
Enfermedades raras: el reto de la medicina en el siglo XXI

Rare diseases: medicine's challenge in the XXI Century

F. Sánchez-Valverde¹, M. García Fuentes²

RESUMEN

Las Enfermedades Raras (ER) vienen siendo objeto de atención cada vez mayor tanto dentro de la comunidad científica como en la sociedad en general. Muchas de ellas se diagnostican en la edad pediátrica y acompañan al paciente durante toda su vida, pero también pueden ser diagnosticadas en la edad adulta.

El avance en el diagnóstico bioquímico, molecular y genético de estas enfermedades está siendo fundamental para mejorar la comprensión clínica y las posibilidades terapéuticas. Sin embargo, la baja prevalencia dificulta el desarrollo de medicamentos adecuados para el tratamiento y se hace necesario la implementación de programas socio-sanitarios específicos de protección a estos medicamentos denominados medicamentos huérfanos (MH).

En general, se trata de enfermedades de difícil diagnóstico, graves, crónicas y con un alto grado de invalidez. Para su mejor diagnóstico y seguimiento se hace necesario desarrollar unidades de referencia a nivel estatal que mejoren nuestro conocimiento sobre estas patologías. Las ER repercuten de forma directa, tanto en la familia –que se convierte en muchos casos en sus cuidadores– como en la sociedad que tiene que desarrollar programas socio-sanitarios y educativos específicos de apoyo a estos enfermos.

En definitiva, las ER suponen un importante reto de coordinación para la comunidad científica y para la sociedad dado su importante peso específico en el desarrollo de la atención médica en nuestro medio.

Palabras clave. Enfermedades raras. Medicamentos huérfanos. Epidemiología.

ABSTRACT

Rare diseases (RD) are receiving increasing attention within both the scientific community and society in general. Many RDs are diagnosed during paediatric age and affect the patient throughout his life, but they can also be diagnosed during adult age.

Advances in the biochemical, molecular and genetic diagnosis of these diseases are proving essential in improving clinical understanding and therapeutic possibilities. However, their low prevalence makes it difficult to develop suitable medicines for treatment and it is necessary to implement specific social and health protection programs for these medicines, which are called orphan medicines (OM).

In general these serious, chronic diseases involving a high degree of disability are difficult to diagnose. For better diagnosis and monitoring it is necessary to develop reference units at the state level that will improve our knowledge of these pathologies. RDs have a direct repercussion on both the family, which in many cases becomes the carer, and on society, which must develop specific social, health and educational programs to support these patients.

In short, RDs form a significant challenge of coordination for the scientific community and for society given their significant specific weight in the development of health care in our setting.

Key words. Rare Diseases. Orphan drugs. Epidemiology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 2): 5-8.

-
1. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
 2. Sección de Pediatría. Universidad de Cantabria-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Correspondencia:

Félix Sánchez-Valverde Visus
Sección de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica
Servicio de Pediatría
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 Pamplona
E-mail: fsanchev@cfnavarra.es

Coordinar una monografía sobre estas enfermedades es un proyecto que en ocasiones parece inalcanzable por la dificultad de reducir a un solo concepto tantas enfermedades que actualmente se consideran ER. Sin embargo, finalmente, creemos que sólo estamos respondiendo en los tiempos actuales con la inquietud propia de cualquier clínico a dar respuesta a muchas patologías cuya etiopatogenia no conocemos. Si echamos la vista atrás, posiblemente todas las enfermedades fueron raras en su momento, no tanto por su frecuencia sino por la ignorancia sobre su etiología.

Por suerte, en la sociedad industrializada del siglo XXI hemos llegado a comprender muchas enfermedades y ciertamente la mayoría de ellas tienen una frecuencia tal que el interés por ellas está justificado por su prevalencia y por la repercusión en la vida diaria de la población. Sin embargo, todavía quedan estas enfermedades, de muy baja incidencia y prevalencia, que últimamente están despertando cada vez más el interés de la comunidad científica y cuya prevalencia está en menos de 5 casos por 10.000 personas¹.

Uno de los principales problemas de las ER es su cuantificación, ya que su registro muchas veces está infravalorado. Para solucionar este problema inicial es necesario incluir este tipo de enfermedades en los códigos clásicos de diagnósticos CIE-10 y posteriores, y mejorar los sistemas de registro a nivel autonómico, nacional e internacional².

ENFERMEDADES RARAS EN PEDIATRÍA

Dada su alta frecuencia en pediatría, los pediatras tenemos un acercamiento especial a estas enfermedades y somos conocedores naturales de sus características especiales y su repercusión en el entorno familiar. Al ser muchas de ellas enfermedades crónicas, graves e invalidantes se hace necesario desarrollar sistemas específicos y multidisciplinarios de atención como hospital de día y consultas de alta resolución^{3,4}, que se han ido implantando en los últimos años dentro de la cartera de servicios de los servicios de pediatría.

Los errores congénitos del metabolismo constituyen un grupo específico de ER con unas características comunes en su etiopatogenia y su tratamiento. Son ER de debut preferente en la edad pediátrica y presentan posibilidades reales de tratamiento dietético⁵ y sustitución enzimática⁶.

La asociación entre ER y baja talla es muy frecuente y constituyen un grupo específico de ER dentro de la edad pediátrica. Por otra parte, este binomio clínico ha avanzado mucho en los últimos tiempos por las posibilidades terapéuticas precoces que mejoran de forma importante el pronóstico de talla final⁷.

ENFERMEDADES RARAS EN LA EDAD ADULTA

Aunque la edad de presentación de muchas enfermedades metabólicas es la pediátrica, éstas pueden aparecer en la época adulta. La mayoría de las veces los síntomas serán neurológicos y es necesario tenerlas en cuenta ante situaciones clínicas insidiosas, con clínica abigarrada y de difícil diagnóstico^{8,9}. Por otra parte, existen otro tipo de enfermedades en la edad adulta que por su baja prevalencia también se consideran ER.

LAS ENFERMEDADES RARAS: UN EJEMPLO DE TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO HOSPITALARIO

El avance en el diagnóstico de las ER está muy ligado a la mejora en las posibilidades diagnósticas existentes actualmente. Las posibilidades actuales en el campo de la bioquímica y el diagnóstico molecular han permitido diagnosticar más enfermedades, y el diagnóstico es la primera herramienta para entenderlas y supone un aspecto fundamental en el proceso de cerrar el círculo ante la sospecha de una ER. El diagnóstico bioquímico y/o molecular permite pasar de diagnósticos sindrómicos a diagnósticos con base orgánica y funcional^{10,11}.

El conocimiento de las bases genéticas (sustrato molecular) de las ER permite entender su forma de presentación así como la correlación fenotipo-genotipo. Por otra parte, la base monogénica de muchas

de ellas plantea la posibilidad de la terapia génica, aunque éste sea un futuro a medio-largo plazo¹².

El objetivo fundamental de las ER, como en toda enfermedad, es conocer sus condiciones fisiológicas para poder tratar y paliar las consecuencias del desorden ocasionado. Los MH constituyen el tratamiento de las ER, y su gestión y dispensación en las farmacias hospitalarias tienen unas características especiales sujetas a diversas normativas que lo desarrollan. Dada la baja rentabilidad de la investigación y desarrollo de MH, como consecuencia de los pocos enfermos potenciales, es necesario desarrollar políticas socio-sanitarias específicas para este tipo de medicamentos^{13,14}.

REPERCUSIÓN SOCIO-SANITARIA Y EDUCATIVA DE LAS ER

Las ER repercuten en todo el entorno familiar y necesitan de un planteamiento global en este ámbito, es decir, para toda la vida. Una familia es un proyecto de vida, cuando dentro de este ámbito aparece una ER, dicho proyecto cambia de forma radical^{15,16}.

Desde el punto de vista sociológico las ER suelen ser graves, crónicas e incapacitantes y de frecuente aparición en la niñez, por lo que tienen un perfil sociológico propio que exige una respuesta adecuada. Esta respuesta ha de ser de un carácter específico con el diseño de la habilitación de recursos de largo recorrido y muchas veces con un contenido especializado¹⁷.

EL FUTURO DE LA ENFERMEDADES RARAS

Los avances científicos contribuirán a diagnosticar cada vez más ER pero, dada su baja prevalencia, uno de los retos principales es la creación de servicios o unidades de referencia clínicos para mejorar la atención a estos pacientes. Es necesario por este motivo seguir potenciando las redes de investigación ya existentes e iniciar nuevas vías de investigación que abran nuevos caminos.

Un problema no existe si no somos capaces de describirlo y cuantificarlo. La

creación de registros de ER ha de ser un objetivo de las autoridades sanitarias y de la comunidad científica. Se podría empezar definiendo cuáles son el mínimo de ER a registrar y comenzar con un estudio retrospectivo; y posteriormente crear el registro y mantenerlo vivo a través de alguna persona encargada en cada comunidad.

La dificultad en el diagnóstico y en el tratamiento de las ER hace pensar mucho a los clínicos. Es necesario aprovechar la energía de ese pensamiento en la organización de mecanismos efectivos en la mejora del conocimiento y tratamiento de estas entidades clínicas de baja prevalencia. La alta complejidad de estas entidades justifica nuestra curiosidad científica e incrementa nuestra capacidad de respuesta para mejorar la salud de toda la población que está a nuestro cargo.

Esta monografía pretende ser un resumen práctico para los clínicos en su acercamiento a las ER, y desde esa óptica está planteada. Esperamos que resulte una herramienta útil en el ejercicio diario de todos los profesionales que trabajan a diario con estas enfermedades y asimismo para aquellos clínicos que a nivel de atención primaria o en los hospitales atienden ocasionalmente este tipo de enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. POSADA DE LA PAZ, M. Enfermedades raras. Formación Médica Continuada. FMC 2007; 14: 236-244.
2. ZURRIAGA LLORÉIS O, MARTÍNEZ GARCÍA C, ARIZO LUQUE V, SÁNCHEZ PÉREZ MJ, RAMOS ACEITERO JM, GARCÍA BLASCO MJ 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: 249-257.
3. ZURYNSKI YA, PEADON E, BOWER C, ELLIOTT EJ. Impacts of national surveillance for uncommon conditions in childhood. J Paediatr Child Health 2007; 43: 724-731.
4. GONZÁLEZ-LAMUÑO D, LOZANO MJ, GARCÍA-FUENTES M. Enfermedades complejas de baja prevalencia en pediatría. Bol Pediatr 1998; 38: 213-216.

5. RUIZ M, SÁNCHEZ-VALVERDE F, DALMAU J, GÓMEZ L. Tratamiento Nutricional de los Errores Innatos del Metabolismo 2ª Edición 2007. Editorial Drug Farma S.L. Madrid.
6. SANJURJO P, ALDAMIZ-ECHEVARRÍA L, OJEMBARRENA E, AQUIÑO L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ergon SA, Madrid, 2005; 63-98.
7. POZO J, GRACIA R, ARGENTE J. Hipocrecimiento: concepto, clasificación y metodología diagnóstica. En: Argente J. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª Ed. Barcelona: Doyma 2000: 201-238.
8. GRAY R, PREECE M, GREEN S, WHITEHOUSE W, WINER J, GREEN A. Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: an approach to investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 5-12.
9. SEDEL F, BARNERIAS C, DUBOURG O, DESGUERRES I, LYON-CAEN O, SADUDRAY JM. Peripheral neuropathy and inborn errors of metabolism in adults. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30: 642-653.
10. ARTUCH R, FERRER I, PINEDA J, MORENO J, BUSQUETS C, BRIONES P et al. Western blotting with diaminobenzidine detection for the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *J Neurosci Methods* 2003; 125: 167-171.
11. ORMAZABAL A, GARCÍA-CAZORLA A, FERNÁNDEZ Y, FERNÁNDEZ-ÁLVAREZ E, CAMPISTOL J, ARTUCH R. HPLC with electrochemical and fluorescence detection procedures for the diagnosis of inborn errors of biogenic amines and pterins. *J Neurosci Methods* 2005; 142: 153-158.
12. BRINKMAN RR, DUBÉ MP, ROULAEU GA, ORR AC, SAMUELS ME. Human monogenic disorders-a source of novel drug targets. *Nature Rev Genet* 2006; 7: 249-260.
13. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
14. Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica».
15. SELIGMAN M, DARLING RB. Ordinary families, special children: A systems approach to childhood disability. 2 ed. New York: Guilford; 1997.
16. MARCHETTI F, BONATI M, MARFISI RM, LA GAMBA G, BIASINI GC, TOGNONI G. Parental and primary care physicians views on the management of chronic diseases: a study in Italy. The Italian Collaborative Group on Paediatric Chronic Diseases. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1165-1172.
17. VALENZUELA F. Apoyo para enfermedades muy raras. Papeles de FEDER. 2002. Nº 1, 2º y 3º Trimestre. 20-21.