

CURSO DE VERANO UPV/EHU. 2011
CURSO DEL ARARTEKO SOBRE ENFERMEDADES
RARAS

RETOS, OPORTUNIDADES Y DIFICULTADES DE LA INVESTIGACIÓN EN
ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUERFANOS

Peculiaridades, planes de acción y situación actual de la
Investigación en Enfermedades Raras.

Itziar Astigarraga Aguirre
Jefa del Servicio de Pediatría
Hospital de Cruces
Profesora Asociada de Pediatría UPV/EHU

Introducción

Las enfermedades raras (EERR) suponen un problema importante de Salud Pública porque afectan a un amplio colectivo de personas (5-8% de la población), si sumamos las 6.000-7.000 enfermedades que se incluyen en este grupo y además la mayoría son enfermedades crónicas que generan discapacidad. Muchas de estas dolencias representan una gran carga social, sanitaria y económica, por lo que fomentar la transferencia de resultados de la investigación a la clínica puede tener un importante impacto social y un gran beneficio para los afectados.

La gran diversidad y heterogeneidad de este grupo de enfermedades dificulta mucho la organización de la atención sanitaria que precisan estos pacientes, el desarrollo de terapias efectivas y el avance en la investigación. Por ello, ha sido necesario impulsar una serie de planes, estrategias y medidas institucionales para abordar de forma conjunta la lucha contra las EERR. En los últimos años se han producido algunos avances importantes, algunos descubrimientos de fármacos que han supuesto un éxito terapéutico en ciertas enfermedades, pero por desgracia quedan todavía muchos retos y dificultades que superar.

¿Qué define a las enfermedades raras?

Su baja prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población y en un momento dado). Es curioso pero las definiciones son diferentes en Estados Unidos, Europa y Japón. En Europa se definen las EERR cuando la prevalencia es inferior a 5 casos por cada 100.000 habitantes.

Bajo esta definición, se incluyen alrededor de 7.000 enfermedades. De forma conjunta, sabemos que afectan alrededor del 5-8% de la población y que suponen un problema de salud y de interés social. No hay datos epidemiológicos fiables, pero se estima que hay unos 30 millones de europeos afectados por este tipo de enfermedades, alrededor de 3 millones en España y más de 200.000 personas en Euskadi.

La definición actual contempla las EERR como un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar cada una de ellas a un número reducido de

personas, ser crónicos y discapacitantes, presentar una elevada tasa de morbi-mortalidad y para los cuales, los recursos terapéuticos son, en general, limitados.

¿Qué características tienen las EERR?

Además de la baja prevalencia, en la definición de EERR se incluye el concepto de cronicidad y discapacidad. La diversidad y la heterogeneidad son características típicas de las EERR. Se incluyen enfermedades de todo tipo, que afectan a cualquier órgano o tejido, que aparecen a cualquier edad y que tienen una gran variabilidad clínica, tanto en la forma de presentación como en la gravedad o en el pronóstico. Varían desde enfermedades que afectan a un único órgano diana como la retinitis pigmentaria que sólo afecta al ojo, a otras que lesionan varios órganos como el lupus eritematoso o muchas metabolopatías hereditarias.

¿Cuáles son algunos de los retos de la investigación en EERR?

La investigación clínica siempre intenta resolver los problemas de salud que presenta cada persona afectada. Para ello, es importante avanzar en el conocimiento de las enfermedades y desarrollar buenos métodos de diagnóstico y alternativas terapéuticas eficaces y seguras. El reto actual es investigar en todas y cada una de las enfermedades, en las 7.000 definidas como EERR. Incluso, dentro de una misma enfermedad, puede ser necesario investigar en cada grupo de personas afectadas. Por ejemplo, se puede descubrir un nuevo medicamento que funciona en unas personas y en otras no, dentro de una misma enfermedad como ocurre en el cáncer, ya que hay otros factores individuales que desconocemos. Estas peculiaridades nos llevan a plantear la necesidad de una Investigación y Medicina Personalizada.

Sabemos que la mayoría de las EERR, alrededor del 80%, son enfermedades genéticas y muchas son monogénicas con patrones de herencia bien definidos. Estas características nos plantean la importancia del asesoramiento genético a las familias. También confiamos que la investigación en el genoma humano y en los estudios genéticos descubra nuevos horizontes, tanto para conseguir mejorar el diagnóstico, el asesoramiento genético a las familias y nuevos tratamientos curativos. El descubrimiento de nuevos genes, nuevas proteínas, nuevas enzimas es fundamental para que puedan convertirse en dianas terapéuticas que incluso pueden sintetizarse y convertirse en nuevos fármacos. Aunque el reto principal de la investigación en Medicamentos Huérfanos es conseguir fármacos que curen la enfermedad y que

solucionen los problemas de salud, si esto nos es posible, también será bueno conseguir medicamentos que frenen la progresión de los síntomas o que disminuyan cualquier grado de discapacidad física o intelectual. Cualquier avance que se produzca en esta dirección tendrá un gran beneficio social. No sólo conseguirá aumentar la supervivencia de los pacientes, sino que mejorará su calidad de vida.

¿Qué iniciativas internacionales se han tomado para fomentar la investigación?

Para favorecer la investigación y el descubrimiento de nuevos tratamientos se han desarrollado algunas iniciativas interesantes. En 1982, el Congreso de Estados Unidos estableció la primera acción para favorecer el desarrollo de fármacos disponibles para enfermedades raras y supuso un estímulo importante. Posteriormente otros países como Japón y Australia impulsaron medidas similares. En el año 1999 se aprobó el Plan de Acción en EERR de la Unión Europea y en el 2000 se estableció la política de Medicamentos Huérfanos, con un sistema de incentivos clave para avanzar en la de investigación sobre las EERR.

En 2008, el Consejo de Europa estableció una recomendación para que los 27 estados miembros de la Unión Europea adoptaran una estrategia nacional de EERR antes de 2013. Sin embargo, en este momento sólo hay 7 países que las han aprobado. El primer país fue Francia, que siempre ha sido puntero y líder en EERR y ya ha evaluado los resultados del primer plan (2005-2008). El segundo país fue Bulgaria seguido de Portugal y Grecia. España fue el quinto país con una estrategia aprobada en 2009, antes de la República Checa en 2010 y Bélgica en 2011. La crisis económica actual ha dificultado el desarrollo de las estrategias nacionales en muchos países europeos, aunque se han producido algunos avances en Italia, Luxemburgo y Rumanía. Para la sostenibilidad de los planes, algunos países como Francia, Bulgaria y Chequia decidieron realizar una dotación presupuestaria específica, Grecia aprovechó los fondos europeos estructurales, de cohesión y de desarrollo y Portugal y España no disponen de fondos específicos de financiación. El argumento de España es que la atención a las EERR existe dentro de las partidas de atención primaria, atención hospitalaria, farmacia y otros fondos dedicados a la salud.

Desde el Programa Europeo de Salud Pública, se puso en marcha el proyecto EUROPLAN The European Project for Rare Diseases National Plans Development, cuya finalidad es asistir técnicamente a los Estados Miembros en la reflexión, procurarles medios científicos, técnicos y de apoyo, así como recomendaciones y

guías para facilitar el desarrollo de los planes sobre las EERR. Es importante entender que cada plan nacional debe tener una dimensión internacional fuerte, de cooperación científica, de cooperación en ámbitos de todo tipo, ya sea en los registros, en la evaluación de medicamentos huérfanos, de cribado neonatal u otros. En principio, hay que tener un enfoque nacional, pero al mismo tiempo coordinado a la escala europea. En España se celebró una conferencia nacional en Burgos en noviembre 2010 que reunió a un gran número de expertos.

Hay otras iniciativas europeas interesantes como el Seminario sobre Cooperación para la Terapia de Enfermedades Raras, dentro de la European Platform for Patients Organizations, Science and Industry (EPPOSI). En la última reunión celebrada en 2010 en la República Checa con el lema “Trabajar juntos para definir la investigación en EERR en la Unión Europea”, destacan las palabras del profesor Milan Manc, jefe de un importante centro de excelencia en Praga: “Sólo trabajando juntos tendremos alguna posibilidad de avanzar. Nadie tiene todas las soluciones. En donde los pacientes son poco frecuentes, el conocimiento es raro y los recursos son escasos, tenemos que trabajar todos juntos para tener éxito”. Entre las 8 recomendaciones que se recogen destacan el papel de los pacientes en “cerrar la brecha entre los médicos y los políticos” y el “compromiso responsable de la industria bio-farmacéutica”.

Otra oportunidad actual que me parece que facilita mucho la creación de una verdadera red y la información sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos es el portal denominado Orphanet. Se trata de una herramienta informática excelente, dirigida tanto a profesionales sanitarios como a pacientes y familiares, que permite conocer la investigación sobre EERR y MH. Hay información sobre casi 6000 patologías en muchos idiomas que incluye el castellano y es un portal muy consultado, con casi 10.000 visitas diarias. Entre las pestañas de información que dispone quiero resaltar que los medicamentos huérfanos ocupan un lugar preferente. Es muy fácil buscar el listado de sustancias, de medicamentos, cuáles están comercializados, qué indicaciones tienen, qué ensayos hay en marcha. Resulta muy útil para tener buena información sobre la investigación que se realiza en una enfermedad concreta.

También se ha avanzado en Europa en las redes para coordinar las asociaciones de pacientes como Eurordis como alianza con asociaciones de 45 países (“La voz de las EERR en Europa”). La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) en España agrupa a más de 200 asociaciones y está integrada en Eurordis. Realizan un gran trabajo de apoyo personal y social, con campañas de sensibilización interesantes

como el “Día Mundial de las Enfermedades Raras” que se celebra anualmente el día 29 de febrero en muchos países del mundo.

¿Qué medidas se han adoptado para impulsar la investigación en España?

La aprobación del Plan de Acción en EERR de la Unión Europea en 1999 y el establecimiento de la política europea de Medicamentos Huérfanos en el año 2000, supuso en España un impulso a las EERR, que quedaron incluidas como líneas prioritarias en las convocatorias del Fondo de Investigación Sanitaria del ISCIII. Al mismo tiempo se establecieron conexiones entre las asociaciones de personas afectadas, sociedades profesionales, clínicos e investigadores y surgieron un total de 12 Redes temáticas de Investigación Corporativa Sanitaria (RETICS) relacionadas con las EERR y un Comité de Ética.

En junio 2009 se aprobó la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud por el Comité Interterritorial, formado por la ministra de sanidad y los consejeros de todas las comunidades autónomas. La elaboración de esta Estrategia fue una iniciativa del Ministerio de Sanidad y Política Social como respuesta a las recomendaciones y prioridades de la Comisión Europea adoptadas en Noviembre 2008, y a la solicitud del Senado, como respuesta a la petición de la Federación Española de Enfermedades raras (FEDER) a todos los partidos políticos. El trabajo fue coordinado por el CIBER de Enfermedades Raras y la Agencia de Calidad del SNS y disponía de un comité técnico y otro institucional, con representantes de todas las Comunidades Autónomas. Gracias al nombramiento del Consejero de Sanidad del Gobierno Vasco en 2008, participé como representante institucional en el grupo de trabajo de elaboración del documento. Esta estrategia es un marco general que pretende ayudar a potenciar el interés por este grupo heterogéneo de enfermedades y contribuir a mejorar la atención a los pacientes. El documento consta de 4 partes: aspectos generales, desarrollo de las líneas estratégicas en la que se detallan los objetivos y las recomendaciones de actuación, el seguimiento y evaluación que recoge el proceso de monitorización de las acciones que se proponen y los anexos. Dado que las competencias de atención sanitaria están transferidas a las comunidades autónomas, los planes de acción y medidas concretas para la implantación de la estrategia se deben definir en cada comunidad. El Ministerio ha mantenido la coordinación con un Comité de seguimiento y desarrollo, del que formo parte y está prevista la primera evaluación para este año 2011.

En la Estrategia en EERR se establecieron las líneas de actuación y objetivos para mejorar la atención sanitaria, la salud y la calidad de vida de las personas afectadas. Consta de 7 líneas, 13 objetivos generales y 31 específicos, con sus respectivas recomendaciones. Existen indicadores de proceso y de resultado para evaluar su efectividad. FEDER ha participado en la elaboración del documento para recoger las necesidades de los pacientes y plantear una estrategia integral. No hay ningún presupuesto específico para ninguna de las estrategias en el SNS y la financiación se considera incluida en el SNS. Existen algunas partidas presupuestarias específicas para investigación, actuaciones de las CCAA, acreditación de los centros de referencia y los temas de la sostenibilidad en esta materia se deberán valorar cuidadosamente.

Una de las 7 líneas estratégicas se refiere a la investigación en EERR. El objetivo general planteado es fomentar la transferencia de la investigación a la práctica clínica, al diagnóstico y al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. Se propone apoyar las iniciativas en la investigación epidemiológica, clínica, básica y traslacional, promover la priorización de proyectos sobre EERR, favorecer la solicitud de proyectos conjuntos de ámbito nacional e internacional y mantener y mejorar las estructuras y los instrumentos necesarios para el desarrollo de esta investigación.

En España hay muchos equipos investigadores dedicados a las enfermedades raras. Destaca la labor realizada en los últimos años por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades (CIBERER) que agrupa a muchas instituciones y los fondos destinados al CIBERER entre 2006 y 2010 fueron de más de 35 millones de euros. El Plan Nacional de I+D. a través del Fondo de Investigaciones Sanitarias para la Acción Estratégica en Salud, ha destinado un total de 22.036.779€ a proyectos de EERR entre 2005 y 2009. Además hay otros programas específicos y generales que permiten financiar otros estudios e iniciativas interesantes de participación ciudadana como Telemaratón de Televisión Vasca en 2007 y el 18ª Marató TV3 catalán en 2009.

Otra de las 7 líneas estratégicas se refiere a la terapia con medicamentos huérfanos (MH), coadyuvantes y productos sanitarios. El objetivo general es impulsar la investigación y desarrollo de MH, garantizando su acceso con equidad. Como objetivos específicos propone: garantizar la accesibilidad en tiempo y forma, potenciar la investigación y el desarrollo, agilizar la transferencia de los resultados de investigación y el seguimiento tras la comercialización de nuevos productos.

¿Qué pasos se han dado en Euskadi para impulsar la investigación en EERR?

La Comunidad Autónoma Vasca ha participado en las diferentes iniciativas estatales y europeas para favorecer la investigación en EERR. Diversos facultativos vascos han participado en los distintos grupos de trabajo como CIBERER, Estrategia, EuroPlan, Orphanet o Eurordis. La trayectoria investigadora de Euskadi en EERR está bien reconocida y consolidada desde hace muchos años. Algunos grupos de investigación han tenido un papel destacado en este campo y se han realizado multitud de proyectos de investigación. Destaca la larga trayectoria de dedicación de varios profesionales del Servicio de Pediatría del Hospital de Cruces a la investigación sobre errores innatos del metabolismo, enfermedades renales o endocrinológicas y patología tumoral pediátrica. También en el Hospital Donostia se han desarrollado proyectos muy interesantes en el campo de la neurología y patología neuromuscular.

Recientemente, en junio de 2011, se ha presentado en el Parlamento Vasco el Plan de Acción de la Estrategia de EERR en la Comunidad Autónoma Vasca que recoge 10 líneas estratégicas de avance relativas al Registro, Plan de genética, Unidades de Referencia, modelo organizativo asistencial, programas de prevención y cribado, medicamentos y productos sanitarios, formación, investigación, colaboración con las asociaciones de pacientes y atención sociosanitaria.

En este plan de acción se plantea como objetivo de la investigación el mantener y promover el desarrollo de líneas de investigación sobre EERR y favorecer la participación de grupos emergentes que aporten nuevas ideas. Como datos de la reconocida actividad investigadora sobre EERR en la CAV podemos destacar que hay 30 proyectos activos en 2010 o concedidos para iniciar en 2011 gestionados a través de BIOEF con una financiación total de 1.827.396,21€. Además, hay otros proyectos financiados por la Universidad UPV/EHU y por otras entidades públicas y privadas, así como multitud de ensayos clínicos sobre nuevos productos o fármacos, financiados por las sociedades científicas y por la industria farmacéutica, que se desarrollan en el ámbito de las EERR. La mayoría de ellos se desarrollan a nivel multicéntrico y multidisciplinar, con un ámbito internacional en muchos casos.

Investigación epidemiológica: Conocer el impacto de las EERR a través de la mejora de la codificación y registros

A partir del año 2000, la administración comenzó a implicarse en la atención e investigación de las EERR y en 2001 se creó el Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER), dentro del Instituto de Salud Carlos III y se elaboró el primer Sistema de Información de EERR en español (SIERE).

En 2003, el CISATER pasó a ser el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) cuyo objetivo es el fomento y la ejecución de la investigación clínica y básica, formación y apoyo a la referencia sanitaria e innovación en la atención de la salud en EERR. Dentro de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS), destacó la labor que realizaron la REpIER (Red de Investigación Epidemiológica en EERR) con la elaboración de un atlas.

No existen listados oficiales de EERR en España, aunque el IIER está haciendo un gran esfuerzo para facilitar un listado útil y lo más exhaustivo posible partiendo de los listados de Orphanet y añadiendo variables de los sistemas de codificación de enfermedades que se utilizan en los hospitales como ICD-9-CM e ICD-10-CM. En el año 2005 se creó el “Registro de Enfermedades Raras y Banco de muestras” por orden ministerial, pero no se ha puesto en marcha hasta 2009. También existen registros en algunas Comunidades Autónomas como Extremadura y registros específicos de ciertas patologías, como el Registro de Anomalías Congénitas de la CAV (RACAV), integrado en EUROCAT.

El Registro Nacional encomendado al IIER pertenece a la Administración del Estado y actualmente dispone de un mecanismo de financiación pública. Debe coordinarse con los registros de ámbito autonómico y establecer convenios de colaboración para garantizar su sostenibilidad a largo plazo. En el plan de acción de la estrategia de EERR en la CAV se propone valorar la firma de convenios de colaboración para aunar los esfuerzos de codificación y registro y disponer de mayor información epidemiológica sobre las EERR. También se contempla la mejora de las conexiones entre los diferentes sistemas de codificación actuales y entre los distintos ámbitos asistenciales. Iniciativas actuales como la historia clínica informática que contempla la codificación de la patología de los pacientes ambulatorios o participaciones europeas en la Joint Action de Orphanet, Epirare y EUROCAT pueden ayudar a desarrollar este tipo de investigación epidemiológica.

Investigación para la prevención, diagnóstico precoz y cribado de EERR

La prevención primaria de las enfermedades raras es muy difícil de establecer, debido al desconocimiento de las causas que producen la mayoría de las enfermedades. Gran parte de ellas tienen un claro componente genético, por lo que el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético son fundamentales para la prevención de nuevos casos en familias afectadas. El tratamiento con folatos en las mujeres, al menos tres meses antes del comienzo del embarazo, es una medida efectiva para reducir la

incidencia de ciertas malformaciones del tubo neural o espina bífida. Los descubrimientos de los efectos teratogénicos de algunos fármacos son importantes para establecer las recomendaciones a las mujeres embarazadas y prevenir el nacimiento de algunos niños con malformaciones graves como la talidomida.

Los programas de cribado neonatal son fundamentales para la detección precoz de ciertas enfermedades raras y para la instauración de un tratamiento efectivo que evite el desarrollo de complicaciones graves. Se plantean como un servicio de salud pública, que se ofrece a todos los recién nacidos, en el que se deben valorar siempre los beneficios y los riesgos del programa y las consideraciones éticas. En los últimos años, se han producido importantes avances en la tecnología de detección de ciertas enfermedades, como errores innatos del metabolismo, y existe una reflexión de ámbito estatal e internacional sobre la conveniencia de ampliar las enfermedades que se estudian en el cribado neonatal. En la CAV, estos programas se han ido ampliando con la introducción progresiva de nuevas enfermedades, como por ejemplo la fibrosis quística en 2010 y la anemia de células falciformes en 2011. El desarrollo en las diferentes Comunidades Autónomas ha sido diferente y actualmente se está tratando de unificar los programas dentro del Documento Marco de Cribado Poblacional de la Ponencia de Cribado, de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial.

La investigación para conseguir la prevención secundaria y terciaria de otras EERR es importante para realizar programas de cribado selectivo de poblaciones de riesgo. Un ejemplo serían los programas de detección de la hipercolesterolemia familiar, que es una enfermedad genética que supone un riesgo mayor de infartos cardíacos a edades tempranas. Los programas de detección de este tipo de enfermedades son importantes para aconsejar una dieta adecuada y hábitos de vida saludables. Algunos estudios han demostrado el papel importante de la dieta y del estilo de vida en la prevención de ciertas enfermedades del adulto, por lo que es fundamental investigar la mejor manera de formar y educar a los niños, a través de estrategias de formación y colaboración de los maestros en el ámbito escolar.

Investigación para mejorar la información y formación de los profesionales sanitarios en EERR

La formación de los profesionales sanitarios, especialmente de los pediatras y de los médicos de familia es fundamental para detectar más precozmente estas enfermedades. Muchos enfermos sufren largos períodos de incertidumbre y demoras en el diagnóstico, por lo que debemos investigar nuevas fórmulas para mejorar el conocimiento de estas enfermedades en todos los ámbitos, incluyendo el personal de urgencias y los especialistas hospitalarios en el mundo sanitario y traspasar esta barrera para favorecer la información social y facilitar la expansión del conocimiento.

Entre las recomendaciones propuestas por el grupo de trabajo de la Estrategia y por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) destaca la introducción de la problemática de las EERR en la formación pregrado de ciencias de la salud y sociales, la profundización en la noción y manejo de las EERR en la formación de Postgrado, priorizando el conocimiento sobre el enfermo frente al de la enfermedad, el fomento de las iniciativas de formación continuada relacionadas con las EERR en Atención Primaria y Atención especializada y facilitar la acreditación de los profesionales que desarrollan su trabajo en el campo de la Genética Clínica. También proponen fomentar las campañas de sensibilización para la visibilidad de las EERR y los recursos informáticos para que la información sea más accesible para todos, elaborar guías de atención a las EERR, fomentar la utilización de las nuevas tecnologías para mejorar el acceso a la información, brindar asesoramiento especializado al afectado y su entorno, proporcionar recursos de afrontamiento a los afectados, facilitar la creación de redes para compartir experiencias, información y estrategias y promover que los portales institucionales incluyan links validados sobre formación e información de las EERR.

También en la CAV se han propuesto medidas específicas de formación para desarrollar el Plan de Acción de la Estrategia de EERR como las siguientes líneas:

- Establecer un programa de formación continuada de los profesionales sanitarios que incluya las enfermedades poco frecuentes.
- Favorecer la sensibilización hacia el problema que representan las enfermedades raras y colaborar en las campañas de concienciación social que realizan las asociaciones de pacientes, de profesionales y otras Administraciones.
- Mejorar el acceso de los profesionales de los profesionales de Osakidetza a recursos electrónicos que faciliten información científica de calidad y la conexión a portales específicos sobre enfermedades raras como Orphanet o Eurordis e incorporar dicha información a las nuevas plataformas corporativas (Osabide Global, receta electrónica, etc.)
- Facilitar la comunicación entre los profesionales sanitarios mediante herramientas informáticas que favorezcan la difusión del conocimiento y el acceso a las redes de expertos en enfermedades raras

- Implantar herramientas informáticas desarrolladas por algunas sociedades científicas para aumentar la información de los profesionales sobre enfermedades raras como el protocolo DICE-APER desarrollado por el grupo de trabajo de genética clínica y enfermedades raras de la Sociedad de Medicina Familiar y Comunitaria que podría ser útil para las consultas de atención primaria
- Impulsar la formación de los pacientes para mejorar su auto-cuidado y su papel de paciente activo así como de las familias de personas con ER, cuidadores principales, voluntariado y asociaciones de pacientes para que impulsen el interés de los profesionales sanitarios por las enfermedades poco frecuentes.

Investigación para mejorar el modelo asistencial para las Enfermedades Raras

La atención a los pacientes con EERR debe ser integral e incluir aspectos sanitarios, sociales y educativos, interdisciplinar entre profesionales sanitarios y no sanitarios; coordinada entre las Comunidades Autónomas y países y entre los distintos servicios implicados: de salud, sociales, educativos, socio-laborales y de atención a personas afectadas. Para ello, es necesario investigar y desarrollar nuevos modelos de organización socio-sanitaria que favorezcan las redes europeas, faciliten los trámites para la movilidad de los pacientes y su atención especializada e impulsen las buenas prácticas de asistencia coordinada e integral. Tanto en atención primaria como especializada es necesario avanzar para desarrollar herramientas que faciliten el acceso de los enfermos a los especialistas que mejor conozcan sus problemas de salud. La atención integral de los pacientes y la coordinación entre los profesionales sanitarios son elementos claves para su atención. Los propios pacientes y las asociaciones se convierten en instrumentos fundamentales para la concienciación social y para potenciar la investigación en estas enfermedades. Es necesario desarrollar cambios en los modelos sanitarios que consigan fomentar el papel del paciente como centro de nuestro sistema y coordinar a los diferentes colectivos implicados alrededor de él.

En este ámbito asistencial hay importantes áreas de mejora y es necesario innovar. Por un lado, hace falta desarrollar herramientas que faciliten la comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes, y las conexiones entre atención primaria y los hospitales. Estamos avanzando mucho en este acceso a la información y ya podemos

ver los análisis, las radiografías que se hacen en cualquier centro de la red. Vamos caminando hacia una historia electrónica común y esto va a evitar muchos problemas asistenciales. La actual de Estrategia de Crónicos de Euskadi también contempla medidas útiles que ayudarán a mejorar la atención a las personas con EERR.

Desde las asociaciones de pacientes como FEDER proponen ciertos cambios en el esquema asistencial y hablan del nodo coordinador y de los centros de referencia. Estoy completamente de acuerdo en la idea de que Euskadi debe conseguir la acreditación y participar en todas las iniciativas estatales de centros de referencia. Este camino es bueno y así tenemos por ejemplo acreditado el trasplante renal pediátrico, pero el problema es que el proceso de designación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia, CSUR, es lento y beneficia a un grupo limitado de personas.

Pero ¿qué podemos hacer en el día a día para la mayoría de los enfermos? Es muy difícil encontrar una solución única, aplicable para todas las EERR ¿Tiene sentido que todos los enfermos se traten en una unidad que podemos llamar de enfermedades raras? Pienso que no. ¿Cómo podemos organizar la atención especializada e individualizada que necesita cada persona? Podemos aprovechar mejor gran parte de la organización sanitaria que tenemos, innovar y buscar un nuevo modelo para las enfermedades que tienen afectación de varios órganos o que precisan la atención de varios especialistas. Para ellos, tenemos que pensar en cambios en el actual modelo asistencial centrado en las especialidades médicas, debemos conseguir una atención integral tanto a nivel sanitario como social y buscar fórmulas de coordinación entre los profesionales. Estoy de acuerdo en la idea del nodo, como un enlace y aglutinador de todos los problemas y en algunos hospitales se están implantando nuevas figuras como la enfermera de enlace. No podemos plantear una solución general, sobre si el coordinador será de primaria o de hospital. Creo que dependerá de cada tipo de enfermedad, aunque sería bueno que pudieran ser los pediatras o médicos de familia en algunos casos para atender en el entorno más cercano al domicilio. En ciertas patologías complejas se aconseja concentrar la experiencia en unos pocos centros de referencia y favorecer el acceso a los expertos nacionales o internacionales. En algunos servicios de hospitales terciarios vascos hay personas dedicadas a las EERR, como ocurre en pediatría y medicina interna del hospital de Cruces.

Para favorecer la atención de los pacientes por expertos, muchas veces no son necesarios los desplazamientos y se puede conseguir el acceso de los pacientes a estas redes de conocimiento si construimos un trabajo en equipo. Por ejemplo en mi campo de EERR, las histiocitosis, tenemos una red internacional bien establecida y

consolidada y todas las semanas recibimos consultas de compañeros de otros hospitales, les orientamos sobre qué hacer y qué decisiones tomar en los casos complicados y participamos en foros internacionales de discusión de casos. El acceso y la construcción de las redes de expertos me parecen muy buenos para apoyar a los médicos que tienen menos experiencia, pero que pueden tratar a los pacientes con las recomendaciones que reciben. En problemas quirúrgicos es más complicado de organizar, pero a nivel médico funcionan en muchas enfermedades.

Otras ideas factibles y que estamos intentando poner en marcha son las unidades funcionales de varias especialidades como la unidad de enfermedades autoinmunes, en la que los internistas pasan con los ginecólogos cuando la mujer está embarazada o con los nefrólogos si tienen una complicación renal. También hemos empezado a organizar consultas multidisciplinarias, juntando varios especialistas a la vez para atender al paciente, en vez de que tenga que acudir a múltiples consultas, como en los niños de espina bífida. Confío que se automaticen algunas labores de las consultas y que el personal pueda dedicarse a organizar mejor las citas, a orientar mejor a los pacientes, a la coordinación con AP y a la integración del apoyo psicológico y social.

Se estima que el 80% de las EERR son genéticas, por lo que su conocimiento es importante para el diagnóstico correcto y el asesoramiento genético a las familias afectadas. Facilitar el acceso al consejo genético, el reconocimiento de los genetistas como especialistas y la creación de unidades y/o servicios de genética clínica puede favorecer la atención que necesitan estos enfermos. Varias Comunidades Autónomas disponen ya de planes específicos y unidades de genética. En la CAV, el Plan de Desarrollo de la Genética ha sido presentado en el Parlamento Vasco en junio 2011 y se ha constituido un nuevo grupo de trabajo para su puesta en marcha a corto plazo.

Mejorar los recursos e infraestructuras de investigación en EERR

Desde la inclusión de las EERR dentro de las líneas prioritarias de financiación por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del ISCIII y el Ministerio de Ciencia y Tecnología, se han producido importantes avances de los recursos dedicados a esta área. Como datos orientativos a nivel estatal, destacan unos fondos de 35 millones de euros destinados a CIBERER entre 2006 y 2010 y más de 22 millones del Plan Nacional de I+D, a través del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) para la Acción Estratégica en Salud. De acuerdo con estos datos del FIS, se han financiado 235 proyectos de EERR entre 2005 y 2009 de un total de 3.829, lo que representa un 6,14%. Según el

informe de BIOEF, Fundación Vasca de Innovación e Investigación sanitarias sobre la financiación externa que recibieron los centros sanitarios vascos en 2009 y que superó los 24 millones de euros, más de la mitad de los fondos recibidos se destinaron a la investigación de enfermedades crónicas. Si nos fijamos en la financiación para investigar en EERR, en 2009 representó el 4% del total, lo que supuso casi 750.000 €.

La CAV tiene una trayectoria bien reconocida de investigación en EERR desde hace muchos años. Esta actividad se mantiene y en la actualidad la CAV dispone de un número significativo de profesionales y proyectos de investigación sobre EERR. Como ejemplo de esta labor investigadora, destacan algunos datos sobre los proyectos gestionados en BIOEF sobre EERR:

- 30 proyectos activos en 2010 o concedidos para iniciar en 2011
- Total de fondos: 1.827.396,21€
- Hospitales con mayor número de proyectos financiados: Cruces (14), BioDonostia (12)
- Servicios o Unidades con mayor financiación: Neurología (U.experimental de Donostia): 8 proyectos con un total de 607.574,5€ y Pediatría (Metabolismo): 6 proyectos, total 180.585,5€
- Según el origen de la financiación, destaca la autonómica en el 60%, estatal (39,67%) e internacional sólo el 3,33%
- Por área de especialidad destaca las Neurociencias (14 proyectos y 60% de los fondos)
- Por área transversal destaca la genética, biotecnología y modelos (21 proyectos, 80% de los fondos)
- En la población diana destaca la infancia y adolescencia en la mitad de los proyectos.
- Dentro de las enfermedades raras hay 10 proyectos centrados en las enfermedades neuromusculares (distrofias), 3 en Histiocitosis, 3 de mucopolisacaridosis

En el Plan de Acción de la Estrategia en EERR de la CAV se ha definido el objetivo de mantener y promover el desarrollo de las líneas de investigación y favorecer la participación de grupos emergentes que aporten nuevas ideas y proyectos.

Como hoja de ruta se ha propuesto:

- En las convocatorias de ayudas a la investigación del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco se incluirán las enfermedades raras dentro de las líneas prioritarias y se apoyarán nuevas líneas y nuevos equipos de investigadores jóvenes.
- Se potenciará la participación de los profesionales sanitarios de la CAV en proyectos multi-céntricos de investigación en EERR y se apoyará el desarrollo

de dichos estudios, con la colaboración de las unidades de apoyo y de metodología de la investigación de los centros sanitarios.

- Se impulsará la realización de ensayos clínicos que favorezcan la investigación traslacional en las EERR y la aplicación de los resultados a los problemas de los pacientes con EERR.
- Se impulsará la dedicación de los profesionales del CAIBER en los ensayos aleatorizados sobre EERR que puedan desarrollarse en la CAV.
- Se favorecerá la colaboración con el resto de redes y agencias de investigación españolas y europeas y la participación de investigadores en la CAV en el CIBER de EERR y en otros proyectos colaborativos.
- Con el apoyo de BIOEF y de los institutos de investigación hospitalarios se apoyará la participación en proyectos europeos del 7º Programa marco, DG-Sanco sobre EERR y la presentación de estudios en convocatorias específicas sobre EERR como E-RARE u otras.
- Se favorecerá la investigación para conocer el origen y las causas de las EERR a través del apoyo a la investigación genética y proteómica y el diseño de nuevas terapias dedicadas a las EERR.
- Se favorecerá la participación multidisciplinar con la incorporación de científicos interesados en las ciencias de la salud y la colaboración con la UPV/EHU o con las empresas de biotecnología.
- Se favorecerá la investigación epidemiológica a la vez que se impulsará de manera específica la investigación en epidemiología genética.

También es importante la investigación que se realiza en los ensayos clínicos para fomentar la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos de uso humano, huérfanos y terapias avanzadas. Varios grupos españoles y de la CAV participan en proyectos internacionales, europeos y en las diversas convocatorias del 7ª Programa Marco o específicas sobre EERR como E-RARE. La colaboración internacional es clave para avanzar en la investigación sobre EERR.

A pesar de estos avances y a la incorporación creciente de Medicamentos Huérfanos para mejorar el tratamiento de estos enfermos, todavía quedan retos importantes. La “rareza” y la dispersión geográfica de los enfermos, dificulta mucho la realización de estudios de investigación y es muy complicado conseguir el número necesario de pacientes para sacar conclusiones científicas adecuadas. Las opciones terapéuticas son, en general, escasas y poco eficaces. El desarrollo de nuevos tratamientos

requiere grandes esfuerzos personales, estímulos institucionales y una estrecha cooperación internacional. El diseño y el desarrollo de los proyectos de investigación son más costosos y complicados. Nuestro principal desafío sigue siendo avanzar para conseguir la curación de los pacientes con EERR y garantizar la seguridad de las terapias utilizadas.

BIBLIOGRAFÍA Y RECURSOS DISPONIBLES

- Comisión de las Comunidades europeas. Las enfermedades raras: Un reto para Europa y Propuesta de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras.
Disponible en http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Disponible en <http://www.msps.es>
- Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>
- Orphanet <http://orpha.net>
- Eurordis <http://www.eurordis.org>
- Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. Med Clin (Barc) 2010; 134 (4): 161-168
- Sánchez-Valverde F, García-Fuentes M. Enfermedades Raras: el reto de la medicina en el siglo XXI. An Sist Sanit Nav 2008;31(16Supl 2):5-8
Disponible en <http://www.cfnavarra.es/salud>
- Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades Raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Nav 2008;31(16Supl 2):5-8. Disponible en <http://www.cfnavarra.es/salud>
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER) Disponible en <http://www.enfermedades-raras.org>
- CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). <http://www.ciberer.es>
- Wästfelt M, Fadeel B, Henter J-I. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. Journal of Internal Medicine 2006; 260: 1-10
- Brewer GJ. Drug development for orphan diseases in the context of personalized medicine. Translational Research 2009; 154: 314-322
- Revistas monográficas sobre Enfermedades Raras. Genoma. Investigación y sociedad. 2009, 2010
- The European Project for **Rare Diseases National Plans** Development (EUROPLAN). Disponible en <http://www.europlanproject.eu>