

Título ponencia:

**ENFERMEDADES RARAS, PERSONAS NORMALES**

Fecha:

**8 de Julio de 2011**

Nombre ponente:

**ALBERTO MEIRO PINEDO**

## Enfermedades Raras

Según la definición de la Unión Europea (UE), enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Esta definición fue la adoptada por el «Programa de Acción Comunitaria sobre Enfermedades Raras 1999-2003» y es utilizada también por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la declaración de medicamentos huérfanos, así como por la gran mayoría de los Estados Miembros.

Aunque es difícil precisar el número de Enfermedades Raras (ER), se estima que podría oscilar entre 6.000 y 8.000, si bien tan sólo unas 100 se acercan a las cifras de prevalencia que establecen el límite para considerar una enfermedad como rara (Orphanet). A pesar de tratarse de enfermedades poco frecuentes de forma aislada, en su conjunto son importantes ya que afectan a un 5-7% de la población de países desarrollados, lo que supone en el caso de España más de 3 millones de personas afectadas.

A pesar de constituir un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas, las enfermedades raras comparten algunas características:

- En general, son enfermedades hereditarias que habitualmente se inician en la edad pediátrica.
- Tienen carácter crónico, en muchas ocasiones progresivo, contando con una elevada morbi-mortalidad y alto grado de discapacidad.
- Son de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica.
- Requieren un manejo y seguimiento multidisciplinar.

## Situación de las Enfermedades Raras en el Estado

La primera iniciativa nacional en relación a las enfermedades raras tuvo lugar con la creación del Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISAT) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en 1996, con la misión de coordinar la asistencia e investigación en el Síndrome del Aceite Tóxico (SAT). A partir del año 2000, la administración comenzó a implicarse progresivamente en la atención e investigación de las Enfermedades Raras extendiendo las actividades del CISAT, que pasó por Orden Ministerial del 27 de diciembre de 2001 a ser el Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER).

En 2003, el CISATER pasó a ser el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Se fijó como objetivo del Instituto el fomento y ejecución de la investigación clínica y básica, formación y apoyo a la referencia sanitaria e innovación en la atención de la salud en enfermedades raras.

En noviembre de 2006, se constituyó el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), uno de los nueve consorcios públicos establecidos por iniciativa del Instituto de Salud Carlos III, y cuyo fin es coordinar y potenciar la investigación biomédica sobre las enfermedades raras en el Estado.

En 2009, en el ámbito de los servicios sociales (IMSERSO), se crea el Centro de Referencia Estatal de atención a personas con enfermedades raras y sus familias (CRE), ubicado en Burgos, actualmente adscrito al Ministerio de Sanidad y Política Social, se configura como un centro dedicado a la promoción, desarrollo y difusión de conocimientos, experiencias innovadoras y métodos de atención a personas con enfermedades raras, y como centro de alta especialización en servicios de atención y apoyo a familias y cuidadores y de promoción de la autonomía personal y la participación social de las personas con dichas enfermedades.

### **Iniciativas autonómicas**

La situación en las distintas Comunidades Autónomas resulta dispar.

La Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) que cuenta, entre enfermos y familiares, con unas 300.000 personas afectadas, dispone de un Plan de Genética cuya propuesta establece recomendaciones de actuación para la CAPV relativas a cartera de servicios tanto de consejo genético, pruebas genéticas, laboratorios de referencia y dotación de recursos.

### **Información sobre Enfermedades Raras**

Desde una visión eminentemente epidemiológica, las ER son aquellas que como consecuencia de su carácter crónico y discapacitante presentan una prevalencia tan baja que requieren esfuerzos especiales y combinados, dirigidos a prevenir la morbilidad, la mortalidad temprana o la reducción de la calidad de vida y potencial socioeconómico de las personas que las padecen.

En este contexto, las enfermedades raras se convierten en un desafío para los sistemas de salud al conformar un conglomerado, en el que se entremezclan enfermedades bien conocidas y con posibilidad de tratamiento, con otras que son grandes desconocidas y en consecuencia de difícil abordaje.

Un elemento clave para mejorar el diagnóstico y la atención de las enfermedades raras es proporcionar y difundir información exacta en un formato adaptado a las necesidades de profesionales, personas afectadas y sus familias.

En las últimas décadas ha existido una verdadera explosión de conocimiento en el ámbito de las ER, pero con frecuencia es difícil acceder a ciertos aspectos de la información relacionada con alguna de estas enfermedades. Esto lleva a la paradoja del desconocimiento que rodea a muchas ER y que aparece como una necesidad no sólo de pacientes y familiares sino también de profesionales y administraciones.

Difundir la información existente es una tarea complicada, pues el conocimiento acerca de las ER es dispar tanto a nivel de diagnóstico, como de tratamiento, prevención y recursos de los que disponen las personas afectadas por estas enfermedades.

## Codificación y clasificación de ER

Desde el punto de vista epidemiológico las denominadas Enfermedades Raras resultan en muchos casos «invisibles» a los programas de información sanitaria debido a la falta de sistemas apropiados para su codificación y clasificación.

Es evidente que su diagnóstico precoz es imprescindible para la adecuada asistencia de las personas afectadas, pero sólo un método de clasificación eficaz permite conocer la verdadera epidemiología de estas patologías, diseñar las estructuras asistenciales necesarias para la demanda sanitaria que generan y evaluar la eficacia y eficiencia de los recursos sociales a ella destinados.

Desde esta perspectiva es imprescindible, aprovechando los trabajos que hasta ahora se han venido realizando, trabajar en el desarrollo de una clasificación común, en sintonía con la que el Grupo Internacional de Trabajo en Enfermedades Raras, el Rare Diseases Task Force-Working Group (RDTF-WG) está desarrollando en este momento.

Cualquier método utilizado para clasificar estas patologías debe superar una importante problemática que ha venido retrasando hasta este momento la adopción de una clasificación definitiva de las Enfermedades Raras y que fundamentalmente viene dada por:

La dificultad de decidir si una determinada enfermedad debe ser clasificada o no, como Enfermedad Rara, porque los criterios utilizados no siempre son aceptados universalmente.

La terminología médica al uso es muy variada, lo que hace que la relación de entidades nosológicas y sus respectivos sinónimos sea muy abigarrada e introduzca un elemento de confusión en cualquier clasificación.

Algunas de estas enfermedades tienen una etiología multifactorial y muchas de ellas afectan a diversos órganos y sistemas, por lo que en ocasiones es difícil ubicarlas en un grupo determinado de enfermedades.

El ritmo de identificación de nuevas enfermedades y de nuevos grupos de enfermedades es tan acelerado en algunos terrenos (por ejemplo errores congénitos del metabolismo, tumores, etc.) que hace que continuamente se añadan a los listados alfabéticos de Enfermedades Raras nuevas entidades en búsqueda del sitio que les corresponde.

La dificultad en el diagnóstico definitivo de algunas enfermedades raras y su agrupación en familias de enfermedades.

## Detección precoz

Una de las principales dificultades a la que, en general, se enfrentan las personas afectadas por una enfermedad rara es la consecución de un diagnóstico correcto en un plazo de tiempo aceptable.

Las consecuencias del retraso diagnóstico pueden ser trágicas, privando a los y las pacientes de las intervenciones terapéuticas oportunas cuando existen, con el consiguiente empeoramiento clínico, secuelas físicas, y en ocasiones intelectuales y psicológicas, que podrían haberse evitado o paliado con un diagnóstico temprano. En el caso de las enfermedades genéticas, la ausencia de diagnóstico implica el desconocimiento del riesgo de tener más hijos afectados y priva al paciente y la familia del acceso al consejo genético.

### **Consejo genético**

Aunque el 80% de estas enfermedades tiene un origen genético, según estimaciones de Eurordis, menos del 50% de pacientes recibe consejo genético. La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, que contempla las pruebas genéticas en la investigación y asistencia precisa que cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios «será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado».

El Consejo Genético se ha venido realizando en el Estado desde principios de los años 70 por parte de determinados servicios de hospitales aunque, en el caso de las enfermedades metabólicas hereditarias, generalmente han sido los propios pediatras o los laboratorios de diagnóstico los que han desarrollado esta labor. En estos servicios se ofrecen pruebas de citogenética, genética molecular y genética bioquímica (en el caso de enfermedades metabólicas hereditarias), así como consulta de consejo genético.

### **Diagnóstico genético**

El término diagnóstico genético hace referencia al proceso clínico por el cual se determina la presencia de una enfermedad genética o hereditaria o el riesgo de padecerla a través de la realización de análisis genéticos o pruebas genéticas.

A continuación se pretende clarificar lo que define tanto los análisis genéticos (pruebas genéticas) como cada uno de los tipos de diagnóstico genético:

#### **- Análisis genéticos**

La mayoría de las enfermedades raras identificadas son trastornos genéticos, por lo que los análisis genéticos constituyen un elemento esencial del diagnóstico y del consejo genético. Éstos han de estar contextualizados en la situación clínica del paciente. En el contexto de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica se entiende por «Análisis genético» el «procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado».

En la actualidad se estima que hay pruebas disponibles para más de 1.000 enfermedades genéticas. Sin embargo, su uso clínico se ha visto limitado por diversos motivos. En algunos casos no existen controles de calidad externos y en otros se carece de datos suficientes para su interpretación y validación. Pero han de tenerse siempre en cuenta los protocolos y normas de buena práctica aplicables a cada caso, así como el marco jurídico en el que han de realizarse los análisis genéticos tanto en investigación como en el sistema sanitario.

#### **- Diagnóstico genético clínico**

Se entiende como tal el proceso por el cual las pruebas genéticas se emplean para confirmar o excluir un diagnóstico de sospecha de enfermedad genética fundamentado en la anamnesis, exploración física, análisis clínicos y pruebas complementarias.

#### **- Diagnóstico prenatal**

Se define diagnóstico prenatal (DP) como el conjunto de técnicas ecográficas, citogenéticas, bioquímicas y moleculares que tienen como finalidad la detección de anomalías congénitas fetales y enfermedades hereditarias. El DP se ofrece a parejas con riesgo y a gestantes con las indicaciones clínicas pertinentes. Cuando no hay antecedentes personales o familiares de anomalías cromosómicas o enfermedades hereditarias, se selecciona la población de mujeres con un riesgo aumentado de tener un hijo/a con alteración cromosómica a partir de tres criterios: edad materna, pruebas bioquímicas de cribado y ecografía fetal. En el caso de una edad materna mayor o igual a 35 años, resultados bioquímicos alterados o la presencia de marcadores

ecográficos anómalos, se ofrece un análisis citogenético, habitualmente en células procedentes de la amniocentesis, aunque también de vellosidad corial.

#### **- Diagnóstico genético preimplantatorio**

Hoy en día las técnicas de reproducción asistida permiten ofrecer a las parejas con riesgo nuevos recursos para tener hijos sanos, como la donación de gametos (óvulos y espermatozoides), la selección preimplantatoria de sexo fetal en el caso de las enfermedades ligadas al cromosoma X y el llamado diagnóstico genético preimplantatorio (DGP).

El diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) se aplica a embriones obtenidos por técnicas de fecundación in vitro antes de ser transferidos al útero, posibilitando la implantación selectiva de los embriones que no están afectados, en las parejas con elevado riesgo de enfermedad genética grave y con las indicaciones médicas apropiadas.

#### **- Diagnóstico presintomático y predictivo**

Es aquel que recibe un individuo asintomático en riesgo de desarrollar una enfermedad hereditaria.

#### **- Programas de cribado neonatal**

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN), considerados como una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública, están dirigidos a «la identificación presintomática de determinados estatus genéticos, metabólicos o infecciosos mediante el uso de pruebas que puedan aplicarse a toda la población de recién nacidos» siendo su objetivo «la identificación temprana y el tratamiento de las personas afectadas, de forma que la intervención médica a tiempo reduzca la morbilidad, mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades».

### **Objetivos**

- Mejorar el diagnóstico precoz, incluido el prenatal, potenciando el papel de la AP en el diagnóstico de sospecha de ER, facilitando el acceso y agilizando los procesos de derivación a los servicios clínicos con experiencia en la atención a este tipo de enfermedades.

- Mejorar la atención en caso de patologías diagnosticadas en el período prenatal.

- Mejorar los programas de cribado neonatal de ER, teniendo en consideración la evidencia científica disponible, criterios de equidad, coste efectividad de las pruebas y aspectos éticos, según el «Informe sobre la situación de los programas de Cribado Neonatal en España» de la Comisión de Salud Pública del CISNS.

- Mejorar el acceso a pruebas diagnósticas clínicas y de laboratorio, así como el apoyo a la implementación y validación de nuevas técnicas y pruebas.

- Mejorar el acceso al asesoramiento genético multidisciplinar.

### **Atención sanitaria**

La principal vía inicial de acceso de las ER es sin duda la Atención Primaria, por lo que en estas patologías en especial es fundamental la coordinación entre la asistencia primaria y la asistencia especializada, con la concurrencia de múltiples enfoques y de una atención multidisciplinar. Los profesionales sanitarios de los centros de Atención Primaria necesitan herramientas para proporcionar una atención de calidad a pacientes con ER. En primer lugar la formación específica en ER es fundamental para la detección precoz, atención y seguimiento adecuados de personas con ER, ya que aumenta la calidad de vida del paciente y su familia, evitando la visita a múltiples especialistas y pruebas diagnósticas innecesarias.

Por otra parte los profesionales de AP deberían contar con recursos informativos a su disposición para poder facilitar a su vez información a pacientes con ER. Es decir, contar con información sobre recursos, tanto sanitarios como sociales, así como de las asociaciones de pacientes existentes para ER.

Otro aspecto fundamental, a parte de la necesaria formación específica en ER y el conocimiento de los recursos de información disponibles para los profesionales sanitarios, es la coordinación entre Atención Primaria y Especializada, que redundan en el beneficio de la asistencia al paciente y en la mejora de su calidad de vida (Ej., La reducción del tiempo de remisión del paciente al especialista que puede realizar el diagnóstico).

En definitiva, el objetivo es por un lado el refuerzo en la coordinación entre los niveles asistenciales (AP/AE), así como la coordinación entre los cuidados sanitarios y médico-sociales y con CSUR (una vez estos hayan sido designados como tales) por otro, como garantes de la prestación de unos cuidados de calidad a personas afectadas por una ER y sus familias.

Por otra parte y en consonancia con la propuesta anteriormente mencionada de «Recomendación del Consejo de Europa en el ámbito de las ER» y que ha sido aprobada recientemente (junio 2009), en lo que respecta a la atención sanitaria, a continuación se recogen los aspectos que tienen que ver con los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) para la atención de las ER.

## Investigación

La política de financiación para la investigación en enfermedades raras de la Unión Europea se caracteriza, en líneas generales, por su carácter limitado frente a la inversión masiva en otros trastornos más frecuentes así como por una falta de estrategia general y coordinación.

En las convocatorias de los últimos años de proyectos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria y en la Acción Estratégica en Salud (AES) de los años 2008 y 2009, las ER se han contemplado de una manera explícita como una de las áreas de promoción. De hecho, la AES, en el marco del Plan Nacional de I+D+i 2008-2011, hace referencia a las enfermedades raras como Línea de Investigación Prioritaria. Las enfermedades raras se tienen en cuenta además en la “Línea de actuaciones complementarias de refuerzo” contemplándose tanto la investigación básica, como los ensayos clínicos o el desarrollo de medicamentos huérfanos.

### Objetivos

- Apoyar las iniciativas en la investigación epidemiológica, clínica, básica y traslacional sobre enfermedades raras.
- Promover la priorización de los proyectos de investigación sobre ER y favorecer la solicitud de proyectos conjuntos de ámbito nacional e internacional.
- Mantener y mejorar las estructuras y los instrumentos necesarios para el desarrollo de la investigación en enfermedades raras.

## Formación

La carencia de formación específica en el terreno de las Enfermedades Raras y su elevado número, junto con la presión asistencial de las consultas en Atención Primaria/Especializada complica la difícil situación de las mismas.

### Objetivo general

Desarrollar una estrategia formativa que comprenda la formación de pregrado, postgrado y continuada con contenidos específicos de enfermedades raras y que contemple medidas que tengan como fin potenciar la sensibilización y el interés hacia el problema de las mismas.

Es necesario resaltar la importancia del abordaje de las ER en el proceso formativo de los profesionales sanitarios, tanto de Atención Primaria como Especializada, siendo quizás la AP el ámbito en el que se precisa hacer un mayor énfasis, ya que como se ha comentado a lo largo del documento constituye la principal vía de acceso al sistema sanitario de pacientes con ER. La formación debe dirigirse a los profesionales de equipo multidisciplinar (enfermería, medicina general, pediatría, etc.) que atienden tanto a la población adulta como a la población infantil y juvenil. En relación al nivel de pre-grado, el problema radica en que se prima el conocimiento de la enfermedad sobre el conocimiento acerca de la persona enferma.

Así, salvo excepciones, la ausencia de la Atención Primaria en la Universidad es la causa de la falta de visión humanista, amplia e integrada con otros profesionales (medicina, enfermería, fisioterapia, logopedia, psicología, trabajo social...) que caracteriza a la Atención Primaria.

## Leucodistrofia como ejemplo de enfermedad rara

**Palabra griega: leukos (blanco), dis-(trastorno), trofeos (nutrientes). El nombre se refiere a un complejo grupo de enfermedades genéticas raras. Las leucodistrofias destruyen el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) en niños y adultos. Afecta a la mielina, la sustancia blanca que rodea los nervios como una funda aislante.**

**La mielina** es una membrana grasa que aísla cada nervio en el cerebro y la médula espinal como una funda de plástico alrededor de un cable eléctrico. Esta es la envoltura protectora que garantiza la transmisión normal de los mensajes nerviosos de una parte del cuerpo a otra. La rápida conducción de los impulsos nerviosos a lo largo de las fibras nerviosas es esencial para las funciones motrices y sensoriales y la integración en el sistema nervioso central (el cerebelo y la médula espinal) y el sistema nervioso periférico (los nervios).

Cuando se produce una leucodistrofia, la mielina ya no puede conducir correctamente los mensajes a lo largo de los nervios. O bien la mielina no se forma, se deteriora, o es demasiado abundante. Cada caso es diferente, pero las consecuencias son siempre muy graves. Hasta la fecha, más de 20 enfermedades han sido identificadas como leucodistrofias.

## Características clínicas.

Aunque presentan algunos rasgos diferenciales, la sintomatología es bastante estereotipada. Los signos clínicos están más en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma. Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. La desmielinización de los tractos cerebroespinal, (corticobulbar/corticoespinal), cerebelo, nervios ópticos, vía geniculocalcarina y nervio periférico condiciona la sintomatología en función de la severidad de la afectación que se presenta en cada una de ellas.

- En el lactante predomina la detención e involución del desarrollo psicomotor, con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal. Es frecuente la atrofia óptica y ceguera.

- El síntoma inicial más constante a partir del primer año es la alteración de la marcha que a veces permanece como única manifestación durante varios meses, hasta que se añaden síntomas de deterioro cerebral, como alteraciones de la conducta y del aprendizaje.

- A partir de los cinco años son los síntomas mentales los primeros que aparecen: problemas de comportamiento e hiperquinesia en la primera fase y déficit de atención, de concentración, del aprendizaje y del lenguaje más tarde. Posteriormente se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial y una rigidez de descerebración, que conduce a la muerte inexorablemente.

- En el adulto son los síntomas psiquiátricos los que preceden durante largo tiempo a los síntomas neurológicos, o constituyen ellos solos el cuadro clínico.

## La Esperanza

### **Dos niños con adrenoleucodistrofia salvados gracias a la Asociación Española contra la Leucodistrofia ELA: Primer financiador de la investigación sobre esta enfermedad cerebral mortal.**

Los resultados de la terapia génica para la adrenoleucodistrofia (ALD), dirigido por la Dra. Nathalie Cartier y el profesor Patrick Aubourg, del Hospital de San Vicente de Paul en París (Francia) acaba de ser publicado en la prestigiosa revista Science. Dos niños fueron tratados y su enfermedad se ha detenido. Se encuentran bien, algo inesperado para una enfermedad que puede destruir en pocos meses el cerebro de un niño previamente sano. Este descubrimiento abre nuevas perspectivas de tratamiento para otras enfermedades más frecuentes. La adrenoleucodistrofia (ALD) es la forma más común de leucodistrofia. Representa casi el 30% de los casos de leucodistrofia identificados por la asociación ELA. Hasta ahora, el tratamiento de ALD se basa en el trasplante de médula ósea, un enfoque limitado por la escasez de donantes y el riesgo de complicaciones graves. En este nuevo enfoque, los médicos han elegido el camino del autotrasplante en combinación con la terapia génica. Las células madre de médula ósea de los pacientes se extraen, luego se corrigen en el laboratorio antes de ser trasplantadas a los pacientes.



Algunas de estas células, naturalmente, encontrarán su camino hacia el cerebro del paciente en el que se mostrará su potencial de corrección. Otra innovación: un vector derivado del virus del sida modificado e inactivado fue utilizado para insertar el gen correcto en las células de la médula ósea. De hecho, el virus del VIH es el único capaz de introducir un gen terapéutico en el núcleo de las células que se dividen, como las células madre y neuronas, con el fin de permitir un efecto a largo plazo de este gen.

La progresión de la enfermedad puede ser detenida por un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas cuando se hace en una fase muy temprana de la enfermedad. Después de esta etapa, la desmielinización se puede detener. Por desgracia, la médula ósea alogénica no se puede conseguir para un gran número de pacientes, dado el número limitado de donantes apropiados y el alto riesgo de mortalidad asociada.

Los dos niños del ensayo clínico de terapia génica, con ALD y edades de 7 y 7 años y medio, carecían de donantes de médula ósea compatible, pero poseían una desmielinización cerebral progresiva e insuficiencia suprarrenal.

Después de 24 a 30 meses de seguimiento de los pacientes, del 10 al 15% de las células mononucleares de sangre todavía expresan la proteína ALD. El gen normal ABCD1 es expresado por estas células cuatro a cinco veces más alto que el gen mutado. Por otra parte, de 20 a 24 meses después del trasplante, los ácidos grasos de cadena muy larga se redujeron en un 38% en el plasma de los pacientes. Desde el punto de vista neurológico, las lesiones cerebrales desmielinizantes en estos dos niños ha progresado hasta el mes 14 y 16 después del trasplante, pero se han mantenido estables desde entonces. Además, la lesión desmielinizante observada en la vía auditiva de un paciente se invirtió.

La detención de la desmielinización cerebral progresiva de estos dos niños tratados con la terapia génica representa una evolución clínica similar a la alcanzada con el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en ALD.

- Coste pruebas terapéuticas: el tratamiento de un niño con Terapia Génica supone 650.000€
- Costes por investigación: entre la idea, la prueba de concepto y el inicio del ensayo terapéutico, son necesarios entre 4 y 6 millones de euros.

## MEDICAMENTOS HUERFANOS

"Los medicamentos huérfanos" son productos medicinales que sirven para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades o desórdenes que amenazan la vida o que son muy serias y que son raros. Una enfermedad o desorden se define como raro en Europa cuando afecta a menos de 1 de cada 2.000 ciudadanos.

A estos medicamentos se les llaman "huérfano" porque la industria farmacéutica tiene poco interés, bajo las condiciones normales del mercado, para desarrollar y poner en el mercado productos dirigidos solamente a una pequeña cantidad de pacientes que sufren de condiciones muy raras. Para las empresas medicamentosas, el coste de sacar al mercado un producto medicinal para una enfermedad rara no se recuperaría con las ventas esperadas del producto. Por esta razón, los gobiernos y las

organizaciones que apoyan a los pacientes con enfermedades raras, como Eurordis, pusieron énfasis en la necesidad para incentivos económicos para animar las empresas farmacéuticas a desarrollar y poner en el mercado medicamentos para los muchos pacientes desatendidos con enfermedades raras "huerfanizadas".

Un buen medicamento para pacientes con enfermedades raras es un medicamento que está disponible en el país donde reside el paciente y que además es asequible. Si uno de los requisitos no se cumple, el medicamento es de poca utilidad. Desgraciadamente, por razones de coste, esto ocurre con bastante frecuencia hoy en Europa. Una encuesta (2004) sobre la disponibilidad de doce medicamentos huérfanos que habían recibido la autorización de mercado en la UE muestra que un año después Dinamarca era el único país donde estaban disponibles los doce medicamentos. Este número varía en gran parte en otros países, con los nuevos estados miembros y Luxemburgo en último lugar con menos de cuatro productos disponibles. Con bastante frecuencia, cuando los productos están disponibles, los pacientes no pueden pagarlo. En Bélgica, por ejemplo, Busilvex, un tratamiento usado con anterioridad al trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas, cuesta más de 4.400 euros y no es reembolsable. 'Esta situación no es sólo injusta porque el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos dependa del país en el que vivan, sino también es poco ética', argumenta Yann le Cam, CEO de Eurordis. Y lo peor de todo, significa que los pacientes no pueden acceder a medicamentos que les produciría un beneficio; como consecuencia, sus vidas están amenazadas.

Existen diversos factores que contribuyen a esta terrible situación. La designación de un medicamento huérfano, el protocolo de asistencia y la autorización de mercado son procesos centralizados, pero la evaluación de valor terapéutico, precio y reembolso de estos innovadores productos sigue siendo responsabilidad de cada país miembro. En el caso de la evaluación del valor terapéutico, los estados miembros no tienen la experiencia para poder hacerlo. 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 otros países. Los estados miembros retrasan las negociaciones lo más posible para evitar tener que hacer disponible el medicamento y pagarlo. Aunque la situación parece favorecer tanto a las compañías farmacéuticas como a los estados miembros, no es así. Los estados miembros acaban pagando precios más altos por los medicamentos, y las compañías pierden parte de la exclusividad de mercado por diez años a causa de las negociaciones que llegan hasta los cuatro años.

Eurordis lleva denunciando esta situación desde la primera encuesta sobre la disponibilidad de medicamentos huérfanos, que se presentó al Comité de Transparencia de la Comisión en 2004 y que se menciona en el informe de la Comisión sobre los cinco años de la Legislación de los Medicamentos Huérfanos. Para mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos, Eurordis sugiere establecer un grupo de trabajo de la UE sobre la transparencia de los medicamentos huérfanos formado por voluntarios de los países miembros, quien tendría experiencia en evaluar el valor terapéutico añadido de cada medicamento huérfano y negociar un precio de referencia en la UE con el titular de la autorización de mercado.

## LA VISIÓN DEL PACIENTE

A los problemas específicos de esta patología se suman un conjunto de dificultades debido a la baja frecuencia de la enfermedad, como son la dificultad para obtener un diagnóstico preciso, impacto psicológico y desorientación sobre el diagnóstico, desinformación sobre especialistas, o ausencia de protocolos para el seguimiento de la enfermedad.

Pese a ello, datos recabados por la asociación muestran como sólo el 36% de las familias afectadas por Leucodistrofias reciben información sobre la evolución de la enfermedad, durante el desarrollo de la misma, a través del propio equipo que atiende al paciente.

Así mismo, el 90% de las familias manifiestan no haber recibido apoyo psicológico durante el desarrollo de la enfermedad del paciente, el 5% restante ha recibido apoyo psicológico a través de un servicio de atención psicológica privado, y ninguna de ellas lo ha recibido en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el 100% de las familias lo considera especialmente necesario.

Como ejemplo, presentamos la manera en la que han recibido la noticia del diagnóstico dos familias en dos hospitales de provincias diferentes:

“Su hijo será como un mueble, sólo puede limpiarle el polvo”.

“Por su hijo no podemos hacer nada, cuídalo como cuidaría a una planta”.

No es posible subestimar la importancia traumática del diagnóstico. Cuando se anuncia la enfermedad, acontece una comitiva dolorosa de consultas médicas, exámenes, hospitalizaciones eventuales... Los padres y los pacientes pueden entonces atravesar un período extremadamente penoso de incertidumbres y de inquietudes. La enfermedad es una realidad compleja que es difícil integrar en la vida del niño y el trayecto con la enfermedad necesita evidentemente acompañamientos particulares.

La información que ofrece el equipo médico debe ser acorde a las capacidades y posibilidades que la familia tenga para asimilarlas, ya que precipitarse genera sufrimiento en la familia, que puede sentirse atacada. Es necesario utilizar un lenguaje común que facilite la participación de la familia en la toma de decisiones.

Durante estos años de trabajo hemos apreciado que la problemática común en los padres cuidadores de niños con leucodistrofias corresponde a un estado emocional inestable, un alto sentimiento de culpa derivado del componente hereditario de la patología, desorientación, un elevado nivel de ansiedad, e incertidumbre en cuanto a su actuación con respecto al afectado.

Entendemos por cuidador principal “la persona que conviviendo con el paciente, acepta asumir los cuidados básicos que éste requiere, en cuanto a alimentación, higiene y administración del tratamiento”.

El grado de sobrecarga del cuidador principal es mayor cuando el grado de dependencia de los usuarios es grave. Los niños con Leucodistrofias en particular necesitan una vigilancia constante de sus funciones vitales, y una dependencia de un equipo tecnológico, que convierte a los padres cuidadores en expertos de sus propios hijos. No obstante, debemos evitar que los padres se conviertan de manera fortuita en

“profesionales sanitarios”, ya que esto implica asumir unas responsabilidades que generan un fuerte sentimiento de culpa ante el deterioro del paciente. La familia quiere siempre lo mejor para el niño, pero teme dañarlo o perjudicarlo.

Esta sobrecarga y dependencia puede aliviarse con la atención de las Unidades de Cuidados Paliativos, pero dicha atención debe comenzar en el momento del diagnóstico y continuar a lo largo de todo el proceso de evolución de la enfermedad, ya que la Leucodistrofia es una enfermedad sin tratamiento curativo pero con un pronóstico incierto, a lo que se le suma una pérdida constante y consciente, es decir una elaboración constante y diaria del duelo. Una discapacidad crónica conlleva un pesar crónico en la familia. La familia se adapta al problema, pero con el recuerdo diario de lo que podía haber sido y no es. “ Este no es mi hijo, mi hijo era el niño de antes...”.

Sin embargo, el acceso de los pacientes con leucodistrofias a las Unidades de Cuidados Paliativos es extremadamente escaso, concretamente sólo el 2% de las familias pertenecientes a la Asociación Española Contra la Leucodistrofia ha tenido acceso a este tipo de cuidados.

Las razones de este escaso acceso a las Unidades de Cuidados Paliativos podemos decir que son tres:

- No se les ofrece desde los servicios sanitarios.
- Se desconocen por parte de las familias.
- Se asocian a una muerte cercana, creando cierto rechazo.

Muchas familias muestran su frustración por la diferencia de trato entre pacientes, en función de las enfermedades que padecen. Las Unidades de Cuidados Paliativos deben integrarse en los cuidados del paciente oncológico y no oncológico, independientemente de que reciba una terapia o tratamiento dirigido a frenar la enfermedad o a mitigar los síntomas de la misma. Surgen necesidades diferentes en momentos diferentes y cada síntoma influye en el sufrimiento general.

La irreal valoración del dolor puede ser atribuible a la falta de capacidad de expresión de los pacientes con Leucodistrofias, o a la supuesta insensibilidad a la percepción de determinadas sensaciones. Los padres, expertos en sus hijos, son muy conscientes del sufrimiento de éstos cuando observan determinadas expresiones faciales (aprietan la boca, tensan la barbilla...) o corporales (rigidez...), llantos / gritos, alteraciones cardiacas o respiratorias..., aumentando la angustia y ansiedad de los padres.

Cuidar al paciente significa también cuidar a la familia, proteger al cuidador. Cada familia se enfrenta a la enfermedad de manera diferente, de hecho, encontramos un variado abanico de respuestas y reacciones que van desde el abandono de toda esperanza, con el consiguiente abandono de cuidados – “¿para qué?” -, hasta mecanismos defensivos ante el mantenimiento de las expectativas de curación.

Por ello, insistimos en recordar que “la atención debe incluir a toda la familia desde el primer ingreso, cuando el duelo asociado a la conciencia de la gravedad de la enfermedad aparece por primera vez, durante el ingreso y durante el duelo tras la muerte del niño” (Levetown et al. 2004).

Las familias necesitan tener identificado al profesional de referencia que coordina los cuidados del paciente. Si algo tienen en común las familias de la Asociación, es que ninguna de ellas recibe un tratamiento global del paciente, dentro o fuera del mismo centro sanitario; visitan diferentes profesionales (neurólogo, neumólogo, endocrino, logopeda, oftalmólogo, rehabilitador...), sin existir ninguna coordinación ni comunicación entre ellos, lo que dificulta en gran medida la prevención de los efectos propios de la enfermedad, y genera ansiedad en las familias ante la incertidumbre de los pasos siguientes.

Debemos intentar facilitar la atención del paciente en su propio domicilio, ocupándonos de los aspectos físicos, sociales y emocionales del paciente y su familia, es decir, poniendo a su alcance todos los recursos que faciliten la correcta atención del niño, sin descuidar el "funcionamiento normal" de la familia.

Disponer de una medicación de rescate en el domicilio, pautada por el profesional de referencia del paciente, puede evitar ingresos hospitalarios innecesarios e incómodos desplazamientos a los servicios de urgencias. Los traslados particulares de niños con estas características suponen un gran esfuerzo y angustia para los padres, pues cada traslado conlleva movilizar el equipo que mantiene la calidad de vida del niño (aspirador, respirador, bombona de oxígeno...). En este sentido, los servicios de urgencias tardan en reaccionar ante el deteriorado estado de los pacientes, propio de la enfermedad que padecen, pero cuya evolución es desconocida por el profesional que le atiende.

Del mismo modo, se debe encontrar un equilibrio entre las pruebas médicas que son necesarias y aquellas que pueden considerarse prescindibles, en función de la relación beneficio-sufrimiento de las mismas.

Todo esto puede ser facilitado si los pacientes con leucodistrofias tienen acceso a las Unidades de Cuidados Paliativos.

## Actitud ante la enfermedad

A grandes rasgos, se pueden distinguir cuatro tipos o grupos de actitudes ante la enfermedad y los tratamientos:

1. El primero de ellos está formado por el 28% de los pacientes, que, en general, se muestra optimista y moderado en cuanto a sus exigencias, que ve la situación desde la solidaridad de los demás y la sensibilización de la sociedad. El perfil de este grupo está fundamentalmente representado por varones, de más edad, residentes en municipios rurales, con bajo nivel de estudios, jubilados y con mayor número y gravedad de enfermedades.

2. El segundo grupo está formado por un 27% de la muestra, y su actitud ante la enfermedad lo definen como un grupo crítico, no resignado ante el destino, comprometido con el tratamiento, que no delega responsabilidades, y es inconformista y reivindicativo. En este grupo están más representados que los demás las mujeres, los jóvenes (menos de 30 y entre 31 y 50 años), los solteros, residentes en grandes ciudades (especialmente Madrid), con mayor nivel de estudios, activos y estudiantes, que viven en familias de 3 ó 4 miembros, con alta morbilidad (número y gravedad de enfermedades) y con buenos hábitos de vida.

3. El tercer grupo es el más pequeño, lo conforman el 13,5% de los pacientes y se distancia claramente de los anteriores por su actitud derrotista y de cierto resentimiento social, pasivos ante las reivindicaciones o exigencias y obsesionados por el coste y precio de los tratamientos, no por asumir su enfermedad. En este grupo están más representados que en el total las mujeres de mayor edad (jubiladas), viudas o solteras, los residentes en ciudades grandes (especialmente Barcelona), con un nivel medio de estudios, que viven solos, y son usuarios de la sanidad privada.

4. El último grupo es el mayoritario, formado por el 32% de los pacientes, responde a un perfil muy conocido y que responde a ciertas pautas religiosas y culturales. Se trata de un grupo pesimista y entregado al destino, personas generalmente retraídas, que no quieren ninguna publicidad ni reivindicación. Llevan su enfermedad con humildad y de una forma abnegada. En él están más representados los mayores de 65 años, los casados y los que viven en pareja, residentes en ciudades medianas, con estudios primarios, las amas de casa, y con escasa morbilidad (número y gravedad de las enfermedades).

## El asociacionismo

Para completar la radiografía del paciente en el Estado es necesario abundar en los rasgos definitorios del asociacionismo en este colectivo, para así trazar el Mapa Nacional de Asociaciones de Pacientes y conformar una base de datos sobre las características y localización de los recursos asociativos que disponen los enfermos españoles, uno de los objetivos a los que responde este informe.

En primer lugar hay que destacar que, hasta ahora, en el Estado el asociacionismo ha sido poco habitual. Los enfermos no son ajenos a esta tendencia y tan sólo el 3% pertenecen o están afiliados a una asociación de pacientes, especialmente los enfermos de entre 30 y 50 años de edad (7%), los que utilizan habitualmente un sistema sanitario privado (7%), con estudios universitarios y superiores (5%).

La mayoría de los pacientes desconocen la labor de las asociaciones y por tanto no saben valorar sus actividades. Entre los que sí se atreven a calificarlas, lo hacen muy positivamente, sobre todo entre los afiliados a alguna asociación, que cuentan entre 30 y 65 años, tienen estudios superiores y viven en las zonas centro y noroeste peninsular.

Entre las actividades que llevan a cabo estas organizaciones, lo que resulta de mayor interés para el paciente es que faciliten información sobre la enfermedad y sus tratamientos, que ofrezcan educación y formación sobre cómo manejar su dolencia, y que fomenten la investigación científica sobre la patología y sus tratamientos.

Las razones por las cuales los enfermos españoles dicen no participar en las asociaciones de pacientes son, sobre todo, falta de interés (28,4%), falta de información o desconocimiento sobre su existencia (24,4%), que no se considera necesario (17,7%), falta de tiempo (4%), o bien problemas de desplazamientos, horarios e impedimentos físicos (4%). No obstante, en los últimos años se está experimentando un aumento del número de socios, y se prevé la creación de nuevas delegaciones y asociaciones individuales. Esta evolución se debe fundamentalmente a dos razones:

1. La propia evolución social que ha producido un cambio de mentalidad respecto al fenómeno del asociacionismo en España. Hasta hace unos años, las asociaciones eran entidades raras, a las que se miraba con cierto temor y falta de confianza, pero hoy día esa visión ha cambiado totalmente, gracias a la evolución cultural del país.

2. El crecimiento del asociacionismo de pacientes es el trabajo serio que han desarrollado las asociaciones en los últimos años. Estas organizaciones han aprendido mucho de la experiencia, y poco a poco su actividad va mejorando y

están siendo cada vez más eficaces.

Todo ello está favoreciendo que en el ámbito del asociacionismo en el Estado existan dos tendencias de desarrollo complementarias:

1. Por un lado, muchas asociaciones están descentralizando sus actividades, creando delegaciones locales, provinciales o autonómicas, para ser más eficaces y facilitar el acceso de un número cada vez mayor de personas y en un número cada vez mayor de lugares a los servicios que ofrecen.

2. Junto a esa tendencia hacia la descentralización de las actividades y los servicios, en muchas enfermedades crónicas se está trabajando en la formación de estructuras asociativas más grandes, como ligas, federaciones o confederaciones, con un mayor poder de representación y, en consecuencia, con un mayor poder de eficacia frente a la Administración, a través de la designación de portavoces únicos, que trasladen a los organismos adecuados las necesidades y las reivindicaciones comunes.

No se debe olvidar que hasta ahora el movimiento asociativo de los pacientes en el Estado se caracterizaba por su fragmentación y diversidad, ya que existen muchas asociaciones, algunas de las cuales eran demasiado pequeñas. Además, en el caso de algunas enfermedades, las distintas organizaciones que existían funcionaban totalmente desconectadas unas de otras, sin ningún tipo de coordinación.

Otra posible línea de evolución que apuntan algunas asociaciones es hacia una mayor profesionalización de sus estructuras, especialmente de las personas que las dirigen y las gestionan, para conseguir un mayor nivel de efectividad e influencia. Un problema importante para muchas asociaciones es que su funcionamiento depende en gran medida del esfuerzo individual de una o dos personas, normalmente afectados por la enfermedad o familiares de afectados. Estas personas dedican a la asociación el tiempo libre que les queda después de atender a sus trabajos, a sus familias y a sí mismos y su dolencia.

Las asociaciones de pacientes en el Estado no disponen de información suficiente sobre lo que está ocurriendo en otros países en cuanto al nivel de organización de los pacientes, los tipos de actividades que se desarrollan, el nivel de cultura y mentalización del paciente individual, el nivel de información y formación sobre las enfermedades crónicas, etc.

## Jornadas de Respiro Familiar

¿Qué es el Programa de Respiro Familiar CREER?

Es un servicio de estancias temporales, en régimen residencial de 12 días de duración, para personas afectadas por una enfermedad rara con el objetivo de servir de soporte a las familias en las tareas de atención y cuidado, permitiéndoles desarrollar una vida familiar y social satisfactoria así como mejorar su calidad de vida.

¿A quién va dirigido el Programa de Respiro Familiar?

A las familias y/o cuidadores de personas afectadas por enfermedades raras que necesiten un servicio de apoyo en las tareas de cuidado por razones de sobrecarga física o psíquica que comprometan la calidad de vida familiar, fruto de la dedicación continuada.

¿Qué ofrece a las personas afectadas por Enfermedades Raras?

La posibilidad de recibir una atención personalizada y poder participar en actividades de ocio y tiempo libre, adaptadas a las necesidades individuales, de carácter lúdico-recreativo cultural, en un espacio común de convivencia que favorezca experiencias de autoconocimiento y crecimiento personal.

# Bibliografía

## **Aspectos generales**

Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009.

[www.msc.es/organizacion/sns/.../docs/enfermedadesRaras.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/.../docs/enfermedadesRaras.pdf)

## **Leucodistrofia como ejemplo de enfermedad rara**

Asociación Española contra la Leucodistrofia.

[www.elaespana.com](http://www.elaespana.com)

## **Características clínicas**

Diagnóstico y tratamiento de las leucodistrofias.

*José María López-Terradas Covisa Servicio de Neurología. Hospital Niño Jesús*

## **La esperanza**

Asociación Española contra la Leucodistrofia

## **Medicamentos huérfanos**

Eurordis – Organización Europea para las Enfermedades Raras

## **La visión del paciente**

8º Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Asociación Española contra la Leucodistrofia.

## **Actitud ante la enfermedad / El asociacionismo**

El paciente en España. Farmaindustria

## **Jornadas de Respiro Familiar**

CREER – Centro de Referencia de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus familias