



SERIE/ENFERMEDADES RARAS

Concepto, epidemiología, situación actual y perspectivas futuras**Epidemiology concepts: Current situation and future perspectives**Manuel Posada de la Paz^{a,*} y Miguel García Ribes^b^a*Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España*^b*Centro de Salud CotoLino, Servicio Cántabro de Salud, Castro Urdiales, Cantabria, España*

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2009

Introducción y definición

En el año 1978, la revista *Pediatrics* publica un artículo referido al desconocimiento de los profesionales en el tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias, y utiliza por primera vez el término “*rare diseases*”¹. En la década de 1980, en los Estados Unidos se establece la primera reglamentación conocida sobre medicamentos huérfanos (MH) y de forma asociada sobre enfermedades raras (ER)². Otros países, como Australia y Japón, adoptan criterios similares, pero no es hasta finales del año 1999 cuando la Unión Europea (UE) promulga el primer Plan de Acción de Enfermedades Poco Comunes³, al que inmediatamente le sigue el Reglamento de Medicamentos Huérfanos en el año 2000⁴. La definición de ER es sinónimo de enfermedad de baja prevalencia y el punto de corte es distinto para cada país. En los Estados Unidos se utiliza la cifra absoluta de 200.000 casos, que viene a ser 7,5 por cada 10.000 habitantes, mientras que en Europa se considera la cifra de menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes en el conjunto de la UE, y en Japón menos de 2 casos por cada 10.000 habitantes. La UE también incluye en esta definición las afecciones raras (evolución clínica especial o fenotipo diferente) de enfermedades frecuentes y añade un aspecto no ligado a la cifra de prevalencia consistente en que tanto si es una enfermedad como una afección rara debe tener un alto impacto en la mortalidad o ser crónicamente debilitantes.

Recientemente, el término de enfermedades olvidadas suele intercambiarse con el de ER, lo que crea cierta confusión. Las enfermedades olvidadas son aquellas enfermedades que, siendo frecuentes en países no desarrollados, son de baja prevalencia para los más desarrollados⁵. La tendencia actual es incluir estas enfermedades bajo el paraguas de “raras” por el beneficio que disposiciones, como el reglamento de MH, puedan aportar al descubrimiento de fármacos para éstas. No obstante, existen programas especiales e incluso centros oficiales que se dedican a estas enfermedades y se conocen, por lo general, bajo el nombre de enfermedades tropicales.

Principales problemas epidemiológicos

La eclosión de los nuevos conocimientos sobre mecanismos genéticos está ampliando el rango de cifras de ER existentes. A pesar de que en la actualidad no existe un catálogo refrendado y aceptado por todo el mundo científico y que la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud⁶ apenas dan cuenta de unos cuantos centenares de estas enfermedades, se estima en cerca de 8.000 el posible censo de ER. En la actualidad, los 2 sistemas de información más competitivos son el que presenta Orphanet⁷ y el de la Oficina de Enfermedades Raras de los National Institutes of Health de los Estados Unidos⁸, ambos con más de 7.000 enfermedades. El problema para que exista un consenso para el establecimiento de una lista única consiste en las formas que en la actualidad existen para entender qué es una enfermedad. Hasta hace poco tiempo, una enfermedad era sinónimo de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mposada@isciii.es (M. Posada de la Paz).

una entidad clínica completa y, como tal, entraba a formar parte de la CIE. Más recientemente, se empieza a entender que un fenotipo evolutivo distinto del curso habitual de una enfermedad conocida puede llegar a ser una entidad clínica distinta, tanto por el distinto origen etiológico como por los marcadores asociados que definan un pronóstico concreto. Pero, sin duda, lo que más está afectando a la clasificación y al concepto de las ER es la consideración de que un nuevo marcador genético (nueva mutación, nuevo gen asociado, deleciones y duplicaciones de segmentos del ADN) o cualquier alteración pueda formar parte de un nuevo fenotipo y, por tanto, tratarse de una nueva enfermedad. Por esto, no es de extrañar que se trate de un problema cuyo marco es impreciso y cuya información en términos de dimensión del problema es todavía escasa. El término es relativamente joven y el desarrollo de éste no está siendo armónico, ya que se están poniendo muchos esfuerzos y recursos en el análisis de los mecanismos biológicos y muchos menos en la parte más conceptual del problema^{9,10}.

Se cita que el 80% de estas enfermedades son de origen genético y que inician en la edad pediátrica, pero se obvia que los adultos ofrecen la prevalencia de las ER globalmente consideradas debido a la elevada mortalidad de algunas de las enfermedades infantiles, como malformaciones o enfermedades genéticas graves.

Podríamos establecer un marco operativo con 2 tipos de necesidades asistenciales para las ER: *a)* las derivadas de los niños y los adolescentes con enfermedades muy poco frecuentes que, en su mayoría, presentan dificultades para el diagnóstico de confirmación genético, requieren de una atención muy dedicada por los altos niveles de deficiencias intelectuales, osteomusculares, sensoriales y fallos orgánicos y una atención familiar con un buen soporte social, y *b)* las que se inician en la edad adulta, inicialmente no asociadas con claridad a marcadores genéticos, con un diagnóstico basado en el curso clínico y en pruebas de todo tipo (de imagen, de laboratorio, etc.). Algunas enfermedades, aun habiendo iniciado en la edad infantil, son susceptibles de tratarse de forma eficaz, lo que permite alcanzar edades mayores, pero con un alto grado de cronicidad y una alta dependencia física y psíquica.

Los únicos intentos de desarrollar la epidemiología de las ER en España se realizaron desde la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIER)¹¹. Esta red diseminó entre varias de las comunidades autónomas del Estado la necesidad de crear planes, de establecer sistemas de información y de analizar la situación de las ER y los registros de estas enfermedades. En la actualidad esta actividad está asumida por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, que está desarrollando las bases para la creación de un registro nacional de ER¹²⁻¹⁶.

Tratamientos. Medicamentos huérfanos

En general, existe la creencia de que los tratamientos farmacológicos son la solución de las ER. Hoy en día, actividades como cirugías especiales de tipo ortopédico o sobre los órganos vitales ante la presencia de malformaciones graves, los trasplantes tanto de órganos como de médula ósea y la rehabilitación son, entre otras, valiosas armas terapéuticas para ciertas enfermedades o para paliar

aspectos evolutivos específicos de muchas de las ER. Modernamente, la intervención en el campo de la Genética, como el denominado diagnóstico preimplantacional o las propias acciones de control de la natalidad en algunas parejas tras un buen asesoramiento a través del consejo genético, son sin duda acciones para tener en cuenta ante un paciente o un portador de una ER.

Pero, sin lugar a dudas, es el tratamiento farmacológico en este campo, conocido como MH, el que todavía hoy sigue constituyendo una aspiración de familias y pacientes y un incentivo para los investigadores. Esta aspiración choca con la cruda realidad de que no siempre es rentable invertir en investigación para conseguir medicamentos y tratar a unos pocos casos en todo el mundo. El concepto de MH se acuña por la falta de rentabilidad que la industria farmacéutica establece a priori para poner en el mercado un medicamento de alto coste de desarrollo y producción y baja capacidad de retornos a esas inversiones. La reglamentación tanto de la FDA como de la UE es muy positiva, si bien es evidente que no se van a descubrir nuevos medicamentos para miles de enfermedades por el mero hecho de que exista un reglamento. La investigación necesita años de trabajo para que esto se haga realidad en una enfermedad, y en este contexto estamos hablando de miles de ER.

Aunque las cifras de medicamentos designados y aprobados cambian a diario, los últimos datos disponibles nos informan sobre más de 600 propuestas, con más de 400 designaciones positivas y alrededor de 44 fármacos ya en el mercado¹⁷. No obstante, la European Organisation for Rare Diseases está haciendo un seguimiento muy especial a este reglamento y ya ha podido demostrar la desigualdad de acceso y el distinto coste de los medicamentos entre los países de la UE¹⁸. También empieza a desmitificarse, al menos para ciertas ER, esa supuesta falta de rentabilidad de los MH. En la actualidad, diversos laboratorios que han apostado por poner en el mercado fármacos eficaces, seguros y de calidad para algunas ER están demostrando que es posible hacer que esa inversión sea rentable para la industria. También se está desmontando el otro mito sobre la baja frecuencia y la falta de conocimientos sobre la existencia de pacientes. En la actualidad, las acciones orientadas a la constitución de registros suponen un gran incentivo para la investigación de nuevas dianas terapéuticas.

El consumo de medicamentos por parte de los pacientes con ER no se limita al uso de los MH. Muchos pacientes presentan síntomas para los que existen tratamientos convencionales, como anticonvulsivos, antieméticos, productos dietéticos o simplemente analgésicos, cuya utilidad es conocida y cuyo tratamiento está autorizado.

El médico de familia ante las enfermedades raras

El médico de familia puede desempeñar un gran papel en la mejora de la calidad de vida de sus pacientes aquejados de una ER. Ante todo, conocer este mundo le permitirá identificar a esos pacientes que tienen una de estas enfermedades, le estimulará el conocimiento y se podrá informar a partir de los portales que existen en Internet dedicados a tal fin, se adentrará en las necesidades terapéuticas, las indicaciones de fármacos no considerados como MH, las contraindicaciones, las

complicaciones a largo plazo así como en cualquier otra novedad evolutiva. Esto, sin duda, le permitiría facilitar derivaciones pertinentes y oportunas y forzaría en algunos casos al propio sistema, muy orientado a las enfermedades de alta prevalencia. También le permitiría ser un apoyo fundamental para el contexto familiar así como contribuir a la investigación epidemiológica de las ER.

Nuevas perspectivas

A pesar de las dificultades que tiene el afrontar la investigación y la coordinación sanitaria del conjunto de miles de ER, existe una voluntad política en Europa de forzar al máximo el desarrollo de decisiones políticas que permitan la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Sin duda, la nueva serie de medidas propuestas desde la comisión¹⁹ y los trabajos del Grupo Operativo de Enfermedades Raras²⁰ a través de sus grupos de trabajo sobre registros, centros de referencia, indicadores de salud y el propio "newsletter" están modificando la visión de las ER en Europa.

En España, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)²¹ se ha erigido desde hace años en la voz de estos pacientes y de esa forma tanto el Senado²² como el Gobierno y las propias comunidades autónomas²³ están proponiendo medidas cuyo desarrollo puede empezar a modificar los problemas que soportan los pacientes y sus familiares.

Puntos clave

- La Unión Europea define enfermedad rara (ER) a todas aquellas cuya prevalencia es inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes y presentan alta mortalidad o cronicidad.
- Las enfermedades olvidadas son de alta prevalencia para los países subdesarrollados, pero de baja prevalencia en Europa y, por esto, se tiende a agrupar estos 2 conceptos por los beneficios que la investigación en nuevos tratamientos puedan aportar a estas enfermedades.
- Los sistemas de información que ofrece Internet, como Orphanet y la Oficina de Enfermedades Raras de los National Institutes of Health de los Estados Unidos, constituyen un arma fundamental para la práctica clínica ante un paciente con una ER.
- La creación de registros de pacientes con ER es una de las armas más importantes para favorecer la investigación de calidad, lograr visibilidad y suscitar el interés de las inversiones industriales.
- Los medicamentos huérfanos son una necesidad para estos pacientes, pero las ER también se benefician de recibir cuidados médicos de otro tipo, medicamentos autorizados e intervenciones quirúrgicas correctoras.
- El médico de familia puede desempeñar un gran papel en la mejora de la calidad de vida de sus pacientes aquejados de ER, informarse adecuadamente, conocer sus necesidades terapéuticas, facilitar derivaciones pertinentes, apoyar al contexto familiar y contribuir a la investigación a través de colaboraciones con grupos de epidemiología en las ER.

Bibliografía

1. Holtman NA. Rare diseases common problems: Recognition and management. *Pediatrics*. 1978;62:1056-60.
2. Report of the National Commission on Orphan Diseases. Commission report Part I: Introduction. *J Rare Diseases*. 1996;2: 21-7.
3. Decisión N.º 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 1999, por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003) [consultado 2/12/2009]. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/pri/es/oj/dat/1999/L_155/L_15519990622es00010005.pdf
4. Reglamento (CE) N.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos [consultado 2/12/2009]. Disponible en: http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/es/oj/2000/L_018/L_01820000122es00010005.pdf
5. World Health Organization. Control of Neglected Tropical Diseases [consultado 2/12/2009]. Disponible en: http://www.who.int/neglected_diseases/en/
6. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Version for 2007 [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
7. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
8. National Institutes of Health. Office of Rare Diseases Research [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://rarediseases.info.nih.gov/>
9. Posada de la Paz M. Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud. *Rev Adm Sanit*. 2008; 6:157-78.
10. Posada de la Paz M. Enfermedades raras. *FMC. Form Med. Contin Aten Prim*. 2007;14:236-44.
11. Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER). Programa RETICS. Fondo de Investigación Sanitaria. 2003-2006.
12. Botella Rocamora P, Zurriaga Lloréns O, Posada de la Paz M, Martínez Beneito MA, Bel Prieto E, Robustillo Rodela A, et al; en el nombre de REPIER. Atlas Nacional/Provincial de Enfermedades Raras 1999-2003. Valencia: REPIER editores; 2006.
13. Zurriaga Lloréns Ó, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MK, et al. en nombre de los integrantes de la Red REPIER. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2005;80:249-57.
14. Guillén Enríquez J, Durán Plá E, Pastor García MA, Rodríguez Romero E, editores. Aproximación a la situación de las enfermedades raras en Andalucía. Sevilla: Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación. Junta de Andalucía; 2004.
15. Villaverde-Hueso A, Sánchez-Valle E, Álvarez E, Morant C, Carreira PE, Martín-Arribas C, et al. Estimating the burden of scleroderma disease in Spain. *J Rheumatol*. 2007;34:1-7.
16. Consejería de Sanidad y Consumo. Orden de creación de Sistema de Información de las Enfermedades Raras. DOE 2004 (25 mayo): 59: 6566-67.
17. European Commission. Enterprise and industry. Register of designated Orphan Medicinal Products [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/orphreg.htm>
18. European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). EURORDIS surveys of orphan drugs: Availability and prices in EU Member

- States. October 2002-January 2003 [consultado 2/12/2009]. Disponible en: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/omp_availability_europe02-03__20report.pdf
19. Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, y al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa. Bruselas, 11 de noviembre de 2008 [consultado 2/12/2009]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
 20. Minutes. Meeting of the Rare Diseases Task Force. Coding and Classification Working Group. Paris, 2 may 2007 [consultado 2/12/2009]. Disponible en: http://www.orpha.net/testor/doc/RDTF_anna/WG/CodingandClassification/meetings/May22007/FinalMinutesoftheWGCodClassMtg2May2007.doc
 21. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) [consultado 2/12/2009]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm>
 22. Boletín Oficial de las Cortes Generales del Senado. Informe de la ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras y, especialmente, las medidas sanitarias, educativas y sociales que contribuyan a un adecuado tratamiento de los enfermos y de sus condiciones de vida, constituida en el seno de la Comisión conjunta de la Comisión de Sanidad y Consumo y de la Comisión de Trabajo y Asuntos Sociales (543/000016). BOCG: serie I (659); 23 de febrero de 2007; 1-24.
 23. Plan de atención a personas afectadas por enfermedades raras 2008-2012. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2007.