

| nº actual | nºs anteriores | información | organigrama | suscripción | patrocinadores |
|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| normas | cartas | consultas | foros | enlaces | inicio |

contenido

artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Sylvia Plaza, medical advisor de Genzyme, titulado [Nuevos enfoques para el mejor conocimiento de las enfermedades raras](#).

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) y [ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

noticias

Presentación del documento [Controles éticos en la actividad biomédica. Análisis de situación y recomendaciones](#).

foros *ICB digital*

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

[nº 59 - noviembre de 2009](#)



Investigación clínica y bioética

Nuevos enfoques para el mejor conocimiento de las enfermedades raras

New approaches to rare diseases knowledge

Sylvia Plaza

Medical Advisor, Genzyme, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2009

Aceptado el 15 de abril de 2009

On-line el 28 de mayo de 2009

Las enfermedades raras (ER), también llamadas poco comunes o minoritarias, engloban a un conjunto de trastornos con escasa prevalencia en la población, si bien la definición puede variar entre países. En diciembre de 1999 el Parlamento Europeo determinó la definición de enfermedad rara, estableciendo como tal aquellas con una prevalencia <5 casos cada 10.000 individuos^{1,2}.

La Unión Europea (UE) incluye en su definición las llamadas «situaciones raras» de enfermedades no raras, es decir, las que tienen una evolución o fenotipo diferente del habitual, y además, añade un aspecto no ligado a la prevalencia de la enfermedad, como es el impacto en la mortalidad y/o la capacidad de producir graves deficiencias en las personas afectadas^{2,3}.

Se calcula que existen actualmente entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras diferentes, que afectan a entre un 6 y un 8% de la población de los 27 países miembro de la UE, es decir, entre 27 y 36 millones de personas.

La definición de los Estados Unidos considera la cifra total de casos y, por tanto, se consideran enfermedades poco comunes o sin interés comercial las que afectan a menos de 200.000 personas⁴.

Al menos un 75% de estas enfermedades son de origen genético, en otras existe una etiología infecciosa o autoinmunitaria y otras son secundarias a intoxicaciones, si bien la causa sigue siendo desconocida para muchas de estas enfermedades⁵.

Se trata de enfermedades con una complejidad diagnóstica importante, debido a su carácter multiorgánico y al escaso conocimiento de éstas.

En su mayoría determinan enfermos crónicos con lesiones invalidantes, lo que conlleva a una importante disminución de la calidad de vida y una dependencia funcional de sus familiares y del sistema sanitario^{6,7}.

El imparable desarrollo científico y tecnológico ha hecho que exista la posibilidad de tratamiento para muchas de estas enfermedades, pero esta investigación está condicionada por el exiguo número de pacientes a los que va dirigida y que ha ocasionado no pocas reflexiones y consideraciones acerca de la necesidad de una legislación distinta para las ER, que afecta a todos los grupos implicados: administraciones, gestores, pacientes, compañías farmacéuticas o biotecnológicas, entre otros. En este campo nos estamos debatiendo entre los derechos de los pacientes, bien sean sociales o sanitarios, la asistencia por parte de las administraciones sanitarias y quien posibilita e implementa los avances científicos, habitualmente la industria farmacéutica o las compañías biotecnológicas.

Se estima que el coste de desarrollo de un medicamento se sitúa entre 250 y 500 millones de dólares, y que el período medio de desarrollo de un medicamento es de entre 10 y 14 años⁸.

Se acuñó el término de medicamento huérfano para designar al destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades raras o graves poco comunes; obviamente el recuperar la inversión inicial en estos casos puede ser muy complicado.

La investigación de las enfermedades raras ha sido, por tanto, muy pobre, en el sentido de que muy pocas compañías deciden apostar por el estudio de fármacos dirigidos a un mercado limitado. A esto se une el escaso interés que hasta hace relativamente poco tiempo han manifestado las autoridades sanitarias en potenciar esta necesaria investigación y en conducir políticas dirigidas a un mejor conocimiento de estas enfermedades.

Los ensayos clínicos son necesarios para la autorización de cualquier medicamento de acuerdo con nuestra legislación⁹.

En cualquier ensayo intervienen varias figuras primordiales: el promotor, que es la persona física o jurídica que tiene interés en la realización del estudio; el investigador principal, que dirige la realización del ensayo; el monitor, que se encarga del

Correo electrónico: sylvia.plaza@genzyme.com

seguimiento del ensayo; los sujetos del ensayo clínico, personas sanas o enfermas que participan en el estudio y el producto objeto del ensayo.

En la puesta en marcha de un ensayo para la valoración de un fármaco huérfano pueden existir dificultades en cada uno de los intervinientes en él.

En el caso del promotor, por lo costoso que puede llegar a ser la investigación, puesta en marcha y obtención de autorizaciones para el desarrollo del estudio, como ya hemos señalado.

En el caso de los sujetos a estudio nos enfrentamos con otros problemas. La investigación de las ER, se diferencia sustancialmente del resto por el limitado número de pacientes al que va dirigida; ello conlleva varias dificultades, como el reclutamiento de un número de individuos suficiente para realizar ensayos o la complicación para asegurar la protección de datos cuando se trata de estudios con escasos pacientes, necesaria para todo estudio de investigación tal como se recoge en la Ley¹⁰.

Este hecho diferenciador se ha recogido por la normativa de UE y la española, aceptando la autorización de fármacos huérfanos con reservas, aun con ensayos en un número reducido de pacientes, y pudiéndose adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, régimen económico, fiscal, de distribución y dispensación^{11,12}.

Por su carácter minoritario, las ER pueden llevarnos a otras consideraciones, como es el cumplimiento del derecho de autonomía del paciente¹³, que establece el derecho del paciente a decidir sobre todo lo concerniente a su salud. Por tanto, surge la idea de que el paciente con una ER debe estar involucrado en la investigación de su enfermedad desde el comienzo y ser parte activa de todo el proceso.

En torno de este hecho surge el concepto del emponderamiento, definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como «requisito previo para la salud» o como «una asociación proactiva y estrategia de autoayuda de los pacientes para mejorar los resultados sanitarios y la calidad de vida del enfermo crónico». Podemos decir que el emponderamiento en el caso de las ER es una necesidad imprescindible para poder aunar esfuerzos con el fin de que existan progresos en sus enfermedades. Los aquejados de ER y sus organizaciones son de los grupos más emponderados del sector sanitario; gracias a ellos se han abierto vías para la investigación de las ER, que cubren las carencias que ofrecían la investigación pública y la comercial.

Se han creado alianzas nacionales e internacionales, como el consorcio E-rare, creado en 2006, como una red Europea de Investigación (ERA-NET) entre países de la UE.

Uno de los principales objetivos del E-rare es promover la cooperación entre organizaciones europeas de investigación (directamente) y los investigadores (indirectamente, mediante acciones conjuntas con el consorcio E-rare), y de esta manera generar nuevos conocimientos en el campo de las ER.

Además, se están desarrollando nuevas estrategias para mejorar el conocimiento de las ER. En España, en 2007 se elaboró un informe en el Senado que recogía esta situación. Entre las medidas que se propusieron destacó la creación de un órgano de información y coordinación específico para ER de ámbito estatal: Organización Estatal de Enfermedades Raras (OEER)¹⁴.

Auspiciado por la OEER y con el respaldo de la Federación Española de Enfermedades Raras, se intenta impulsar diferentes medidas para mejorar el conocimiento, investigación y necesidades de los pacientes, como son: conocer la epidemiología de las ER; reconocer la especificidad de las ER; desarrollar la información para los enfermos, los profesionales de la salud y el público en general; formar a los profesionales de la salud; organizar el cribado y el acceso a las pruebas de diagnóstico; designar centros de referencia para mejorar el acceso a los cuidados y la calidad de la atención e iniciar el incentivo a los medicamentos huérfanos;

apoyar el movimiento asociativo de las personas afectadas por ER; promover la investigación sobre ER, y establecer colaboraciones nacionales y europeas.

Entre las actividades que se proponen, y que vendrían a mejorar sustancialmente la capacidad investigadora en España, destacan la colaboración entre equipos investigadores y que, concomitantemente, se establezcan centros de referencia para estas enfermedades que permitan agrupar a pacientes con trastornos semejantes. De esta manera, se podría alcanzar con mayor facilidad un tamaño muestral adecuado para la realización de estudios.

Todas estas estrategias se encaminan a mejorar el conocimiento y la difusión, y potenciar la investigación de las ER.

Existen otras iniciativas, como la creación de Orphanet¹⁵, una base de datos con información sobre las ER y los medicamentos huérfanos para todo tipo de público. Orphanet inició su actividad en España en 2002 y desde el año 2008 está presente en 38 países de Europa y su entorno. Su objetivo es contribuir en la mejora del diagnóstico, el cuidado y el tratamiento de los afectados de ER.

Otro pilar importante son las asociaciones de pacientes. Existen en torno a 1.700 organizaciones de pacientes de ER en Europa. Muchas de ellas están afiliadas a la OEER y EURORDIS¹⁶, que es una federación de organizaciones de pacientes y personas activas en el campo de las ER, dirigida por pacientes.

La misión de EURORDIS es construir una comunidad paneuropea de organizaciones de pacientes y personas que viven con ER, para ser portavoz de su palabra en el ámbito europeo y para, directa o indirectamente, luchar contra el impacto de las ER en sus vidas.

Entre los proyectos de esta red se encuentra el Capacity Building para Organizaciones de Pacientes en Actividades de Investigación (proyecto CAPOIRA), financiado por la Comisión Europea para facilitar la creación de enlaces estructurales que acerquen la sociedad civil a la comunidad científica. Esto es muy importante para los pacientes de ER y las organizaciones de pacientes, que a menudo desean participar en actividades de investigación de su enfermedad pero no saben dónde empezar o simplemente no dominan el idioma usado en la investigación. La principal idea es promover la participación de las organizaciones de pacientes en actividades de investigación, aumentando el conocimiento, las capacidades y las habilidades en las dos áreas de ensayos clínicos (privado o público, del ámbito nacional o europeo) y proyectos de investigación sanitarios financiados por la UE (clínicos o no clínicos). De esta manera, este tipo de proyectos vienen a suprir un problema importante para las compañías interesadas en la investigación de las ER, que deben bordear el límite entre la Ley de Protección de Datos y el derecho de autonomía del paciente, en tanto el número de pacientes puede ser muy pequeño.

Por otra parte, las compañías biotecnológicas implicadas en la investigación de fármacos para estas enfermedades deberían, tal como se propone en el proyecto CAPOIRA, convertirse en un miembro más dentro del equipo de terapia, junto con los profesionales implicados y los pacientes.

El futuro en el campo de las ER, como hemos visto, pasa por la aplicación y puesta en marcha de los objetivos marcados por la OEER, entre los que destaca, creación de centros de referencia que permitan un mejor abordaje multidisciplinar de las ER. Es importante, además, la difusión adecuada para poder conseguir diagnósticos más tempranos, aumentar la accesibilidad a las pruebas diagnósticas mediante la implantación de centros de laboratorios de referencia, establecer el cribado neonatal para las ER, realizar prevención primaria cuando sea posible y establecer la igualdad de acceso a los medicamento huérfanos.

Este último punto es importante, puesto que el registro de los fármacos puede ser muy laborioso y es posible que un fármaco no

pueda comercializarse. Por otra parte, el precio suele ser elevado debido a la repercusión del trabajo de investigación, y esto hace necesario que su financiación se gestione a un nivel superior al del hospital, con el fin de que se asegure el tratamiento adecuado a los pacientes.

En resumen, hemos avanzado mucho en el conocimiento de las ER. Desde hace algunos años, varias de ellas tienen tratamientos específicos. Pero debemos conseguir una interrelación fluida entre autoridades, investigadores y pacientes, que permita la mejor terapia y en las mejores condiciones para este grupo de pacientes.

Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los Comités Éticos de Investigación Clínica. El objetivo de ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esa sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar y Roche Farma.

Bibliografía

1. Decision N.º 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003). Official Journal of the European Union, 22 de Junio 1999 (n.º 2).
2. Comunicación de la comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité económico y social europeo y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa. Bruselas, 11 de noviembre de 2008. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
3. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navarr. 2008;31(Supl 2):91–103.
4. Orphan Drug Act. Pub. L. 107–281, § 2, Nov. 6, 2002, 116 Stat. 1992. Disponible en: http://www.law.cornell.edu/uscode/html/uscode21/usc_sec_21_00000360-ee000-notes.html
5. Sobre las enfermedades raras, véase: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?Ing=ES
6. Luengo S, Aranda MT, De la Fuente M. Enfermedades raras: situación y demandas sociosanitarias. Colección de estudios e informes. Serie de estudios n.º 5. Madrid: Editorial IMSERSO; Madrid 2001.
7. Gaite L, Cantero P, González-Lamuño D, García Fuentes M. Necesidades de los pacientes pediátricos con enfermedades raras y de sus familias en Cantabria. Real patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2005. Documento 69.
8. Medicamentos huérfanos y enfermedades raras. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Rueda de prensa, 26 febrero de 2008. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/pfarma>
9. Ley General de Sanidad. Ley 14/1986 de 25 de abril, BOE del 29, general de Sanidad; Artículos 10.2, 61 y 95.4.
10. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE n.º 298, de 14 de diciembre de 1999.
11. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE de 27.
12. Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
13. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE n.º 274, de 15 de noviembre de 2002, p. 40126–132.
14. Boletín Oficial de las Cortes Generales. Senado. VIII Legislatura. Serie I: Boletín General, n.º 659, p. 1–23, de 23 de febrero de 2007.
15. Portal de información de enfermedades raras. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?Ing=ES
16. EURORDIS, Organización Europea de Enfermedades Raras. Disponible en: <http://www.eurordis.org>

revisiones bibliográficas

ética

- Fergusson D. Inappropriate referencing in research. *BMJ* 2009;339:184-5.

En investigación, referenciar de manera inapropiada genera sesgos que pueden tener consecuencias importantes. Citar de manera inadecuada algún autor acaba provocando que, a partir de las redes sociales de citaciones, dicho autor entre en una cadena de citaciones quizás de manera infundada y acabe teniendo una autoridad sobre el tema que no corresponda a la realidad. Hay que ser muy cautos y vigilar mucho aquien citamos en nuestros trabajos de investigación. Este editorial y el artículo que lo acompaña tratan sobre el tema. Muy interesante.

metodología

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:332-6.

PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Esta nueva recomendación sobre la realización de metanálisis y revisiones sistemáticas ha sido publicada simultáneamente en ocho importantes revistas médicas internacionales. Se ha modificado la anterior denominación QUORUM, de guía sobre la realización de metanálisis, a PRISMA, para incluir también las revisiones sistemáticas sin metanálisis.

La puesta al día de las recomendaciones ha sido realizada sobre la base de una revisión sistemática de los estudios en los que se examinó la calidad de las publicaciones de revisiones sistemáticas, una búsqueda ampliada de bibliografía para identificar artículos sobre metodología y aspectos relacionados, y de los resultados de una encuesta internacional.

- Sridharan L, Greenland P. Editorial policies and publication bias. The importance of negative studies. *Arch Intern Med* 2009;169:1022-3.

El sesgo de publicación se entiende como la tendencia a publicar aquellos estudios que proporcionan resultados positivos. Autores, editores y revisores participan en este favoritismo hacia la publicación de estudios con resultados positivos. Una consecuencia de ello es que se falsea la eficacia de determinados tratamientos a través de lo publicado, ya sean los mismos ensayos o los metanálisis o revisiones sistemáticas que se ven distorsionadas. En este número de la revista se publica un ensayo clínico negativo, en un esfuerzo por parte de la revista de compensar este hecho, y animar al resto de editores que hagan lo mismo.

- Suissa S. Calculation of number needed to treat. *N Engl J Med* 2009;361:424-5.

Aunque el número que es necesario tratar (NNT) es una medida sencilla e intuitivamente atractiva para expresar el efecto de un tratamiento, en ocasiones no es calculado de manera adecuada. Es frecuente calcularlo incorrectamente por no tener en cuenta el tiempo de seguimiento de los participantes en un determinado ensayo clínico o estudio observacional.

Así por ejemplo, en el reciente ensayo clínico sobre tratamiento de la hipertensión arterial en 3.845 mayores de 80 años (Beckett et al-81992), con períodos de seguimiento que variaron desde 0 a 6,5 años, la tasa de incidencia de ictus fue de 12,4 por 1.000 años-paciente en el grupo que recibió tratamiento activo (indapamida), comparada con 17,7 por 1.000 años-paciente en el control (placebo). Estas tasas fueron convertidas a tasas a dos años y se calculó el NNT como $1/(0,0354 - 0,0248)=94,3$, que fue interpretado como “prevención de un caso de ictus porque 94 pacientes fueron tratados durante dos años”. Esta interpretación no es precisa, porque este valor de NNT no representa pacientes, sino años-paciente.

En realidad, 94 pacientes tratados durante dos años no es necesariamente lo mismo que 188 años-paciente: los primeros son 94 pacientes diferentes tratados durante dos años, mientras que los segundos pueden ser igualmente 188 pacientes tratados durante un año, que 47 pacientes tratados durante 4 años. En el artículo sobre el ensayo se informaba sobre las curvas de Kaplan-Meyer de incidencia acumulada de ictus, lo que daba una incidencia acumulada en dos años de ictus de alrededor de 2,2% con tratamiento activo y 3,8% en el grupo control. Estos valores corresponden a un NNT más preciso de 63 pacientes tratados durante 2 años para prevenir un caso de ictus, y no los 94 indicados en el artículo.

Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez. Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona
Pilar Hereu. Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

noticias

Presentación del documento *Controles éticos en la actividad biomédica. Análisis de situación y recomendaciones*

El pasado 27 de octubre tuvo lugar en Madrid, en el Aula Magna del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) la presentación del documento “Controles éticos en la actividad biomédica. Análisis de situación y recomendaciones”.

Este documento ha sido coordinado por el Catedrático de Derecho Penal y Director de la Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano de la Universidad de Deusto y la UPV/EHU, Carlos María Romeo Casabona y por Pilar Nicolás Jiménez, investigadora de esta cátedra.

Este documento, impulsado y apoyado por el Instituto Roche, es el resultado del trabajo desarrollado por un grupo multidisciplinar de profesionales procedentes de diferentes ámbitos sanitarios durante un periodo de dos años cuyo objetivo principal ha sido definir el panorama de los órganos colegiados con competencias de valoración ética y legal de la actividad biomédica asistencial e investigadora. El trabajo ha supuesto la realización de un riguroso análisis de competencias y esquemas de funcionamiento para detectar posibles conflictos originados por la actividad de esos órganos y proponer soluciones. Este documento está dirigido, principalmente, a investigadores y responsables de centros sanitarios o de investigación, personal clínico asistencial, miembros de comités de ética, agentes reguladores y administraciones públicas.

El Instituto Roche proporcionará ejemplares del documento a los interesados que lo soliciten, contactando con Dª Mercedes Puente (mercedes.puente@roche.com) y ha previsto difundir el documento a través de su página web (www.institutoroche.es).

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderadora: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

nº 59
noviembre de 2009
