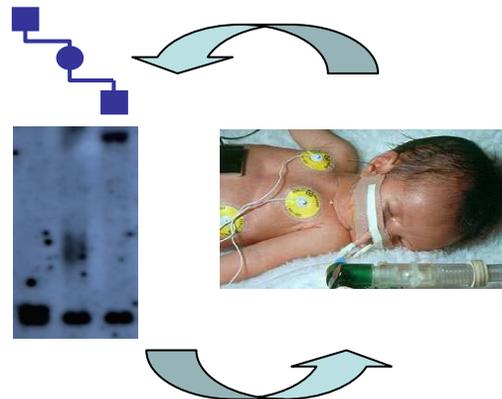


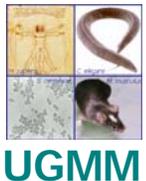


Enfermedades Raras, un paradigma emergente en la medicina del s. XXI



Francesc Palau, MD, PhD

**Profesor de Investigación, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC
 Director Científico, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
 Coordinador Científico, Estrategia en Enfermedades Raras del SNS, Agencia de Calidad, MSPS**



Una definición de Enfermedades Raras

Es un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por:

Afectar a un número reducido de individuos en una población (menos de 5 cada 10.000 habitantes)

Ser crónicos e invalidantes

De inicio frecuentemente en la edad pediátrica

Alta tasa de morbi-mortalidad

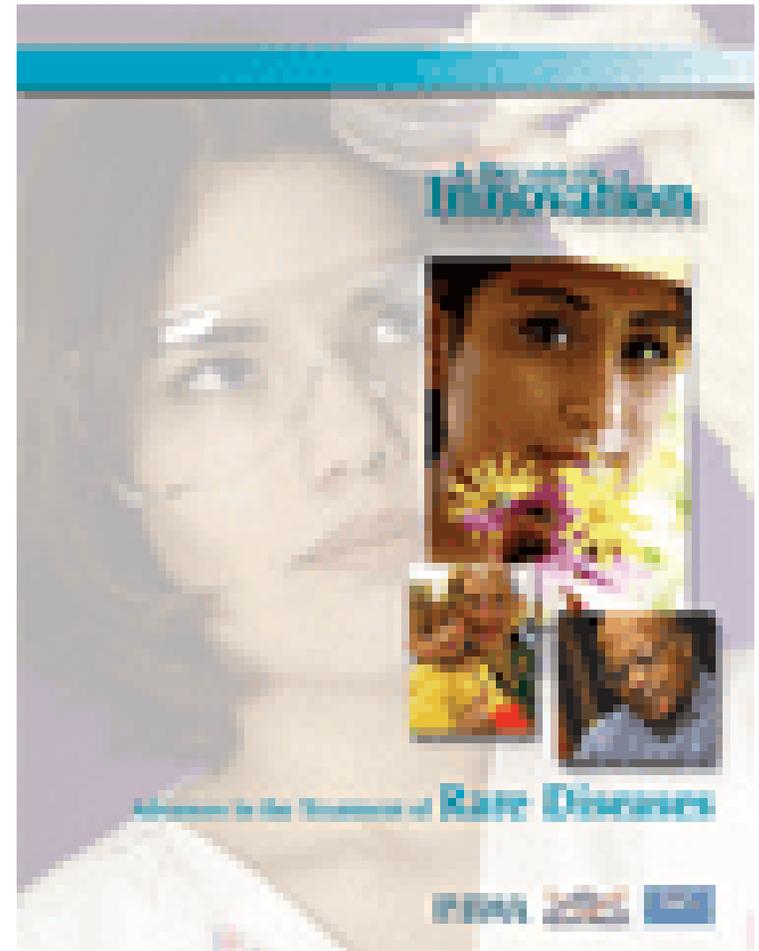
En general, los recursos terapéuticos son escasos y poco eficaces.



El 80% de estas enfermedades son genéticas

Epidemiología de las Enfermedades Raras

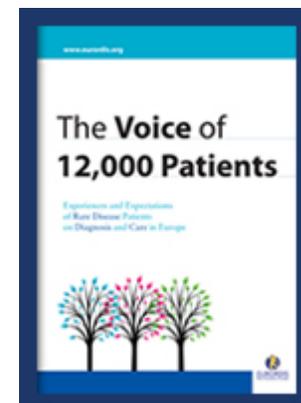
- Enfermedades que afectan a menos de 5 individuos por 10.000 habitantes (= 230.000 personas en la UE-27)
- En la UE-27 suponen entre 29 y 36 millones de personas (6-8%) [EURORDIS, <http://www.euror.org>]
- En EE.UU. 25 millones de personas afectadas (8,4%) [NORD, <http://www.rarediseases.org>]



A qué nos referimos con el término Enfermedades Raras

¿Qué dicen los pacientes y sus organizaciones?:

(The Voice of 12,000 patients, 2008, www.eurordis.org)



- Falta de conocimiento científico sobre su enfermedad
- Falta de acceso a un diagnóstico correcto
- Retraso en el diagnóstico
- Falta de una atención multidisciplinar 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
- En ocasiones, cierto rechazo por los profesionales sanitarios

Enfermedades Raras

Marco conceptual: elementos

- Enfermedades Raras como problema de salud pública
- Historia natural: diversidad y heterogeneidad
- Atención integral y multidisciplinaria
- Componente sociosanitario
- Herencia genética
- Riesgo de recurrencia
- Dispersión geográfica
- Oportunidades de tratamiento y desarrollo de terapias



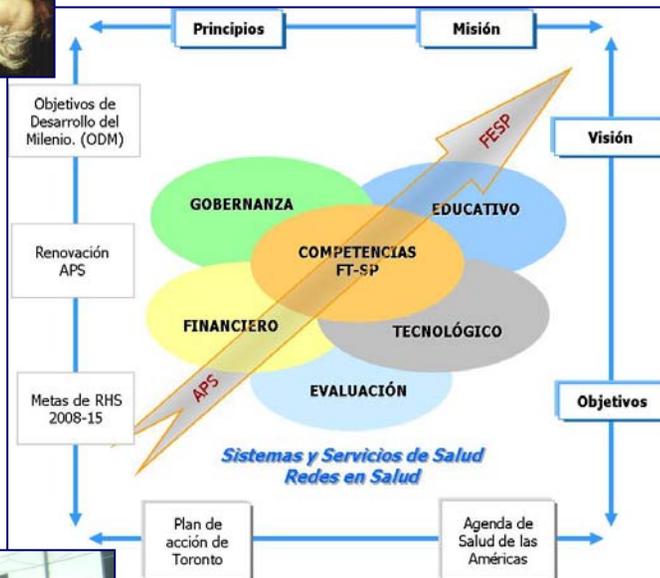


FUNCIONES ESENCIALES de la Salud Pública



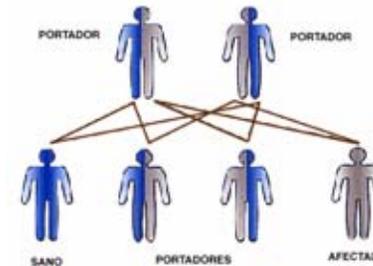
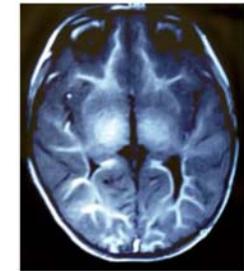
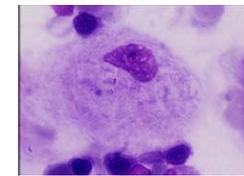
Adaptado de: Fall, 1994.
Fuente: Public Health Function Steering Committee, Members (Julio 1995)

SALUD PÚBLICA



Enfermedad de Gaucher

Historia natural: Diversidad y heterogeneidad



Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

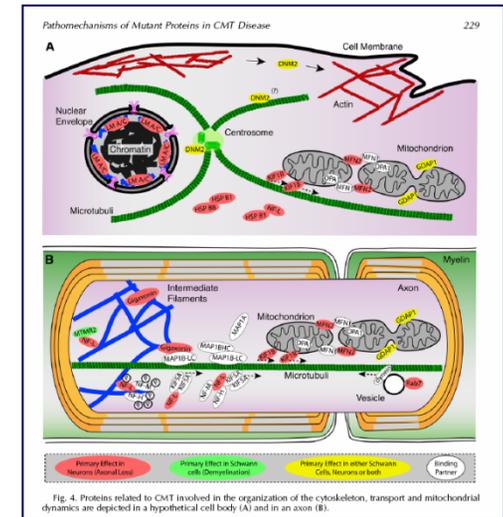
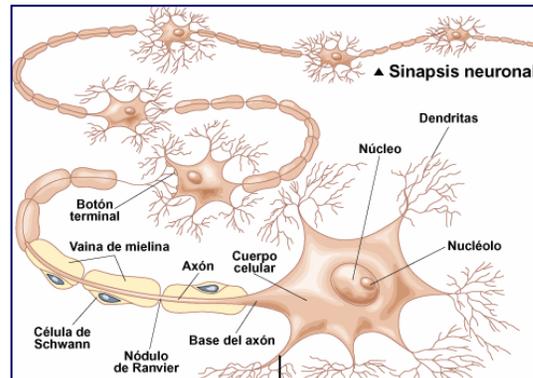
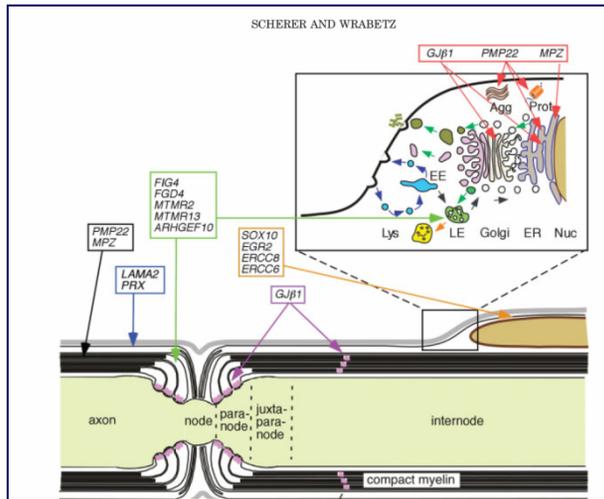


Fig. 4. Proteins related to CMT involved in the organization of the cytoskeleton, transport and mitochondrial dynamics are depicted in a hypothetical cell body (A) and in an axon (B).

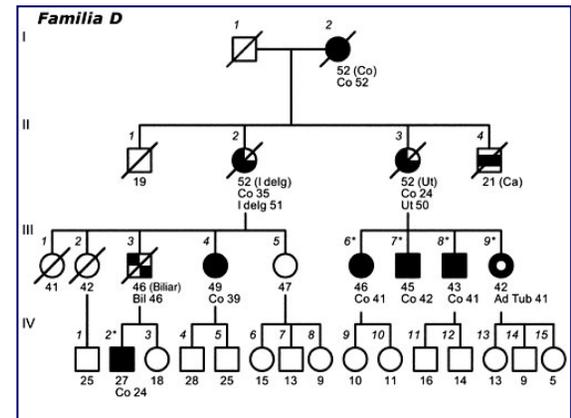
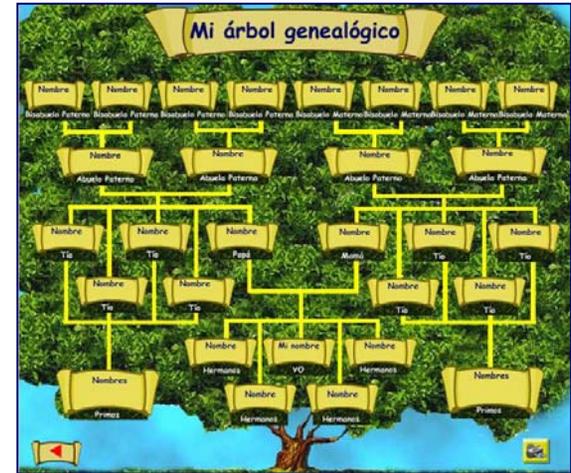
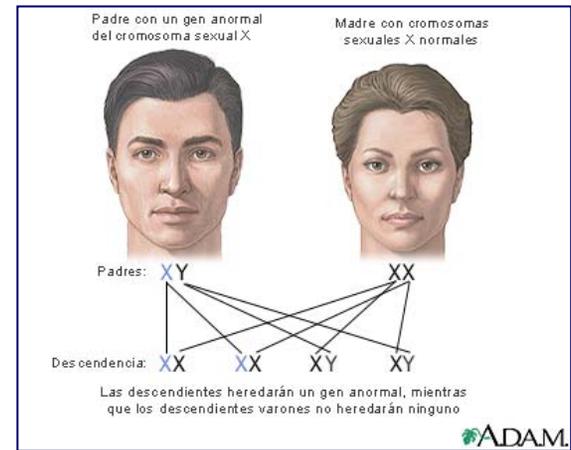
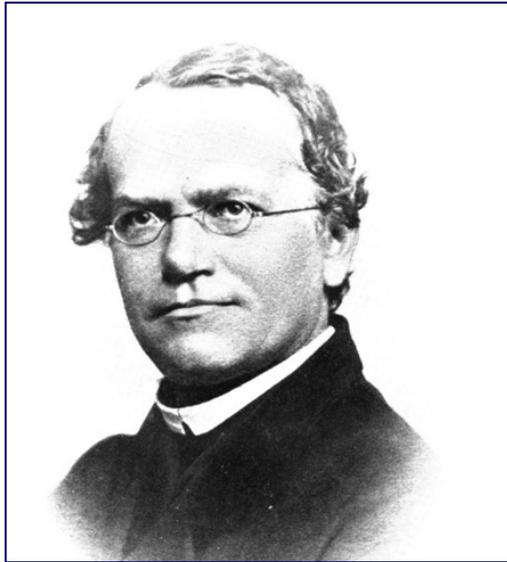
Atención integral y multidisciplinaria



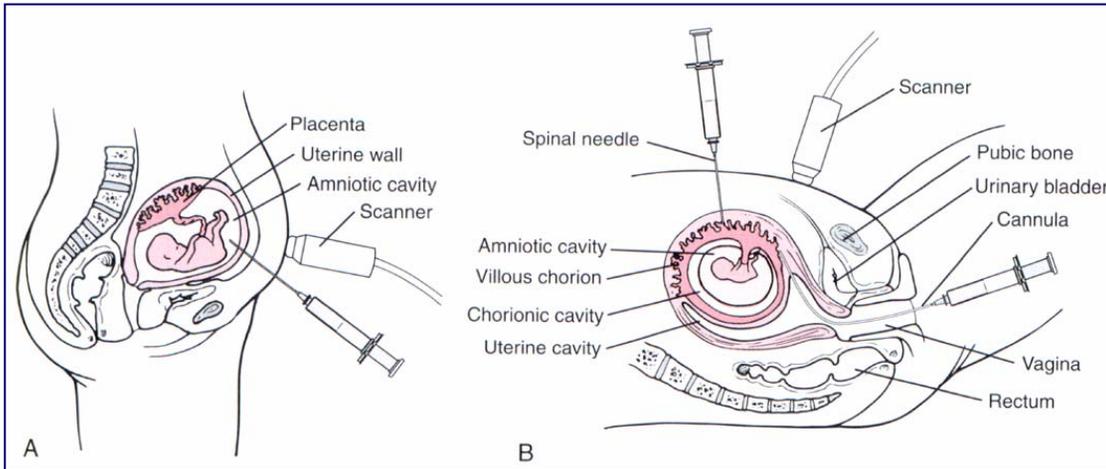
Atención sociosanitaria



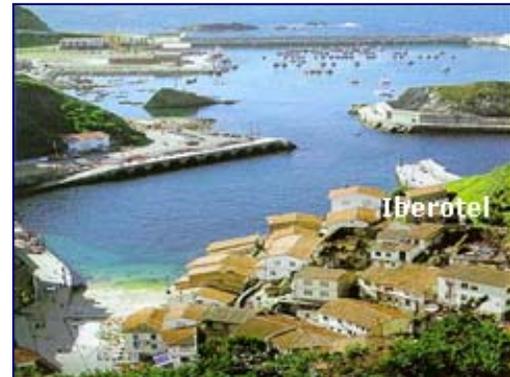
Herencia genética



Riesgo de Recurrencia

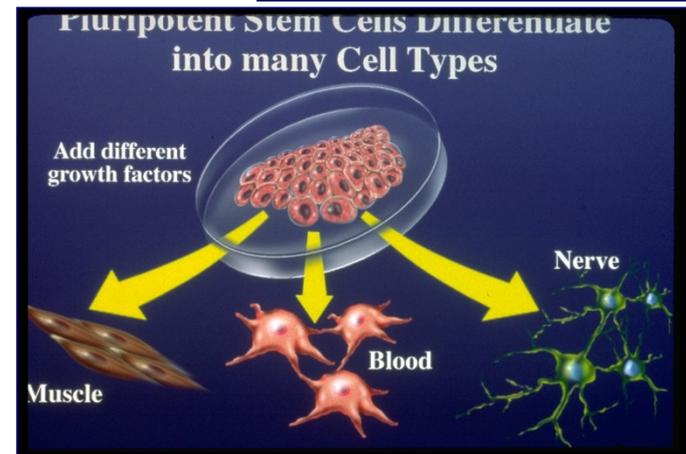
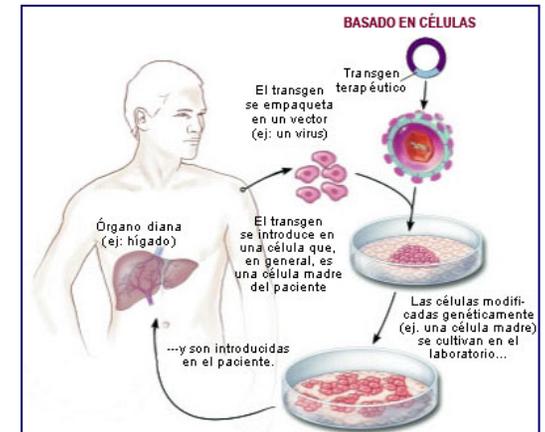
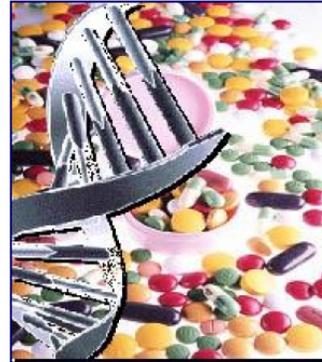


Dispersión geográfica



Oportunidades de tratamiento y terapias

- Farmacogenómica
- Terapia génica
- Terapia celular:
 - Células madre adultas
 - Células madre embrionarias
 - iPS: células madre pluripotenciales inducidas



Definición de Enfermedad

En el discurso médico el nombre de una enfermedad se refiere a la suma de fenómenos anómalos desarrollados por un grupos de individuos en asociación con una característica o características comunes por las que difieren de la norma para su especie de tal modo que les confieren una desventaja biológica.



¿Qué es una enfermedad?

VERSIÓN ESENCIALISTA U ONTOLÓGICA

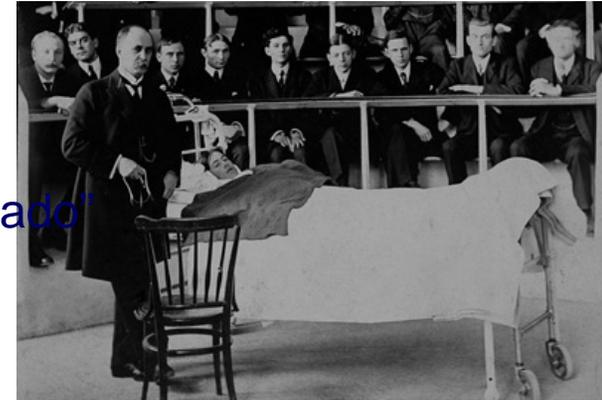
¿Qué entraña el nombre de una enfermedad?

VERSIÓN NOMINALISTA O FISIOLÓGICA

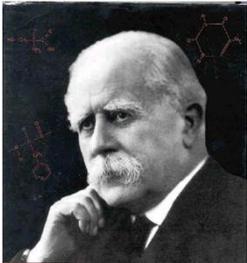
Dos Visiones de la Enfermedad

Visión ESENCIALISTA:

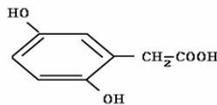
- la individualidad es la de la CLASE, el paciente es el “caso clásico”
- quintaesencia del pensamiento tipológico
- el cuerpo como una máquina, dónde y cómo se ha “averiado”
- Osler se pregunta: ¿Qué enfermedad padece esta persona y cómo puedo tratarla?



UN GEN UNA ENZIMA – LOS ESTUDIOS DE GARROD



A. E. Garrod



Ácido homogentísico

Visión NOMINALISTA:

- la enfermedad es de individuos no adaptados a sus experiencias, que se representan a sí mismos
- pensamiento poblacional, diversidad de individuos
- Garrod se pregunta: ¿por qué esta persona padece esta enfermedad?

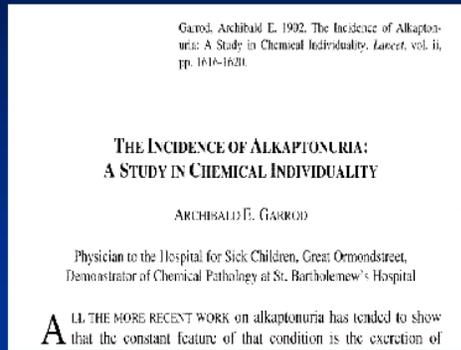
Fenilalanina > Tirosina > ácido polihidroxiifenilpirúvico > ácido homogentísico > X > ácido maleilacetoacético > ácido fumarilacetoacético > ácido fumárico > ácido acetoacético > acetil Coa > Ciclo de Krebs

10

¿Cómo y por qué este ser humano en particular está enfermo, qué tratamiento es apropiado para su peculiar constitución y qué diferencia este paciente de otros de la población a la que pertenece?

Enfermedad e Individualidad

Archibald Garrod



Garrod ve la enfermedad como una consecuencia de alguna INCONGRUENCIA entre la individualidad del paciente y sus condiciones o circunstancias vitales. La posición nominalista se basa en un pensamiento poblacional, enfatiza la variación individual en la constitución biológica del paciente y, sin menospreciar las causas próximas, busca el origen en causas remotas derivadas de la historia biológica y cultural.

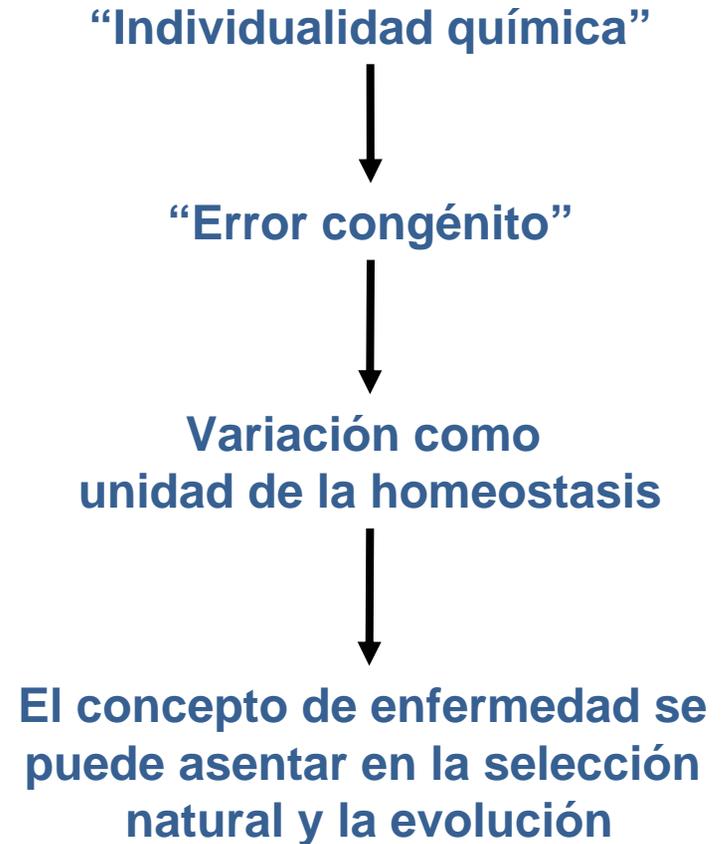
La individualidad es la de los genes únicos de cada persona, su desarrollo y sus experiencias conductuales y sociales, y las causas inmediatas que precipitan la enfermedad se perciben como derivadas de la convergencia de procesos biológicos y culturales canalizados a través de la familia mediante la herencia tanto los genes como de los hábitos.

Individualidad y evolución

- “Si la individualidad se expresa en la especificidad de los alelos que constituyen el genotipo y en la trayectoria del desarrollo determinados por la congruencia de los productos junto con la experiencia del ambiente, entonces el potencial para que la enfermedad aparezca subyace en las incongruencias entre una homeostasis portadora del sello de la filogenia, la ontogenia y la experiencia y las condiciones en las cuales se desenvuelve un sistema abierto como es el caso del ser humano.”

B. Childs

Genetic Medicine,
A Logic of Disease, 1999



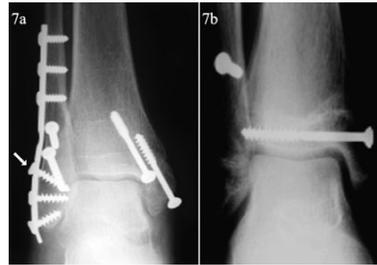


Niño con Hemofilia A

CAUSAS PRÓXIMAS



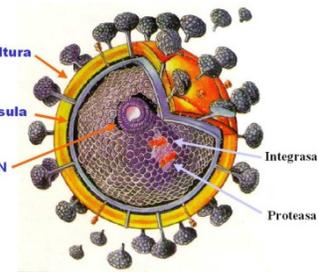
Accidente



Trauma óseo

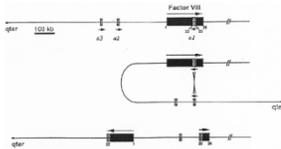


Transfusión



Infección VIH

Gen y mutaciones

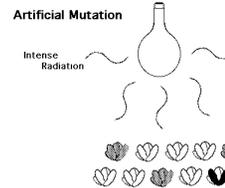


Eficacia reproductiva

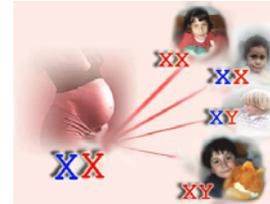


fitness

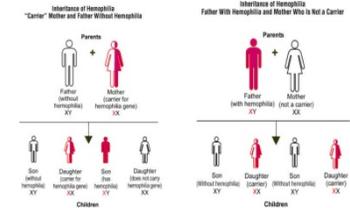
Mutagénesis



Cromosoma X



Segregación

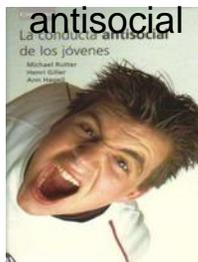


CAUSAS REMOTAS

Motivos para donar sangre



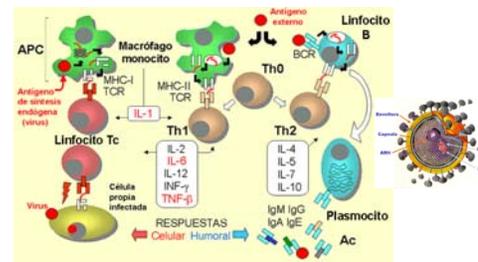
Conducta antisocial



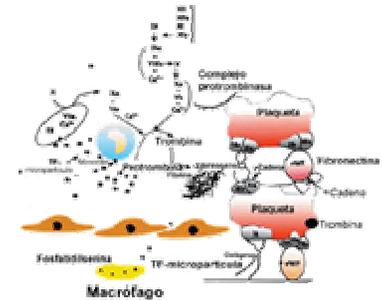
Reglas de tráfico



Infección VIH



Coagulación



Causas próximas

Patogénesis



Tratamiento

Filogenia (genes)



Ontogenia
(desarrollo)

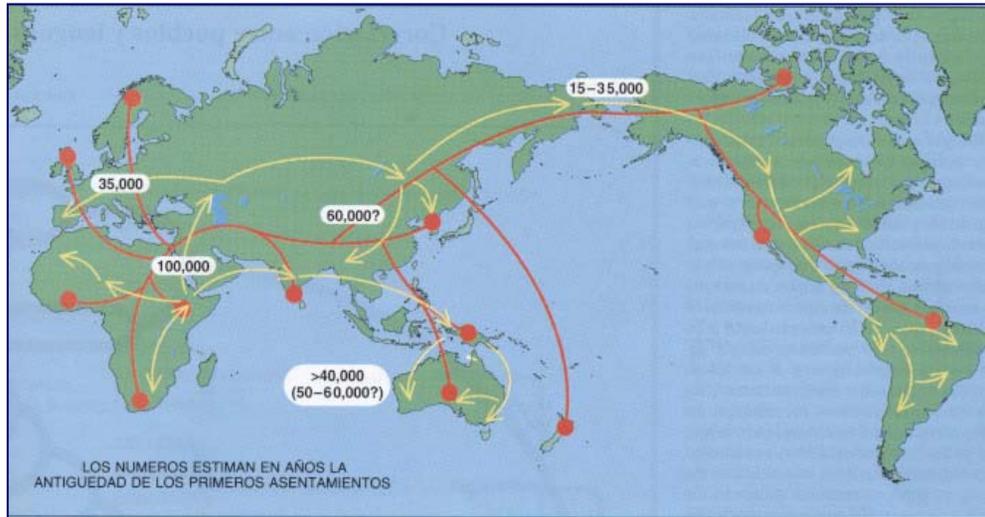
Experiencia
vital

Causas remotas

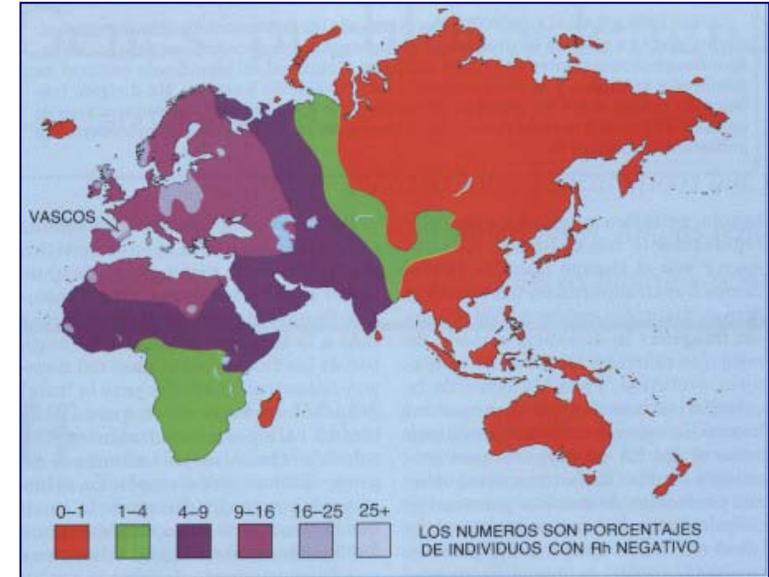
Incongruencia

Evolución y selección natural

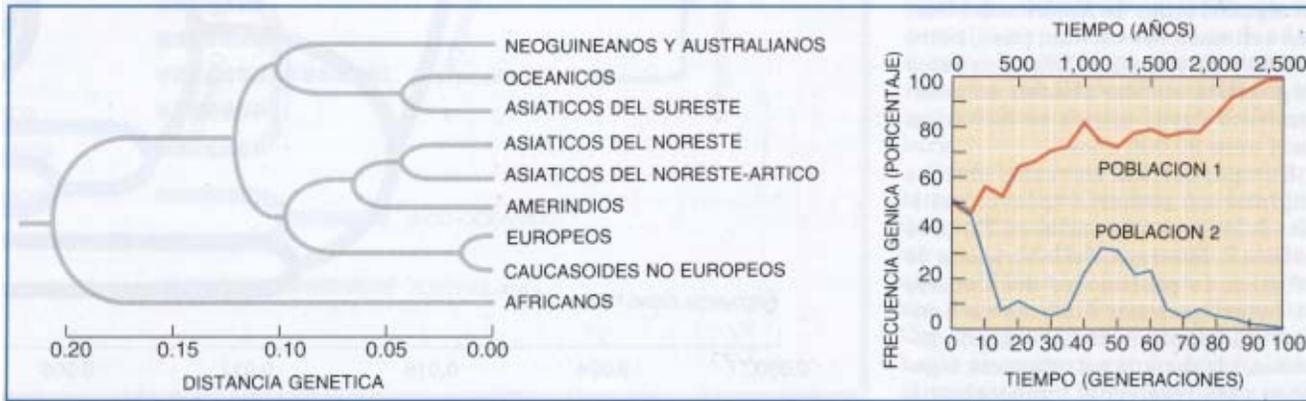
Genética y Paleontología



Mapa genético del factor Rh negativo

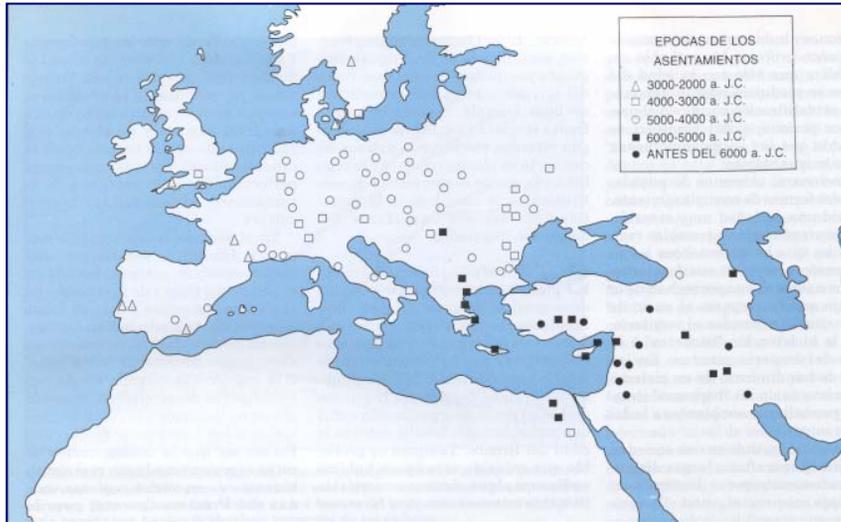


Diferencias genéticas entre grandes grupos poblacionales

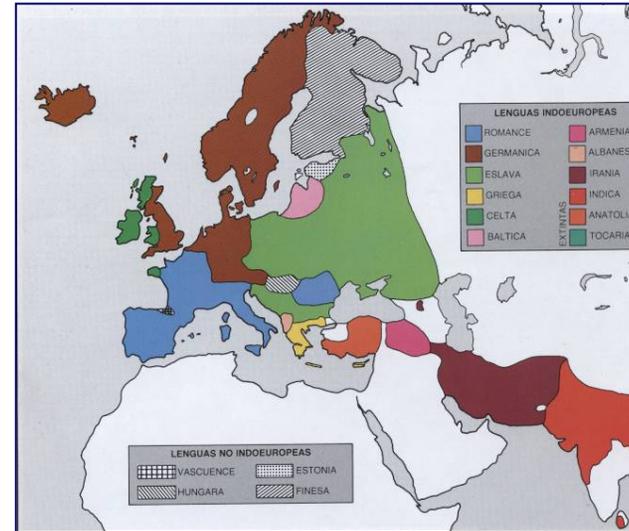




ÇATAL HÜYÜK Anatolia (actual Turquía)



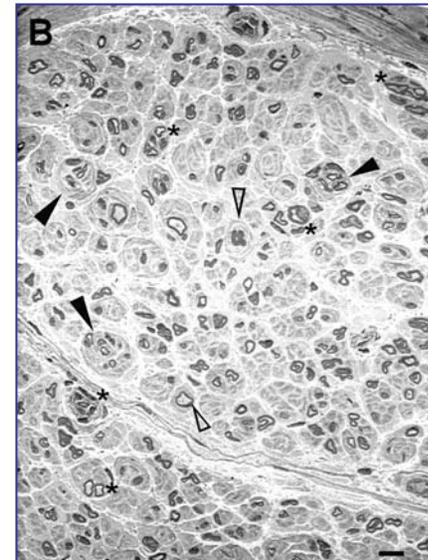
Difusión de la agricultura

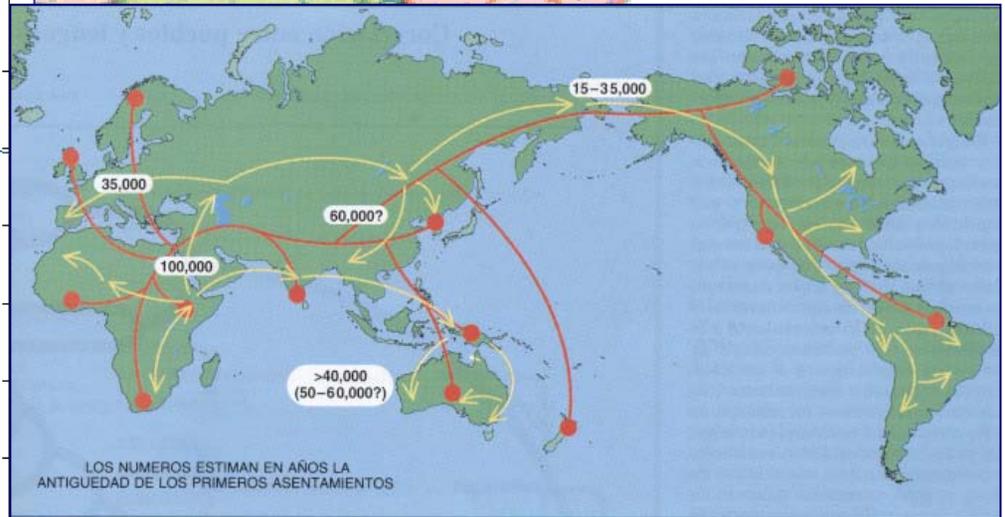
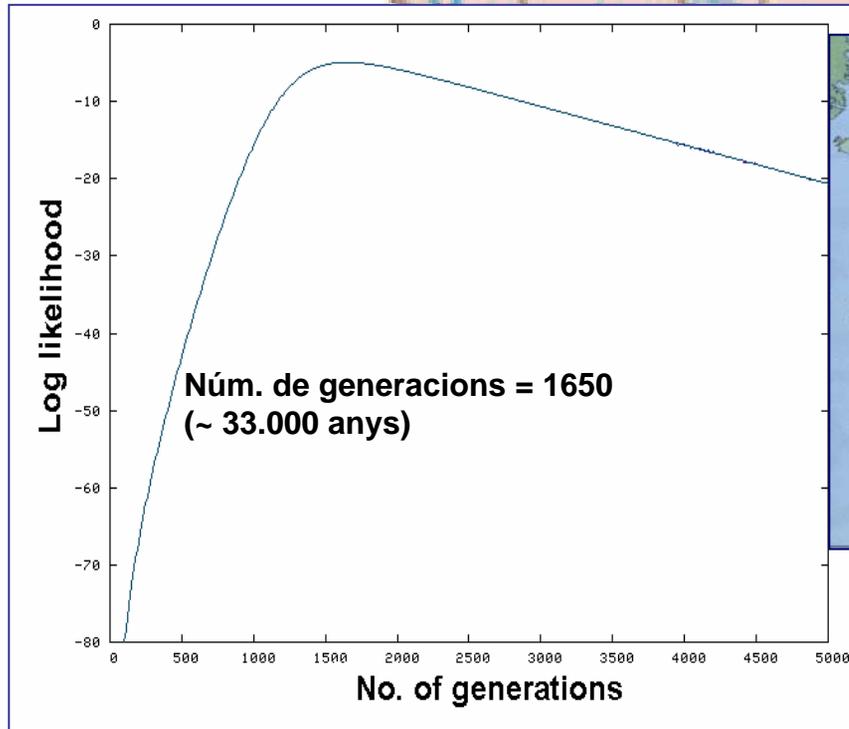
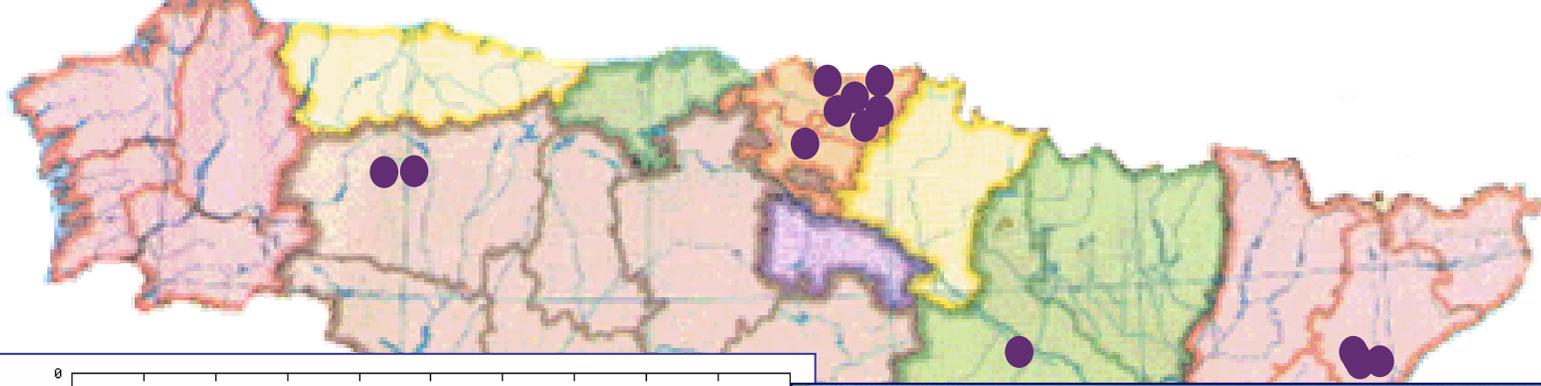


Las lenguas indoeuropeas

CMT4A

- Neuropatía periférica grave,
- Autosómica recesiva (casos más leves dominantes)
- Disfonía con parálisis de cuerdas vocales
- Mutaciones en el gen *GDAP1* en el cromosoma 8q21







Enfermedad de Huntington

Expansión triplete CAG

500 generaciones

2.700 – 8.000 años a.C.



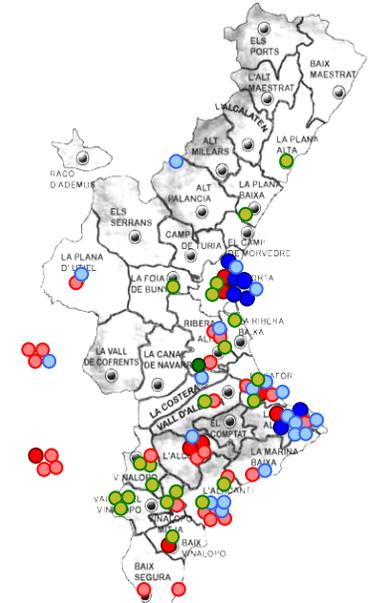
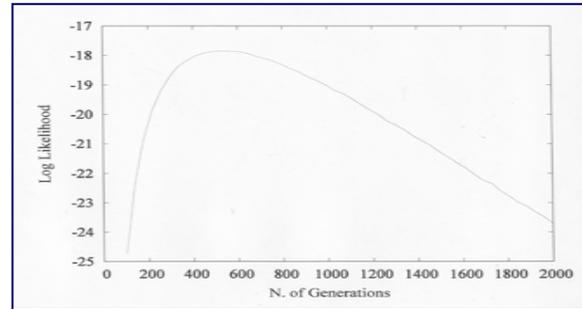
No. de CAG

- 54

- 30

- 20

- 15



García-Planells et al. Hum Mutat 2005

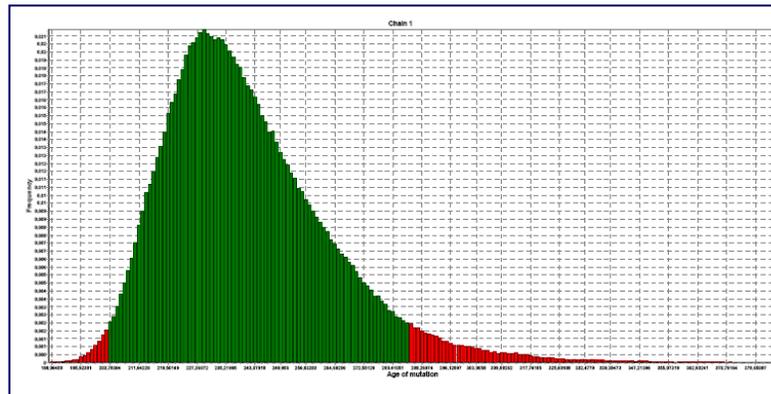
Neolítico

Síndrome de Usher 2A

c.2299delG

204 – 245 generaciones
(95% intervalo de confianza)

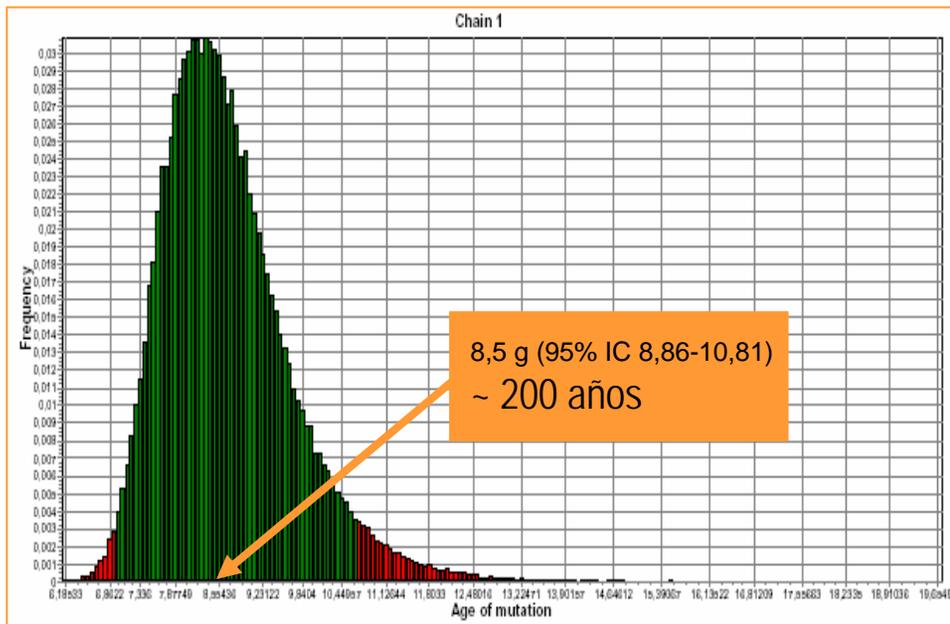
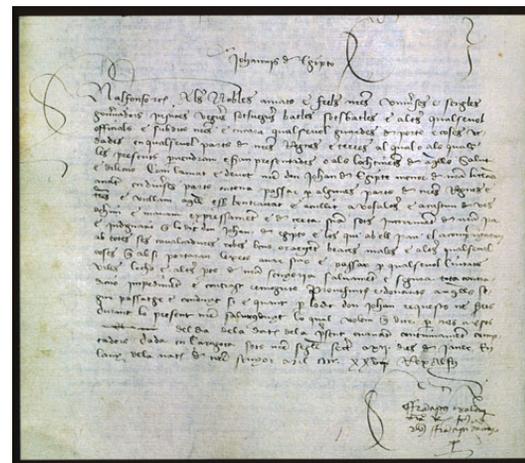
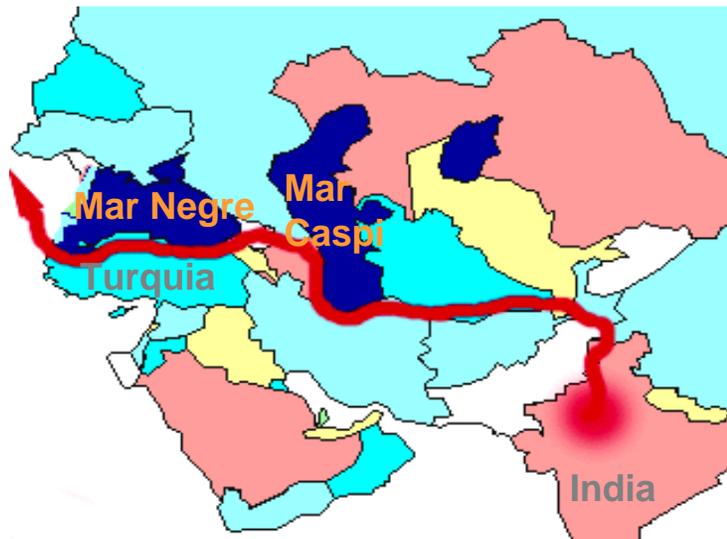
3.500 – 4.000 años a.C.



Aller et al. Eur J Hum Genet 2009



Origen y éxodo de la población Romani



R1109X en el gen SH3TC2 – CMT4C

Pensamiento médico: CONCEPTOS

	Visión esencialista (W. Osler)	Visión nominalista (A. Garrod)	Visión ecológica (socio-poblacional)
Objeto de interés	El cuerpo como máquina	Individuo	El colectivo de individuos
Causas	Próximas o inmediatas	Remotas	Compartidas
Pensamiento	Tipológico-reduccionista	El individuo de una población	El individuo en la población
Individualidad	Miembro de una clase	Uno mismo (unicidad)	El individuo social
Foco	Genotipos/órganos	Fenotipos (modos de enfermar)	Modo de estar en la población
Tiempo	No histórico	Histórico	Histórico/evolutivo
Evolución	Irrelevante	Fundamento del individuo	Fundamento de la especie

Pensamiento médico: CONSECUENCIAS

	Visión esencialista (W. Osler)	Visión nominalista (A. Garrod)	Visión ecológica (socio-poblacional)
Variación	Discreta	Continua	Compartida
Aprox. experimental	Analítica	Sintética	Holística
Relación con el ambiente	Genes vs experiencia vital	Genes junto con experiencia vital	Genes junto con experiencia social
Aplicación	Especialización	General, atención primaria	Multidisciplinar
Manejo	Terapéutico	Preventivo (concepto restringido)	Preventivo (concepto amplio)
Educación vs entrenamiento	Entrenamiento	Educación (antropológica)	Educación (sociológica)
Coherencia	Dispersante	Unificadora	Integradora

Visión esencialista:

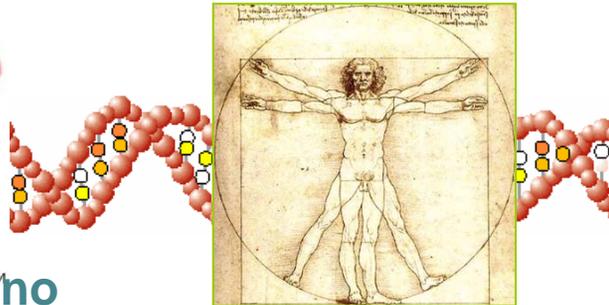
Enfermo = “máquina averiada”

Causas próximas

Pensamiento tipológico,
reduccionista

El enfermo como caso típico,
miembro de una clase

Atención especializada



Visión nominalista:

Enfermo = individuo

Causas remotas

Individuo en una población

El enfermo como uno mismo
Atención general, primaria



Visión ecológica:

Colectivo de individuos

Causas compartidas

Individuo de una población

El individuo social

Atención integral,
multidisciplinar

MODELO ASISTENCIAL:

**Circuito integral,
multidisciplinar e integrado**

Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

Prólogo
Introducción
Nota técnica

- 1. Aspectos generales**
- 2. Desarrollo de las líneas estratégicas**
- 3. Proceso de seguimiento y evaluación de la Estrategia**

Información sobre ER y recursos disponibles

- Apoyar actuaciones estratégicas que permitan mejorar la información sobre ER y recursos existentes para su atención.



orphane^{net}

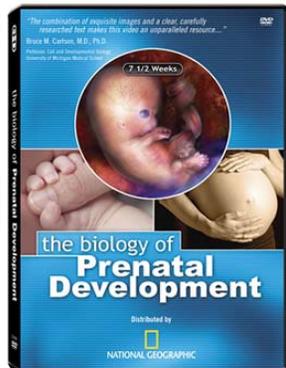
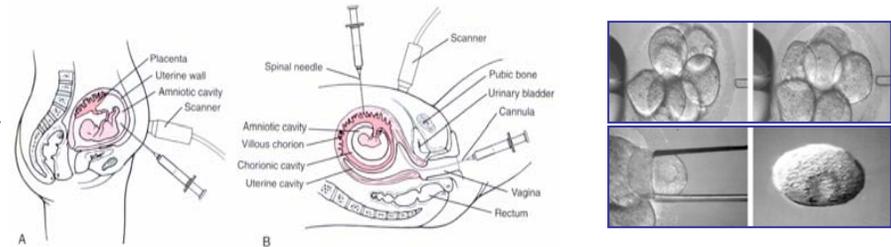


Prevención y Detección Precoz

- Llevar a cabo acciones de prevención primaria en aquellas ER que por su etiología se puedan beneficiar de las mismas.
- Facilitar y agilizar el acceso de las personas afectadas por una ER a servicios especializados con el objetivo de mejorar el diagnóstico y la detección precoz de las mismas.



Consejo Genético



Atención Sanitaria

- Proporcionar atención integral continuada y coordinada entre los diferentes niveles asistenciales con objetivo de proporcionar unos cuidados integrales y de calidad a pacientes con ER.



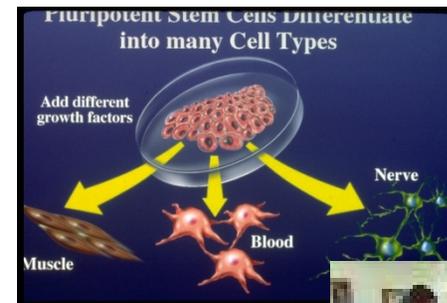
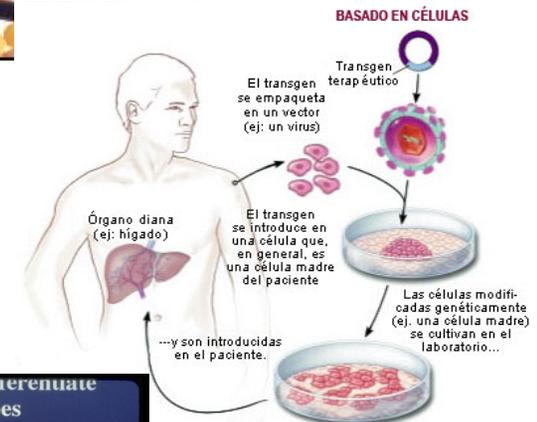
Terapias

- Impulsar la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos para el tratamiento de las personas afectadas por enfermedades raras, garantizando el acceso de los mismos en condiciones de equidad en todo el territorio nacional, de acuerdo con la normativa actual vigente.
- Promover e impulsar procedimientos que faciliten un acceso equitativo en el territorio nacional a los productos sanitarios y coadyuvantes indicados en el tratamiento de las ER.

Medicamentos huérfanos, coadyuvantes y productos sanitarios

Terapias avanzadas

Rehabilitación



Atención Sociosanitaria

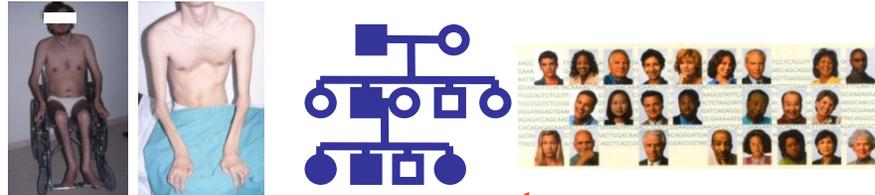
- Mejorar la atención sociosanitaria proporcionando un sistema integral de cuidados y una continuidad asistencial a las personas afectadas por Enfermedades Raras.



CRE Enfermedades Raras (Creer)
Burgos

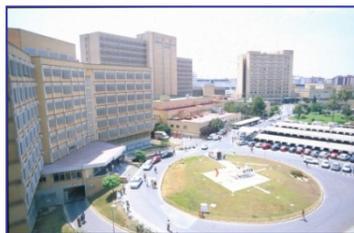
Investigación

Fomentar la transferencia de resultados de investigación en ER a la práctica clínica, al diagnóstico y al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.



Beneficios

Investigación
Traslacional



Hospital
Universitario



Centro de
Investigación

Interacción

Formación

- Desarrollar una estrategia formativa que comprenda la formación de pregrado, postgrado y continuada con contenidos específicos de enfermedades raras y que contemple medidas que tengan como fin potenciar la sensibilización y el interés hacia el problema de las mismas.



PROCESO DE SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA ESTRATEGIA

Planificación:

- Difusión y comunicación de la Estrategia
- Implantación de la Estrategia en ER del SNS
- Seguimiento de la Estrategia en ER



*Muchas gracias
por su atención*



UGMM

