

Prólogo

La Fundación Isabel Gemio, creada en el año 2008, dirige su esfuerzo tanto a la financiación de proyectos de investigación para la formación de investigadores y profesionales como a la divulgación de la labor investigadora y de los aspectos generales que pueden ser de interés para pacientes y familiares afectados por enfermedades menos frecuentes. La búsqueda de sinergias y las actuaciones conjuntas con otras entidades con fines similares o la atención a los afectados y sus familias, dentro de las competencias de la Fundación, son otros de sus fines y objetivos.

En este sentido, la Fundación firmó un acuerdo marco con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) el 18 de abril de 2017 con el fin de poder colaborar y llevar a cabo actividades relacionadas con la investigación científica y el desarrollo tecnológico en enfermedades raras.

El presente libro, escrito por Francesc Palau, surge en el marco de este acuerdo, y es un honor para nosotros realizar esta colaboración. El doctor Palau es miembro del Comité Científico de la Fundación Isabel Gemio y supone un apoyo imprescindible en el quehacer de la Fundación con su asesoramiento constante.

El contenido del libro abarca todos los aspectos relacionados con las enfermedades raras, su definición y características,

los avances significativos en las últimas dos décadas, el empoderamiento de los pacientes, la genética, la atención sanitaria, los centros de referencia, la importancia del diagnóstico, la investigación en todas sus vertientes biomédica, traslacional y clínica, y la relevancia, a su vez, de la investigación social, junto con la estrecha relación entre enfermedad, medicina y sociedad, así como los retos de futuro que deben abordarse. En definitiva, se trata de una obra imprescindible para conocer en profundidad las enfermedades menos frecuentes y sus realidades.

Es misión de la Fundación incidir en que la baja prevalencia de las enfermedades raras implica un desconocimiento público de las necesidades particulares de los afectados y de sus familias, que requieren unas medidas de apoyo distintas a las ya aceptadas para otras enfermedades prevalentes. Las necesarias campañas de visibilización de este tipo de patologías y la inversión en investigación han permitido una mayor sensibilización de la población hacia las enfermedades raras, como demuestra el apoyo social a las campañas de recaudación de fondos que benefician a los afectados y a sus familias, además de a la investigación. Pero aún resultan insuficientes.

Es necesario conseguir mayores niveles de visibilización, difusión y concienciación que los ya alcanzados; es preciso incidir en las necesidades diarias de los afectados y sus familias para permitir una mayor integración social y una mejora de su calidad de vida, así como una mayor sensibilización sobre la importancia de la ciencia y la investigación en la salud de todos, y más en la de las personas afectadas por enfermedades minoritarias.

El objetivo de toda sociedad es avanzar hacia la inclusión y la sostenibilidad, tal y como se manifiesta en los Objetivos de Desarrollo Sostenible marcados por la ONU. Estos fines plantean retos para todos los actores implicados —administraciones públicas, mundo empresarial, sociedad civil—, pero también oportunidades. Las personas afectadas por enfermedades raras, con discapacidad, sus familias y el tercer sector deben seguir contribuyendo de forma activa al mantenimiento de una sociedad moderna y en crecimiento en la que se

tenga en cuenta su mejor activo: las personas. Las personas afectadas por enfermedades raras tienen derecho a ser dueñas de su destino y tener un papel activo en la sociedad, defendiendo el respeto de sus garantías, la accesibilidad y la inclusión plenamente activa en su entorno.

En España se estima que hay tres millones de afectados por enfermedades minoritarias. En un alto porcentaje de los casos, las causas son genéticas. En ocasiones, comienzan en la infancia temprana, aunque pueden desarrollarse a lo largo de toda la vida. La mayoría son incapacitantes, degenerativas y poco conocidas. Existen tratamientos solo para aproximadamente el 5% de estas enfermedades y están diseñados para gestionar síntomas o ralentizar la progresión de la enfermedad, no la cura. En muchos casos, no es fácil localizar cuáles son los cambios moleculares responsables y cooperantes de la enfermedad de un paciente concreto y, por tanto, está impedida la posibilidad de poder desarrollar un tratamiento específico.

El progreso y abaratamiento de las técnicas de alto rendimiento junto con el desarrollo de bases de datos y otros apoyos biocomputacionales han facilitado mucho la tarea, de modo que la investigación de las enfermedades raras avanza en dirección a una medicina más molecular, traslacional, personalizada y precisa. Pero tenemos que seguir invirtiendo en esta investigación. Todavía queda mucho por hacer.

Por ello, es importante comunicar la ciencia. La investigación responsable persigue una actividad científica más abierta e inclusiva; la comunicación científica está llamada a ser una herramienta fundamental para promover una ciudadanía implicada y participativa en la investigación y sensibilizada sobre su importancia. La investigación y sus resultados construyen sociedades más igualitarias, más responsables y más seguras y sostenibles.

Las personas afectadas por enfermedades menos frecuentes tienen muchas dificultades cotidianas y necesitan terapias y atención muy personalizada de todo tipo. Esta realidad también debe ponerse de manifiesto y comunicarse a la sociedad para que sea consciente de sus derechos, sus dificultades y las

circunstancias de su vida diaria. El objetivo es fomentar un cambio de actitudes en la sociedad a través del conocimiento, la aceptación y la comprensión de esta situación.

Las políticas desarrolladas y los derechos de las personas afectadas por enfermedades raras tienen que estar alineados con las disposiciones internacionales. Los Objetivos del Desarrollo Sostenible y la Agenda 2030, especialmente el objetivo número 3, “Salud y bienestar”, especifica que se necesitan muchas más iniciativas para erradicar por completo una amplia gama de enfermedades y para hacer frente a numerosas y variadas cuestiones persistentes y emergentes relativas a la salud. Si nos centramos en proporcionar una financiación más eficiente de los sistemas de salud, mejorar el saneamiento y la higiene, aumentar el acceso a los servicios médicos y proveer más consejos sobre cómo reducir la contaminación ambiental lograremos progresos significativos en ayudar a salvar las vidas de millones de personas. ¿Cuál es el objetivo en este caso? Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades. ¿Por qué? Porque es importante para la construcción de sociedades prósperas. Sin ciencia no hay progreso.

Se han hecho importantes avances en los últimos años en la mejora de la salud y el bienestar de las personas, pero todavía persisten desigualdades a la hora de acceder a la asistencia sanitaria. El acceso a la salud y el bienestar es un derecho humano, y esta es la razón por la que la Agenda para el Desarrollo Sostenible ofrece una nueva oportunidad para garantizar que todas las personas, no solo las de mayor poder adquisitivo, puedan acceder a los más altos niveles de salud y asistencia sanitaria.

De igual modo, el objetivo número 16 establece la promoción de sociedades pacíficas e inclusivas para el desarrollo sostenible y la creación de instituciones eficaces, responsables e inclusivas a todos los niveles. De ahí la importancia de iniciativas como este libro, que promueve la difusión y conocimiento para hacer llegar a la sociedad las necesidades de un grupo de personas afectadas por enfermedades minoritarias

y que tienen todo el derecho a que se las atienda y se investigue sobre sus patologías.

Nuestra Fundación pone su granito de arena buscando financiación para las líneas de investigación que tenemos en curso y con la esperanza de abrir nuevos proyectos. Nuestra ilusión y trabajo no tienen límites porque cuantos más recursos consigamos más enfermedades investigaremos. Queremos acercar esta realidad a aquellas personas que tienen la suerte de estar sanas y no saben lo que significa tener a un familiar sufriendo una de estas patologías, para que se involucren en su defensa.

Todo avance científico es positivo para toda la sociedad. Las cosas se cambian cuando existe una amplia voluntad social de cambio. Tras una crisis sanitaria como la de la COVID-19, aún se ha puesto más de relieve la importancia de la ciencia, la investigación y que sin ella no hay solución para nuevas enfermedades, pero tampoco para las ya existentes.

Hemos visto que sin ciencia y tecnología no se pueden afrontar los desafíos actuales ni enfrentar los futuros. Necesitamos una ciencia con más fondos, con más organización y colaboración, con más estructuras, con mayor potencial, y es tarea de todos, de toda la sociedad, ayudar a conseguirlo.

FUNDACIÓN ISABEL GEMIO

Introducción

Nature is nowhere accustomed more openly to display her secret mysteries than in cases where she shows tracings of her workings apart from the beaten paths; nor is there any better way to advance the proper practice of medicine than to give our minds to the discovery of the usual law of nature, by careful investigation of cases of rarer forms of disease¹.

William Harvey, 1657

Hace ya más de 300 años que William Harvey planteó que el conocimiento de las formas raras de enfermedad es una de las mejores maneras de comprender las leyes de la naturaleza (Willis y Guyton, 2014). Sin embargo, el empleo en medicina del término *enfermedades raras*, su uso creciente y sistemático, tiene poco más de 40 años, por lo que podemos decir que es reciente. De hecho, se acuñó en 1978 para referirse a las enfermedades metabólicas hereditarias, dado que cada una de ellas es muy poco frecuente, pero el conjunto es amplio con problemas compartidos y, como tal, en aquel momento, ya representaba un problema de salud pública importante —paradoja de la rareza— que no tenía fácil reconocimiento médico y social. Denominar a estas enfermedades como “raras” tiene su origen en una publicación científica de la revista norteamericana *Pediatrics* (Holtzman, 1978), en la que se usó el término *rare diseases*.

No obstante, hay diversos modos de denominarlas, empleando términos como *enfermedades minoritarias*, *enfermedades poco frecuentes* o *infrecuentes* y *enfermedades huérfanas*. En

1. [En ningún otro lugar la naturaleza muestra tan abiertamente sus misterios secretos como en los casos en que ofrece rastros de su labor fuera de los caminos trillados; ni hay una mejor manera de avanzar en la práctica correcta de la medicina que orientar nuestra mente al descubrimiento de las leyes de la naturaleza mediante una cuidadosa investigación de casos de variantes raras de la enfermedad].

este libro usaremos el término de la traducción literal del inglés americano. Las razones son varias: por un lado, “raro” no solo significa extraño en castellano, por lo que se puede interpretar como referido a algo anómalo, sino también infrecuente (*rare* y raro tienen un origen común en latín²); por otra parte, es el término más inmediato en lenguaje científico, tanto en inglés como *lingua franca*, pero también en otras lenguas románicas como es *maladies rares* en francés o *malattie rare* en italiano. Conveníamos, pues, en hablar de enfermedades raras y emplearemos las siglas ER para referirnos a las mismas en algunos momentos, sin menoscabo del uso eventual de los otros términos.

Qué entendemos por enfermedades raras, cómo las definimos, qué hay detrás del nombre de cada una de ellas y si el nombre hace a la cosa, más allá de que apareció para reconocer una realidad objetiva. Esta objetividad es la primera premisa que hemos de tener en cuenta para definir las enfermedades raras, pero hay múltiples realidades que abarcan diferentes escenarios. Entre estos hemos de considerar la población a la que afecta, el individuo que la sufre y su entorno familiar, y la repercusión social que tiene para la propia persona enferma y la sociedad en su conjunto. Y todo ello en un escenario de participación activa de los diferentes agentes, incluido el paciente como actor fundamental. Hemos de integrar en nuestra definición el reconocimiento de la existencia de enfermedades raras con el particular modo de enfermar de cada individuo, sus circunstancias y necesidades de su familia, así como la participación de la persona en la sociedad en que vive, atendiendo aquellos condicionantes del desarrollo de una vida lo más plena posible. Una definición exhaustiva e

2. Raro, -a, del lat. *rarus* = poco numeroso, poco frecuente (*Diccionario Anaya de la Lengua*, 1991). Las tres primeras definiciones de la seis que podemos encontrar como adjetivo en el *Diccionario* de la RAE son: 1. que se comporta de un modo inhabitual; 2. extraordinario, poco común o frecuente; 3. escaso en su clase o especie. Todas ellas son utilizables para hablar de las enfermedades poco frecuentes, esto es, enfermedades raras, porque son trastornos que se pueden presentar de un modo poco habitual, sabemos que son poco frecuentes y cada una de ellas es “escasa” entre el conjunto de enfermedades que afectan al ser humano.

integradora requiere, pues, considerar todos y cada uno de estos aspectos.

La Unión Europea establece que un trastorno o condición de salud se puede etiquetar como enfermedad rara si el número de personas afectadas es menor de 1 en 2.000, es decir, en términos epidemiológicos tiene una prevalencia de menos de 5 afectados por 10.000 habitantes (Decisión nº 1295/1999/CE 1999, Recomendación del Consejo 2009). En Estados Unidos, la Rare Diseases Act de 2002 afirma que “las enfermedades raras son aquellas que afectan a poblaciones pequeñas de pacientes, concretamente poblaciones menores de 200.000 individuos en Estados Unidos”. La prevalencia es un criterio de carácter epidemiológico que nos informa sobre la población de interés.

Algunas enfermedades raras son relativamente frecuentes como ocurre con la fibrosis quística o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth, pero muchas de ellas son infrecuentes, con menos de 1 afectado por 100.000 personas, que se conocen en ocasiones como *ultra-raras*. En los países miembro de la UE, con aproximadamente 446 millones de habitantes en 2020, el número estimado de pacientes afectados por enfermedades raras es del orden de 26 millones de personas, con variaciones entre 223.000 afectados para los trastornos más prevalentes y menos de 21.800 para aquellos que son ultrararos. El contraste entre los datos epidemiológicos de la población afectada por alguna de las enfermedades raras y la elevada diversidad y heterogeneidad de estas, muchas reconocidas a lo largo de los siglos XIX y XX y otras descritas hace poco tiempo o muy recientemente, nos pone ante la paradoja de la rareza: las enfermedades son raras, pero los pacientes con enfermedades raras son muchos (EURORDIS, 2005). De hecho, los estudios recientes realizados por la Genetic Alliance en Reino Unido confirman que 1 de cada 17 personas puede estar afectada por una enfermedad rara en algún momento de su vida. Esto nos lleva a pensar que cuando se trata de enfermedades raras, las tasas de incidencia por condición son bajas, pero su impacto colectivo en las

poblaciones y los sistemas de salud es enorme, algo que a menudo se subestima.

En este sentido, algunos datos nos pueden indicar mejor la relevancia que tienen las enfermedades raras en el sistema de salud. Para ello me referiré a datos procedentes del Hospital Sant Joan de Déu (HSJD) de Barcelona³, un centro materno-infantil universitario de referencia para un gran número de trastornos pediátricos. En el año 2019, el censo de niños y adolescentes con diagnóstico de una enfermedad rara (gran parte de ellas de causa genética) fue de 20.428, de los cuales permanecían activos, es decir, mantenían algún contacto con el hospital, 14.179 pacientes. Esta cifra absoluta representa solo el 9,4% de pacientes atendidos en el hospital en 2019. Sin embargo, si analizamos un poco la actividad clínica del hospital comparando la realizada en los pacientes con enfermedades raras (lo denominamos aquí grupo A) respecto al resto de pacientes atendidos con otras condiciones más comunes (grupo B), podemos observar que el esfuerzo asistencial es claramente mayor en el grupo A en relación con el resto de los pacientes del grupo B.

Veamos algunos datos comparativos expresados en porcentajes: 1) la actividad de primeras visitas en consultas externas del grupo A fue del 21,7% del total frente al 40,5% cuando miramos el número de visitas sucesivas, lo que refleja la necesidad de un mayor seguimiento de estos pacientes; 2) en el hospital de día, donde se atiende sobre todo a niños afectados por cáncer, trastornos hematológicos, inmunológicos y renales, el porcentaje de pacientes del grupo A alcanza el 69%; 3) la actividad quirúrgica en este grupo A fue del 26,2%; 4) la proporción de altas de hospitalización ha sido del 18,3%. Son todas cifras que están muy por encima del porcentaje de niños atendidos con enfermedades raras, lo cual refleja tres aspectos de la enfermedad rara como son la cronicidad, la complejidad y la necesidad de una mayor atención sanitaria, que sabemos que en muchos casos ha de ser

3. Informe anual 2019 del Programa de Malalties Minoritàries – IPER, HSJD.

multidisciplinaria. Si lo analizamos desde la perspectiva de la utilización de los recursos, las cifras son totalmente elocuentes: el conjunto de pacientes con una enfermedad rara (ya hemos señalado que es el 9,4% del total) consume el 35% de los recursos del presupuesto hospitalario; el gasto global en el grupo A multiplica por 5 el gasto del grupo B; si prestamos atención a las pruebas diagnósticas, se multiplica por un factor de 4,4 debido, en gran medida, a la realización de pruebas genéticas y genómicas aplicando las nuevas técnicas de análisis del genoma y de secuenciación masiva.

Las enfermedades raras no son excepciones a las reglas generales de la biología y la fisiopatología de la enfermedad; son, realmente, las excepciones sobre las cuales se basan las reglas generales. Las enfermedades raras representan un extremo del *continuum* de los modos de enfermar; en ellas, la presencia de una variante en el genoma, al menos en los trastornos genéticos, es suficiente para desarrollar el trastorno. Todos los sistemas biológicos, y el ser humano es un sistema integrado en un marco ecológico con el que interactúa, siguen las mismas reglas. Si una enfermedad rara es la base para una afirmación general sobre la biología de la enfermedad, entonces la regla debe aplicarse también a las enfermedades comunes (Berman, 2014). Los trastornos comunes son el otro extremo del *continuum*, si bien en ellos las variaciones genéticas en el genoma se relacionan con la susceptibilidad a padecer la enfermedad. De hecho, las enfermedades frecuentes (por ejemplo, cardiopatía isquémica) contienen rasgos y signos de diferentes patologías que se expresan como un mismo fenotipo clínico, fenotipo que también puede ser la expresión de una enfermedad rara.

La cardiopatía isquémica puede deberse a la reducción del flujo coronario y de la oxigenación del miocardio por la obstrucción generada por una o varias placas de ateroma; la producción de ateromas está relacionada con muchos factores que afectan el metabolismo lipídico como la ingesta, la obesidad, la diabetes mellitus o el sedentarismo, que son frecuentes en las sociedades actuales. Sin embargo, también se

relacionan con trastornos genéticos de los lípidos, como es la hipercolesterolemia familiar. Causas primarias diversas y, sin embargo, rutas biológicas compartidas y resultados médicos idénticos o similares. Es el *continuum* como realidad del enfermar humano, y las enfermedades raras como una forma de expresión de esta realidad.

Las actuaciones sobre las enfermedades raras son también acciones que nos ayudan a conocer y enfocar mejor las enfermedades comunes (Palau, 2018). Hablamos de procesos biológicos compartidos en lo infrecuente y lo frecuente, entre la rareza y lo común, pero más allá de esta comunión y de la frecuencia de las enfermedades nos preguntamos: ¿hay diferencias entre las enfermedades raras y las comunes como para que las clasifiquemos en categorías separadas y cuáles son estas diferencias?

Hay dos aspectos, uno médico y otro de carácter asistencial, que nos indican, hoy en día, que la respuesta es afirmativa (Palau 2017a, 2017b). En primer lugar, y en el seno de la medicina clínica, las enfermedades raras ocurren con mayor frecuencia en la edad pediátrica (en el feto y el recién nacido y las dos primeras décadas de la vida), afectando al desarrollo humano durante casi toda la vida del individuo; se estima que algo más del 70% de ellas tiene una causa genética, son hereditarias y tienen un riesgo de recurrencia según las leyes de la herencia monogénica; suelen tener síntomas que afectan varios órganos o sistemas orgánicos; ocurren con mucha menor frecuencia (un orden de magnitud de 1.000 veces menos); representan muchas más entidades nosológicas; y los factores ambientales, siempre presentes, influyen menos en su desarrollo y expresión clínica. Un segundo aspecto afecta a la asistencia sanitaria; las enfermedades raras muestran especificidades como: 1) la necesidad de una atención multidisciplinaria e integradora, con incorporación en circuitos específicos y bien definidos de la atención primaria, la atención especializada de proximidad o de área y la atención de centros de referencia en red; 2) la conexión entre los diferentes servicios sociosanitarios en proximidad del paciente que tengan en cuenta la

diversidad de las enfermedades y la dispersión geográfica (urbana y rural) de los pacientes.

La orientación actual de la acción médica está centrada en el paciente (y en su entorno). No hay nada más propio, genuino y personal del individuo que su genoma y la regulación del mismo en su expresión biológica. También cuando enferma. Pero el paciente, como persona individual enferma, abarca otros aspectos que interesan en nuestra definición de enfermedades raras. Los propios pacientes han analizado su situación, han elaborado su pensamiento y han realizado propuestas. Esto ha sido posible gracias a la gran capacidad que tienen de asociarse y de crear estructuras federativas nacionales e internacionales. Las enfermedades raras son, también y en primer plano, lo que los pacientes y sus asociaciones dicen. Son muchos los avances que ha habido en España y en Europa en los últimos 20 años, pero son muchas las cuestiones no bien contestadas y los problemas pendientes de resolver.

Hablar de enfermedades raras para intentar definir las es también oír y escuchar qué dicen los principales protagonistas. Teniendo esto en consideración, las enfermedades raras también son aquellos déficits que nos indican pacientes, familiares y asociaciones. Ya hace un tiempo que nos han advertido de sus preocupaciones que, aunque van teniendo respuestas parciales, siguen estando vigentes (EURORDIS, 2008; FEDER, 2009, 2013): falta de conocimiento científico sobre su enfermedad, falta de acceso a un diagnóstico correcto, retraso en el diagnóstico, falta de una atención multidisciplinaria apropiada, falta de información y apoyo de calidad en el momento del diagnóstico, consecuencias sociales no deseadas, inequidad y dificultades en el acceso al tratamiento, rehabilitación y cuidados, insatisfacción y pérdida de confianza con los servicios médicos y sociales, y, en ocasiones, cierto desinterés por parte de los profesionales sanitarios.

Ya vemos que no es fácil o, al menos inmediato, definir qué son las enfermedades raras y cómo las podemos abordar. No obstante, y con un sentido tanto conceptual como operativo (Palau, 2010a, 2010b), podemos definir las como aquellos

trastornos y condiciones muy diversos e infrecuentes, pero que en su conjunto afectan a muchas personas, y que, aunque no siempre, muestran una expresión clínica sistémica, de inicio en la edad pediátrica o adulto joven —afectando al individuo gran parte de su vida—, son de carácter crónico e invalidante y frecuentemente tienen como causa primaria una alteración genética. Cabe añadir que requieren un esfuerzo médico, sanitario, científico, social y político para poder mejorar el diagnóstico y el tratamiento de todas y cada una de ellas, el pronóstico, la calidad de vida y curación de los afectados, planificar para prevenirlas y lograr la incorporación social del individuo como persona plena, adaptada en su entorno vital e integrada en la sociedad.