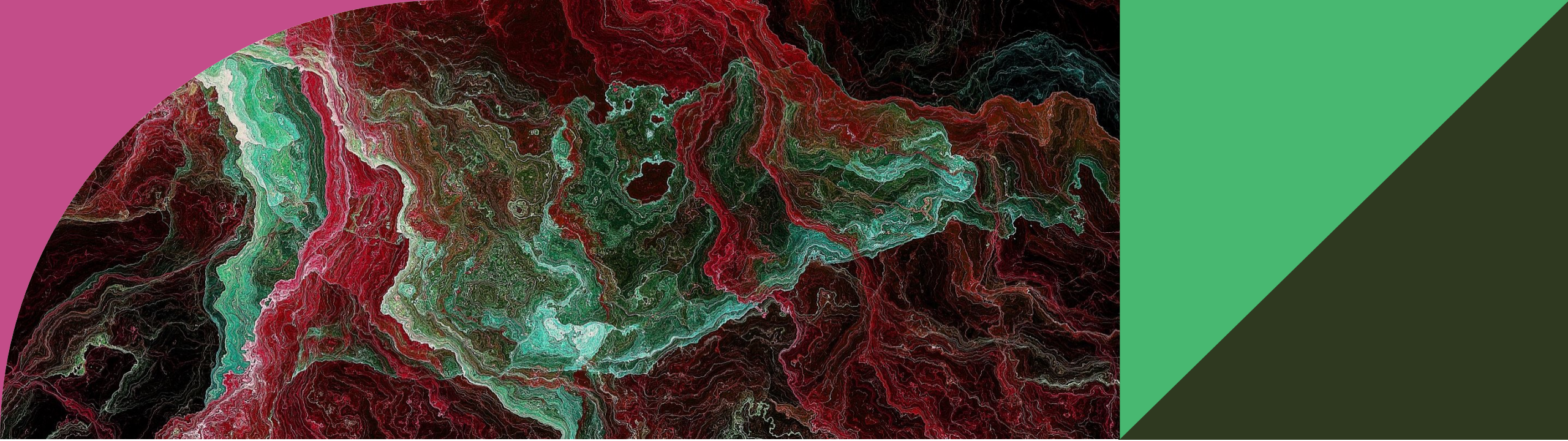




ENFERMEDADES RARAS

Luis María Arto

Servicio Medicina Interna

CAULE

INTRODUCCIÓN

- Carácter crónico e incapacitante
- Complejidad etiológica, clínica y evolutiva
- Gran número de síntomas y alteraciones que afectan a diferentes órganos, aparatos o sistemas y varían de una enfermedad a otra, y dentro de la misma patología
- Aparición en diferentes fases del ciclo vital y a causa de diferentes factores (genéticos en su mayoría, también ambientales, multifactoriales o de causa desconocida)
- Impacto variable: letales o no letales, algunas prevenibles y/o tratables

- Importante morbimortalidad
- Altos niveles de discapacidad
- Dificultad para desarrollar un proyecto vital normal, tanto el paciente como las familias
- Precisan abordaje integral sociosanitario
- Por su baja prevalencia, requieren esfuerzos especiales y combinados dirigidos a prevenir la morbilidad, la mortalidad temprana o la reducción de calidad de vida del paciente y sus familias

- Decisión nº 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999: Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003):
- Acción 1: “Red europea de información sobre las enfermedades poco comunes”
- Acción 2: “Formación en el ámbito de las enfermedades poco comunes”
- Acción 3: “Colaboración transnacional en materia de enfermedades poco comunes”
- Acción 4: “Control, vigilancia y detección precoz de las agrupaciones de enfermedades poco comunes”

- Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (2009, actualizada 2014): objetivos y recomendaciones para contribuir a mejorar la calidad de las intervenciones y los resultados de los servicios y de la atención sanitaria en relación con las ER
- Plan Integral de Enfermedades Raras de Castilla y León (PIERCyL) (marzo 2023), que se alinea con el planteamiento de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, estructurándose en las mismas 7 líneas estratégicas:
 1. Información sobre las enfermedades raras
 2. Prevención y detección precoz
 - 3 Atención sanitaria
 4. Terapias
 5. Atención sociosanitaria
 6. Investigación
 7. Formación

- La Unión Europea (“Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades raras 1999-2003”) define como enfermedad rara (ER), minoritaria o poco frecuente aquella enfermedad con riesgo de muerte o invalidez crónica con una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes
- Enfermedad ultrarrara: 1 por cada 50000 habitantes
- Existen entre 6.000 y 7.000 EE. MM
- Aproximadamente un 85% afectan a menos de 1:1.000.000, es decir, menos de 500 personas en UE, y al 80% de los pacientes se agrupan en 149 enfermedades
- Solo 1200 de todas las ER tienen más de 5 casos documentados publicados en la literatura científica

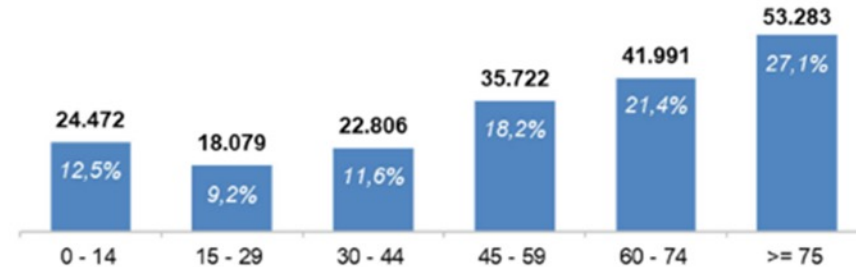
- Elevado componente genético (70 - 80%): riesgo de recurrencia familiar
- Aparición temprana: 75% afectan a niños, el 70% se inician durante la infancia
- Problemas en desarrollo y discapacidad: déficit sensorial, motor o intelectual en 1 de cada 2 personas.
Discapacidad en 1 de cada 3 casos
- Causan dolor crónico en uno de cada 5 pacientes
- La proporción de personas afectas que refieren sentirse deprimidas es 3 veces superior a la población general

- Alta tasa de mortalidad: causan 35% de fallecimientos en menores de 1 año, 10% de 1 a 5 años y 12% de 5 a 15 años
- Tiempo medio hasta el diagnóstico: 5 años; el 70% tardan más de un año en confirmar el diagnóstico desde el inicio de la atención médica
- 7 de cada 10 enfermos y sus cuidadores reducen o cesan su actividad laboral por su enfermedad
- 2/3 de los cuidadores dedican más de 2 horas diarias a tareas relacionadas con la enfermedad

EPIDEMIOLOGÍA

- Afectan al 3.5-5.9% de la población, estimándose que existen 30 millones de afectados en Europa (48 países), más de 3 millones en España y entre 83.400 y 141.700 en Castilla y León

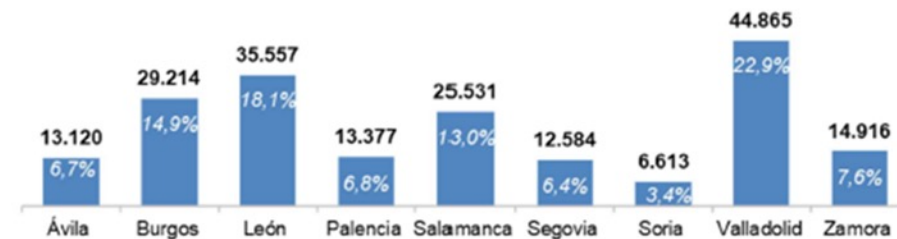
Gráfico 1. Distribución del número de pacientes vivos registrados en el RERCyL por tramos de edad.
A 21 de diciembre de 2021



Fuente: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad (SACyL). Dirección General de Salud Pública. Memoria RERCyL 2021.

Por provincias el mayor número de casos se concentra en Valladolid, con el 22,9%, seguida de León, con el 18,1% (ver Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución del número de pacientes vivos registrados en el RERCyL por provincias.
A 21 de diciembre de 2021



Fuente: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad (SACyL). Dirección General de Salud Pública. Memoria RERCyL 2021.

Listado de enfermedades por orden decreciente de prevalencia

Código ORPHA	Enfermedad o subtipo de enfermedad	Nivel de clasificación	Prevalencia estimada (/100.000)
870	Síndrome de Down**	Trastorno	95.0 BP
870	Síndrome de Down**	Trastorno	57.0 *
870	Síndrome de Down**	Trastorno	101.0 BP*
199306	Fisura labiopalatina	Trastorno	80.0 BP
853	Trombocitopenia aloinmune fetal y neonatal	Trastorno	39.6307
93100	Agenesia renal unilateral	Subtipo de trastorno	50.0 BP
90066	Neumonía causada por infección por pseudomonas aeruginosa	Trastorno	50.0 *
8	Síndrome 47,XYY	Trastorno	50.0 BP*
63259	Inienciafalia	Trastorno	50.0 BP*
48	Ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes	Trastorno	50.0 *
289390	Síndrome de Sjögren primario	Trastorno	48.99 *
67038	Leucemia linfocítica crónica de células B	Trastorno	48.0 *
2185	Hidrocefalia congénita	Trastorno	46.5 BP*
391673	Enterocolitis necrotizante	Trastorno	45.0
275555	Preeclampsia	Trastorno	45.0 *
137686	Síndrome de Asherman	Trastorno	44.0 *
536	Lupus eritematoso sistémico	Trastorno	43.7

Código ORPHA	Enfermedad o subtipo de enfermedad	Nivel de clasificación	Número de familias
101101	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B2	Trastorno	1 Familia
101009	Paraparesia espástica autosómica dominante tipo 29	Trastorno	1 Familia
101005	Paraparesia espástica autosómica recesiva tipo 25	Trastorno	1 Familia
101004	Paraparesia espástica autosómica recesiva tipo 24	Trastorno	1 Familia
100999	Paraparesia espástica autosómica dominante tipo 19	Trastorno	1 Familia
100997	Paraparesia espástica ligada al cromosoma X tipo 16	Trastorno	1 Familia
100995	Paraparesia espástica autosómica recesiva tipo 14	Trastorno	1 Familia

CLASIFICACIÓN

- Falta de sistemas adecuados de codificación
- Nominal (Orphanet, CINEAS, REPIER, Health on the Net Foundation))
- Clasificación por niveles según clasificación de OMS: inconveniente: algunas ER no están aún codificadas

CUANDO SOSPECHAR UNA ENFERMEDAD RARA EN ADULTOS

- Pacientes con antecedentes familiares de problemas genéticos, abortos frecuentes o muertes prematuras
- Problemas iniciados en la infancia, sin diagnóstico en la edad adulta
- Adolescentes con alguna dismorfia no aclarada, estatura menor de lo esperado, cierto déficit intelectual que les hace perder cursos académicos, “enfermizos desde siempre”.
- Síntomas insidiosos: cansancio, fatigabilidad fácil, dificultad para el desarrollo cotidiano de tareas habituales, sin un diagnóstico claro
- Síntomas o signos a nivel de distintos órganos o sistemas que no se explican por la presencia de varias enfermedades más prevalentes

- Síntomas con datos objetivos de disfunción orgánica en pruebas complementarias, inexplicados tras valoración en el tiempo y/o por varias especialidades
- Evolución anormal y/o no respuesta a abordajes terapéuticos clásicos
- Presentaciones extremas o excepcionales de condiciones comunes: fenómenos cardiovasculares antes de la sexta década, sin causa aparente o en ausencia de riesgo cardiovascular conocido, ERC temprana, cánceres precoces, bilaterales, en varios órganos, reacciones inmunes severas a infecciones/stress metabólico, demencia precoz
- Trastornos osteomusculares sin traumatismo conocido o suficiente para ello, o sin patología inflamatoria asociada
- Histologías inhabituales y valores de laboratorio sorprendentes

PREVENCIÓN

- muy pocas enfermedades raras permiten una prevención primaria: algunos factores ambientales pueden ser causantes de malformaciones congénitas (teratógenos) y de algunos cánceres infantiles
- Medidas de salud pública dirigidas a promover estilos de vida saludables y evitar el consumo de sustancias perjudiciales, especialmente el alcohol, durante el embarazo
- Programas de detección precoz, programa del niño sano-salud infantil
- SEMFyC: protocolo en línea de Atención Primaria de Enfermedades Raras (DICE-APER) para la atención primaria de pacientes con enfermedades raras en colaboración con el IIER, CREER y FEDER.

- Programas de cribado neonatal: identificación presintomática de determinados estatus genéticos, metabólicos o infecciosos mediante el uso de pruebas que puedan aplicarse a toda la población de recién nacidos para 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

Ilustración 2. Relación de enfermedades del Programa de Detección Precoz de Enfermedades Congénitas en Castilla y León

- | | |
|---|--|
| ▶ Acidemia glutárica tipo 1 | ▶ Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce |
| ▶ Acidemia isovalérica | ▶ Fenilcetonuria |
| ▶ Anemia falciforme | ▶ Fibrosis quística |
| ▶ Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga | ▶ Hiperplasia suprarrenal congénita |
| ▶ Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media | ▶ Hipotiroidismo congénito |
| ▶ Déficit de biotinidasa | ▶ Homocistinuria |

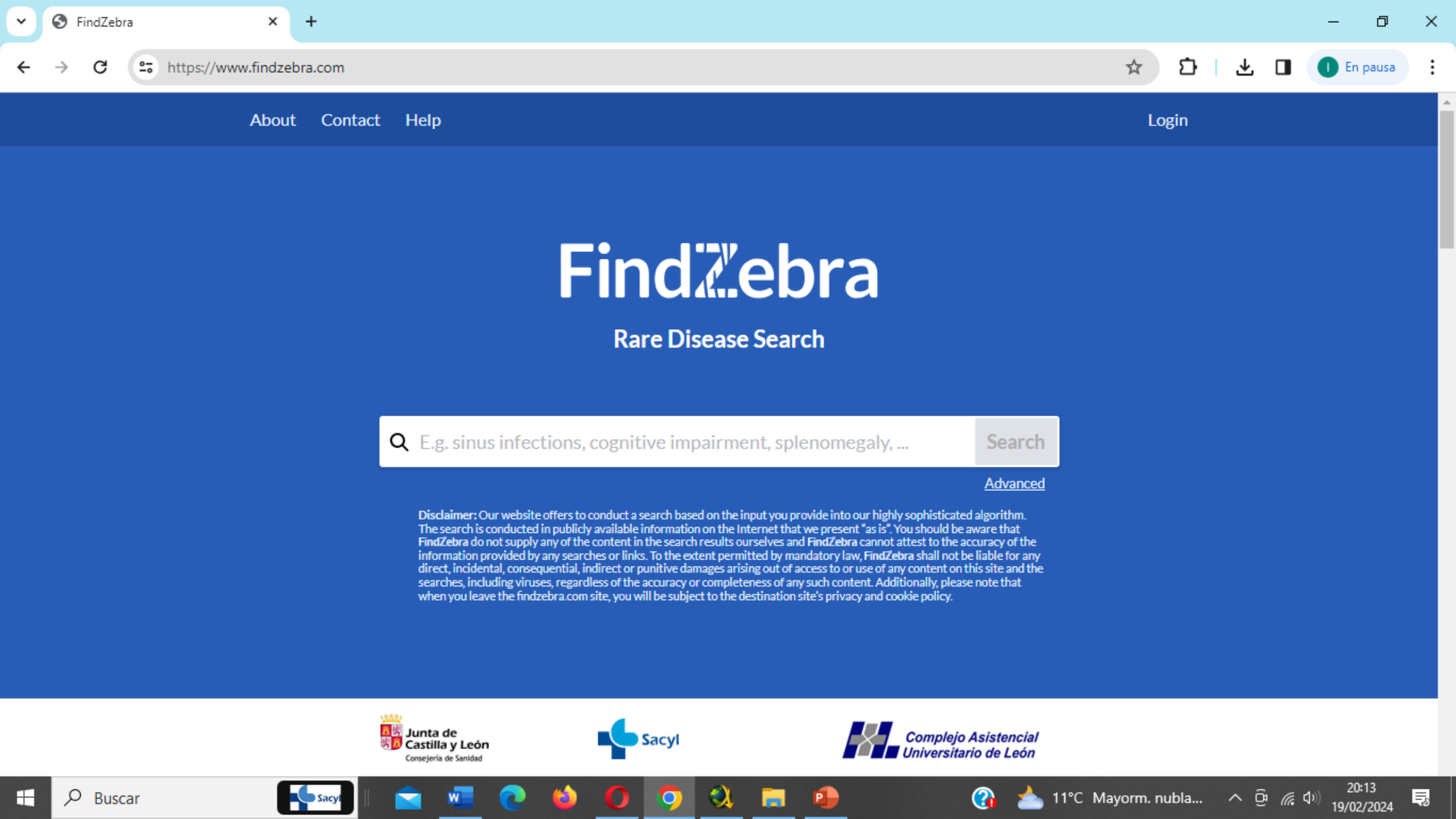
Fuente: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad (SacyL). Dirección General de Salud Pública. Año 2022.

- Consejo genético: procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para ella o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Este procedimiento tendrá lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos ((artículo 3 de la Ley 14/2007, de investigación biomédica)
- Diagnóstico genético: análisis genéticos diagnósticos, presintomáticos, de portadores, diagnóstico prenatal y preimplantacional, farmacogenética y farmacogenómica

DIAGNÓSTICO







FindZebra

Rare Disease Search

Q E.g. sinus infections, cognitive impairment, splenomegaly, ...

Search

[Advanced](#)

Disclaimer: Our website offers to conduct a search based on the input you provide into our highly sophisticated algorithm. The search is conducted in publicly available information on the Internet that we present "as is". You should be aware that FindZebra do not supply any of the content in the search results ourselves and FindZebra cannot attest to the accuracy of the information provided by any searches or links. To the extent permitted by mandatory law, FindZebra shall not be liable for any direct, incidental, consequential, indirect or punitive damages arising out of access to or use of any content on this site and the searches, including viruses, regardless of the accuracy or completeness of any such content. Additionally, please note that when you leave the findzebra.com site, you will be subject to the destination site's privacy and cookie policy.

ATENCIÓN SANITARIA

- Atención Primaria: formación específica, coordinación con atención hospitalaria, información sobre recursos sanitarios, sociales, asociaciones de pacientes
- Atención Especializada: Servicios y unidades de referencia (Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud): apoyo para confirmación diagnóstica, definición de las estrategias terapéuticas y de seguimiento y como consultor para las unidades clínicas que habitualmente atienden a estas personas
- Servicios de atención temprana, rehabilitación motora y logopedia

- Atención sociosanitaria: conjunto de cuidados destinados a aquellas personas enfermas, generalmente con carácter crónico, y personas con discapacidad que por sus especiales características pueden beneficiarse de la actuación simultánea y sinérgica de los servicios sanitarios y sociales para aumentar su autonomía, paliar sus limitaciones o sufrimientos y facilitar su reinserción social
- Sistema Público de Equiparación de Oportunidades para las Personas con Discapacidad: prestaciones económicas, servicios sociales, inserción laboral, apoyo informal
- Coadyuvantes y productos sanitarios

TRATAMIENTO

- Solo un 5% de las ER tienen un tratamiento efectivo
- Medicamento huérfano: aquel producto destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad grave y crónica que no afecte a más de 5/10.000 individuos, que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria y que los beneficios sean significativos para las personas afectadas por la enfermedad de que se trate (Reglamento (CE) nº 141/2000, diciembre de 1999) Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, artículos 2 y 24 (uso compasivo, medicación extranjera) y Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

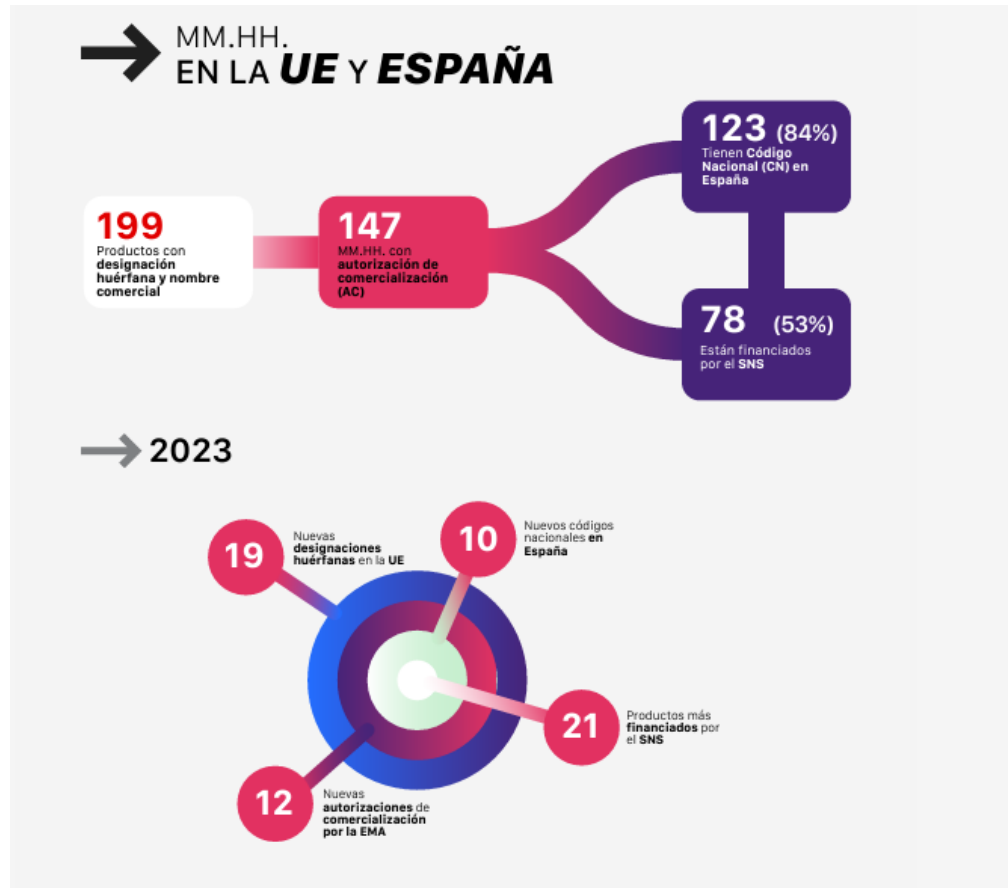
- **Incentivos (Reglamento (CE) 141/2000)**
- Exclusividad: 10 años (12 si uso pediátrico) cuando se obtiene la autorización de comercialización para un medicamento huérfano la UE y los Estados Miembros
- Protocolo de asistencia: apoyo y asesoramiento de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre los diversos ensayos y pruebas que deberá realizar para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento
- Reducción de gastos: reducción/exención de tasas en los procedimientos
- Investigación financiada: programa Horizonte 2020 recoge financiación para ensayos clínicos con las sustancias que poseen la designación como medicamento huérfano

- **Tipos de terapias:**

- moléculas pequeñas: **moléculas de bajo peso molecular** que entran fácilmente en las células y **pueden ejercer su acción tanto a nivel de proteína como de ARN o ADN**: elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor en FQ, Evrysdi (risdiplan) en atrofia espinal
- tratamientos con proteínas: pueden estar dirigidas a **recuperar la pérdida o deficiencia en una proteína** (las llamadas terapias de reemplazo): velaglucerasa alfa en Gaucher, factor VIII en hemofilia A, factor IX en hemofilia B; o a **modificar la función de proteínas implicadas en los mecanismos de la enfermedad**: Aspaveli (pegcecatoplan) en hemoglobinuria paroxística nocturna, Voxzogo (vosoritida) en acondroplasia
- anticuerpos: actúan a nivel de proteínas y están dirigidos a **regular procesos biológicos, o neutralizar o modular factores en circulación o identificar células**

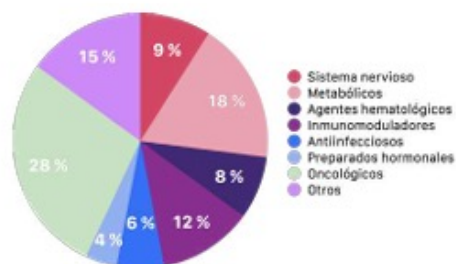
- terapia con oligonucleótidos: **moléculas cortas de ADN o ARN diseñadas y dirigidas para actuar sobre moléculas concretas de ARN** y regular la expresión de proteínas anómalas: Spinraza (nusinersen) en atrofia espinal
- terapia celular o genética: **introducir copias de un gen normal en las células afectadas del paciente para compensar la pérdida de actividad normal, la inactivación de genes que funcionan de forma inadecuada, la introducción de nuevos genes para ayudar a combatir la enfermedad o la modificación de un gen defectuoso**: Luxturna (voretigén neparvovec) en distrofia de retina hereditaria, Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) en atrofia muscular espinal tipo 1, Skysona en adrenoleucodistrofia cerebral, Abecma (idecaptopagen vicleucel) en MM

- Aunque hay más de 1.900 designaciones huérfanas, a fecha 31 de diciembre de 2023, en la Unión Europea se contabilizaban 199 productos con nombre comercial y designación huérfana, de los cuales 147 cuentan con autorización comercial en la UE.



→ MM.HH. FINANCIADOS EN ESPAÑA

MM.HH. FINANCIADOS POR ÁREA TERAPÉUTICA



78

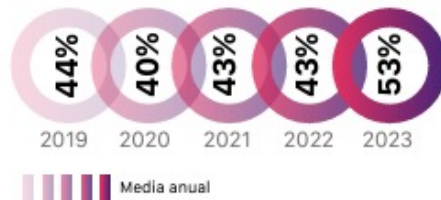
Medicamentos huérfanos están actualmente financiados por el SNS

49% (38)

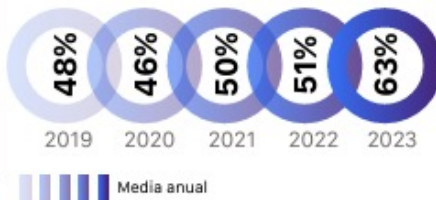
Están financiados con restricciones (con limitación de indicaciones o indicaciones no financiadas)

→ % FINANCIADOS

MM.HH. CON AUTORIZACIÓN COMERCIAL Y FINANCIADOS POR EL SNS 2019 - 2023



MM.HH. CON CN Y FINANCIADOS POR EL SNS 2019 - 2023



→ MM.HH. SIN FINANCIAR EN ESPAÑA

45

Medicamentos huérfanos con CN sin financiar por el SNS

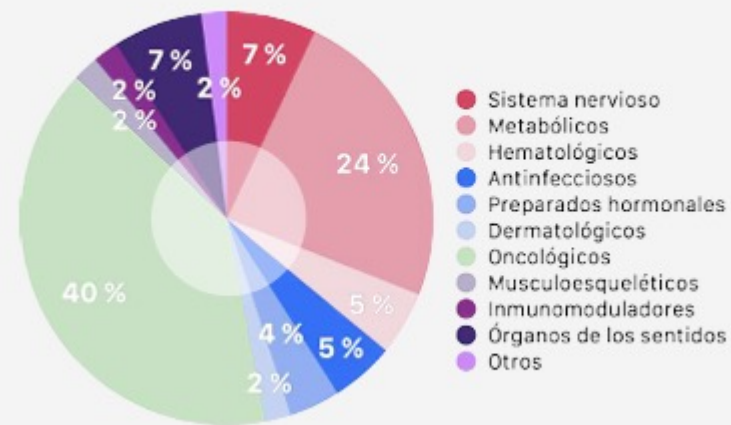
27

No financiados por resolución

18

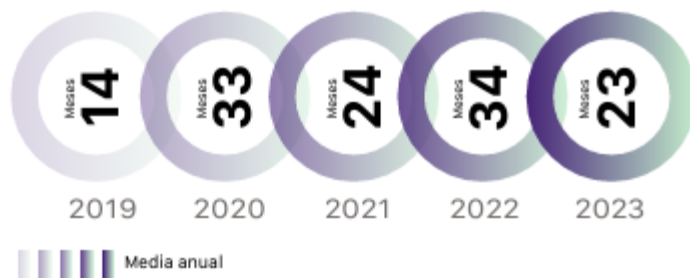
En estudio o sin petición de financiación

MM.HH. SIN FINANCIAR POR ÁREA TERAPÉUTICA



→ TIEMPO MEDIO DE ESPERA

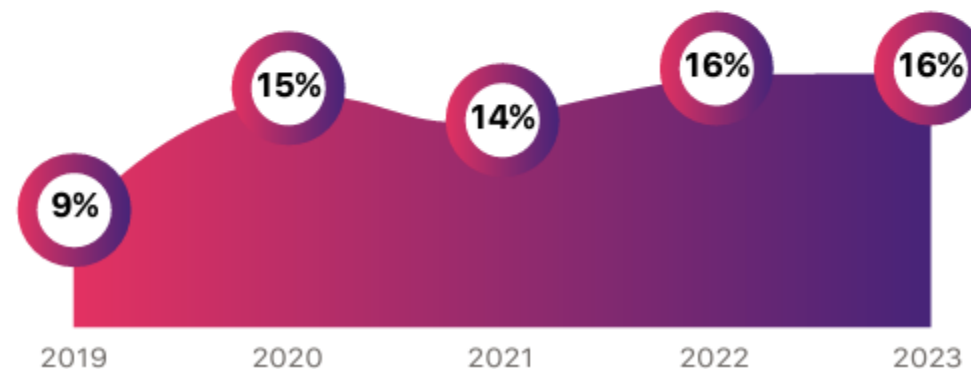
MESES TRANSCURRIDOS ENTRE EL CN Y LA INCORPORACIÓN AL SNS



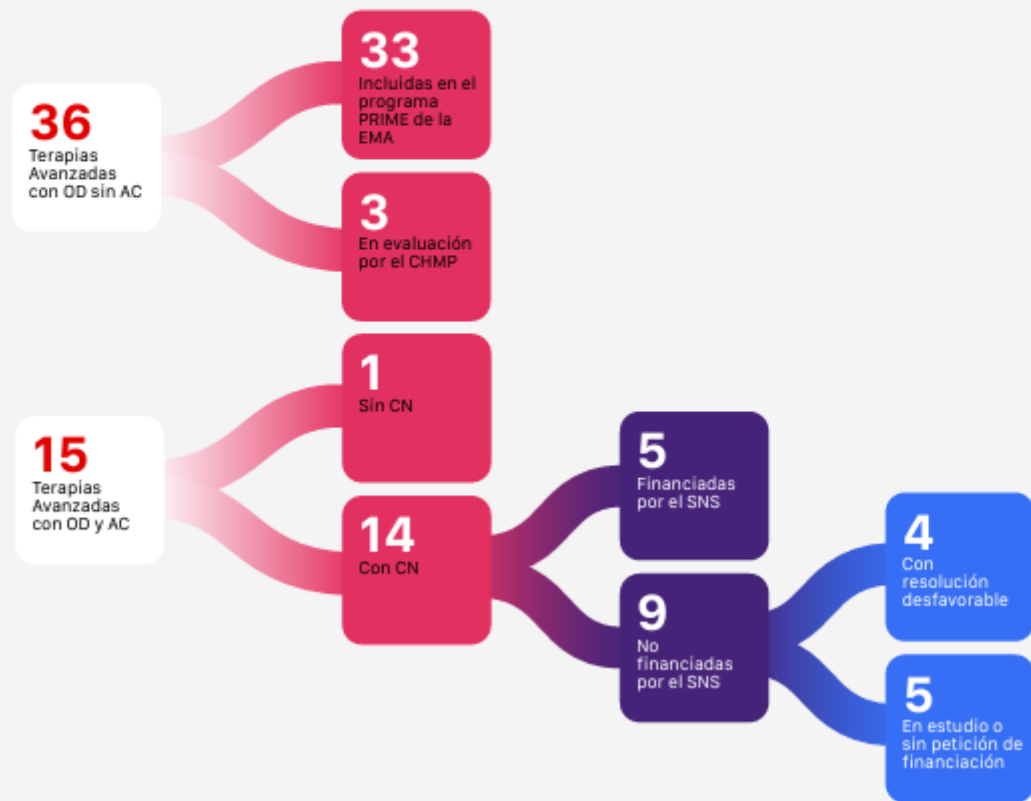
→ MM.HH. CON AC **PENDIENTES** DE LLEGAR A **ESPAÑA**



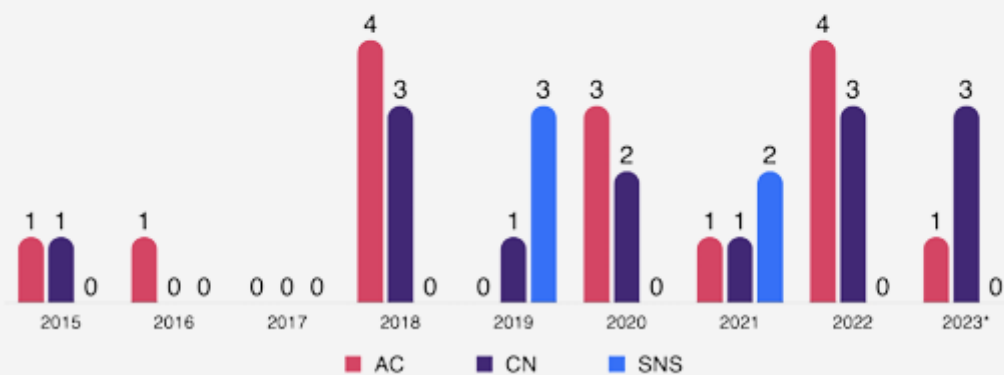
→ % MM.HH. CON AC SIN CN



→ **TERAPIAS AVANZADAS** CON DESIGNACIÓN HUÉRFANA



→ TERAPIAS AVANZADAS CON AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN, CÓDIGOS NACIONALES Y FINANCIACIÓN 2015-2023



RETOS

Información: aumentar el conocimiento epidemiológico

- Registro: archivo de datos sistemático, continuado y recuperable de manera eficiente relativo a elementos de importancia para la salud, en una población definida, de modo que los elementos registrados puedan relacionarse con una población base. Especialmente importantes en caso de enfermedades de baja frecuencia dada la dispersión de la información y el bajo conocimiento de las mismas
- Spain RDR ISCIII (registroraras.isciii.es), ERDRI.dor, Registro poblacional de Enfermedades Raras de la comunidad de Castilla y León (RERCyL)

Investigación biomédica, sea básica, clínica o epidemiológica

- Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) en el seno del ISCIII (2003)
- Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) 2006
- Plataforma Tecnológica de Medicamentos Innovadores de Farmaindustria
- Iniciativa Europea de Medicamentos Innovadores
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)

En Castilla y León:

- Instituto de investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)
- Unidad de Referencia de Diagnóstico Avanzado en enfermedades raras de Castilla y León (DiERCyL)
- Instituto de Biología y Genética Molecular (UVA y CSIC)
- Instituto de Universitario de Oftalmobiología Aplicada (UVA)
- Cluster Soluciones Innovadoras para la Vida Independiente (SIVI)
- Cluster de Salud de Castilla y Leon (BioTECyL)
- Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y Leon

- **Mejorar la formación y gestión del conocimiento**
- **Mejorar el acceso de las personas afectadas a una atención y cuidados seguros y de calidad**
- **Definir circuitos de atención para los pacientes**
- **Garantizar el acceso a medicamento huérfanos y productos sanitarios**
- **Desarrollar guías de actuación sobre enfermedades raras**
- **Contacto con asociaciones de pacientes e industria farmacéutica**

