salud y son menos dependientes de la atención médica hospitalaria, por lo que el desarrollo de Programas de Paciente Experto puede considerarse una medida coste-efectiva¹⁴.

El futuro y los avances en el manejo de los pacientes con EE. MM. vendrán marcados por la capacidad de abordar y superar todos estos retos planteados. Siguiendo este camino, trazado por tantos profesionales y guiado por unidades de referencia, junto con el apoyo de organismos oficiales, asociaciones de pacientes y sociedades científicas, el futuro de las EE. MM. en España promete ser fructífero a nivel de investigación, pero, sobre todo, excelente en la atención a los pacientes con EE. MM.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III mediante el proyecto PI20/00592 (Cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional. FEDER, una manera de hacer Europa). Con el apoyo institucional de CERCA Programme / Generalitat de Catalunya.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- [Consultado 17 Ago 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases.en.
- De Sautu De Borbón EC, Guerra Vales JM, Lumbreras Bermejo C, Guerrero Ramos F, Buj Padilla MJ, González de la Aleja J, et al. Clinical, genetic and quality-of-life study of a cohort of adult patients with tuberous sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:243.
- Vieitez I, Souto-Rodríguez O, Fernandez-Mosquera L, San Millán B, Teijeira S, Fernandez-Martin J, et al. Fabry disease in the Spanish population: Observational study with detection of 77 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:52.
- Hernández-Arévalo P, Santotoribio JD, Delarosa-Rodríguez R, González-Meneses A, García-Morillo S, Jiménez-Arriscado P, et al. Genotype-phenotype correlation of 17 cases of Pompe disease in Spanish patients and identification of 4 novel GAA variants. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:233.
- Yubero D, Natera-de Benito D, Pijuan J, Armstrong J, Martorell L, Fernández G, et al. The increasing impact of translational research in the molecular diagnostics of neuromuscular diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4274.
- Iriarte A, Figueras A, Cerdà P, Mora JM, Jucglà A, Penín R, et al. PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) activation and endothelial cell proliferation in patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia type 1. *Cells.* 2019;8:971.
- Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014 [consultado 15 Sept 2021]. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/images/feder/Documentos_ultimas_noticias/2014.Estrategia_nacional.ER.pdf.
- Iriarte Fuster A, Cerdà Serra P, Riera-Mestre A. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): New insight in known diseases. *Med Clin (Barc).* 2021;157:483-8.
- Pàmols T, Ramos FJ, Lapunzina P, Gozalo-Salellas I, Pérez-Jurado LA, Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: Of challenges and opportunities. *Mol Genet Genomic Med.* 2016;4:376-91.
- Rouzier C, Chaussnot A, Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr.* 2020;27:759-14.
- Pijuan J, Rodríguez-Sanz M, Natera-de Benito D, Ortez C, Altimir A, Osuna-López M, et al. Translational diagnostics: An in-house pipeline to validate genetic variants in children with undiagnosed and rare diseases. *J Mol Diagn.* 2021;23:71-90.
- Couce ML, del Toro M, García-Jiménez MC, Gutierrez-Solana L, Hermida-Ameijeiras Á, López-Rodríguez M, et al. Transition from paediatric care to adult care for patients with mucopolysaccharidosis. *Rev Clin Esp.* 2018;218:17-21.
- Ordóñez-Piedra J, Ponce-Blandón JA, Robles-Romero JM, Gómez-Salgado J, Jiménez-Picón N, Romero-Martín M. Effectiveness of the advanced practice nursing interventions in the patient with heart failure: A systematic review. *Nurs Open.* 2021;8:1879-91.
- Von der Lippe C, Diesen PS, Feragen KB. Living with a rare disorder: A systematic review of the qualitative literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5:758-73.
- Ramalle-Gómara E, Domínguez-Garrido E, Gómez-Eguílaz M, Mar-Sola ME, Ramón-Traperó JL, Gil-de-Gómez J. Education and information needs for physicians about rare diseases in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:18.
- De Andrés-Nogales F, Cruz E, Calleja MÁ, Delgado O, Gorgas MQ, Espín J, et al., FinMHU-MCDA Group. A multi-stakeholder multicriteria decision analysis for the reimbursement of orphan drugs (FinMHU-MCDA study). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:186.
- Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, et al., RiHHTa Investigators of the Rare Diseases Working Group from the Spanish Society of Internal Medicine. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: Data from RiHHTa registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:138.
- EURORDIS-NORD-CORD Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries [consultado 22 Jul 2021]. Disponible en: <http://download.eurordis.org/documents/pdf/EURORDIS.NORD.CORD.JointDec.Registries.FINAL.pdf>.
- Iriarte A, Ochoa-Callejero L, García-Sanmartín J, Cerdà P, Garrido P, Narro-Íñiguez J, et al. Adrenomedullin as a potential biomarker involved in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Intern Med.* 2021;88:89-95.
- Riera-Mestre A, Cerdà P, Iriarte A, Graupera M, Viñals F. Translational medicine in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Intern Med.* 2021;S0953-6205(21)00303-4. [Epub ahead of print].