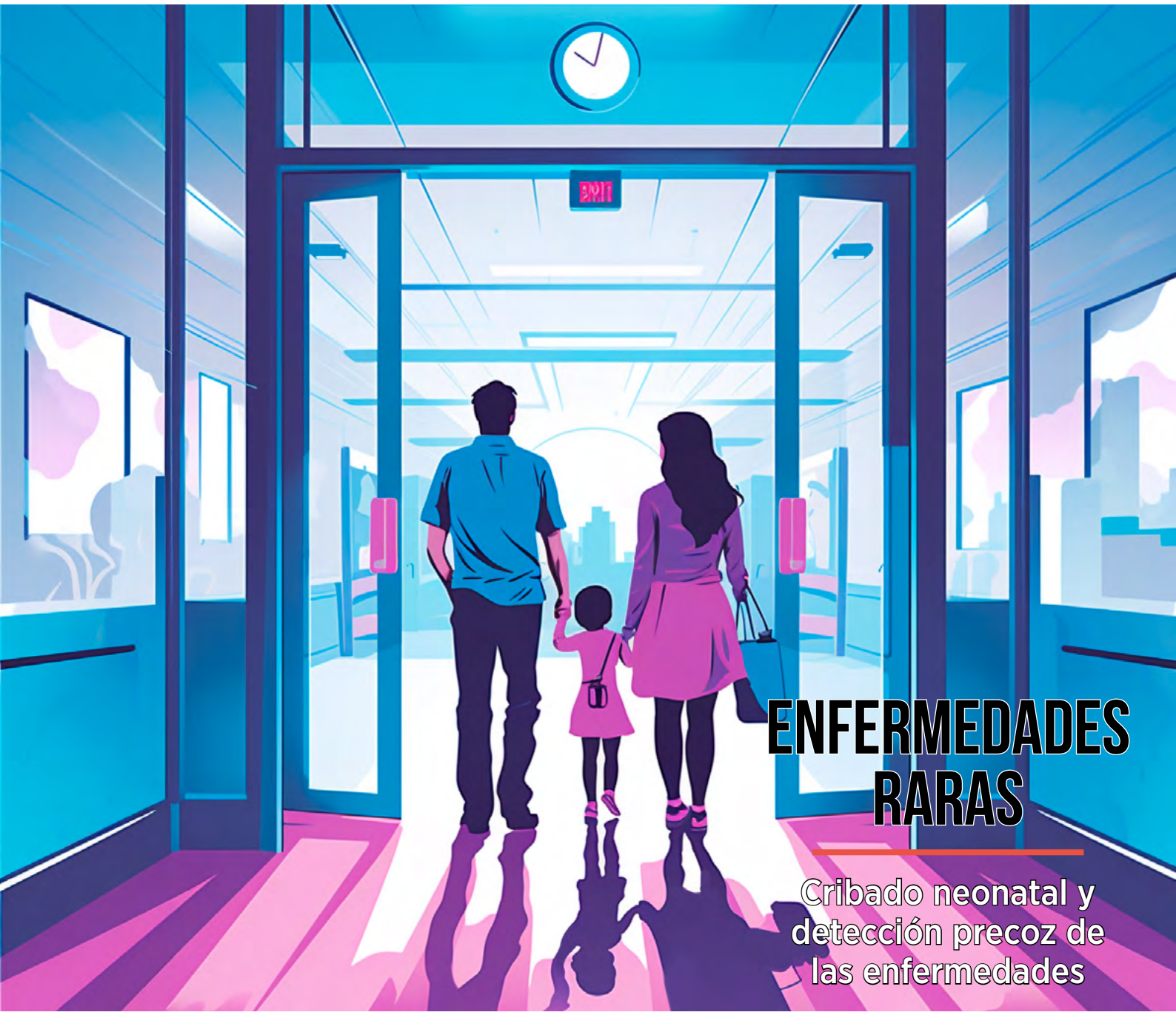
Fundación Weber

VOL 8 - NÚM 2 - SEPTIEMBRE 2023

newsRARE

Revista de divulgación científica sobre Enfermedades Raras



ENFERMEDADES RARAS

Cribado neonatal y detección precoz de las enfermedades

EDITORIAL

Raquel Yahyaoui Macías
Desafíos y oportunidades para acortar el tiempo de diagnóstico en enfermedades raras (EERR)
PAG 90

ARTÍCULO EN PROFUNDIDAD

Fernando Abdalla, Irene Fernández y Carlos Dévora
Navegando en el laberinto de las enfermedades raras: desafíos y recomendaciones para la detección precoz y el cribado neonatal
PAG 92

BARÓMETRO newsRARE

Detección precoz y cribado neonatal en EERR PAG 103

REVISIÓN DE ARTÍCULOS

Itziar Astigarraga Aguirre
Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Cruces. Profesora asociada de pediatría en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Coordinadora del área de investigación de Salud Materno-infantil del Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia y responsable del grupo de Oncología Pediátrica

Gloria González Aseguinolaza
Directora del Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión génica del CIMA. Universidad de Navarra (UNAV) PAG 111

ENTREVISTAS

Carmen Fons Estupiña
Jefa del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona
PAG 119

José Miguel Ramos Fernández
Coordinador de la Sección de Neurología Pediátrica en el Hospital Materno-Infantil de Málaga

Inmaculada Pitarch Castellano
Neuropediatría y coordinadora de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares Pediátricas del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia PAG 122

Pedro González Sierra
Jefe de sección de Hematología en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
PAG 128

EDITOR
Dr. Álvaro Hidalgo Vega
Catedrático de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).
Presidente de la Fundación Weber

EDITOR ASOCIADO
Dr. José Luis Poveda Andrés
Director Gerente del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

CONSEJO DE REDACCIÓN
D.ª Alexandra Ivanova. General Manager. Vivactis Weber
D.ª Néboa Zozaya. Directora de Health Affairs & Policy Research. Vivactis Weber
D.ª Irene Barbero. Coordinación newsRARE y contenidos multimedia. Vivactis Weber

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Alberto Jiménez Morales. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves

Dr. Antoni Gilabert Perramon. Director Área Innovación y Partenariado. Consorcio de Salud y Social de Cataluña

D. Antoni Montserrat Moliner. Miembro del consejo de dirección. ALAN - Maladies Rares Luxembourg

Dr. Antonio Román Broto. Director Asistencial. Hospital Universitario Vall d'Hebron

D.ª Blanca Segurola Lázaro. Jefa de Servicio Corporativo de Farmacia. Dirección de Asistencia Sanitaria. Osakidetza

Dr. Félix Rubial Bernardez. Gerente del Área Sanitaria de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras. Servicio Gallego de Salud (SERGAS)

Dra. Gloria González Aseguinolaza. Directora. Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión génica del CIMA. Universidad de Navarra (UNAV)

Dr. Gonzalo Calvo Rojas. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona

D.ª Isabel Motero Vázquez. Directora General. Federación Española de Enfermedades Raras y la Fundación FEDER para la investigación

Dra. Itziar Astigarraga Aguirre. Jefa de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces

Dr. Jordi Gascón-Bayarri. Facultativo Especialista de Neurología. Hospital Bellvitge

Dr. Juan Oliva Moreno. Catedrático. Área de Fundamentos de Análisis Económico. Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM)

Dr. Julio López Bastida. Profesor Titular. Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería de Talavera de la Reina. Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM)

Dr. Manuel Macía Heras. Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Dra. María José Calvo Alcántara. Subdirectora General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Macarena

Dra. Olga Delgado Sánchez. Presidenta. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Dra. Reyes Abad Sazatornil. Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet

D. Roberto Saldaña Navarro. Director de Innovación en la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI)

D. Xavier Badía Llach. CEO & Partner. Omakase Consulting

EDITORIAL: Fundación Weber
C/ Moreto, 17
28014 Madrid (España)

COORDINACIÓN EDITORIAL
Irene Barbero
weber@weber.org.es

DISEÑO GRÁFICO
Luis de Miguel

newsRARE es una publicación periódica especializada que se distribuye principalmente a personal de los servicios de salud. newsRARE está dirigida especialmente a profesionales sanitarios, tanto a nivel hospitalario, como de atención primaria y de salud pública, que estén trabajando en algún campo relacionado con enfermedades raras.

ISSN: 2660-8685 (versión impresa) 2695-8724 (versión digital)
Depósito legal: M-31717-2015
doi: https://doi.org/10.37666/R-vol.8-2

newsRARE
VOL 8 | NÚM 2 | SEPTIEMBRE 2023

ÍNDICE

90 | EDITORIAL
Desafíos y oportunidades para acortar el tiempo de diagnóstico en enfermedades raras

92 | EN PROFUNDIDAD
Navegando en el laberinto de las enfermedades raras: desafíos y recomendaciones para la detección precoz y el cribado neonatal

103 | BARÓMETRO newsRARE

111 | REVISIÓN DE ARTÍCULOS

119 | OPINIÓN

136 | EN PRIMERA PERSONA

143 | HUMANIZACIÓN

150 | COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA

154 | SOCIEDADES CIENTÍFICAS

157 | ACTUALIDAD

166 | OBSERVATORIO

DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES PARA ACORTAR EL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES RARAS

RAQUEL YAHYAOUI MACÍAS

Médico especialista en bioquímica clínica y genetista de laboratorio clínico (AEGH, EBMG). Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Las enfermedades raras constituyen un importante problema de salud en Europa. Se estima que alrededor de 30 millones de personas viven con una de ellas, y el 50% no ha recibido un diagnóstico preciso. De media, se tarda unos 5 años en que los pacientes con enfermedades raras obtengan un diagnóstico adecuado. La mayoría de estas enfermedades son causadas por una o más variantes genéticas, siendo clave su identificación para establecer el diagnóstico y elegir el tratamiento más adecuado.

En la última década, se han producido importantes avances en el desarrollo de las tecnologías "ómicas" (genómica, metabolómica, epigenómica, etc.) que permiten, en muchos casos, dilucidar la causa genética de las enfermedades raras de una manera más rápida y precisa. Sin embargo, por diversas razones, no siempre se consigue acortar el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la obtención del diagnóstico, que es crucial para que los pacientes reciban un tratamiento específico. Algunas de ellas son el poco conocimiento de estas enfermedades por parte de los profesionales, la falta de unidades de referencia especializadas en enfermedades raras y el difícil acceso a las pruebas diagnósticas en algunas áreas.

Actualmente, la herramienta más eficaz de la que disponemos para la detección precoz de las enfermedades raras es el cribado neonatal. Es una actividad esencial de prevención secundaria en el contexto de la Salud Pública. Su objetivo es la detección presintomática de determinadas enfermedades congénitas, generalmente de origen genético, en los recién nacidos. La realización de pruebas de *screening* en los primeros días de vida permite el inicio de un tratamiento precoz para prevenir y reducir la morbimortalidad asociada a dichas enfermedades.

La prueba de cribado neonatal más importante es conocida como "la prueba del talón". La prueba se realiza recogiendo unas gotas de sangre del talón del recién nacido sobre un papel especial entre las 24 y 72 primeras horas de vida. En las muestras de sangre seca en papel se realizan determinados análisis bioquímicos y/o genéticos con el fin de detectar aquellos niños con riesgo de padecer alguna de las enfermedades incluidas en cada programa de cribado neonatal. En la actualidad, todas las enfermedades ofertadas por los programas de cribado neonatal son enfermedades raras, ya que la prevalencia de cada una de ellas es inferior a 5 por cada 10.000 recién nacidos.

Aunque históricamente los programas de cribado neonatal se han enfocado más en la prueba de cribado, los programas verdaderamente efectivos proporcionan una infraestructura para el acceso universal, la educación (a los profesionales y las familias) y el seguimiento clínico de todos los recién nacidos con un resultado positivo en el cribado. Un programa de cribado neonatal es un sistema integral de asistencia sanitaria constituido por seis componentes principales: educación, cribado, diagnóstico, tratamiento, seguimiento clínico a corto y largo plazo y evaluación periódica a través de los indicadores de calidad del programa. Todo programa de cribado neonatal debe garantizar la calidad, el acceso equitativo al servicio ofrecido por el programa (cribado, diagnóstico y tratamiento), la participación informada de las familias y la protección de la confidencialidad.

Con el objetivo de definir los criterios para la introducción de enfermedades en los programas de cribado poblacionales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1968 los principios de Wilson y Jungner, los cuales han sido durante muchos años una referencia para evaluar enfermedades candidatas. El descubrimiento de nuevos biomarcadores y los avances tecnológicos producidos en las últimas décadas ofrecen enormes posibilidades de detectar

más enfermedades a un coste razonable. Todo esto, junto a la disponibilidad de nuevas terapias eficaces, ha llevado a que la comunidad científica y la propia OMS reconsideren la aplicación de los criterios clásicos de Wilson y Jungner, que fueron definidos a partir de otra realidad, siendo necesaria su adaptación a nuestros días. Aunque estos criterios publicados por la OMS pueden servir de guía para la toma de decisiones, la realidad es que las diferencias en las recomendaciones para la inclusión de enfermedades en los programas de cribado neonatal son intrínsecamente dependientes de criterios políticos, sanitarios, socioculturales y, sobre todo, económicos. Por este motivo existe un gran desfase entre las enfermedades que se están cribando actualmente en los programas y las enfermedades que podrían cumplir criterios para ser incluidas.

En España, se estableció como obligatorio el cribado neonatal de siete enfermedades mediante la Orden SSI/2065/2014 de 6 de noviembre que regula los programas poblacionales de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. Estas siete enfermedades son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, anemia falciforme, aciduria glutárica tipo 1, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD) y deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD). Además de estas enfermedades obligatorias, cada programa autonómico puede ampliar la oferta de enfermedades cribadas a través de su cartera de servicios complementaria, por lo que el rango de enfermedades cribadas en los diferentes programas españoles oscila en la actualidad entre ocho y treinta y dos.

En este número de newsRARE contamos con un artículo especial a cargo del equipo de Vivactis Weber sobre el "Cribado neonatal y detección precoz". Por

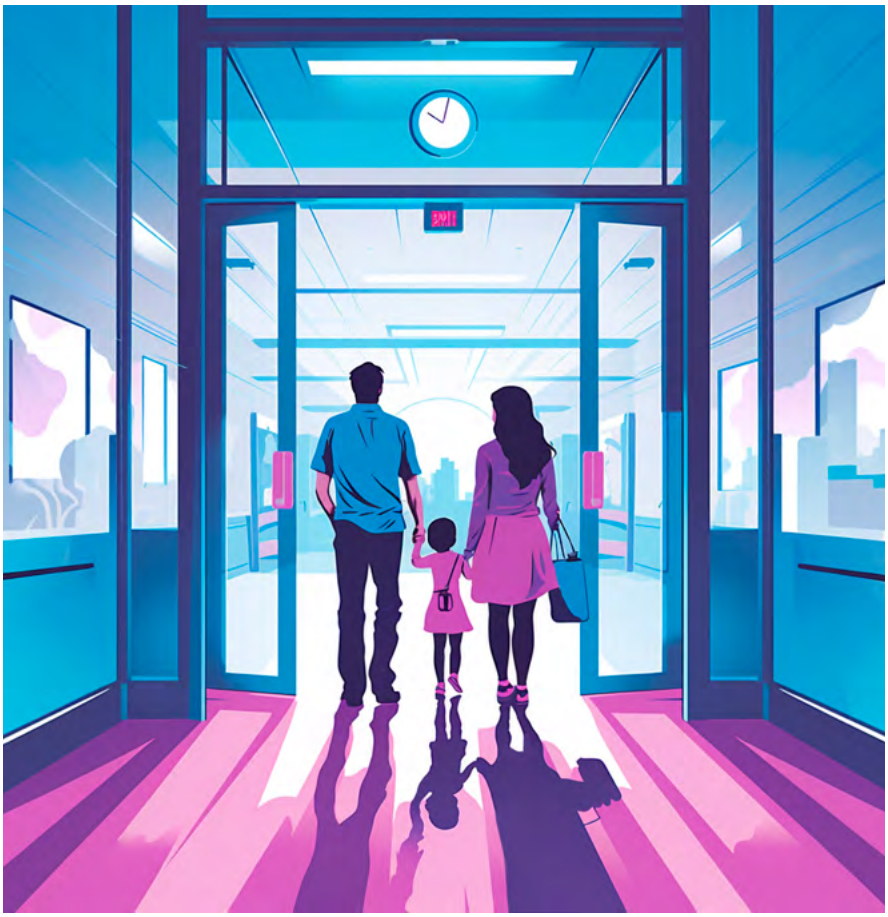
su parte, se recoge la opinión de los encuestados en el barómetro sobre esta temática. El número se completa con una serie de entrevistas a pacientes, asociaciones de pacientes y expertos.

Por último, no podemos olvidar que uno de los mayores desafíos que tendremos que afrontar en la próxima década es la posibilidad de introducir el cribado neonatal genético mediante secuenciación de nueva generación (NGS). Este cribado permitiría mejorar el rendimiento del cribado actual y aumentar significativamente el número de enfermedades genéticas potencialmente prevenibles. En este sentido, también se están desarrollando, a nivel internacional, varios estudios piloto que utilizan NGS para la detección precoz de enfermedades raras que se manifiestan en la infancia, las cuales suponen un importante problema de salud y son tratables (proyecto BabySeq, Screen4Rare y BabyDetect, entre otros).

NAVEGANDO EN EL LABERINTO DE LAS ENFERMEDADES RARAS: DESAFÍOS Y RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN PRECOZ Y EL CRIBADO NEONATAL

FERNANDO ABDALLA, IRENE FERNÁNDEZ Y CARLOS DÉVORA

Departamentos de Health Affairs & Policy Research y Health Economics & Market Access, Vivactis Weber



Las enfermedades raras (EERR) suponen un desafío significativo para la salud pública, afectando a entre el 4 % y el 8 % de la población mundial[1]. A pesar de los avances en conocimiento y tecnología, la diversidad en la manifestación y causa de estas más de 5.000 patologías dificulta en muchos casos su diagnóstico temprano. Los retrasos diagnósticos causan sufrimiento a los pacientes y sus familias, además de imponer un alto coste al sistema de salud y aumentar el riesgo de complicaciones. En España, el 57 % de las personas que padecen EERR experimenta

una demora considerable en su diagnóstico, con un tiempo medio superior a los 6 años[2].

En este contexto, el cribado neonatal y la detección temprana juegan un papel fundamental en el impacto de las EERR, dado que aproximadamente el 72 % de ellas tienen un origen genético y alrededor del 70 % se manifiestan durante la infancia[1]. Implementar programas que identifiquen dichos trastornos en etapas iniciales es crucial, ya que permiten intervenciones y tratamientos oportunos, mejorando así la calidad de vida de las personas afectadas. Además, la detección temprana impulsa el desarrollo de terapias específicas y avances en investigación clínica, brindando esperanza a quienes se enfrentan a este tipo de patologías. En última instancia, el cribado neonatal y la detección precoz no solo mejoran el manejo de las EERR, sino que también contribuyen a un futuro más prometedor para los pacientes.

Este artículo está estructurado en tres secciones fundamentales. En primer lugar, abordaremos el proceso diagnóstico en EERR, haciendo hincapié en las diferencias entre el cribado neonatal y el diagnóstico temprano, así como los beneficios asociados con la detección precoz de estas condiciones. La segunda sección examinará los desafíos que enfrentamos, los avances científicos realizados hasta la fecha y las posibles soluciones propuestas para mejorar la detección temprana de las EERR. En la última parte, nos enfocaremos en el análisis del cribado neonatal, evaluando la situación actual, el acceso y las barreras existentes en España, y presentando las mejores prácticas y recomendaciones políticas identificadas hasta el momento. En conjunto, ofreceremos una visión de la importancia y los aspectos clave de la detección temprana de las EERR.

LA RELEVANCIA DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN EERR

El diagnóstico temprano y el cribado neonatal de EERR son conceptos que, aunque distintos, están interrelacionados y desempeñan un papel crucial en el manejo de enfermedades poco comunes (Figura 1).

> **Las enfermedades raras son un desafío para la salud pública debido a su diversidad y retrasos diagnósticos**

El diagnóstico precoz se enfoca en detectar tempranamente la presencia de una EERR en un individuo que ya presenta síntomas o signos indicativos de la misma. Esta identificación de la enfermedad puede tener lugar en cualquier etapa de la vida (no se restringe por tanto al periodo neonatal), y generalmente requiere de la realización de pruebas específicas, como análisis de sangre, pruebas genéticas o resonancias magnéticas, para confirmar el diagnóstico en el paciente[3].

En general, el diagnóstico temprano es un proceso más largo que el cribado neonatal y comienza en el momento en que aparecen los síntomas, lo cual suele llevar a una primera consulta médica en un centro de atención primaria. Posteriormente, se desarrolla el periodo que abarca desde la primera consulta médica hasta la derivación a una atención especializada. Por último, el periodo final comprende desde la derivación al especialista hasta lograr un diagnóstico definitivo[4,5].

En cambio, el cribado neonatal es un procedimiento aplicado a los recién nacidos poco después del parto, usualmente durante las primeras 24 a 48 horas de vida. Su objetivo es descubrir enfermedades genéticas o metabólicas en sus primeras etapas, incluso antes

FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y EL CRIBADO NEONATAL

Diagnóstico temprano

- En cualquier etapa de la vida
- Individuo con síntomas
- Pruebas específicas
- Proceso más largo: Síntomas + Primera consulta + AE → Diagnóstico definitivo

Cribado neonatal

- Periodo neonatal
- No hay síntomas
- Prueba del talón
- Proceso más rápido: Cribado positivo + Pruebas diagnósticas adicionales → Diagnóstico confirmado

Abreviaturas: *AE: atención especializada.*

de que se manifiesten síntomas. Mediante una sencilla muestra de sangre extraída del talón del bebé, se buscan indicios de ciertas EERR. Si los resultados del cribado son positivos o indican una posible enfermedad, se procede a realizar pruebas diagnósticas adicionales para confirmar el diagnóstico y proporcionar el tratamiento adecuado de manera oportuna[6].

La detección temprana de EERR presenta una serie de beneficios significativos tanto para los pacientes como para el sistema de salud en general. Algunos de estos beneficios incluyen:

1. **Tratamiento en etapas iniciales:** Un diagnóstico temprano permite iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible, mejorando significativamente la calidad de vida del paciente y, en ocasiones, siendo vital para evitar el deterioro de la salud y prevenir complicaciones graves[7].

2. **Reducción de costes:** La detección precoz de una enfermedad poco frecuente puede ayudar a evitar procedimientos médicos innecesarios y tratamientos inapropiados, lo que a su vez puede disminuir los costes de la atención médica tanto para el paciente como para el sistema de salud en general[8,9].

3. **Impulso a la investigación y desarrollo de tratamientos:** Un diagnóstico en fases iniciales permite una mejor comprensión de las EERR, lo que estimula la investigación científica y el desarrollo de nuevos tratamientos para abordar estas condiciones de una manera más efectiva[10].

4. **Apoyo emocional y psicosocial:** La identificación temprana de una EERR brinda a los pacientes y sus familias la oportunidad de poder conectarse con grupos de apoyo y comunidades que se enfrentan a desafíos similares, muchas veces a través de asociaciones de pacientes[11]. También les permite acceder a apoyo psicológico y social de manera más temprana, lo cual resulta fundamental para abordar la afectación emocional, aumentar la autoestima, desarrollar mejores estrategias de afrontamiento y elevar el bienestar psicológico de las familias afectadas[12].

5. **Planificación familiar:** Detectar tempranamente una EERR posibilita una mejor planificación familiar y la toma de decisiones fundamentadas sobre reproducción y aspectos hereditarios, incluyendo futuros embarazos, la realización de pruebas genéticas prenatales y recibir asesoramiento especializado, entre otras opciones[13].

DETECCIÓN PRECOZ: DESAFÍOS, AVANCES Y PROPUESTAS DE MEJORA

Desafíos en la detección precoz de EERR

La detección temprana y precisa de las EERR plantea retos importantes. En este contexto, el tiempo medio de diagnóstico de dichas afecciones asciende a 6,18 años en España. Aproximadamente el 57 % de las personas que padecen estas patologías se enfrentan a una espera de más de un año para obtener un diagnóstico definitivo. De este grupo, el 19 % sufre una demora de 1 a 3 años, el 17 % experimenta periodos de 4 a 9 años sin tener claridad sobre su condición y, lo que es especialmente alarmante, un 21 % tienen que esperar más de 10 años para conseguir un diagnóstico adecuado[2].

Esta problemática ha sido estudiada por el Grupo de Trabajo de Naciones en Desarrollo (DNWG) del Programa Internacional de Enfermedades No Diagnosticadas (UDNI) en 20 países, incluyendo España. Los resultados revelan que la limitación de financiación para pruebas y servicios genéticos, así como la falta de fondos para investigaciones multidisciplinarias, son algunos de los principales factores que ralentizan el proceso de detección y diagnóstico[14].

> **El cribado neonatal y la detección temprana son cruciales para abordar el impacto de las enfermedades raras**

Además, la falta de conciencia sobre las EERR tanto en la población general como en la comunidad médica representa un obstáculo significativo, llevando a demoras en buscar atención médica y a diagnósticos erróneos. Asimismo, la falta de coordinación entre programas de salud e instituciones genera ineficiencias en el diagnóstico de pacientes con EERR[14].

Por su parte, otros factores asociados con el retraso diagnóstico han sido identificados en un estudio con pacientes del Registro de Pacientes con Enfermedades Raras de España. Entre ellos, figuran la necesidad de viajar para consultar a especialistas diferentes, visitar a una gran cantidad de profesionales clínicos, ser diagnosticado en una región diferente a la de residencia y padecer

LA HISTORIA DE DELFINA[16]

Delfina es una niña que vivió casi una década sin recibir un diagnóstico para su enfermedad. Residiendo en Treinta y Tres, Uruguay, su madre, Soledad Hernández, nunca se rindió y lanzó la iniciativa "Un diagnóstico para Delfi" en Facebook para buscar respuestas.

Gracias a ello, la historia de Delfina llegó al conocimiento de científicos españoles como José Tubío y Ana Fernández Marmiesse, quienes trabajaban en el laboratorio Genomas y Enfermedad en España. El médico uruguayo Nicolás Carbone, quien reside en España y tenía contacto con estos científicos, actuó como intermediario.

En enero de 2019, el equipo de investigación de genómica del laboratorio comenzó a trabajar en casos similares al de Delfina, principalmente en pacientes con EERR de España y Portugal. Cuando recibieron el expediente médico de Delfina, vieron que su caso encajaba en el tipo de análisis que estaban llevando a cabo y se pusieron en contacto con Soledad para buscar una solución.

La doctora Fernández lideró las investigaciones del caso de Delfina. Gracias a las herramientas genómicas diseñadas específicamente para diagnosticar pacientes según su fenotipo clínico, lograron un diagnóstico rápido e inmediato. Aunque la enfermedad de Delfina, el síndrome de depleción del ADN mitocondrial por mutaciones en el gen SLC25A4, es sumamente rara y apenas tiene unas decenas de casos conocidos en todo el mundo, el diagnóstico puso fin a la odisea que vivían Delfina y su familia en busca de respuestas.

Aunque el camino hacia la curación puede ser largo y complejo (al no disponer de tratamiento específico), el diagnóstico brindó a Delfina y su familia un inmenso alivio y tranquilidad. La perseverancia de Soledad y la colaboración entre científicos en diferentes países abrieron la puerta a la esperanza y la búsqueda de una mejor calidad de vida para Delfina y otras personas afectadas por EERR en el mundo.

una EERR del sistema nervioso[I]. En términos del tiempo requerido para consultar a un especialista, un periodo de espera de más de 6 meses para ser derivado desde la primera visita médica fue lo que más contribuyó al retraso en el diagnóstico[5,15].

Avances científicos que han mejorado las opciones diagnósticas

Estos datos y desafíos resaltan la urgente necesidad de mejorar los procesos de detección y diagnóstico de las EERR. A pesar de ello, es importante destacar que, en los últimos años, se han logrado avances científicos relevantes en el ámbito de la detección de EERR, lo que ha permitido una mejora sustancial en las opciones diagnósticas disponibles para las personas que sufren estas afecciones.

Una de las principales estrategias que ha revolucionado el diagnóstico genético de las EERR es la secuenciación de exomas y genomas. Esta técnica ha demostrado ser altamente efectiva en la identificación de causas genéticas subyacentes a diversas afecciones, como anomalías congénitas y retrasos en el desarrollo o discapacidad intelectual. Gracias a la secuenciación de exomas, se ha logrado un rendimiento diagnóstico superior al 50% en algunos casos con presentación clínica bien definida. Además, analizar de forma combinada al paciente y a sus progenitores ha aumentado la precisión del diagnóstico, permitiendo una identificación más certera de las variantes genéticas causantes de la enfermedad[17–19].

Además de analizar los genes y su secuencia, también se están utilizando otras técnicas especiales llamadas "ómicas" para comprender mejor las EERR. Estos enfoques incluyen el estudio de cómo los genes se activan y expresan (transcriptómica), cómo ciertas modificaciones químicas afectan a los genes (epigenómica), qué proteínas están presentes en el cuerpo (proteómica) y qué pequeñas moléculas están involucradas en los procesos metabólicos (metabolómica). Estas herramientas proporcionan información adicional que puede ayudar a resolver casos complicados cuando la secuencia del ADN no ha dado respuestas claras[17,20,21].

En algunos estudios, el rendimiento diagnóstico se ha visto mejorado entre un 7,5% y 18% mediante el análisis complementario de transcriptomas y exomas (otras técnicas "ómicas")[21–24]. Además, el desarrollo de nuevos ensayos y técnicas, como el análisis del metiloma para trastornos de la impronta[II] y las cromatinopatías[III], ha abierto nuevas posibilidades para el diagnóstico de enfermedades poco comunes[17,27].

I *Las personas afectadas por enfermedades del sistema nervioso muestran un mayor riesgo de experimentar retrasos, debido al hecho de que muchas de estas enfermedades tienen una gran complejidad diagnóstica y que muchas de sus manifestaciones clínicas se superponen, lo que requiere pruebas más específicas para llegar a un diagnóstico específico de la enfermedad.*

II *Trastornos de la impronta: Son enfermedades genéticas raras que ocurren debido a cambios en las marcas químicas de ciertos genes. Estas marcas, llamadas "improntas", juegan un papel importante en cómo funcionan los genes. Cuando hay cambios inusuales en estas marcas, puede causar problemas en el desarrollo y funcionamiento del cuerpo[25].*

III *Cromatinopatías: Son condiciones médicas que ocurren debido a alteraciones en la estructura de la cromatina. La cromatina es la forma en que el ADN se organiza y empaqueta en el núcleo de las células. Cuando hay problemas en la estructura de la cromatina, puede afectar cómo se activan y desactivan los genes, lo que puede llevar a diversas enfermedades y trastornos[26].*

Desentrañando conceptos

- **Secuenciación de exomas y genomas**: Lectura y análisis de la información genética para identificar errores genéticos y variantes relacionadas con enfermedades.
- **Combinación de análisis del paciente y los progenitores**: Enfoque diagnóstico que estudia al paciente y a sus padres para entender si la enfermedad es heredada o de origen nuevo.
- **Transcriptómica**: Estudio y análisis del ARN[IV] para comprender qué genes están activos y cómo funcionan en un momento específico.
- **Epigenómica**: Estudio de las marcas químicas y cambios en el ADN que pueden influir en la regulación de la actividad de los genes.
- **Proteómica**: Identificación y estudio de todas las proteínas presentes en un tejido u organismo para entender funciones biológicas.
- **Metabolómica**: Análisis de las pequeñas moléculas y metabolitos involucrados en los procesos metabólicos del cuerpo.
- **Análisis del metiloma**: Estudio de las pautas de metilación[V] del ADN para investigar trastornos genéticos relacionados con alteraciones epigenéticas.

Fuente: *Pinazo-Durán (2012)*[28].

Soluciones propuestas para diagnósticos tempranos y eficaces

A pesar de los notables avances científicos, es imperativo continuar impulsando el desarrollo de soluciones que permitan realizar diagnósticos tempranos y eficaces de EERR. Las siguientes propuestas buscan mejorar el enfoque en este campo[5,14,29,30]:

1. Desarrollar estrategias específicas de salud pública adaptadas a las particularidades de cada país para abordar los desafíos relacionados con el diagnóstico de EERR.
2. Garantizar una financiación adecuada para pruebas genéticas y herramientas de diagnóstico que permitan una detección temprana y precisa de las EERR.
3. Fomentar el intercambio de datos, la investigación clínica y la experiencia en diagnósticos entre diferentes países, lo que puede enriquecer la comprensión y el abordaje de estas afecciones.
4. Establecer centros especializados y multidisciplinarios de referencia para el diagnóstico genómico, donde los expertos puedan colaborar y compartir conocimientos para mejorar los procesos de diagnóstico temprano.
5. Impulsar el uso de inteligencia artificial y enfoques científicos avanzados, como los mencionados en el apartado anterior (y nuevas técnicas que puedan surgir), para complementar las herramientas de diagnóstico y aumentar la precisión en la identificación de EERR.
6. Realizar reanálisis periódicos de los datos genómicos para descubrir nuevas asociaciones entre genes y enfermedades, lo que puede llevar a nuevos avances en el diagnóstico.
7. Mejorar la eficiencia del sistema de salud, abordando los tiempos de espera y simplificando los procesos de derivación.
8. Aumentar la concienciación sobre las EERR entre los profesionales de la salud y los pacientes para mejorar la detección temprana y el manejo adecuado de estas enfermedades.
9. Empoderar a los pacientes y sus familias, proporcionando herramientas y recursos que les permitan hacer preguntas relevantes durante la búsqueda de soluciones médicas.
10. Incorporar la temática de EERR en los planes de estudio de medicina y en la formación de profesionales de la salud, lo que contribuirá a una mayor sensibilización y capacidad de abordaje de estas patologías.

La detección temprana mejora la calidad de vida, reduce costes e impulsa la investigación en enfermedades raras

IV *El ARN (ácido ribonucleico) es una molécula que transfiere y traduce la información genética para la síntesis de proteínas.*

V *La metilación es un proceso epigenético que consiste en la adición de grupos metilo (-CH_3) a ciertas bases de ADN o proteínas, afectando la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN.*

CRIBADO NEONATAL: SITUACIÓN ACTUAL, AVANCES, DESAFÍOS Y RECOMENDACIONES POLÍTICAS

Situación actual en España y Europa

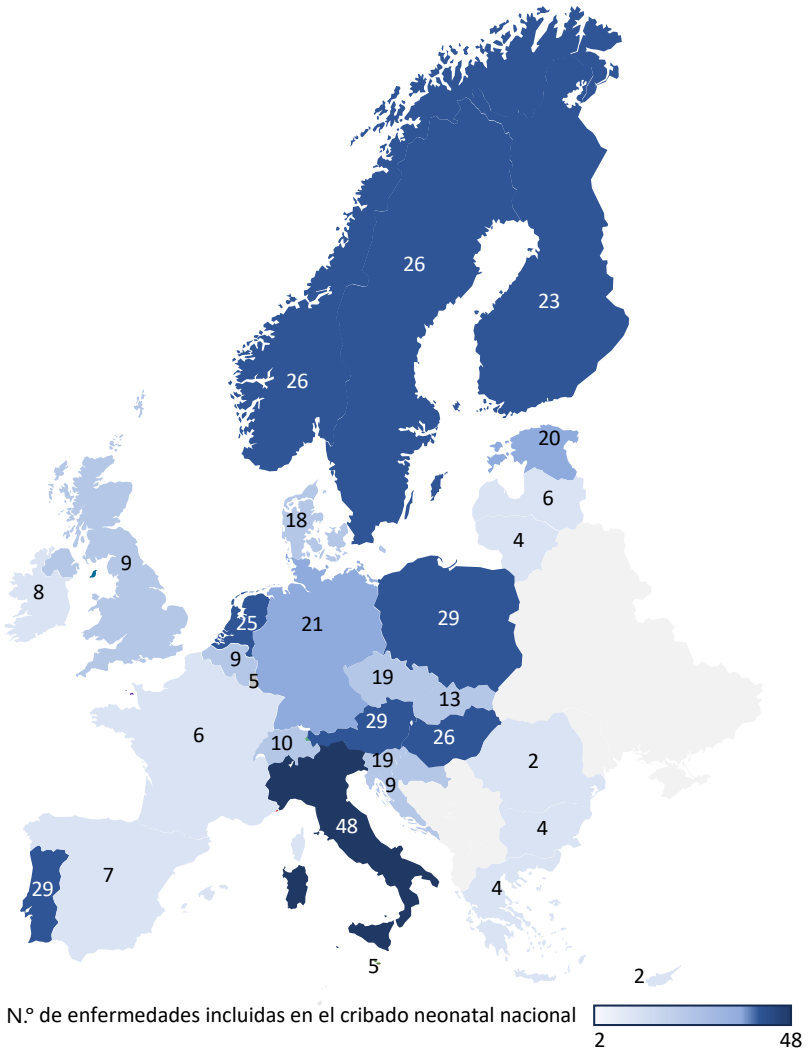
El cribado neonatal representa uno de los programas más trascendentales para identificar precozmente afecciones de carácter infrecuente. En España, este procedimiento está regulado por nuestra legislación, siendo considerado tanto una medida de salud pública, orientada a preservar el bienestar de la sociedad en su conjunto, como un servicio de atención médica de vital importancia[31].

En nuestro país, el Programa de Cribado Neonatal (PCN) incluido en la cartera común de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) abarca siete enfermedades, las cuales se ofrecen a todos los recién nacidos: hipotiroidismo congénito (HC), fenilcetonuria (PKU), fibrosis quística (FQ), deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme (AF)[32,33]. Sin embargo, en comparación con otros países europeos como Italia (48), Polonia, Austria o Portugal (todos con 29), entre otros, el número de enfermedades incorporadas en el PCN nacional español es considerablemente inferior, tal y como se muestra en la Figura 2[32].

La inclusión de estas siete enfermedades en el PCN fue respaldada por el Consejo Interterritorial del SNS en julio de 2013[34]. Para tomar esta decisión, se tuvieron en cuenta criterios esenciales para cada enfermedad, su implementación en programas ya establecidos en las comunidades autónomas, informes sobre su eficacia clínica, análisis de coste-efectividad (cuando estos estuvieran disponibles), el grado de recomendación basado en evidencia científica y el consenso del grupo de trabajo y de un comité de ética[35]. Su desarrollo e implementación implican la colaboración de las autoridades sanitarias a nivel nacional y regional[31].

En febrero de 2023, el Ministerio de Sanidad anunció que en el futuro se incluirán cuatro patologías endocrino-metabólicas (déficit de biotinidasa, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, e

FIGURA 2. NÚMERO DE ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EUROPEOS A NIVEL NACIONAL



Nota: *la cifra representa el número de enfermedades incluidas en los PCN a nivel nacional, excluyendo aquellas que pudieran establecerse por regiones y/o comunidades autónomas, como ocurre en España.*

Abreviaturas: *PCN: programa de cribado neonatal.*

Fuente: *elaboración propia a partir de los datos de Charles River Associates (2021)[32].*

hiperplasia suprarrenal congénita) en el PCN, además de incorporar el cribado de hipoacusia y programas de cribado prenatal para anomalías cromosómicas y enfermedades infecciosas[36–38].

En los últimos años, se ha observado una ampliación de los PCN en Europa, incrementándose el número total de enfermedades evaluadas mediante el cribado. Este fenómeno se debe, en parte, a la creciente adopción de tecnologías que permiten el tamizaje neonatal, como el uso de la espectrometría de masas en tándem. Además, el notable aumento de tratamientos disponibles, incluidas terapias génicas, ha ampliado las opciones terapéuticas para EERR que anteriormente carecían de soluciones adecuadas[32].

Acceso a los programas de cribado en España

En España, dada la descentralización de las competencias sanitarias, los programas de cribado no solo se incorporan a nivel nacional, sino también desde el ámbito regional. Así, además de las siete enfermedades incluidas en el PCN de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS, trece comunidades autónomas y las dos ciudades autónomas han incorporado oficialmente otras enfermedades a sus PCN, como parte de sus respectivas carteras de servicios complementarias. Así, regiones como Andalucía, Aragón, Cataluña, Galicia, La Rioja, Ceuta o Melilla han implementado pruebas para más de 30 enfermedades, mientras que otras, como Cantabria y Asturias, solo cubren ocho[32,39], lo que en la práctica implica diferencias significativas en la cobertura de enfermedades en España.

Superar barreras, como la falta de financiación y la falta de concienciación, es esencial para mejorar el diagnóstico temprano y el cribado neonatal

En nuestro país, son objeto de cribado un total de 40 enfermedades metabólicas, tal y como se muestra en la Figura 3[39]. Algunas enfermedades, como la inmunodeficiencia combinada grave (SCID, *Severe Combined Inmunodeficiency*) y las galactosemias no se criban en prácticamente ninguna de las comunidades autónomas, lo que supone un problema a la hora de establecer su diagnóstico precoz[39].

Ante esta situación de inequidad en el acceso a los PCN, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) aboga por incorporar en la cartera de servicios del SNS todas aquellas enfermedades que cumplan con los criterios de efectividad clínica y eficiencia, así como con los requerimientos éticos y legales para la implantación de los programas de cribado neonatal[VI]. Esto se basa en la experiencia y éxito de casos previamente incorporados, respaldados por evidencias generadas por programas autonómicos de cribado y colaboración entre las distintas comunidades[41].

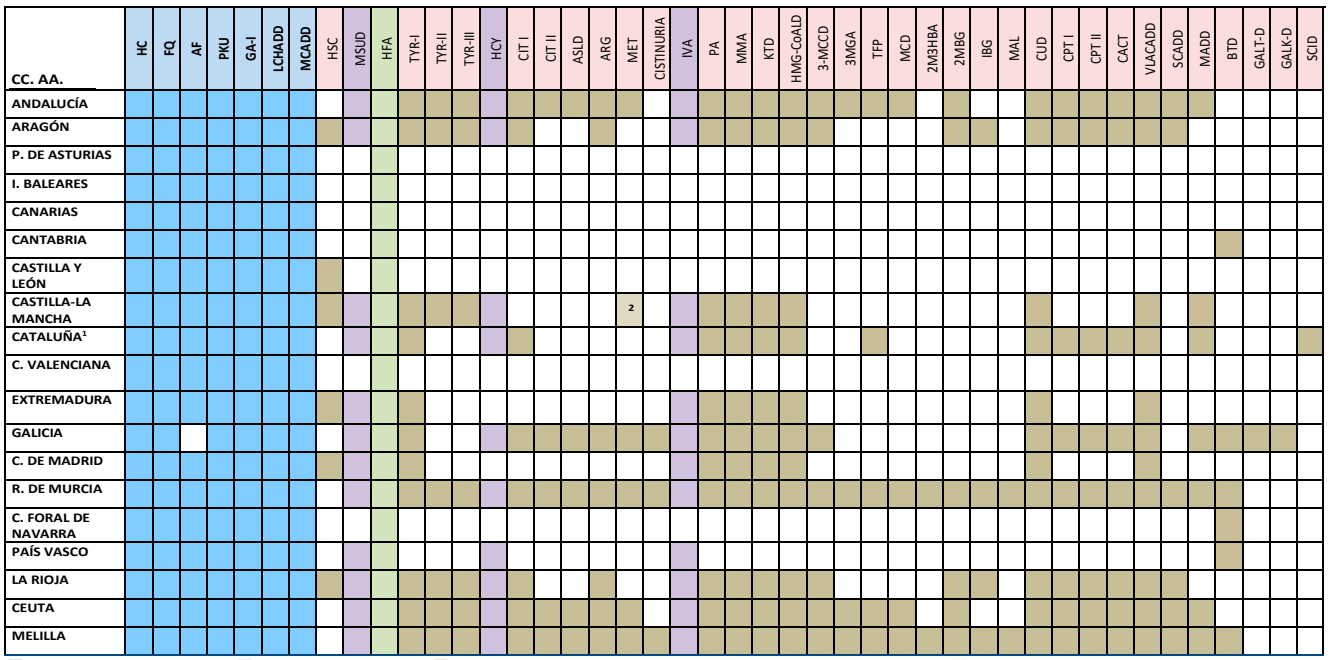
Barreras, mejores prácticas y recomendaciones políticas

En el ámbito de la expansión e implementación de los PCN, las políticas nacionales desempeñan un papel impulsor fundamental. Sin embargo, en algunos países, a pesar de la declaración de intenciones por parte de los responsables políticos de mejorar y ampliar estos programas, se ha observado una limitación o incluso la falta de avances significativos en los últimos años. Aunque las acciones gubernamentales son de gran importancia, existen diversas barreras que deben ser superadas para facilitar la implementación de los diferentes PCN, incluyendo el mayor número de EERR a diagnosticar de manera precoz.

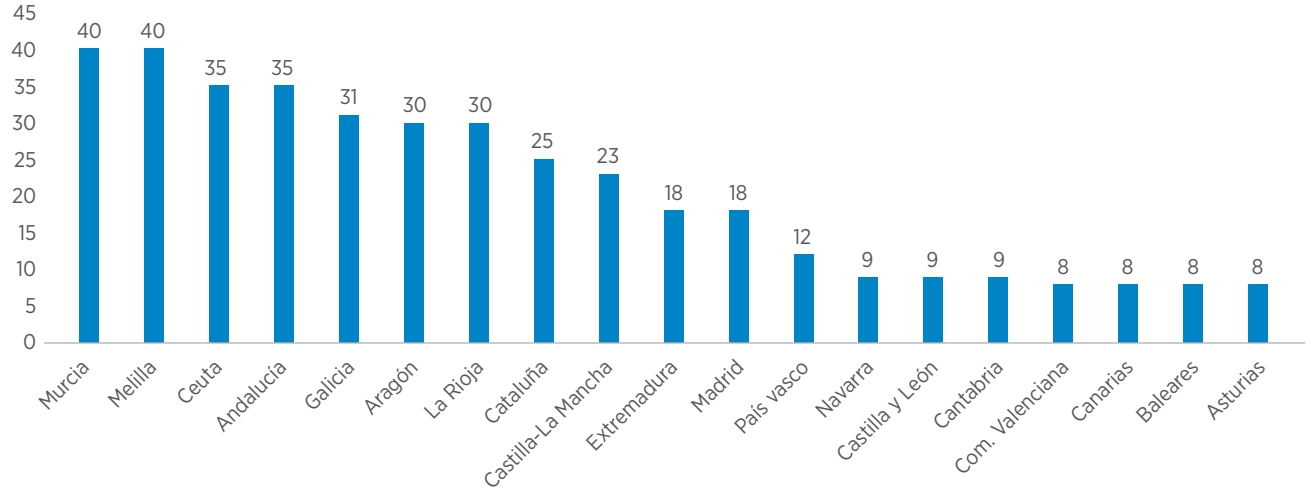
Entre estas barreras, destacan el complicado proceso de proponer la ampliación de los paneles de enfermedades a incluir, así como los requisitos de infraestructura que limitan el ritmo de expansión de los PCN y la disponibilidad de laboratorios y personal capacitado. Además, se presentan obstáculos como la variación en la implementación del programa una vez aprobado, la falta de financiación para las ampliaciones, y la ausencia de criterios comunes para demostrar el valor del cribado[32].

VI *Los criterios que debe satisfacer una enfermedad para ser incluida en un programa de detección precoz neonatal financiado por el Sistema Público de Salud son: (**1**) La enfermedad cursa con morbilidad mental o física severa y/o mortalidad si no se diagnostica en el periodo neonatal. (**2**) La búsqueda clínica mediante un simple examen físico no es efectiva y no identifica la enfermedad en este periodo. (**3**) Existe un tratamiento efectivo disponible. (**4**) El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico. (**5**) La enfermedad tiene una incidencia relativamente elevada: > 1 por 10.000-15.000 recién nacidos. (**6**) Existe un test analítico de cribado, rápido, sencillo, fiable y de bajo coste[40].*

FIGURA 3. ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL POR CCAA (2019)



¹La CA de Cataluña ha informado otras enfermedades que no se incluyen en su cartera de servicios complementaria oficial pero que se han detectado dentro del programa (hallazgo incidental): quilotórax, inmunodeficiencia transitoria, alfa y beta talasemia, deficiencia adquirida de vitamina B12 y linfocitopenia idiopática.
² La CA de Castilla-La Mancha tiene incluida la deficiencia de metionina adenosiltransferasa (MAT I/III).



Abreviaturas: ***2M3HBA****: aciduria 2-metil-3-hidrobutírica;* **2MBG***: deficiencia de 2-metilbutirilglicinuria;* ***3-MCCD****: deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa;* ***3MGA****: aciduria 3-metilglutacónica;* ***AF****: anemia falciforme;* ***ARG****: argininemia;* ***ASLD****: aciduria arginosuccínica;* ***BTD****: deficiencia de biotinidasa;* ***CACTD****: deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa;* ***CC.AA. y CA****: comunidad autónoma;* ***CiA****: ciudad autónoma;* ***CIT-I y CIT-II****: citrulinemia tipo I y II, respectivamente;* ***CPT I y CPT II****: déficit de carnitín palmitoil transferasa tipo I y II, respectivamente;* ***CUD****: deficiencia primaria de carnitina;* ***FQ****: fibrosis quística;* ***GA-I****: acidemia glutárica tipo I;* ***GALK-D****: galactosemia por deficiencia de galactoquinasa;* ***GALT-D****: galactosemia por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa;* ***HC****: hipotiroidismo congénito;* ***HCY****: homocistinuria;* ***HFA****: hiperfenilalaninemias/defectos cofactor de tetrahidropterina;* ***HMG-CoALD****: aciduria 3-hidroxi 3-metilglutárica;* ***HSC****: hiperplasia suprarrenal congénita;* ***IBG****: isobutirilglicinuria;* ***IVA****: acidemia isovalérica;* ***KTD****: déficit de ketotiolasa;* ***LCHADD****: deficiencia de 3- hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga;* ***MADD****: deficiencia múltiples de acil-CoA deshidrogenasa;* ***MAL****: aciduria malónica;* ***MCADD****: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media;* ***MCD****: deficiencia múltiple de carboxilasa;* ***MET****: hipermetioninemia;* ***MMA****: acidemia metilmalónica;* ***MSUD****: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce;* ***PA****: acidemia propiónica;* ***PKU****: fenilcetonuria;* ***SCADD****: déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta;* ***SCID****: inmunodeficiencia combinada grave;* ***SNS****: Sistema Nacional de Salud;* ***TFPD****: deficiencia de la proteína trifuncional;* ***TYR-I, TYR-II y TYR-III****: tirosinemia tipo I, II y III, respectivamente;* ***VLCADD****: déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.*

Fuente: *Ministerio de Sanidad (2019)*[39].

Para superar estas barreras y facilitar la expansión de los PCN, se han identificado buenas prácticas que podrían ser de gran ayuda. En base a esto, se han desarrollado recomendaciones de políticas, clasificadas en función de tres procesos fundamentales identificados[32,41]:

Factores que afectan a las propuestas de inclusión de enfermedades:

1. Se debe aplicar un proceso de revisión periódica de las enfermedades ya incluidas en los PCN para evaluar si su perfil de beneficio-riesgo sigue siendo favorable y si alguna enfermedad ya no debería formar parte del programa.

2. La participación de representantes profesionales de pacientes (por ejemplo, grupos de defensa de pacientes y expertos clínicos) puede impulsar el apoyo político para la creación de comités nacionales de cribado y permitir la expansión del PCN.

Factores que afectan a la revisión y aprobación de la inclusión de enfermedades en los PCN:

1. Los organismos responsables de las decisiones deben ser transparentes al exponer sus procesos, criterios de evaluación y requisitos en materia de pruebas para facilitar la presentación de propuestas de ampliación de los paneles.

2. Estos mismos organismos deberían garantizar la armonización de sus criterios para promover procesos de evaluación eficientes.

3. Las autoridades deben consultar a los representantes de pacientes y médicos en cada fase del proceso de ampliación para evaluar la inclusión de cualquier enfermedad adicional en el panel de cribado.

4. Las evaluaciones deben tener en cuenta la disponibilidad y el beneficio clínico de los tratamientos pertinentes a la hora de evaluar el valor potencial de una prueba de cribado para una enfermedad específica.

Factores que afectan a la implementación:

1. Se deben realizar ejercicios de mapeo de las ubicaciones y capacidades actuales de los laboratorios, para garantizar que las futuras actualizaciones de los PCN se implementen de manera oportuna.

2. Es necesario establecer objetivos en torno a los plazos de implementación de programas aprobados.

En conclusión, las EERR representan un desafío significativo para la salud pública debido a su diversidad y dificultades en el diagnóstico temprano. Los retrasos en la identificación de estas patologías generan sufrimiento a los pacientes y sus familias, además de imponer un alto coste al sistema de salud. Por ello, la detección temprana y el cribado neonatal desempeñan un papel crucial en el abordaje de estas afecciones. La identificación temprana permite un tratamiento oportuno, reduce los costes y estimula el desarrollo de terapias dirigidas y avances en la investigación clínica. La aplicación de estrategias como la secuenciación de exomas y genomas ha mejorado significativamente las opciones diagnósticas, y las técnicas "ómicas" están brindando información valiosa para resolver casos complejos. Para mejorar la detección temprana de las EERR, es necesario implementar políticas que garanticen una financiación adecuada, fomentar el intercambio de datos y la investigación clínica, establecer centros especializados y multidisciplinarios, y empoderar a los pacientes y sus familias con recursos y apoyo. Por su parte, el cribado neonatal constituye una herramienta crucial para detectar enfermedades genéticas o metabólicas en recién nacidos antes de que se manifiesten síntomas. En España y resto de Europa, los PCN han avanzado, pero todavía existen disparidades en la cantidad de enfermedades incluidas en los paneles. La expansión y mejora de estos programas requieren políticas gubernamentales claras, un proceso transparente y abierto para proponer modificaciones, así como la participación de partes interesadas y la adopción de criterios claros para justificar la inclusión de una enfermedad en el cribado. La implementación de estas recomendaciones políticas allanará el camino hacia un diagnóstico temprano y preciso de las EERR, lo que tendrá un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet. 2020 Feb;28(2):165–73.

2. Benito-Lozano J, López-Villalba B, Arias-Merino G, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):418.

3. Giugliani R, Castillo Taucher S, Hafez S, Oliveira JB, Rico-Restrepo M, Rozenfeld P, et al. Opportunities and challenges for newborn screening and early diagnosis of rare diseases in Latin America. Front Genet. 2022; 13. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.1053559

4. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. Br J Cancer. 2012;106(7):1262–7.

5. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Ancochea-Díaz A, Aparicio-García A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(11):6456.

6. Asociación Española de Pediatría. ¿Qué es el cribado neonatal o prueba del talón? Disponible en: https://www.aeped.es/rss/en-familia/que-es-cribado-neonatal-o-prueba-talon

7. Bogart K, Hemmesch A, Barnes E, Blissenbach T, Beisang A, Engel P, et al. Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):196.

8. Chung CCY, Ng NYT, Ng YNC, Lui ACY, Fung JLF, Chan MCY, et al. Socio-economic costs of rare diseases and the risk of financial hardship: a cross-sectional study. Lancet Reg Health – West Pac. 2023; 34. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00029-9/fulltext

9. Garrison S, Kennedy A, Manetto N, Pariser AR, Rutter JL, Yang G. The Economic Burden Of Rare Diseases: Quantifying The Sizeable Collective Burden And Offering Solutions. Health Aff Forefr 2022; Disponible en: https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/forefront.20220128.987667/full/

10. Tesi B, Boileau C, Boycott KM, Canaud G, Caulfield M, Choukair D, et al. Precision medicine in rare diseases: What is next? J Intern Med. 2023 Oct;294(4):397-412.

11. FEDER. Declaración Institucional: Campaña "Haz que el tiempo vaya a nuestro favor". 2023. Disponible en: https://www.enfermedades-raras.org/actualidad/posicionamientos/declaracion-institucional-campana-haz-que-el-tiempo-vaya-nuestro-favor

12. Kenny T, Stone J. Psychological Support at Diagnosis of a Rare Disease: a review of the literature. Rare Disease Research Partners. 2022. Disponible en: https://rd-rp.com/wp-content/uploads/2022/03/220202-Literature-Review-Report.pdf

13. Gee M, Piercy H, Machaczek K. Family planning decisions for parents of children with a rare genetic condition: A scoping review. Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives. 2017;14:1–6.

14. Taruscio D, Salvatore M, Lumaka A, Carta C, Cellai LL, Ferrari G, et al. Undiagnosed diseases: Needs and opportunities in 20 countries participating in the Undiagnosed Diseases Network International. Front Public Health. 2023;11:1079601.

15. FEDER. El Proyecto 'DetERminantes del retraso diagnóstico' identifica las causas y consecuencias de la odisea diagnóstica en enfermedades raras. 2023. Disponible en: https://www.enfermedades-raras.org/actualidad/noticias/el-proyecto-determinantes-del-retraso-diagnostico-identifica-las-causas-y-consecuencias-de-la-odisea-diagnostica-en-enfermedades-raras

16. Genome4care.com. El caso de Delfina, la niña que llevaba 10 años sin conocer la causa de su enfermedad 2019. Disponible en: https://www.genome4.com/care/el-caso-de-delfina-la-nina-que-llevaba-10-anos-sin-conocer-la-causa-de-su-enfermedad/

17. Tolosa A. Avances en el diagnóstico de las enfermedades raras. Genotipia. Genética Médica News. 2023. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/avances-en-el-diagnostico-de-las-enfermedades-raras/

18. Boycott KM, Hartley T, Kernohan KD, Dyment DA, Howley H, Innes AM, et al. Care4Rare Canada: Outcomes from a decade of network science for rare disease gene discovery. Am J Hum Genet. 2022;109(11):1947–59.

19. Casas-Alba D, Hoenicka J, Vilanova-Adell A, Vega-Hanna L, Pijuan J, Palau F. Diagnostic strategies in patients with undiagnosed and rare diseases. J Transl Genet Genomics. 2022;6(3):null.

20. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2021;23(11):2029–37.

21. Colin E, Duffourd Y, Tisserant E, Relator R, Bruel AL, Tran Mau-Them F, et al. OMIXCARE: OMICS technologies solved

about 33% of the patients with heterogeneous rare neuro-developmental disorders and negative exome sequencing results and identified 13% additional candidate variants. Front Cell Dev Biol. 2022;10:1021785.

22. Murdock DR, Dai H, Burrage LC, Rosenfeld JA, Ketkar S, Müller MF, et al. Transcriptome-directed analysis for Mendelian disease diagnosis overcomes limitations of conventional genomic testing. J Clin Invest. 2021;131(1):e 141500.

23. Lee H, Huang AY, Wang L kai, Yoon AJ, Renteria G, Eskin A, et al. Diagnostic utility of transcriptome sequencing for rare Mendelian diseases. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2020;22(3):490–9.

24. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, Lek M, Donkervoort S, Foley AR, et al. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. Sci Transl Med. 2017;9(386):eaal5209.

25. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. Clin Epigenetics. 2015;7:123.

26. Di Fede E, Grazioli P, Lettieri A, Parodi C, Castiglioni S, Taci E, et al. Epigenetic disorders: Lessons from the animals–animal models in chromatinopathies. Front Cell Dev Biol. 2022; 10. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.979512

27. Sadikovic B, Levy MA, Kerkhof J, Aref-Eshghi E, Schenkel L, Stuart A, et al. Clinical epigenomics: genome-wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2021;23(6):1065–74.

28. Pinazo-Durán MD. Genética y algo más. Arch Soc Espanola Oftalmol. 2012;87(2):35–7.

29. Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. Genome Med. 2022;14(1):23.

30. Global Commission. Ending the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease. Takeda, Microsoft, EURORDIS; 2018 p. 36. Disponible en: https://globalrarediseasecommission.com/Report/assets/static/documents/GlobalCommission-print-021919-a68c8ce2a5.pdf

31. Nicolás Jiménez MP, Pàmpols Ros T, García López FJ, Martín Arribas C, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, et al. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte II, marco legal. 2021; Disponible en: http://addi.ehu.es/handle/10810/55170

32. Charles River Associates. A landscape assessment of newborn screening (NBS) in Europe. 2021. Disponible en: https://media.crai.com/wp-content/uploads/2021/11/19130322/CRA-LS-Insights-NBS-Policy.pdf

33. Ministerio de Sanidad. Programas de cribado neonatal. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/cribadoNeonatal.htm

34. Redacción Médica. El Ministerio pacta una cartera única de cribados neonatales. 2013. Disponible en: https://www.redaccionmedica.com/noticia/el-ministerio-pacta-una-cartera-unica-de-cribados-neonatales-1435

35. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal. 2013. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/ResumenEjecutivoCribadoNeonatal.pdf

36. Diariofarma. Sanidad saca a consulta la actualización de la cartera de servicios. 18 de febrero. 2022. Disponible en: https://diariofarma.com/2022/02/18/sanidad-saca-a-consulta-la-actualizacion-de-la-cartera-de-servicios

37. Ministerio de Sanidad. Proyecto de Orden por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 17 de febrero. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/normativa/audiencia/docs/PRD_cartera_de_servicios_comunes_SNS.pdf

38. Infosalus. Sanidad incluirá cuatro enfermedades raras más en el cribado neonatal. Europa Press; 2023. Disponible en: https://www.infosalus.com/actualidad/noticia-sanidad-incluira-cuatro-enfermedades-raras-mas-cribado-neonatal-20230228135017.html

39. Ministerio de Sanidad. Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación. 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2019.pdf

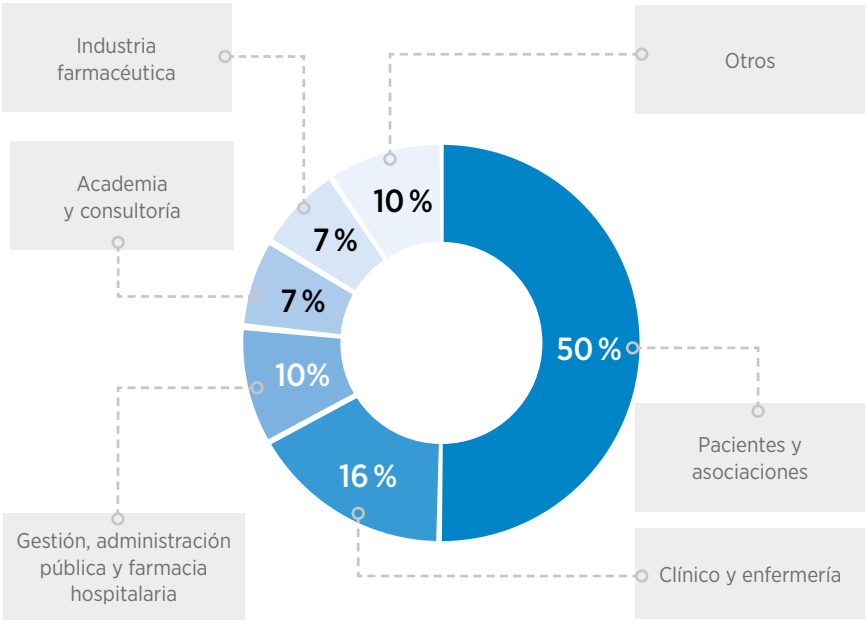
40. Calderón-López GM, Jiménez-Parrilla F, Losada-Martínez A. Screening neonatal. Asociación Española de Pediatría. 2008. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf

41. FEDER. Homogeneizar y ampliar los programas de cribado neonatal, objetivo prioritario de FEDER y el tejido asociativo de enfermedades raras este 2023. 2023. Disponible en: https://www.enfermedades-raras.org/actualidad/noticias/homogeneizar-y-ampliar-los-programas-de-cribado-neonatal-objetivo-prioritario-de-feder-y-el-tejido-asociativo-de-enfermedades-raras-este-2023

"DETECCIÓN PRECOZ Y CRIBADO NEONATAL EN EERR"

Consejo de redacción de newsRARE

El propósito de este barómetro fue examinar la percepción de diversos actores del sistema sanitario con respecto a la detección precoz y el cribado neonatal (CN) en el contexto de las enfermedades raras (EERR). Con este objetivo, el equipo editorial de newsRARE diseñó una encuesta electrónica específica, la cual fue enviada a una base de datos de individuos vinculados con las EERR. El cuestionario estuvo disponible para su respuesta desde el 14 hasta el 27 de julio de 2023.



En total, se obtuvieron 84 respuestas. De este grupo, el 50 % (n = 42) eran pacientes o representantes de asociaciones de pacientes, el 16 % (n = 14) pertenecían al personal clínico y de enfermería, el 10 % (n = 8) eran profesionales involucrados en actividades de gestión, administración pública y farmacia hospitalaria, el 7 % (n = 6) eran académicos y consultores, el 7% (n = 5) provenían de la industria farmacéutica y el 10% (n = 8) pertenecían a otros ámbitos.

El presente barómetro abordó, en primer lugar, los beneficios, situación actual y perspectivas futuras relacionadas con la detección precoz y el CN. En segundo lugar, se evaluaron aspectos específicos del CN, como los desafíos asociados, los criterios de inclusión de enfermedades en los paneles de cribado neonatal (PCN), el acceso a estos programas, así como la gobernanza y el proceso de revisión e implementación de los mismos. Finalmente, se exploraron temas relativos a la detección precoz, incluyendo los retos existentes, las consecuencias derivadas de los retrasos diagnósticos y las posibles acciones para mejorar la detección temprana de las EERR.

BENEFICIOS Y PERCEPCIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y EL CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA

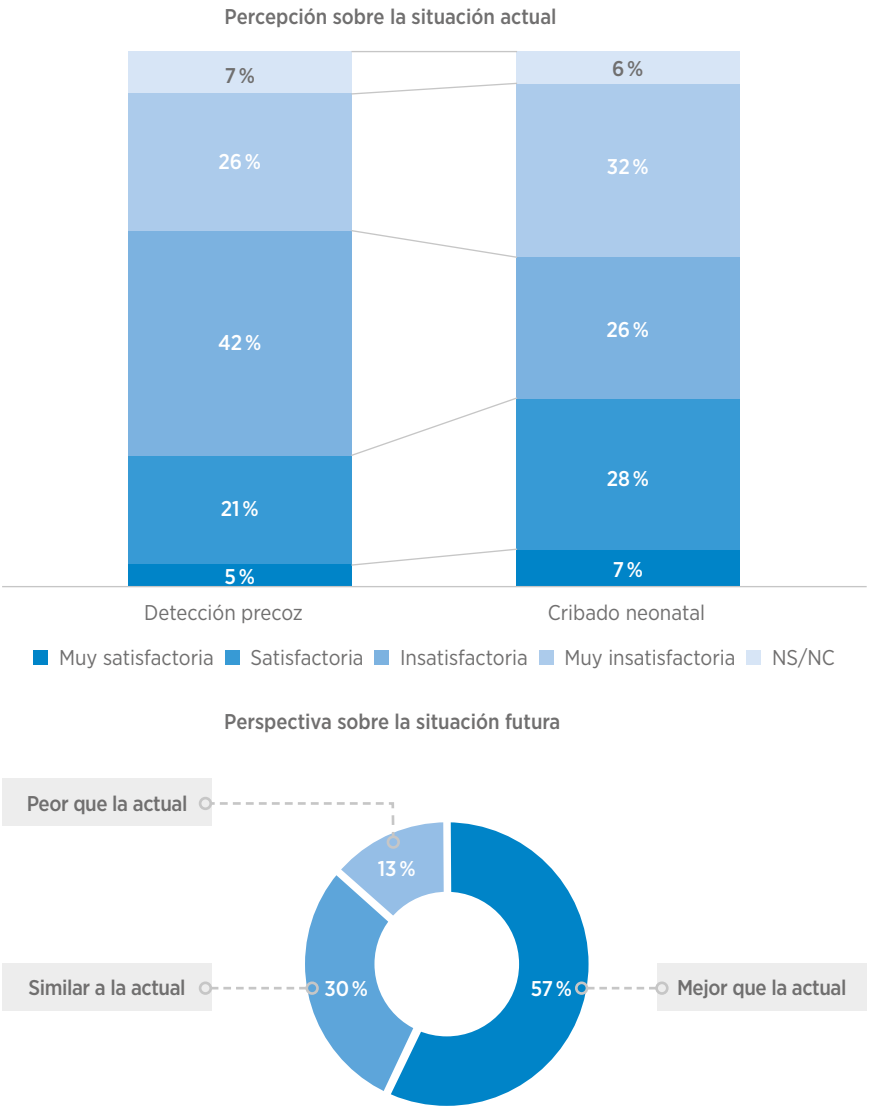
Según los encuestados, los beneficios primordiales del CN y la detección temprana de EERR se clasifican en el siguiente orden jerárquico: en primera posición, se encuentra la posibilidad de acceder a un tratamiento oportuno (con una puntuación promedio de 1,48, donde 1 representa la opción de respuesta más preferida y 5 la menos preferida; el 61 % de los participantes lo seleccionaron como su opción principal). En segundo lugar, se identifica la mejora en la calidad de vida de las personas afectadas por estas afecciones (promedio de 2,23; el 54 % lo ubicó como su segunda opción). En tercer lugar, se destaca la importancia de contar con la oportunidad de realizar una planificación familiar adecuada y abordar futuros embarazos de manera informada (promedio de 3,30; el 35 % lo seleccionó como tercera opción, mientras que el 23 % y el 21 % lo eligieron como cuarta y quinta opción, respectivamente). En cuarto lugar,

TABLA 1. PRINCIPALES BENEFICIOS DEL CRIBADO NEONATAL Y DE LA DETECCIÓN PRECOZ EN EERR. CLASIFICACIÓN SEGÚN SU IMPORTANCIA, EN % DE RESPUESTAS Y PROMEDIO

BENEFICIO / IMPORTANCIA	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	TOTAL	PROMEDIO
Posibilidad de tratamiento oportuno	61 %	31 %	8 %	0 %	0 %	100 %	1,48
Mejor calidad de vida	17 %	54 %	20 %	10 %	0 %	100 %	2,23
Planificación familiar	14 %	7 %	35 %	23 %	21 %	100 %	3,30
Impulso a la investigación y desarrollo	7 %	5 %	29 %	38 %	21 %	100 %	3,62
Reducción de costes a largo plazo	1 %	4 %	8 %	30 %	57 %	100 %	4,38

Notas: *los porcentajes reflejan la proporción de encuestados que clasificaron los beneficios en orden de importancia, asignando posiciones del 1 al 5. El promedio se calculó utilizando estas respuestas, donde el valor 1 indica la opción más preferida y el valor 5 representa la opción menos preferida.*

FIGURA 1: PERCEPCIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO SOBRE LA DETECCIÓN PRECOZ Y EL CRIBADO NEONATAL DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS



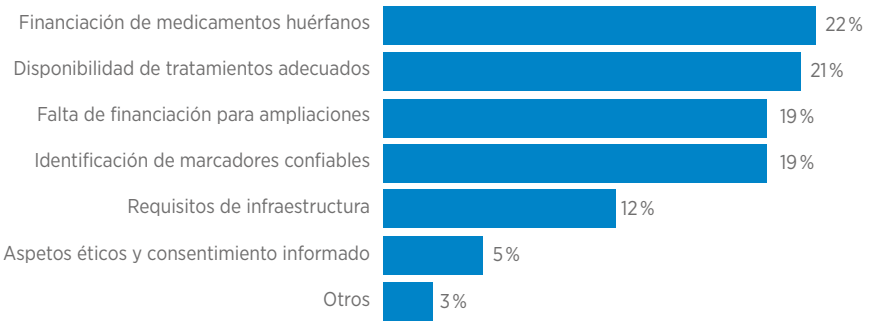
se resalta la contribución al estímulo de la investigación y desarrollo en este ámbito (promedio de 3,62; el 38 % lo posicionó como su cuarta opción, y el 21 % como su quinta opción). Por último, se menciona la perspectiva de lograr reducciones de costes a largo plazo como beneficio relevante (promedio de 4,38; el 57 % lo ubicó como la última opción de su lista de preferencias) (Tabla 1).

En términos generales, los participantes perciben la situación actual en cuanto a detección precoz y CN como insatisfactoria o muy insatisfactoria (67 % para detección precoz; 58 % para CN). A pesar de esta percepción desfavorable, seis de cada diez personas muestran esperanza en una mejora significativa dentro de los próximos diez años. En cambio, el 30 % de los participantes cree que la situación se mantendrá sin cambios durante este período de tiempo, mientras que un 10 % tiene preocupaciones acerca de un posible empeoramiento en la detección precoz y CN (Figura 1).

DESAFÍOS, CRITERIOS Y MEDIDAS PARA MEJORAR EL CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA

Los cuatro principales desafíos relacionados con el cribado neonatal,

FIGURA 2. DESAFÍOS DESTACADOS DEL CRIBADO NEONATAL DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS



según los participantes de esta encuesta, se centran en diversas áreas que requieren atención. En primer lugar, la necesidad de asegurar los recursos financieros para cubrir los elevados costes de los medicamentos huérfanos requeridos tras la detección de la enfermedad ("financiación de MMHH"; 22 % de las respuestas). En segundo lugar, existe una preocupación por las limitaciones terapéuticas asociadas a la detección de afecciones para las cuales no se dispone de tratamientos adecuados (21 %). Además, los recursos insuficientes representan un obstáculo significativo para la implementación y ampliación de los PCN ("falta de financiación para ampliaciones"; 19 %). También se identifican desafíos técnicos relacionados con la identificación de pruebas de cribado específicas y sensibles ("identificación de marcadores confiables"; 19 %). Por su parte, los requisitos de infraestructura y los aspectos éticos, si bien son relevantes, se perciben como desafíos relativamente menos significativos, con un 12 % y un 5 % de respuestas, respectivamente (Figura 2).

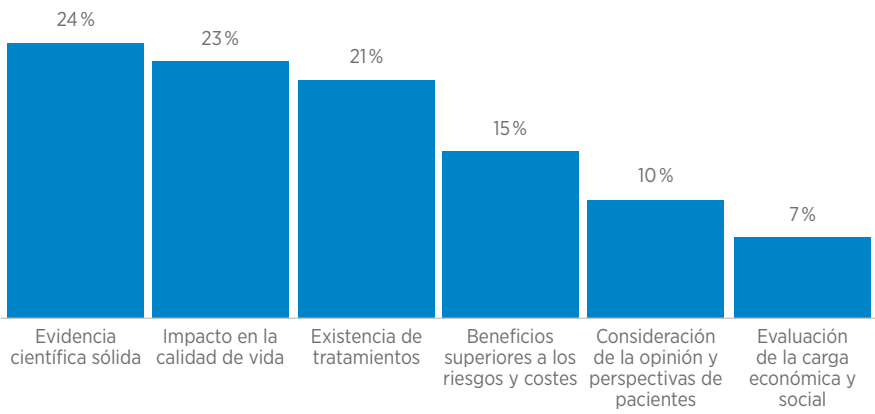
Además de los desafíos mencionados, los encuestados también resaltaron otros aspectos ("otros"; 3 %) que merecen atención. Por un lado, la falta de uniformidad entre las distintas comunidades autónomas crea disparidades en la implementación de los PCN. Por otro lado, la ausencia de información sobre la eficacia y el coste de las nuevas tecnologías dificulta su inclusión en estos programas. Además, se identificó que la baja prioridad política y la carencia de una estructura organizativa sólida generan incertidumbre y desconfianza en torno a la efectividad y continuidad de dichos programas.

En el presente barómetro, los participantes han señalado tres criterios fundamentales que deben ser tomados en consideración al incorporar un CN en la cartera de servicios del SNS. En primera instancia, es imperativo que exista una sólida base de evidencia científica que respalde la efectividad del CN en la detección temprana de enfermedades (24 % de las respuestas). También es relevante el análisis del impacto que dicho cribado pueda tener en la calidad de vida de los afectados (23 %), así como la disponibilidad de tratamientos o intervenciones adecuadas para las enfermedades identificadas (21 %).

Entre otros posibles criterios, también se destaca la relación entre los beneficios derivados del cribado y los riesgos y costes asociados al mismo (15 %). Asimismo, se hace énfasis en la consideración de las opiniones y perspectivas de los pacientes y sus familias afectadas por EERR (10 %). Por último, se aboga por la realización de una evaluación exhaustiva de la carga económica y social de las enfermedades sin cribado neonatal (7 %) (Figura 3).

En España, se observan notables disparidades en los PCN entre distintas CCAA, ya que algunos programas abarcan pruebas para más de 30 enfermedades, mientras que otro solo incluyen 8. Al consultar a los participantes sobre posibles medidas para reducir estas

FIGURA 3: PRINCIPALES CRITERIOS AL INCLUIR UN CRIBADO NEONATAL DE EERR EN LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SNS, % DE RESPUESTAS



desigualdades, emergieron tres estrategias fundamentales. En primer lugar, se destacó la necesidad de establecer criterios unificados que garanticen una cobertura equitativa entre todas las CCAA (42 % de las respuestas; variando desde 33 % [otros] hasta 50 % [academia y consultoría, industria farmacéutica, gestión y farmacia hospitalaria]). En segundo lugar, se consideró de gran importancia destinar recursos adicionales a las regiones con cobertura limitada (23 %; oscilando entre 6 % [gestión y farmacia hospitalaria] y 30 % [academia y consultoría]). Por último, la tercera medida más relevante fue el fomento del intercambio de conocimientos entre las CCAA (17 %; variando entre 8 % [industria farmacéutica y otros] y 25 % [gestión y farmacia hospitalaria; clínico y enfermería]).

Además de las acciones mencionadas, se señaló la necesidad de llevar a cabo una evaluación y revisión periódica de los PCN, con el fin de identificar posibles brechas y ajustar los programas existentes (7 %; con un rango del 0 % al 19 %). Asimismo, se consideró oportuno informar a la población sobre la trascendencia del CN a través de campañas de concienciación (4 %; variando del 0 al 25 %).

Entre otras iniciativas propuestas (3%; oscilando del 0 al 10 %), destacó la sugerencia de establecer un observatorio nacional que permita visibilizar y comparar los diferentes enfoques implementados por cada CCAA, con el propósito de impulsar a aquellas regiones que puedan estar rezagadas. Igualmente, se propuso la utilización de criterios comunes a nivel europeo para armonizar y mejorar los PCN en toda la región (Figura 4).

FIGURA 4: MEDIDAS PARA MEJORAR EL ACCESO A PRUEBAS DE CRIBADO NEONATAL DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS

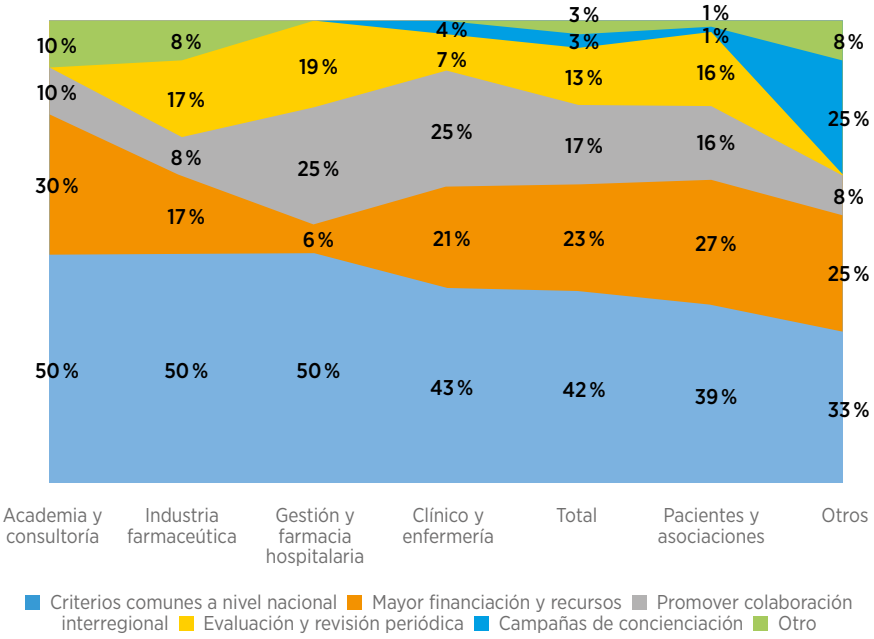
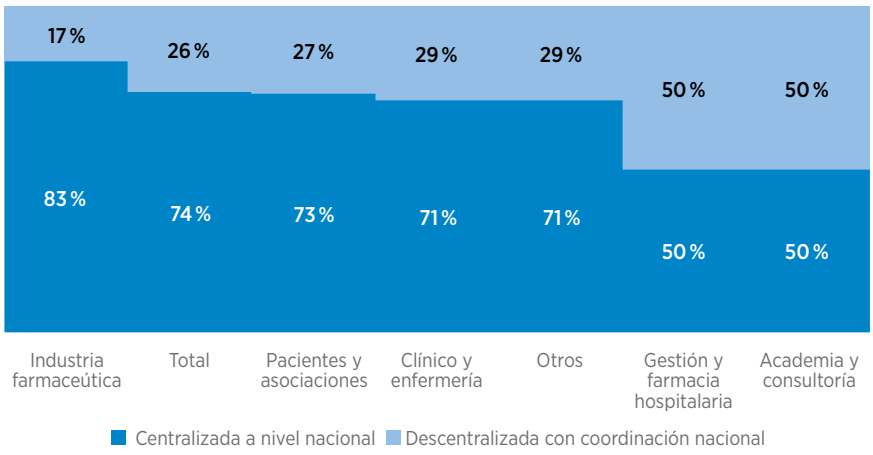


FIGURA 5: PREFERENCIAS DE GOBERNANZA EN CRIBADO NEONATAL DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS



Por su parte, en relación a la gobernanza de los PCN, de acuerdo con la amplia mayoría de los encuestados es necesario implementar cambios, abogando por una centralización a nivel nacional de los programas (74 %; rango: 50-83 %). Por el contrario, únicamente un tercio de los participantes respalda la continuidad de la actual estructura de gobernanza, caracterizada por su descentralización regional, con una coordinación a nivel nacional (26 %; 17-50 %) (Figura 5). En este punto cabe señalar las diferencias entre subgrupos, ya que la industria, los pacientes y los clínicos preferirían un cambio en la gobernanza, favoreciendo la centralización a nivel nacional, mientras que la mitad de

FIGURA 6: OPINIONES SOBRE LA PERIODICIDAD DEL PROCESO DE REVISIÓN DE CRIBADO NEONATAL DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS

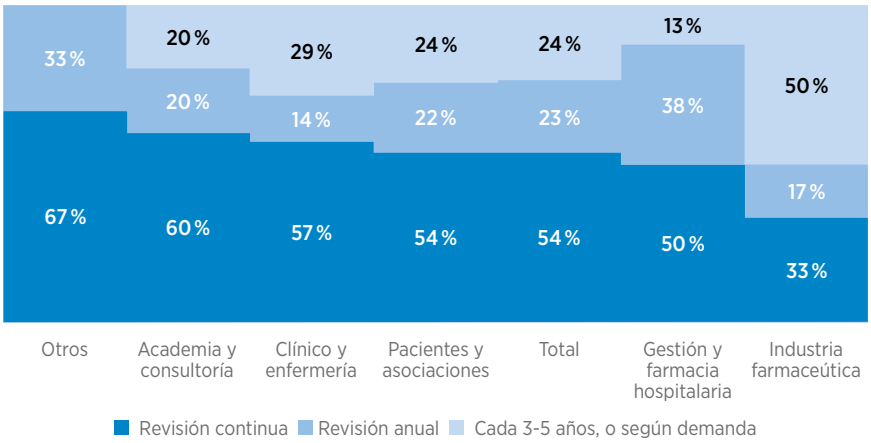
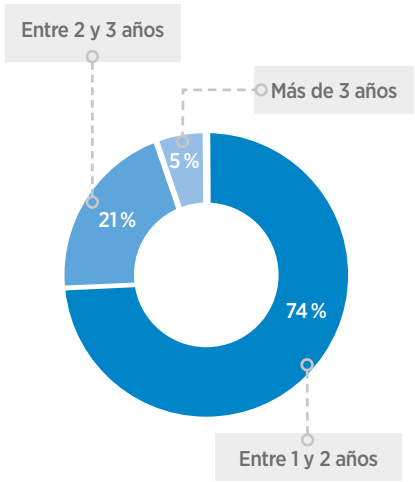


FIGURA 7: TIEMPO DE IMPLEMENTACIÓN CONSIDERADO RAZONABLE PARA IMPLANTAR UN NUEVO PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS



los académicos, consultores, gestores y farmacéuticos hospitalarios aboga por mantener el actual sistema de gobernanza.

Por su parte, la revisión de los programas de CN en España, a juicio de los participantes de esta encuesta, debería llevarse a cabo de manera continua en el tiempo (54% de las respuestas) o, al menos, de forma anual (23%). La única excepción a esta consideración se encuentra en las respuestas proporcionadas por los miembros de la industria farmacéutica, quienes abogan por una revisión periódica cada 3-5 años, o en función de la aparición de nuevas enfermedades, evidencia científica o tratamientos (50% de las respuestas de este colectivo).

Finalmente, el 74% de los participantes considera que, una vez que un PCN sea aprobado, su implementación debería llevarse a cabo en un plazo de entre 1 y 2 años. Esta opinión se fundamenta en consideraciones relacionadas con la adecuada planificación, establecimiento de protocolos y realización de pruebas piloto, considerando este período como un tiempo razonable y eficiente. Por otro lado, una parte del grupo (21%) sostiene que la implementación debería llevarse a cabo en un plazo más prolongado, de entre 2 y 3 años, con el objetivo de permitir una planificación más detallada y la definición precisa de los elementos fundamentales del programa. Esto incluiría el diseño y los componentes necesarios para su ejecución, con miras a garantizar su éxito y efectividad. Por último, únicamente un 5% de los participantes aboga por un plazo de más de 3 años para la implementación del PCN. Sus argumentos se centran en la necesidad de abordar la complejidad de la infraestructura requerida y la integración de tecnologías avanzadas. Consideran que un enfoque gradual sería más adecuado para asegurar la eficiencia y la efectividad del proceso (Figura 7).

ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA DETECCIÓN PRECOZ

La principal problemática en la detección temprana, de acuerdo con el 49% de los encuestados, radica en el retraso diagnóstico. En segundo lugar, figura la inequidad en el acceso (29% de las respuestas). Entre los subgrupos consultados, el diagnóstico tardío representa el principal inconveniente en la detección de las EERR para los académicos/consultores (60%), los pacientes y asociaciones (59%) y el personal clínico/enfermería (57%). Por el contrario, para los gestores y farmacéuticos hospitalarios, así como para los representantes de la industria farmacéutica, el mayor obstáculo en la detección temprana en España es la desigualdad de acceso, con un 75% y un 67% respectivamente. Por otra parte, el subgrupo "otros agentes" identifica como relevantes otros temas, tales como la insuficiencia de apoyo a los pacientes diagnosticados y la humanización de los servicios sanitarios.

Los cuatro desafíos principales que explican esta problemática, según los encuestados, son la falta de formación en especialidad genética de los profesionales (20% de las respuestas), la variabilidad en las EERR (20%), que dificulta la estandarización de los programas de detección precoz; el acceso limitado a pruebas

FIGURA 8: PRINCIPALES PROBLEMÁTICAS EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS

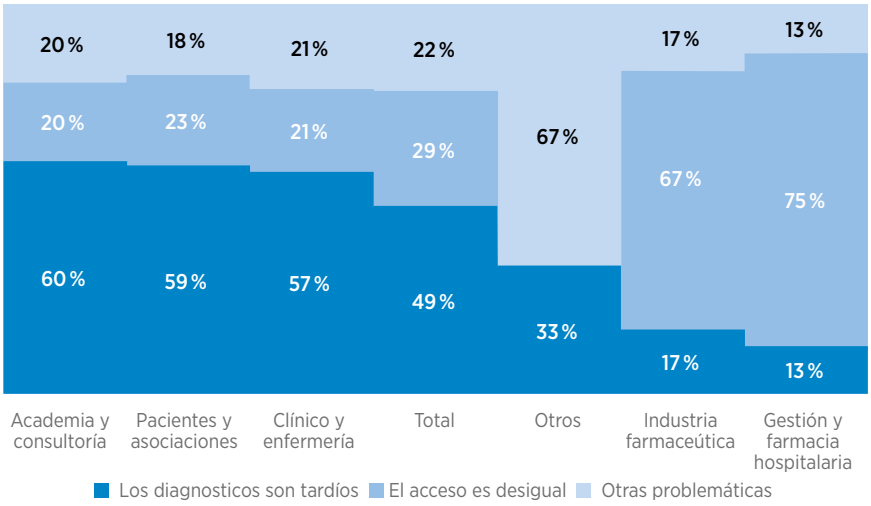
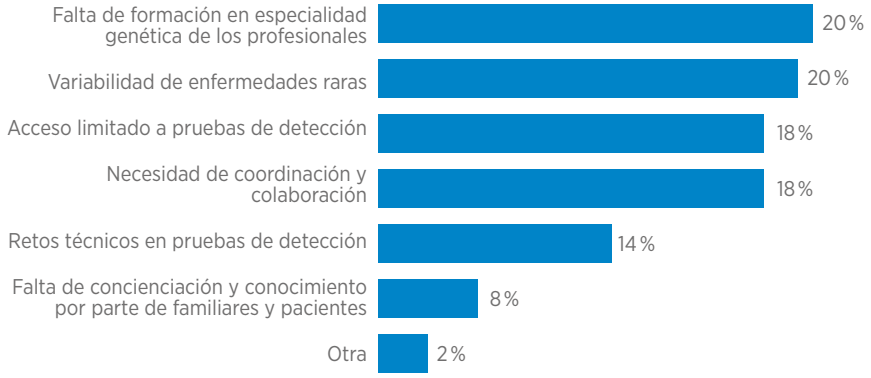


FIGURA 9: PRINCIPALES DESAFÍOS DE LA DETECCIÓN PRECOZ DE EERR EN ESPAÑA, % DE RESPUESTAS



de detección (18 %) y una necesidad de mayor colaboración y coordinación entre los múltiples actores involucrados en el proceso de detección temprana de las EERR (18 %).

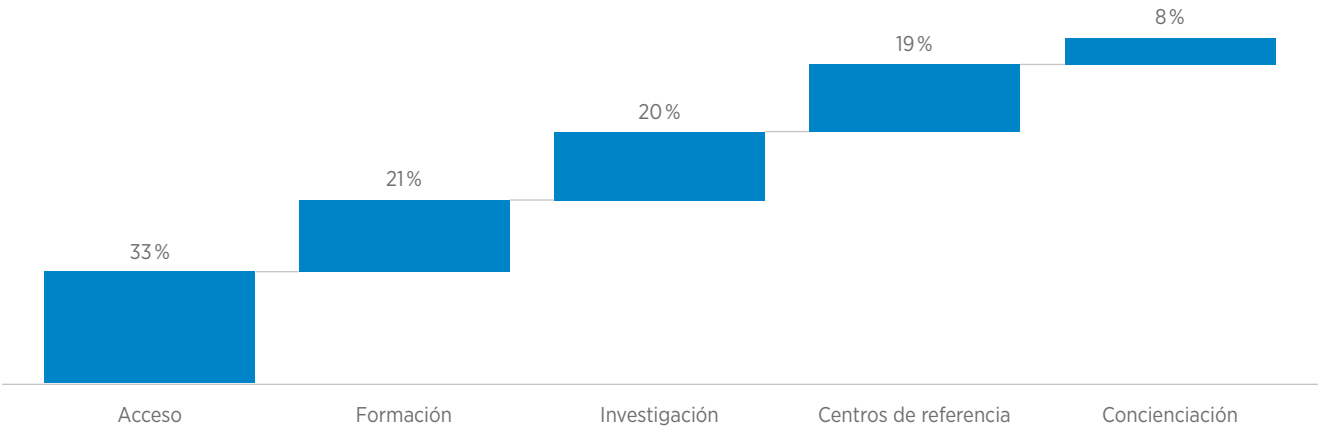
Además de estos cuatro desafíos, la encuesta también señaló otros aspectos relevantes. Un 14 % de los encuestados destacó que algunas EERR requieren pruebas especializadas y costosas, lo que representa un reto importante en el acceso a diagnósticos precisos y tratamientos adecuados. Por otro lado, un 8 % de los encuestados mencionó la falta de concienciación y conocimiento por parte de familiares y pacientes. Esta falta de información puede retrasar la búsqueda de atención médica y la realización de pruebas de detección. Finalmente, entre otros desafíos mencionados (2 % de los encuestados), figura la falta de formación en atención primaria.

Un retraso en el diagnóstico de EERR acarrea una serie de consecuencias significativas para los pacientes afectados. Según la opinión de los encuestados, dichas

TABLA 2. PRINCIPALES CONSECUENCIAS, PARA EL PACIENTE CON EERR, DE UN RETRASO DIAGNÓSTICO, % DE RESPUESTAS

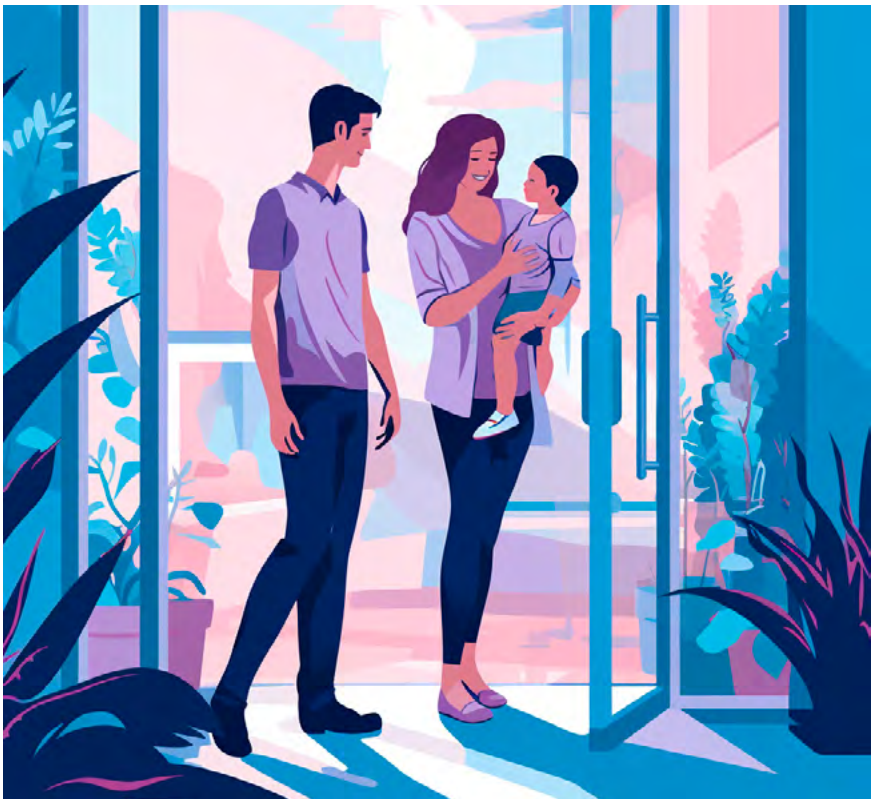
CONSECUENCIAS	TOTAL	CLÍNICO Y ENFERMERÍA	GESTIÓN Y FARMACIA HOSPITALARIA	PACIENTES Y ASOCIACIONES	ACADEMIA Y CONSULTORÍA	INDUSTRIA FARMACÉUTICA	OTROS
Agravamiento de su enfermedad o síntomas	44 %	39 %	50 %	45 %	40 %	50 %	42 %
No recibir ningún apoyo o tratamiento	27 %	32 %	38 %	28 %	10 %	17 %	17 %
Haber recibido tratamiento inadecuado	20 %	18 %	13 %	21 %	30 %	33 %	8 %
Necesidad de atención psicológica	5 %	11 %	0 %	3 %	10 %	0 %	17 %
Otra	4 %	0 %	0 %	4 %	10 %	0 %	17 %

FIGURA 10: ACCIONES CLAVE PARA MEJORAR LA DETECCIÓN TEMPRANA DE EERR, % DE RESPUESTAS



consecuencias abarcan diversas áreas. En primer lugar, se destaca el agravamiento de la enfermedad o los síntomas experimentados, lo cual representa un 44 % de las respuestas obtenidas (rango: 39 % al 50 %). Otro aspecto de gran relevancia es la falta de acceso a apoyo y tratamiento médico adecuado, lo cual fue mencionado por un 27 % de los encuestados (rango: 10 % al 38 %). Esta situación se ve agravada por el uso de tratamientos inadecuados debido a la ausencia de un diagnóstico preciso, lo cual fue señalado por un 20 % de los participantes (variabilidad del 8 % al 33 %).

Además, algunos pacientes con EERR pueden requerir atención psicológica adicional como consecuencia de la incertidumbre y las dificultades asociadas con el retraso en el diagnóstico, siendo mencionado por un 5 % de los encuestados (rango del 0 % al 17 %). Entre otras consecuencias relevantes (4 %; 0-17 %), también se destaca el cuestionamiento del sistema de atención sanitaria en su conjunto, así como la pérdida de confianza en los profesionales e instituciones sanitarias.



Finalmente, los encuestados destacaron las acciones que consideran más pertinentes para mejorar la detección temprana de las EERR. La principal recomendación se centra en la facilitación del acceso a pruebas genéticas y diagnósticas (33 % de las respuestas), seguida por el fortalecimiento de la formación médica/clínica (21 %). Asimismo, se sugiere el estímulo de la investigación en el campo de las EERR (20 %), el establecimiento de centros de referencia especializados (19 %) y la promoción de una mayor concienciación y educación de la sociedad, pacientes y familiares afectados por las EERR (8 %) (Figura 10).

MENSAJES CLAVE

ASPECTOS GENERALES

- Los tres principales beneficios del cribado neonatal y de la detección temprana de EERR son: el acceso a tratamiento oportuno, la mejor calidad de vida de los afectados y la posibilidad de una planificación familiar informada.
- La mayoría de los encuestados (67 %) percibe la actual detección precoz y cribado neonatal en España como insatisfactorias, pero el 60 % tiene esperanzas de que mejore en los próximos diez años.

CRIBADO NEONATAL

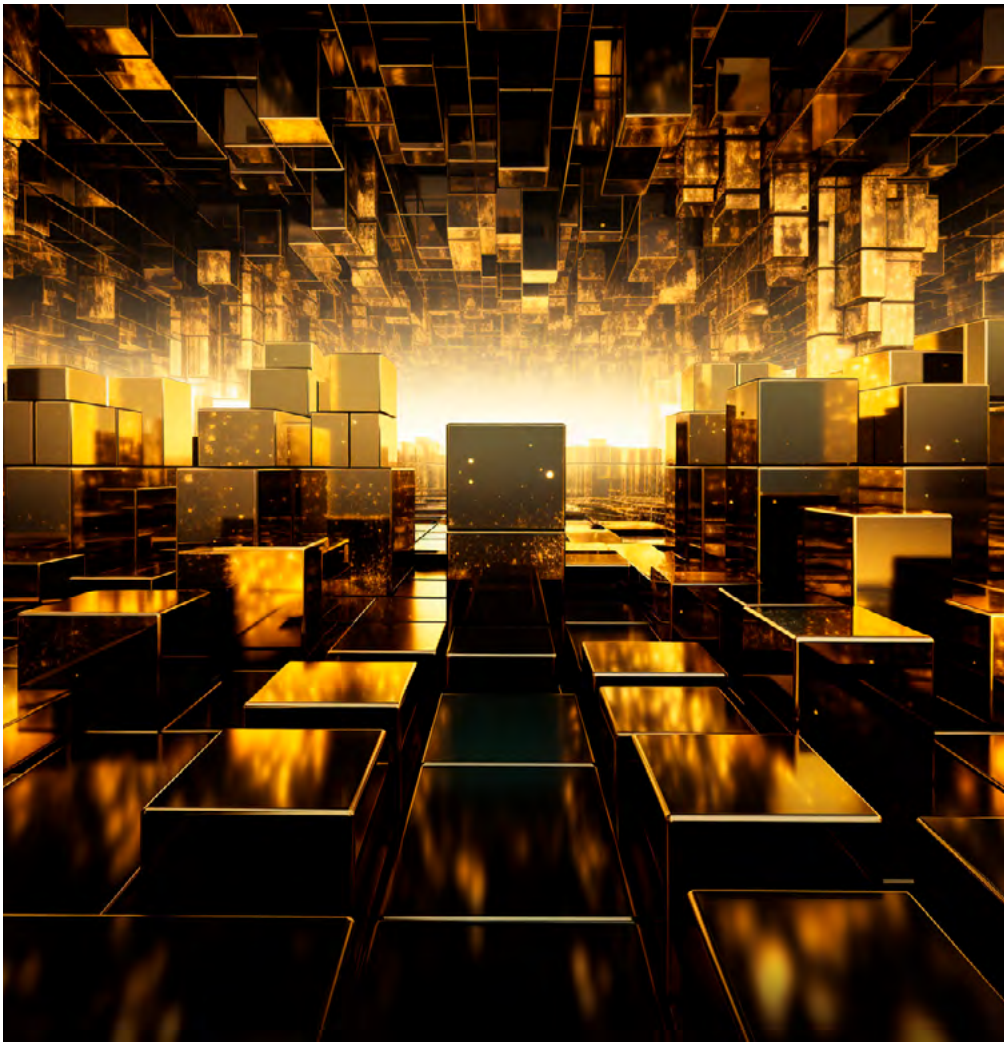
- Los cuatro principales desafíos relacionados con el CN son: la financiación de medicamentos huérfanos (22 %), la disponibilidad de tratamientos adecuados para enfermedades detectadas (21 %), la falta de financiación para ampliación de los PCN (19 %) y la identificación de marcadores fiables (19 %).
- Los tres criterios fundamentales para incorporar un cribado neonatal en el SNS deberían ser: la existencia de evidencia científica sólida (24 %), el impacto en calidad de vida de los pacientes (23 %) y la disponibilidad de tratamientos adecuados (21 %).
- Las tres estrategias fundamentales para reducir las desigualdades en el número de CN entre las CCAA son: establecer criterios unificados (42 %), destinar recursos adicionales a regiones con cobertura limitada (23 %) y fomentar el intercambio de conocimientos entre CCAA (17 %).
- La mayoría de los encuestados (71 %) aboga por realizar una centralización a nivel nacional de la gobernanza del PCN, mientras que solo un tercio respalda la continuidad de la actual estructura de gobernanza descentralizada, con una coordinación a nivel nacional (29 %).
- Más de la mitad de los encuestados opina que la revisión de los programas de CN en España debería llevarse a cabo de manera continua en el tiempo, mientras que el 23 % considera que debería actualizarse al menos de forma anual.
- Se alcanzó un consenso entre los participantes (74 %) respecto a que, una vez que un PCN sea aprobado, su implementación debería llevarse a cabo en un plazo de 1 a 2 años.

DETECCIÓN PRECOZ

- La principal problemática en la detección temprana de enfermedades raras es el retraso diagnóstico (49 %), seguido de la inequidad en el acceso (29 %).
- Los cuatro principales desafíos que explican la problemática de la detección temprana de enfermedades raras son: la falta de formación y especialización genética de los profesionales (20 %), la variabilidad en las EERR (20 %), el acceso limitado a pruebas de detección (18 %), y la necesidad de una mayor colaboración y coordinación entre los actores involucrados (18 %).
- Un retraso en el diagnóstico de EERR conlleva graves consecuencias, incluyendo: el agravamiento de la enfermedad/síntomas (44 %), la falta de acceso a apoyo y tratamiento médico adecuado (27 %) y la posibilidad de recibir tratamientos inadecuados debido a la falta de un diagnóstico preciso (20 %).
- Las acciones más pertinentes para mejorar la detección temprana de las EERR son: la facilitación del acceso a pruebas genéticas y diagnósticas (33 %), el fortalecimiento de la formación médica/clínica (21 %), el estímulo a la investigación en el campo de las EERR (20 %) y el establecimiento de centros de referencia especializados (19 %).

NEEDS AND OPPORTUNITIES IN 20 COUNTRIES PARTICIPATING IN THE UNDIAGNOSED DISEASES NETWORK INTERNATIONAL

Taruscio D, Salvatore M, Lumaka A, Carta C, Cellai LL, Ferrari G, et al. Front Public Health. 2023 Mar 2;11:1079601. doi: 10.3389/fpubh.2023.1079601



ITZIAR ASTIGARRAGA AGUIRRE

Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Cruces. Profesora asociada de pediatría en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Coordinadora del área de investigación de Salud Materno-infantil del Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia y responsable del grupo de Oncología Pediátrica

RESUMEN

Este artículo resume los resultados de una encuesta sobre las necesidades y las oportunidades para los pacientes con enfermedades raras sin diagnóstico, en la que participaron expertos y representantes nacionales de 20 países. En octubre de 2020, el grupo de trabajo de naciones en desarrollo de la red internacional de enfermedades sin diagnóstico (DNWG-UDNI o Developing Nations Working Group of the Undiagnosed Diseases Network International) preparó una serie de preguntas abiertas sobre 8 dominios, que fue contestada por todos los miembros del grupo (100%).

Esta red internacional UDNI, establecida en 2014, trata de superar las dificultades que sufren muchos pacientes con enfermedades raras en los que no se consigue un diagnóstico correcto, especialmente en enfermedades ultra-raras. Además, busca facilitar la traslación de la investigación a la práctica clínica y la participación de los pacientes en un marco de colaboración internacional entre los 41 países participantes. El grupo de trabajo, denominado Developing Nations, está formado por representantes de 20 países de 5 continentes, tanto de países desarrollados como aquellos considerados de ingresos bajos o medianos. Su objetivo es

la cooperación internacional para mejorar los diagnósticos y la atención a las personas con enfermedades raras.

La encuesta se desarrolló dentro del grupo de trabajo DNWG-UDNI y se organizó en 8 dominios sobre: Necesidades no cubiertas de los pacientes, Organizaciones sanitarias, Sistemas de seguros y regulaciones, Recursos, Centros de expertos para diagnóstico genómino, Aspectos regulatorios, Actividades de investigación traslacional a nivel nacional e internacional y otros temas importantes que representen barreras o impedimentos. Los resultados se representan en figuras y tablas que recogen las respuestas de los representantes de los 20 países participantes (Australia, Brasil, RD del Congo, Ecuador, España, Estados Unidos, Filipinas, Georgia, Ghana, Hungría, India, Italia, Mali, México, Pakistán, Singapur, Sri Lanka, Suecia, Tailandia y Turquía).

Los resultados de la encuesta muestran la gran heterogeneidad y variabilidad entre los diferentes países participantes a nivel socioeconómico, tipo de organización sanitaria, sistema de aseguramiento, recursos disponibles, acceso a centros especializados, financiación de las pruebas genéticas, apoyo institucional y programas de coordinación. La mayoría de los países (80 %) indica que existen limitaciones en los recursos, en el acceso a los servicios y a las pruebas genéticas, así como en la cobertura financiera de estos estudios. Destaca la inequidad y dificultades que sufren las personas con este tipo de enfermedades raras sin diagnóstico.

Aunque la mayoría de los representantes de los países señalan que disponen de centros de expertos, recursos específicos para enfermedades raras y regulaciones para facilitar el intercambio de datos y muestras a nivel internacional, en la encuesta se recogen las dudas sobre el acceso real de los pacientes a estos recursos y la falta de equidad. Los resultados indican que, aunque los centros médicos y científicos están realizando importantes esfuerzos para cubrir las necesidades de estos pacientes, todavía hay muchas dificultades para conseguir un diagnóstico correcto en muchas personas que sufren este tipo de enfermedades raras tan complejas. Faltan estrategias y recursos por parte de los gobiernos, además de aumentar la concienciación social, mejorar la formación y el conocimiento de los médicos, incrementar el acceso a los estudios genéticos y su financiación, promover la cooperación internacional, facilitar equipos de cuidados interdisciplinares con más recursos humanos y conseguir una mayor equidad.

En el estudio se identifican numerosas barreras entre las que destacan los problemas de financiación, escasez de recursos y de expertos en análisis genómicos, estructuras sanitarias insuficientes y costes elevados. Estas barreras originan problemas graves de inequidad y falta de acceso en todos los países, lo que contribuye a que se mantengan las necesidades de los pacientes que sufren enfermedades raras sin diagnóstico.

COMENTARIO

Este artículo recoge los resultados de una encuesta internacional que analiza temas interesantes relacionados con las necesidades y oportunidades de los pacientes que padecen enfermedades raras complejas, que sufren la falta de un diagnóstico preciso y la imposibilidad de acceder a un tratamiento específico.

Desgraciadamente, las enfermedades raras sin diagnóstico representan todavía una proporción importante del total de enferme-

dades raras en todos los países del mundo. El sufrimiento de los pacientes y familias es mayor por la incertidumbre que genera la falta de diagnóstico, el desconocimiento y falta de comprensión que transmiten los profesionales sanitarios, así como la imposibilidad de acceso a ninguna terapia curativa, más allá del alivio sintomático que se puede conseguir solo en algunos pacientes.

En el momento actual de enorme desarrollo tecnológico, de grandes avances en el acceso a la información y de inteligencia artificial, la mayoría de los pacientes y familias no comprenden que la medicina no sea capaz de resolver los enigmas de muchas enfermedades. Muchos profesionales que atienden a estas personas sufren también con ellos, por el fracaso que representa la incapacidad de establecer un diagnóstico preciso para ofrecer un tratamiento adecuado y curativo para estas personas. Los pacientes, familias y profesionales sufren numerosas frustraciones en la difícil odisea para establecer el diagnóstico. Este tema de las enfermedades sin diagnóstico genera poco interés científico y hay pocos artículos de cooperación internacional.

Este estudio muestra resultados muy relevantes porque recoge las valoraciones de representantes nacionales de 20 países con diferentes recursos económicos. Los 8 dominios planteados en la encuesta son importantes para valorar las necesidades de las personas con enfermedades sin diagnóstico, ofreciendo una visión global e internacional debido a la participación de países con recursos muy diferentes. Sin embargo, los resultados son bastante generales y dependen de la opinión del representante de cada uno de los países. No se establecen datos objetivos ni cuantitativos que permitan comparar las necesidades y oportunidades de los pacientes en cada país.

En la tabla comparativa sobre las necesidades no cubiertas para las personas con enfermedades raras sin diagnóstico, destacan 2 países en los que falta solo un dominio de los 10 planteados: España por la inequidad en el acceso a los servicios y Suecia por la falta de coordinación entre los programas e instituciones implicados en la atención clínica. Otros países de nuestro entorno europeo, como Austria e Italia, y con alto nivel de desarrollo como Estados Unidos, refieren que falta concienciación social, que existen problemas de financiación y cobertura para las pruebas genéticas, faltan recursos y que los fondos son limitados para la atención interdisciplinar y la investigación. Algunos países con bajos ingresos, como Pakistán, Filipinas, Tailandia, Georgia e India, refieren ausencia de recursos y múltiples dificultades en la atención a estos pacientes.

La realización de estudios internacionales y la visión global de las necesidades de estos pacientes es muy interesante, pero me parece importante ampliar este tipo de iniciativas de cooperación para recoger datos más concretos. Muchos países refieren disponer de estrategias y programas de coordinación para la atención interdisciplinar, registros, recursos para los estudios genéticos, biobancos, normativas para remitir muestras a otros países y cobertura por los seguros. No obstante, me parece necesario concretar estos datos. En algunos países como España disponemos oficialmente de la mayoría de estos recursos, pero deberíamos valorar cómo es la odisea diagnóstica para estos pacientes, cuántos tienen estudios genéticos completos, cuánto tardan en ser referidos a centros especializados, cómo es la participación en los registros y la inclusión de muestras en los biobancos disponibles, cuál es el conocimiento real de los equipos sanitarios, saber si el acceso a esta atención especializada es igual en el ámbitos rural y urbano, en los pueblos pequeños y en las grandes ciudades.

En la era actual de avances tecnológicos, acceso a información y uso de inteligencia artificial, muchos pacientes y familias no entienden por qué la medicina no resuelve los enigmas de algunas enfermedades

Por todo ello, me parece importante seguir avanzando en el conocimiento de las necesidades no cubiertas mediante una participación más directa de los pacientes, de sus familias y de los profesionales directamente implicados en su atención, para poder recoger información más concreta que ayude a identificar los principales problemas y buscar soluciones más concretas y adaptadas en cada uno de los países.

NEWBORN SCREENING BY GENOMIC SEQUENCING: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

Bick, D.; Ahmed, A.; Deen, D.; Ferlini, A.; Garnier, N.; Kasperaviciute, D.; Leblond, M.; Pichini, A.; Rendon, A.; Satija, A.; et al. Int. J. Neonatal Screen. 2022 Jul 15;8(3):40. https://doi.org/10.3390/ijns8030040

GLORIA GONZÁLEZ ASEGUINOLAZA

Directora de Innovación y Transferencia del CIMA Universidad de Navarra (UNAV). Investigadora del Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica

RESUMEN

Sin duda alguna, los programas de cribado neonatal para la detección precoz de enfermedades, que requieren y para las que es posible una rápida intervención, son claves en las estrategias de salud pública. En gran medida, estos programas han demostrado su eficacia en la prevención de daños asociados a un número importante de desórdenes congénitos, gracias a la implementación de medidas como cambios en la dieta y eliminación de metabolitos tóxicos, entre otros. La importancia de estos programas ha aumentado sustancialmente en los últimos años, debido al creciente número de trastornos para los cuales diferentes organismos han demostrado el beneficio de la detección temprana en el recién nacido. Hoy en día, al menos en los países desarrollados, su aplicación es universal. Sin embargo, aún queda mucho por hacer. Principalmente en países en vías de desarrollo, y en algunos países europeos, incluido el nuestro, conseguir la uniformidad entre los paneles de cribado de las diferentes regiones continúa siendo un reto.

El trabajo publicado por David Bick y colaboradores[1] evalúa el uso de la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés

de *next generation sequencing*), o secuenciación masiva, en la detección de enfermedades de origen genético en recién nacidos. Este método, como veremos más adelante, permite analizar de manera relativamente sencilla y con una pequeña cantidad de muestra, multitud de genes implicados en el desarrollo de enfermedades. Además, este método tiene un coste cada vez menor gracias a los importantes avances tecnológicos logrados en los últimos años en materia de secuenciación y capacidad de análisis bioinformático. Si bien existen ventajas obvias para un método que puede examinar todos los genes causantes de enfermedades en un solo ensayo, la implementación de la secuenciación genómica para el cribado neonatal presenta numerosos desafíos que han sido cuidadosamente evaluados en este trabajo. Algunos de ellos son intrínsecos a la detección de enfermedades raras y otros están específicamente relacionados con la técnica. Por otro lado, Bick y colaboradores también evalúan las implicaciones éticas, de comunicación, de gestión de datos, legales y sociales de los programas de detección genómica.

COMENTARIO

En la actualidad, en el cribado neonatal, la mayor parte de las pruebas utilizadas se basan en análisis bioquímicos realizados en una pequeña muestra de sangre obtenida del recién nacido, la comúnmente conocida prueba del talón. En estas pruebas se detectan metabolitos específicos que se producen en el paciente como resultado de la ausencia o malfuncionamiento de una proteína asociados en muchos casos a mutaciones en el gen codificante de dichas proteínas. El número de metabolitos, y por tanto de enfermedades que se analizan, varían dependiendo del país. En nuestro país, encontramos también diferencias muy importantes dependiendo de la región, un aspecto que debería resolverse ya que es fuente de importantes desigualdades en materia de salud.

La primera enfermedad que se introdujo en los programas de cribado neonatal fue la fenilcetonuria y, a principio de los años noventa, con la introducción en los laboratorios de la espectrometría de masas en tándem, se produjo una gran revolución en el campo. Esta técnica permite la cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos, y así cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo, entre los que encontramos aminoacidopatías, acidurias orgánicas y déficits de la β-oxidación mitocondrial. En este momento, con las posibilidades que ofrecía la técnica, se vio la necesidad de establecer criterios que determinaran qué enfermedades debían introducirse en los programas de cribado. Así en 1968, la Organización Mundial de la Salud publicó los principios de Wilson y Jungner[2], cuyo objetivo es ser una garantía para que el objetivo principal de los programas de cribado neonatal se cumpla: "el máximo beneficio con el mínimo coste". Bick y col. evalúan estos principios en el contexto del cribado mediante NGS. Mientras que el cribado mediante análisis bioquímico presenta limitaciones inherentes a la técnica (como la cantidad de muestra disponible, la necesidad de la puesta a punto del ensayo y el aumento del coste) el análisis mediante NGS ofrece posibilidades prácticamente ilimitadas. La escalabilidad de la NGS ofrece una oportunidad sin precedentes para abordar un importante problema de salud mundial: el diagnóstico y la gestión de enfermedades raras.

Actualmente, se están llevando a cabo un gran número de estudios en todo el mundo con el objetivo de determinar si tiene sentido y cómo utilizar la genómica en el cribado neonatal[3-9]. Existen distintas técnicas que se diferencian principalmente en el número de genes que se analiza y el coste, comenzando por los paneles de genes, que analizan un número limitado de genes; la secuenciación del exoma completo (WES) que analiza las secuencias codificantes; y la secuenciación del genoma completo (WGS), que lo analiza todo. El principal problema de estas técnicas tan poderosas es la interpretación de los datos, y las implicaciones para el individuo y sus familiares. Estas técnicas utilizan secuenciación de lectura corta, es decir, solo permiten determinar fragmentos pequeños del gen. Esta información es posteriormente analizada utilizando programas informáticos diseñados para la correcta interpretación de los datos. Una vez obtenidos los datos del análisis informático, llega la parte más importante del proceso, que es determinar el significado biológico de las variantes encontradas.

Los criterios establecidos por Wilson y Jungner son los siguientes: la condición buscada debe ser un problema de salud importante, se debe conocer la historia natural de la enfermedad, la cual debe tener una etapa sintomática latente o temprana reconocible y una prueba o examen adecuado que debe ser aceptable para la población. Por otro lado, debe haber una política acordada sobre a quién tratar como pacientes y debe

existir un tratamiento aceptado para pacientes con enfermedad reconocida. Aunque resulte obvio, dentro de los criterios a cumplir encontramos que debe disponerse de instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Un criterio adicional, de gran importancia, es que el coste del diagnóstico y el tratamiento debe equilibrarse económicamente en relación con el posible gasto en atención médica en su conjunto. Por último, la determinación de casos debe ser un proceso continuo.

De acuerdo con la práctica actual de detección, un programa de secuenciación de recién nacidos puede elegir genes asociados con trastornos tratables que aparecen en la infancia y donde habrá morbilidad y mortalidad significativas si no se tratan. Este criterio no está reñido con la gravedad (aguda o crónica) de las enfermedades raras en general. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el concepto de lo que constituye un problema de salud significativo difiere según las percepciones individuales y familiares, y teniendo en cuenta el gran potencial del análisis genético, debe ser analizado con detenimiento.

Evaluación de los criterios de Wilson y Jungner en el contexto del cribado neonatal aplicando NGS

Aunque la detección mediante secuenciación del genoma puede resolver el problema asociado al coste del cribado neonatal, debido a su abaratamiento progresivo y a la gran cantidad de datos que genera, presenta una limitación importante derivada de entender el significado biológico de las mutaciones. La necesidad de seleccionar cuidadosamente variantes con alta especificidad se ve contrarrestada por el impacto adverso que tendrá en la sensibilidad. Por ejemplo, para los genes asociados con la fibrosis quística (CFTR) y la atrofia muscular espinal (SMN1), donde se conoce una gran fracción de las variantes causales, la NGS presenta alta sensibilidad y por tanto muy pocos falsos positivos. Sin embargo, esta no es la situación para la gran mayoría de enfermedades genéticas, con gran cantidad de variantes inciertas que dan lugar a un número importante de falsos positivos.

También es importante tener en cuenta que, en algunos casos, la utilización de NGS puede permitir la identificación de enfermedades sin tratamiento alguno o con debut tardío. La identificación de enfermedades sin tratamiento es, en muchos casos, importante para los individuos y las familias que necesitan identificar la causa de la enfermedad y ponerle nombre. Es un factor que debe ser tenido muy en cuenta y al que los clínicos se enfrentan de manera recurrente en sus consultas. Por otro lado, hay enfermedades que

van a debutar a edad más avanzada pero cuyo conocimiento puede condicionar los hábitos de esa persona y reducir la severidad de la patología. Este podría ser el caso de la enfermedad de Wilson, que podría ser atenuada mediante una dieta baja en Cu o tratamiento con sales de Zn; o la hipercolesterolemia familiar, la cual se beneficiaría de un manejo dietético y tratamiento temprano con estatinas. Sin embargo, las familias tendrían que afrontar el período de espera, un tiempo en el cual se vive con la angustia de lo que va a ocurrir y cuándo. Por otro lado, si bien esto puede ayudar a los padres, no beneficiará directamente la salud del niño y entra en conflicto con la autonomía del niño para decidir si desea conocer sobre las condiciones de inicio en la edad adulta.

Otro problema del cribado neonatal basado en técnicas genéticas es el tiempo necesario para obtener el resultado y poder comunicarlo. En algunos casos, como por ejemplo enfermedades asociadas a deficiencia en enzimas del ciclo de la urea, los recién nacidos pueden sufrir hiperamonemia antes de haber recibido el resultado. Es importante tener este aspecto en cuenta y tratar de agilizar al máximo la realización de los análisis.

En cuanto a los costes, debido a que las pruebas NGS involucran cientos de afecciones, el desarrollo de modelos económicos reviste una gran complejidad. Cuando todas las afecciones se consideran juntas, las pruebas genómicas van a permitir identificar a muchos más bebés con afecciones tratables en comparación con la detección actual. En este sentido, el consorcio Screen4Care[5], utilizando y validando diferentes estrategias de análisis genético, tiene el objetivo de demostrar que la escalabilidad del cribado genético neonatal para enfermedades raras reducirá significativamente el costo del cribado por enfermedad y por paciente en comparación con la estrategia actual.

Para construir un programa sostenible de cribado de recién nacidos NGS, se necesita una evaluación continua que valore los resultados de salud, los resultados psicosociales, los costos, la rentabilidad y la implementación. Esto requerirá contacto a largo plazo con las familias que han sido examinadas. Además, será importante generar datos sobre las condiciones que podrían incluirse en la detección en el futuro. Debido a que los datos de secuenciación del genoma completo tienen el potencial de detectar tantos trastornos, la creación del consentimiento correcto y la gobernanza de la investigación son fundamentales.

Esto dará como resultado una mejor comprensión de la historia natural, mejores enfoques de detección y un seguimiento ópti-

mo de los resultados del tratamiento. Otro aspecto importante del análisis genético de recién nacidos es que puede aportar información sobre la susceptibilidad de los progenitores a algunas enfermedades; esto debe ser bien explicado a las familias. Por tanto, la formación del profesional médico y la educación del paciente van a ser factores de extraordinaria importancia para la implementación de estas nuevas técnicas.

Dado el potencial de revisar los datos genómicos en el futuro, por ejemplo, con algoritmos de detección mejorados o a medida que se disponga de nuevos tratamientos, se deben establecer expectativas claras para las familias en el recontacto después del resultado inicial de la detección. Los programas deberán considerar si se necesitará un consentimiento adicional antes de volver a examinar un genoma y a qué edad el bebé, ahora una persona joven, tendría que participar en la decisión de reevaluar su genoma.

Un programa de cribado por NGS debe equilibrar los derechos y necesidades del niño con los de la familia y los organismos gubernamentales. Los padres podrían optar por conocer el trastorno que el niño presenta, pero solo se va a manifestar una vez llegue a la edad adulta. Este es un conocimiento que el niño, cuando llegue a la edad adulta, no querría saber. La complejidad de la información y la incertidumbre sobre los resultados de un NGS para recién nacidos podrían llevar a los padres a optar por no participar en la evaluación actual para recién nacidos.

A pesar del gran potencial y la flexibilidad de las pruebas basadas en secuencias, es poco probable que reemplacen el cribado neonatal actual. Existen un número importante de enfermedades, como el hipotiroidismo congénito, para las cuales no existe una base molecular identificable. Además, el análisis de metabolitos por espectroscopia de masas tiene una mayor sensibilidad y especificidad para los trastornos actualmente probados que las pruebas genómicas. Sin embargo, ambas técnicas no son excluyentes y proporcionan información valiosa sobre el manejo del paciente que requiere intervención temprana, acciones preventivas o la realización de un seguimiento que permita determinar de la mejor manera el debut de la enfermedad.

A pesar del gran potencial y la flexibilidad de las pruebas basadas en secuencias, es poco probable que reemplacen el cribado neonatal actual

REFERENCIAS

1. Bick D, Ahmed A, Deen D, Ferlini A, Garnier N, Kasperaviciute D, et al. Newborn Screening by Genomic Sequencing: Opportunities and Challenges. Int J Neonatal Screen. 2022 Jul 15;8(3):40.
2. Wilson JM, Jungner YG. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam. 1968 Oct;65(4):281-393.
3. RCIGM Launches Program to Advance Newborn Screening for Treatable Genetic Diseases. Rady Children's Institute for Genomic Medicine; 2022. Disponible en: https://radygenomics.org/2022/rcigm-launches-program-to-advance-newborn-screening- for-treatable-genetic-diseases/
4. Newborn Genomes Programme. Genomics England. Disponible en: https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/newborns
5. What Is Screen4Care? Screen4Care. Disponible en: https://screen4care.eu/the-project/screen4care
6. Wallace SE, Bean LJH. Educational Materials — Genetic Testing: Current Approaches. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/
7. Huang X, Wu D, Zhu L, Wang W, Yang R, Yang J, et al. Application of a next-generation sequencing (NGS) panel in newborn screening efficiently identifies inborn disorders of neonates. Orphanet J Rare Dis. 2022 Feb 21;17(1):66.
8. Remec ZI, Trebusak Podkrajsek K, Repic Lampret B, Kovac J, Groselj U, Tesovnik T, et al. Next-Generation Sequencing in Newborn Screening: A Review of Current State. Front Genet. 2021 May 26;12:662254.
9. Bick D, Jones M, Taylor SL, Taft RJ, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. J Med Genet. 2019 Dec;56(12):783-91.

CARMEN FONS ESTUPIÑA

Jefa del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

EL VALOR DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN LAS ENFERMEDADES RARAS DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA: UN DESAFÍO PARA PACIENTES Y MÉDICOS

Las enfermedades raras en neurología pediátrica representan un desafío tanto para los pacientes como para los médicos. ¿Cuál es la importancia de la detección precoz en el diagnóstico y tratamiento?

CF: La importancia del diagnóstico precoz de enfermedades raras radica en varios aspectos fundamentales. En primer lugar, permite ofrecer a la familia un pronóstico preciso de la enfermedad, poniendo a su disposición información valiosa para comprender y afrontar la situación. Al obtener un diagnóstico temprano, se evita prolongar la odisea diagnóstica, reduciendo así la necesidad de realizar pruebas complementarias innecesarias y enfocando los esfuerzos en las pruebas adecuadas para el diagnóstico y seguimiento del paciente.

Además, el diagnóstico precoz es de vital importancia para proporcionar un asesoramiento genético correcto. En caso de que la familia desee tener descendencia, se le puede brindar un asesoramiento adecuado y específico según la condición genética identificada. Esto le permitirá tomar decisiones informadas y adoptar medidas preventivas si fuera necesario.

Otro aspecto crucial es que el diagnóstico temprano permite aplicar tratamientos de forma precoz o adecuar los tratamientos del paciente a la etiología genética, en caso de que la enfermedad sea tratable. Al identificar la causa genética subyacente, se pueden diseñar terapias adecuadas y personalizadas para abordar de manera precisa el mecanismo genético de la enfermedad. Esto puede mejorar significativamente la calidad de vida del paciente y optimizar los resultados del tratamiento.

¿Qué tipos de enfermedades raras tienen manifestaciones epilépticas? ¿A qué edad se suelen detectar?

CF: Diferenciaría dos tipos de enfermedades minoritarias que están relacionadas con la epilepsia. Por un lado, las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, que constituyen aproximadamente el 40 % de los casos de epilepsia. Estas son epilepsias que comienzan en los dos primeros años de vida y tienen una causa genética identificable, siendo en su mayoría no heredadas de

forma directa. Por otro lado, numerosas enfermedades neurológicas minoritarias que se caracterizan por una discapacidad intelectual de origen genético, también pueden asociar epilepsia. Algunos ejemplos de estas patologías incluyen el síndrome de Angelman, el síndrome de Rett y la deleción 1p36, entre otras. Estas son enfermedades genéticas que presentan discapacidad intelectual y, en algunos casos, la epilepsia también es un síntoma clínico de gran relevancia en los niños afectados y con importante impacto en su calidad de vida.

> Falta implementar el cribado neonatal genético para enfermedades con epilepsia en nuestro país

¿Existe algún cribado neonatal que pudiera identificar tempranamente estas enfermedades?

CF: No. En la actualidad, el cribado neonatal se utiliza principalmente para detectar enfermedades metabólicas. Sin embargo, aún no se ha implementado un cribado neonatal genético para enfermedades que se presentan con epilepsia, al menos en nuestro país. En este sentido, sería necesario determinar qué enfermedades genéticas podrían beneficiarse de este cribado, de manera que podamos ofrecer tratamientos tempranos que modifiquen la evolución natural de la enfermedad. Si no contamos con un tratamiento específico, al menos podríamos disponer de medidas de manejo de la epilepsia que nos ayuden a su mejor control.

¿Qué espectro de mejora tiene un paciente al que detectan la epilepsia precozmente frente a uno a quien se la diagnostican tarde? ¿Evitaría discapacidades o retrasos en el desarrollo? ¿Se reduciría la carga de la enfermedad?

CF: Tengo varios ejemplos. Existen algunas canalopatías que, si se detectan de manera temprana, pueden ser controladas completamente con tratamiento antiepiléptico, especialmente en casos de epilepsias de inicio en el período neonatal. Es decir, cuando se identifica la causa de la epilepsia en un recién nacido o en un lactante pequeño, y se le administra un tratamiento personalizado y dirigido, se puede lograr un control total de las convulsiones. Esto tiene un impacto relevante tanto en la vida de los padres como en la del niño, así como a nivel médico, ya que estas convulsiones suelen manifestarse con gran frecuencia. Por ejemplo, he tratado a un niño que tenía 100 crisis al día y, al iniciar el tratamiento, quedó libre de crisis al día siguiente.

En cuanto al neurodesarrollo, se requieren más estudios prospectivos. Ahora que conocemos las causas genéticas de manera relativamente rápida y tratamos a los pacientes de forma más específica gracias a este conocimiento, es importante realizar estudios multicéntricos en estas epilepsias minoritarias para evaluar el impacto que tiene la aplicación temprana de estas terapias en el neurodesarrollo. En algunas enfermedades de origen metabólico que cursan con epilepsia fármaco-refractaria, se han demostrado mejorías cognitivas e incluso motoras en algunos tratamientos para la epilepsia.

El control de las crisis epilépticas tiene un impacto significativo en la carga de la enfermedad. No solo afecta a la calidad de vida del niño, sino también a la de su familia. Además, tiene implicaciones en el neurodesarrollo, especialmente en las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, que son condiciones en las que los niños suelen presentar retraso desde un inicio. Aunque es difícil afirmar que el control de las crisis mejora el neurodesarrollo, es seguro decir que no empeora el retraso psicomotor o el desarrollo que el niño ya tenía de base.

¿Qué mejoras puede tener el paciente con el diagnóstico? ¿Puede afectar al tratamiento?

CF: El objetivo actual, especialmente en niños menores de dos años al recibir un nuevo diagnóstico de epilepsia, la cual en muchos casos tiene una etiología genética, es lograr un diagnóstico temprano, ya que esto supone un cambio radical tanto en el manejo del paciente como en la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales. Al conocer la etiología, es posible adaptar el tratamiento de manera más efectiva. Cada vez tenemos un mayor conocimiento sobre los tratamientos que funcionan mejor para ciertos niños con causas genéticas específicas y para determinados tipos de crisis que experimentan. Esto conlleva numerosas ventajas, como evitar la realización de estudios complementarios innecesarios y ajustar los tratamientos de manera más precisa para estos pacientes.

¿Existen tratamientos de las epilepsias que van más allá de tratar solo las crisis y abordan al paciente

holísticamente, mejorando también otros aspectos como el retraso en el habla, etc.?

CF: Existen, pero son muy escasos. El propósito del tratamiento anticrisis es el control de las crisis epilépticas. Cada vez más, los nuevos ensayos clínicos de fármacos de última generación también evalúan los posibles cambios a nivel cognitivo-conductual. Muchos de estos niños presentan rasgos autistas, lo cual tiene un impacto significativo en su calidad de vida y en su día a día. Por lo tanto, cuando se realizan ensayos clínicos para evaluar los efectos de los fármacos anticrisis, es importante que también se consideren los efectos de ese nuevo tratamiento o fármaco en otros aspectos cognitivos-conductuales. Aunque los fármacos más tradicionales no suelen mejorar estos aspectos, sino que se centran en el control de las crisis, cada vez se está pidiendo más a los nuevos antiepilépticos que también aborden las comorbilidades cognitivo-conductuales como un resultado principal adicional. En mi experiencia, no suelen mejorar estos aspectos.

Los fármacos tradicionales generalmente no mejoran los aspectos cognitivo-conductuales y se está exigiendo cada vez más que los nuevos antiepilépticos aborden estas comorbilidades

¿Qué barreras existen actualmente y cómo podríamos trabajar para mejorar la identificación temprana de enfermedades raras?

CF: Cada vez hay menos barreras para el estudio de niños que se considera que tienen criterios para padecer una enfermedad genética minoritaria. Desde el punto de vista de la epilepsia, estudiamos a estos niños exhaustivamente. ¿Cuáles son las características de estos niños? Entre ellas se incluye el debut temprano de la epilepsia, generalmente en los dos primeros años de vida, la presencia de retraso psicomotor, discapacidad intelectual y problemas conductuales dentro del espectro autista. Estos criterios son fundamentales y es obligatorio realizar estudios genéticos en niños. Cada vez más hospitales, al menos en España, cuentan con la posibilidad de llevar a cabo estos estudios genéticos de secuenciación masiva en pacientes, y con menor tiempo de resultado, lo que significa que cada vez las barreras son mínimas en nuestro territorio.

ÍNDICE

JOSÉ MIGUEL RAMOS FERNÁNDEZ

Neuropediatra. Coordinador de la Sección de Neurología Pediátrica en el Hospital Materno-Infantil de Málaga

INMACULADA PITARCH CASTELLANO

Neuropediatra. Coordinadora de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares Pediátricas del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

MEJORANDO EL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

¿Podría comenzar por explicarnos brevemente qué son la atrofia muscular espinal (AME) y la distrofia muscular de Duchenne (DMD)?

JMR: Se trata de dos enfermedades neuromusculares que afectan al sistema neuromuscular y, específicamente, al músculo, lo que lleva a una pérdida progresiva de la capacidad de movimiento y discapacidad motriz.

En el caso de la atrofia muscular espinal (AME), se produce una degeneración en la motoneurona que inerva al músculo debido a la falta de una proteína llamada SMN1. La pérdida de estas neuronas conduce a una atrofia muscular secundaria y progresiva.

En la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la degeneración ocurre directamente en la fibra muscular. La ausencia de una proteína llamada distrofina hace que la fibra muscular se rompa y degenere por sí misma. La distrofina es responsable de estabilizar la fibra durante las tensiones generadas durante la contracción muscular. Debido a la ausencia de esta proteína, la fibra muscular pierde estabilidad, degenera y se reemplaza por tejido fibroadiposo, lo que resulta en una pérdida de fuerza y capacidad motriz. La enfermedad también puede afectar la capacidad respiratoria y a la capacidad contráctil del corazón.

IP: La DMD es la forma más común y grave de distrofia muscular, y se diagnostica durante la infancia. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa del músculo que se hereda de forma recesiva y ligada al cromosoma X. En otras palabras, las mujeres son portadoras de la enfermedad, mientras que los hombres son quienes la padecen. La enfermedad afecta a, aproximadamente, uno de cada 3.500 recién nacidos. La falta de producción de la proteína distrofina, esencial para la integridad del músculo, es causada por una alteración en este gen. La expectativa de vida de los pacientes con esta enfermedad es de alrededor de 30 años, generalmente debido a complicaciones respiratorias o cardíacas.

Por otro lado, la AME es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las neuronas motoras. En este caso, la herencia es autosómica recesiva y

se produce una deleción homocigota en el gen SMN1, ubicado en el cromosoma cinco. Ambos progenitores deben ser portadores de la enfermedad para que su hijo resulte afectado. Aproximadamente uno de cada 40 a 60 individuos son portadores de la enfermedad. La incidencia de AME es de uno de cada 10.000 recién nacidos.

La insuficiencia de la proteína de la neurona motora provoca una degeneración progresiva de estas neuronas, lo que resulta en la pérdida de funcionalidad. La forma infantil de la enfermedad es la más común y se manifiesta en los primeros seis meses de vida. Los pacientes pueden adquirir la capacidad de sostener la cabeza, pero no llegan a sentarse. Estos casos suelen llevar a la muerte durante el primer año de vida. Existe también una forma intermedia, conocida como tipo 2, que se inicia entre los seis y los 18 meses de edad. Estos pacientes pueden lograr sedestación, pero nunca llegan a caminar, y su esperanza de vida se extiende hasta la adolescencia. Finalmente, existe una forma menos frecuente, denominada tipo 3, que se inicia a partir de los 18 meses. En estos casos, los niños pueden caminar inicialmente, pero con el tiempo pierden la capacidad de deambulación. La esperanza de vida para este tipo de AME se extiende hasta la edad adulta.

Con la aparición de nuevos fármacos modificadores de la enfermedad se ha producido un cambio en el paradigma

Hasta hace poco, el tratamiento de estas enfermedades era principalmente sintomático; sin embargo, con la aparición de nuevos fármacos modificadores de la enfermedad, estamos presenciando un cambio importante en el paradigma y enfoque de su abordaje. La investigación en este campo está dando sus frutos, y la aparición de nuevas terapias supone un gran avance. No obstante, uno de los desafíos fundamentales sigue siendo el diagnóstico precoz de estas enfermedades, ya que esto tiene un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes.

Las enfermedades neuromusculares engloban una amplia variedad de patologías crónicas, que se inician en la infancia y tienen un carácter progresivo. Estas enfermedades representan una importante carga sanitaria y social, ya que conllevan una gran discapacidad y una elevada mortalidad.

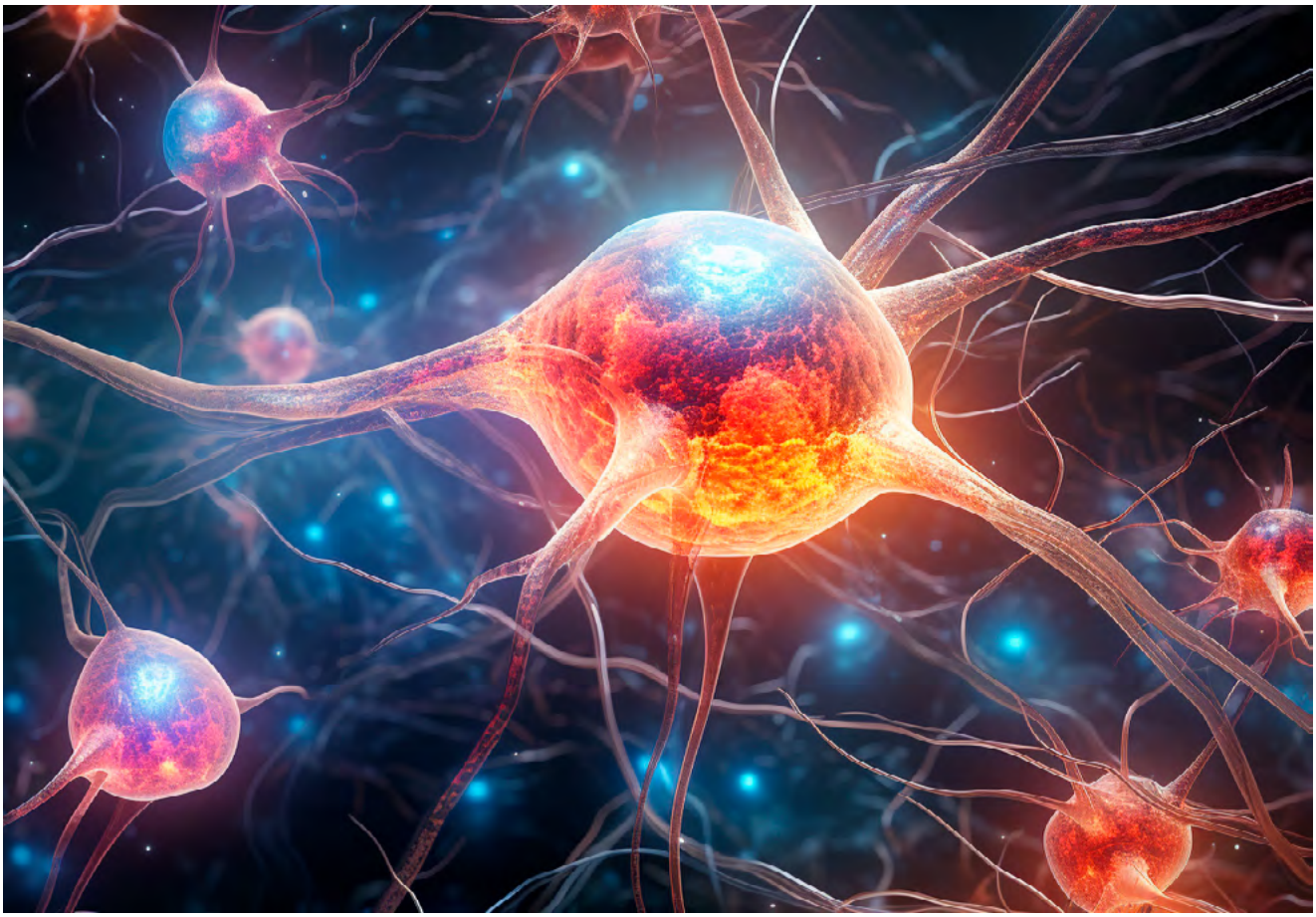
Con el fin de difundir información sobre estas enfermedades, han surgido centros de investigación biomédica en red de enfermedades raras, conocidos como CIBERER, así como el Portal de Información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos, Orphanet. ¿Cuál es la importancia de un diagnóstico precoz en enfermedades neurodegenerativas?

JMR: El diagnóstico precoz es crucial, ya que permite iniciar el tratamiento lo antes posible. La detección temprana de estas enfermedades aumenta significativamente la eficacia de las terapias. Además, cuanto más pronto se detecte y trate la enfermedad, menor será la pérdida de reserva funcional en los músculos y mejores serán los resultados para el paciente. En España, ya se han publicado datos objetivos sobre la eficacia de un tratamiento precoz en la atrofia muscular espinal, una enfermedad que cuenta con tres terapias reconocidas y otras que están en desarrollo. Asimismo, en el caso de la enfermedad de Duchenne, se espera obtener resultados similares. Por lo tanto, es fundamental comenzar el tratamiento lo antes posible para beneficiar al paciente.

IP: El diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas es fundamental para determinar el pronóstico, ya que existen múltiples tratamientos terapéuticos que pueden modificar la progresión de la enfermedad. En España, contamos con una herramienta efectiva: el programa de salud infantil, que permite a los pediatras de atención primaria detectar los signos de alarma del desarrollo motor normal. Estos signos de alerta requieren un seguimiento evolutivo más exhaustivo del niño para descartar la presencia de trastornos graves.

¿Cuáles son los principales desafíos a los que nos enfrentamos actualmente en el diagnóstico precoz de estas enfermedades?

JMR: Para mí, el mayor desafío es convencer a nuestras autoridades de la necesidad de implementar un cribado universal para estas enfermedades. Ya existen estudios que demuestran el valor coste-beneficio de realizar un cribado universal para la AME. Además, en nuestro país, hay dos comunidades, concretamente Galicia y Canarias, que ya están llevando a cabo el cribado para esta enfermedad. También hay otras



comunidades, como Castilla-La Mancha y Navarra, que están en proceso de implementación.

Recientemente realizamos un estudio piloto con 35.000 cribados universales, y logramos detectar un caso de AME. La evolución del paciente fue muy favorable gracias a la instauración de un tratamiento temprano. En el caso de la enfermedad de Duchenne, también considero oportuna la intervención temprana una vez que tengamos la posibilidad de acceder a tratamientos aprobados ya en otros países. Dadas las expectativas terapéuticas, creo que también será importante realizar un cribado universal para la DMD.

IP: Estamos en una etapa crucial de diagnóstico temprano, la cual reviste una gran importancia. Es fundamental identificar a los pacientes enfermos lo antes posible, ya que el éxito de los tratamientos depende en gran medida de esta detección temprana. Especialmente en casos como la AME o la DMD, donde existe una pérdida neuronal irreversible o una pérdida progresiva de masa muscular respectivamente.

Los pediatras de atención primaria juegan un papel clave en la detección precoz de estos signos de alarma. Sin embargo, cuando un paciente ya presenta síntomas, significa que la enfermedad ha comenzado y la degeneración se ha iniciado, lo que implica que posiblemente lleguemos tarde en el proceso de intervención. Nuestro objetivo y la dirección hacia la que nos estamos moviendo es la detección de los pacientes en una etapa presintomática, es decir, antes de que los síntomas se manifiesten.

¿Qué papel juegan las pruebas genéticas en el diagnóstico de estas enfermedades?

JMR: La genética desempeña un papel central tanto en el diagnóstico de confirmación como en la catalogación de las variantes patogénicas. En el contexto de la medicina de precisión, existen terapias que dependen del perfil genético del paciente, como en el caso de la enfermedad de Duchenne. Además, la genética es fundamental para el asesoramiento genético y la investigación. Todos los avances terapéuticos se apoyan en la investigación genética y, de hecho, los avances en este campo van de la mano con las nove-

dades terapéuticas. Además, debido al alto costo de las terapias, es necesario contar con una confirmación genética que sea prácticamente diagnóstica.

IP: Necesitamos realizar pruebas genéticas para diagnosticar estas enfermedades en etapas presintomáticas, de manera temprana, para lograr tratamientos más efectivos y prevenir el desarrollo de la enfermedad. Una forma de lograr esto es incorporar la detección de estas enfermedades en la prueba del talón de los recién nacidos. Algunas comunidades hemos iniciado proyectos piloto para la detección de la AME y otras como Galicia y Canarias ya lo han incorporado en sus carteras. El objetivo es implementar el cribado neonatal en todo el territorio español, ya que estas enfermedades son muy graves y el pronóstico depende en gran medida de un tratamiento precoz.

> La genética es esencial para el asesoramiento y la investigación genética, respaldando avances terapéuticos

¿Cuáles son las terapias y tratamientos disponibles para los pacientes con AME y DMD? ¿Existen avances recientes en la investigación y el tratamiento de estas enfermedades? ¿Podrían compartir algunos ejemplos?

JMR: En el caso de la AME en España, existen actualmente tres terapias aprobadas. Tenemos experiencia en las tres y las hemos utilizado. Dos de estas terapias son para promover la sobreexpresión de un gen alternativo a aquel que falta en la atrofia espinal que es, el SMN1. Este gen llamado SMN2 es el objetivo del tratamiento. El SMN2 es capaz de proporcionar suficiente proteína para mejorar significativamente la enfermedad. El tercer tratamiento consiste en la transfección del gen SMN1 mediante adenovirus, con el objetivo de aumentar la cantidad de proteína disponible. Además, se ha explorado la posibilidad de utilizar lentivirus para integrar el genoma en el paciente, ya que los adenovirus no logran una integración estable del ADN en el núcleo y podría perderse con el tiempo. No sabemos cómo evolucionará esta técnica a largo plazo. Es decir, desconocemos cuanto tiempo durará y si será eficaz este ADN en la célula y en la motoneurona.

> Se investigan técnicas de edición genética para corregir el ADN de pacientes, prometiendo avances significativos en la medicina

Además de estas terapias, también se están investigando las técnicas de edición genética. Actualmente, se está empleando en modelos animales y es posible que en un futuro cercano podamos corregir el ADN del paciente, lo cual sería un avance significativo en enfermedades como la DMD o la AME.

En el caso específico de la DMD, existe un tratamiento aprobado por la FDA que espera ser aprobado pronto en Europa. Este tratamiento consiste en la introducción de un gen de microdistrofina mediante un adenovirus asociado. La microdistrofina es una forma más pequeña pero funcional de la distrofina completa. No es posible introducir el gen completo de la distrofina debido a las limitaciones del tamaño del gen que se puede transportar en un adenovirus. A pesar de ello, este es el presente y el futuro cercano de la terapia génica. Estamos a la espera de la disponibilidad de la terapia génica con microdistrofina en este país y esperamos que las autoridades la aprueben pronto.

IP: Respecto a la AME, hemos presenciado una verdadera revolución en los últimos cinco años y actualmente contamos con tres medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud. En marzo de 2018 se introdujo el primer medicamento, Spinraza® (nusinersen), administrado de forma intratecal cada cuatro meses. Sin embargo, en diciembre de 2021 se presentó el segundo medicamento, una terapia génica que utiliza un vector viral adenoasociado y se administra mediante una única infusión intravenosa. Por último, en enero de 2023 se lanzó Evrysdi (risdiplam), una pequeña molécula que se administra por vía oral, atraviesa la barrera hematoencefálica y, además, actual a nivel periférico. Además, tenemos la suerte de contar con terapias en fase de ensayo clínico, especialmente dirigidas al músculo, como los inhibidores de la miostatina.

En relación con la DMD, el cambio se inició en la década de los 90 del siglo pasado, cuando se comenzó a tratar a estos pacientes con corticosteroides.

Junto con la atención multidisciplinaria, esto ha llevado a que los niños que solían perder la capacidad de caminar a los nueve años ahora puedan hacerlo hasta los 13 años. La pérdida de la capacidad de caminar es cuando comienzan los problemas.

La vamolorona ha sido un fármaco que intenta reemplazar a los corticosteroides tradicionales, ya que aumenta su efecto antiinflamatorio y disminuye sus efectos secundarios. Sin embargo, la verdadera revolución ocurrió recientemente, el 22 de junio de 2023, cuando la FDA anunció la aprobación acelerada de la primera terapia génica para la DMD, basada en los ensayos de fase I y fase II. La disponibilidad de la terapia delandistrogene moxeparvovec, indicada para el tratamiento de pacientes con DMD de 4 a 5 años, representa un gran avance para estos pacientes. La terapia génica in vivo implica la introducción directa del gen defectuoso mediante una inyección intravenosa utilizando un vector viral. Estas terapias se han iniciado en el campo de las enfermedades neuromusculares en pediatría, donde se espera un crecimiento exponencial. Estoy realmente orgullosa de ser parte de este momento histórico en la medicina, administrando este tipo de terapias por primera vez.

> Es crucial fortalecer el conocimiento sobre estas enfermedades en la atención primaria, ya que esta etapa es el punto de partida en la cadena de atención médica

¿Cómo se puede mejorar la accesibilidad a las pruebas de diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas?

JMR: La implementación de un cribado para estas enfermedades, cuando exista un tratamiento disponible, parece ser la opción más lógica. Sin embargo, también es crucial fortalecer el conocimiento sobre estas enfermedades en la atención primaria, ya que esta etapa es el punto de partida en la cadena de atención médica. Si los casos no llegan a unidades especializadas, no es posible iniciar el tratamiento necesario. Por lo tanto, es necesario involucrar a la atención primaria en la actualización de conocimientos sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. A menudo, esta área de la atención médica se encuentra descuidada, y considero que es fundamental contar con su participación.

Además, es importante que las técnicas de diagnóstico sean más accesibles económicamente. La reducción de costos en el ámbito de la genética ha sido un avance significativo ya que, gracias a su mayor accesibilidad, resulta más sencillo realizar este tipo de diagnósticos que anteriormente eran más difíciles y requerían más recursos y eran más costosos en general.

IP: Es importante destacar que existen centros de referencia nacionales que cuentan con una amplia experiencia y especialización en la atención de estas enfermedades. Esto garantiza una atención sanitaria de calidad y un acceso a servicios especializados. Además de garantizar la continuidad en la atención, estos centros desempeñan un papel docente en la formación de profesionales y apoyan la investigación en enfermedades raras. También participan en redes europeas de referencia para aumentar el conocimiento sobre estas enfermedades, fortalecer la investigación y compartir experiencias con otros países de la Unión Europea.

En resumen, considero que es fundamental contar con equipos multidisciplinarios que estén familiarizados con enfermedades raras y puedan aplicar los protocolos establecidos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas enfermedades tan difíciles.

¿Cuáles son los recursos necesarios para el cuidado de los pacientes con AME y DMD? Estos recursos ¿son accesibles a los pacientes?

JMR: Considero que estos recursos se pueden implementar mediante la creación de unidades especializadas o la ampliación de las existentes. Actualmente, hay muchas unidades multidisciplinarias que cuentan con la participación de profesionales como neuropediatras, neurólogos para pacientes a partir de los 14 o 16 años, equipos de rehabilitación, fisioterapia, ortopedia infantil, gastroenterología y nutrición, neumología y cardiología. En resumen, se involucra a todos aquellos especialistas que pueden contribuir al cuidado de estos pacientes.

En general, en los hospitales provinciales de referencia existen unidades funcionales con recursos suficientes y son accesibles para toda la provincia. Es cierto que en los hospitales comarcales aún hay trabajo por hacer,

pero también se puede contar con ellos para ciertos aspectos que mencioné anteriormente. Considero que en el sistema sanitario público español, a pesar de sus deficiencias, se brinda una atención bastante digna y adecuada para estos pacientes. La accesibilidad puede depender de la distancia a los centros secundarios y terciarios, pero es posible lograrla.

IP: Tanto la AME como la DMD son enfermedades que las familias escuchan por primera vez cuando se les da el diagnóstico. Asimilar la descripción de la enfermedad es un momento difícil, tal vez el más duro al que se enfrentan los padres. En 2016, el Ministerio de Sanidad designó los Centros de Referencia para enfermedades neuromusculares, también conocidos como CSUR. En el territorio español, contamos con cinco unidades que cumplen con requisitos asistenciales, de investigación y de docencia. Tres de ellas se encuentran en Barcelona, una en Valencia y una en Sevilla. Estos centros brindan cobertura a todo el territorio nacional, lo que significa que, independientemente de su lugar de residencia, las personas tienen acceso a una atención en equipo multidisciplinario.

> Asimilar la descripción de la enfermedad es un momento difícil, tal vez el más duro al que se enfrentan los padres

¿Qué consejos pueden dar a los padres y cuidadores que se enfrentan a la realidad de tener un hijo/familiar con AME o DMD?

JMR: Para un padre que se enfrenta a esto por primera vez, es difícil. Sin embargo, lo primero que me gustaría decirles es que no están solos. Tienen una amplia red de personas trabajando para ellos. Desde los grupos de investigadores que están dedicando mucho esfuerzo en el desarrollo de nuevas terapias, se están logrando avances enormes que nunca pensé que llegaría a presenciar a lo largo de mi carrera profesional. De hecho, ya hemos tratado a pacientes con terapia génica. Por lo tanto, quiero que sepan que tienen una red de profesionales de investigación y clínicos trabajando para ellos.

Además, quiero alentarlos a seguir las rutinas necesarias para el cuidado de su hijo. Creo que ustedes son los más expertos y conocen mejor a su hijo. Aprendo mucho de ustedes y admiro su dedicación y trabajo. En este sentido, creo que siempre deben estar conectados con otros padres en situaciones similares. Promover la participación en la Asociación de Pacientes de Enfermedades Raras es importante, ya que brinda apoyo y la oportunidad de compartir experiencias con otros padres. Esta asociación representa un trabajo enorme y también transmite esperanza. Además, pueden ayudar a promover la investigación y dar a conocer las nuevas terapias que van surgiendo.

Como clínico, siempre intento mantenerme actualizado, pero animo a mis pacientes a unirse a asociaciones de pacientes nacionales o internacionales, ya que pueden surgir novedades terapéuticas en cualquier momento. Tengo pacientes con diversas enfermedades que podrían informarme sobre una nueva terapia que yo podría estudiar e implementar. Por lo tanto, considero que el asociacionismo es muy necesario y beneficioso.

IP: Es importante decirles a los padres que no están solos cuando enfrentan el diagnóstico de una enfermedad tan severa en su hijo. Existen asociaciones de pacientes que brindan un valioso apoyo a los padres, así como promueven el conocimiento sobre la enfermedad y contribuyen a la investigación. Los pacientes participan en registros y ensayos clínicos, lo que ayuda a identificar las prioridades de investigación.

La investigación básica es el punto de partida, pero luego se continúa con la investigación clínica y el uso de fármacos. Aquí es donde los especialistas aportan una visión científica sobre los beneficios y efectos secundarios que se pueden objetivar. Por otro lado, los pacientes también brindan su perspectiva personal sobre estos fármacos.

Un ejemplo claro de éxito es la AME, donde pacientes, especialistas, industria farmacéutica y administraciones han colaborado para desarrollar una variedad de alternativas terapéuticas en tan solo cinco años. Esperamos que la DMD siga el mismo camino que hemos tenido con la AME. Estamos presenciando una verdadera revolución en estas enfermedades neurodegenerativas, y aunque estas terapias tienen un costo significativo, será necesario establecer modelos de financiación coherentes para nuestro sistema sanitario, dado que los resultados están siendo extraordinarios y tienen un impacto real en la historia natural de estas enfermedades tan severas.

PEDRO GONZÁLEZ SIERRA

Jefe de sección de Hematología en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) Y DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE

¿En qué consiste la leucemia mieloblástica aguda? ¿Cuáles son los tratamientos actuales?

PG: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación clonal de células blásticas, que son células inmaduras patológicas que se acumulan e infiltran en la médula ósea, interfiriendo en su función normal. Este proceso conduce al desarrollo de una serie de síntomas clínicos, como citopenias, anemia y trombopenia, además de una inmunodepresión profunda que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas.

En la actualidad, el tratamiento de la LMA está experimentando una revolución. Durante los últimos 35 años, hemos abordado esta enfermedad de manera similar, utilizando una combinación de citostáticos que incluyen principalmente una antraciclina junto con citarabina. Sin embargo, en los últimos cinco o seis años, hemos comenzado a incorporar nuevos fármacos que han mejorado significativamente el pronóstico y las tasas de respuesta global en esta enfermedad. La mayoría de estos fármacos se dirigen a diferentes dianas moleculares, lo cual ha supuesto una revolución en el manejo de estos pacientes, ya que ofrecen tratamientos más específicos y con menos toxicidad, permitiendo diferentes posologías. Esto a su vez ha abierto la posibilidad de manejar a estos pacientes de forma ambulatoria dentro de nuestros hospitales de día.

En el área de la LMA se han presentado resultados prometedores, a medio y largo plazo, de las nuevas terapias. ¿Cuándo podrán llegar estas nuevas terapias a estar en primera línea para su aplicación?

PG: Hemos ido incorporando gradualmente diversas moléculas a nuestro arsenal terapéutico. Afortunadamente, en los últimos dos años, la agencia reguladora nos ha permitido el uso de estas moléculas. Sin embargo, en España nos enfrentamos a un retraso en la financiación por parte del Ministerio de Sanidad y, por tanto, en el acceso a estos tratamientos.

No obstante, en junio del 2023 se ha incorporado gilteritinib, un inhibidor selectivo de FLT3 de segunda generación administrado por vía oral, para

el manejo de la LMA en las recaídas. Prácticamente todos los diferentes fármacos que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos y en la experiencia clínica real, ya están disponibles en España.

En un futuro próximo, esperamos contar con otras dos o tres moléculas cuyo uso estará respaldado por resultados más consolidados, como los inhibidores de IH1 y IH2. Esto nos permitirá disponer de más opciones de tratamiento tanto en la primera línea como en casos de recaída o refractariedad en la LMA.

En resumen, podemos decir que hoy en día en España prácticamente tenemos disponibles estas nuevas opciones para el tratamiento de la LMA, ya sea en la primera línea o en situaciones de recaída o refractariedad.

¿Cuáles son los retos de su servicio en materia de LMA?

PG: Podemos dividir los desafíos del Servicio de Hematología del Hospital Virgen de las Nieves en cuatro pilares fundamentales en relación con la LMA. Abordamos esta enfermedad desde diversas perspectivas.

En primer lugar, es crucial destacar la importancia de la investigación básica para seguir mejorando el pronóstico de nuestros pacientes. Contamos con un grupo de investigación enfocado en el desarrollo de trabajos que exploran la susceptibilidad de los blastos según su perfil biológico ante diferentes opciones de tratamiento. Esto nos permitirá individualizar el tratamiento en función del perfil molecular específico de cada paciente, en lugar de seguir aplicando un enfoque genérico. Nuestro grupo de investigación es activo y colabora en red con diversos consorcios a nivel nacional e internacional, logrando grandes avances en este sentido.

Un segundo desafío es a nivel estructural, donde buscamos establecer una estrecha colaboración con los diferentes grupos cooperativos que trabajan a nivel nacional, principalmente en el ámbito de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), que cuenta con una amplia red de estudios tanto biológicos como terapéuticos.

En tercer lugar, nos enfrentamos a un reto asistencial. Es fundamental que los pacientes con LMA que acuden al Hospital Virgen de las Nieves tengan acceso a todas las opciones de tratamiento disponibles en cualquier otro centro español. Trabajamos en estrecha colaboración con nuestro servicio de farmacia para garantizar que nuestros pacientes cuenten con todas las alternativas terapéuticas, al igual que en otros centros del país.

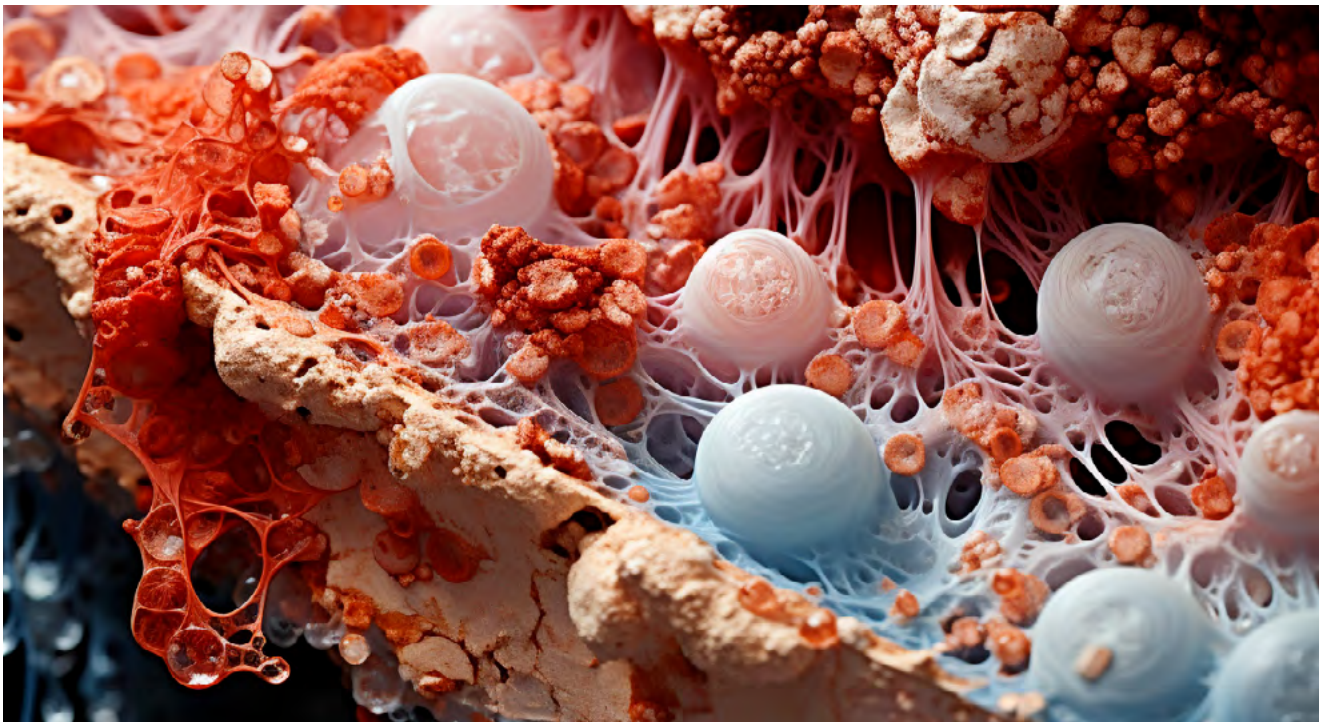
Por último, y tal vez lo más importante, nos enfrentamos a desafíos centrados en el paciente y la humanización de nuestra actividad. Esta enfermedad es altamente disruptiva y conlleva ingresos hospitalarios prolongados, afectando especialmente a pacientes jóvenes y truncando sus proyectos de vida personal y laboral. Nuestros esfuerzos se dirigen a conciliar la enfermedad con la vida cotidiana de los pacientes. Para ello, implementamos programas de atención ambulatoria para reducir la dependencia hospitalaria. Hemos fortalecido la intervención psicooncológica desde el diagnóstico hasta el tratamiento y las situaciones de recaída, que suponen un nuevo desafío emocional para el paciente. Además, estamos desarrollando diferentes programas en colaboración con asociaciones de pacientes para crear espacios abiertos donde los jóvenes puedan vivir su enfermedad. Un ejemplo de esto es nuestro programa "Hemato-joven", que ofrece una ludoteca, diversos servicios y la posibilidad de recibir tratamiento desde casa con atención cercana e inmediata.

> **Esta enfermedad es altamente disruptiva, con ingresos hospitalarios largos, especialmente en pacientes jóvenes, truncando sus proyectos personales y laborales**

Estos son los principales desafíos de nuestro servicio en diferentes ámbitos, siempre con el paciente en el centro de nuestra atención.

Es importante tener en cuenta la esfera psicoemocional del paciente y su entorno familiar. ¿Existe algún tipo de comodidad/beneficio para el paciente a la hora de administrarse la terapia? En caso afirmativo, ¿de qué se trata?

PG: En nuestro servicio, contamos con una amplia experiencia de diez años en la reducción de la dependencia hospitalaria, con el objetivo de lograr una adaptación y conciliación adecuada del proceso con el entorno familiar y la esfera psicoemocional del



paciente. Desde hace ocho años, hemos implementado un programa de atención ambulatoria centrado inicialmente en pacientes con trasplante autólogo. En lugar de ingresos prolongados de más de 25 a 30 días, gestionamos esta situación desde el domicilio, aprovechando un circuito preferente de atención ambulatoria, nuestro Hospital de día y diversas herramientas tecnológicas, principalmente una aplicación web. Esta aplicación nos permite brindar asistencia remota a los pacientes a través de videoconferencias, así como monitorizar los diferentes síntomas que se desarrollan durante la fase de aplasia.

En la actualidad, contamos con terapias que pueden ser administradas en el hogar, lo cual es una importante ventaja para el paciente. Por ejemplo, en el caso de una LMA en recaída, solíamos recurrir a un tratamiento intensivo de quimioterapia que implicaba ingresos de aproximadamente 40 días, con todas las dificultades que esto conlleva tanto para el paciente como para su familia. Sin embargo, ahora disponemos de terapias orales, como el gilteritinib, que permiten que el paciente siga su tratamiento desde casa. Además de ser más efectivo que los esquemas de quimioterapia anteriores, este tratamiento cuenta con un perfil de seguridad razonable. Esto nos permite reducir la dependencia hospitalaria y, en consecuencia, disminuir los costes tanto directos como indirectos del tratamiento.

En resumen, nuestro objetivo siempre ha sido mejorar la calidad de vida del paciente y poder sacar al paciente del entorno hospitalario ayuda sin duda a sobrellevar mejor su proceso. Buscamos, por tanto, opciones de tratamiento igualmente eficaces, pero más seguras y rentables, como se ha mencionado anteriormente.

¿Existen herramientas en su hospital que midan los PROM y los PREM de los pacientes? En caso afirmativo, ¿cuáles y para qué tipologías se aplica?

PG: Sí, contamos con herramientas para realizar mediciones. Es de vital importancia recibir el feedback del paciente en diversos aspectos y sentidos. Disponemos de diferentes herramientas para medir la percepción del paciente en términos de experiencia, sintomatología y satisfacción con la asistencia recibida. Utilizamos métodos tradicionales, como la cumplimentación de encuestas de satisfacción al finalizar el proceso. Además, desde la consulta de psicooncología, se le administran diversos cuestionarios sobre calidad de vida, percepción del cambio, así como la medición de niveles de ansiedad, depresión y resiliencia.

Adicionalmente, estamos desarrollando, dentro del programa "Hemato-joven", la incorporación de estas herramientas de medición en nuestra propia aplicación. Esto nos permitirá analizar de manera más sencilla y directa todas las opiniones y experiencias del paciente.

ARTÍCULO DEL AUTOR

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad hematológica que consiste en una proliferación clonal de elementos mieloides blásticos pobremente diferenciados que dificultan el normal funcionamiento de la médula ósea.

Los datos de prevalencia disponibles sugieren que más de 50.000 pacientes viven con LMA en la UE[1]. Los datos de incidencia europeos provienen del proyecto RARECARE (*Surveillance in Rare Care Cancers in Europe*) y describen la epidemiologia de la LMA en pacientes diagnosticados desde 1995 a 2002 provenientes de 64 registros europeos. En este proyecto, la tasa de incidencia fue de 3,7 casos/100.000 habitantes (sin ajuste por edad). En un análisis posterior de este proyecto, Gatta et al., estimaban la incidencia de leucemia mieloide aguda en 3,5 casos/100.000 habitantes (no ajustada por edad) en base a los resultados de 94 registros de pacientes incluidos entre 2000 y 2007[2,3]. Según una reciente publicación basada en datos de 13 registros de cáncer, en España se estiman 3,91 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. La mediana de edad de las personas que padecen LMA es de 68 años. La incidencia de la LMA se incrementa con la edad, por lo que más de la mitad de los pacientes afectados tienen más de 65 años[4].

> **En los últimos años, se ha avanzado en la comprensión de la biología de la LMA, revelando perfiles mutacionales de riesgo y dianas moleculares específicas**

En los últimos años, se ha profundizado en el conocimiento de la biología de la LMA, lo que nos ha permitido conocer diferentes perfiles mutacionales de riesgo e identificar dianas moleculares específicas. Esto ha llevado al diseño de terapias dirigidas con un perfil de eficacia y seguridad superior a la terapia estándar basada en quimioterapia[5].

El receptor FMS-like-tirosyne-kinasa-3 (FLT3) es un receptor de la tirosina kinasa (TK) tipo 3, cuya función en la hematopoyesis consiste en la expansión de diferentes poblaciones celulares, si bien su expresión disminuye según avanza la diferenciación celular. El 25-30 % de las LMA, según las series, puede expresar FLT3, siendo la principal mutación la duplicación interna en tándem (ITD). También existen mutaciones en la región tirosina kinasa (TKD), si bien su proporción es mucho menor[6].

Clásicamente, el pronóstico de los pacientes con LMA con FLT3 mutado estaba relacionado con la expresión concomitante de NPM1 mutado y la carga alélica, considerándose de alto riesgo aquellos sin mutación de NPM1 (Wild-type) y ratio elevado (>0,8). La incorporación al tratamiento de 1.ª línea de inhibidores de FLT3, tales como midostaurina, ha permitido cambiar la clasificación pronóstica, siendo considerados de riesgo intermedio, independientemente de la carga alélica[7].

Sin embargo, a pesar de los avances terapéuticos, la recaída o refractariedad de la LMA continúa constituyendo una situación clínica de mal pronóstico, con tasas de respuesta muy discretas y, en consecuencia, supervivencias muy disminuidas a corto plazo.

Gilteritinib es un inhibidor de FLT3 de segunda generación con indicación, según la FDA y la EMA, para el tratamiento de la LMA FLT3 mutada en recaída y/o refractariedad (R/R).

A continuación, analizaremos el beneficio clínico del empleo del gilteritinib en este grupo de pacientes y los valores que nos aporta su empleo, como la disminución de la dependencia hospitalaria al tratarse de una terapia oral, los menores costes indirectos por descenso en el consumo de recursos y la mejor adherencia del paciente al proceso al permitir el manejo ambulatorio.

DESARROLLO

Respecto al manejo de la LMA R/R no se ha definido un tratamiento estándar. Los estudios publicados al respecto no demuestran superioridad de un esquema en concreto. En cualquier caso, las tasas de respuestas son discretas (20-60 %) y poco duraderas, por lo que requieren de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos posterior para un control adecuado de la enfermedad. La mayoría de los esquemas empleados incluyen fármacos no usados previamente, siendo el más utilizado en nuestro medio el protocolo FLAG-IDA, con una tasa de respuestas completas aceptable pero una elevada toxicidad[8].

En el contexto concreto de la LMA R/R con FLT3 mutado, tenemos la posibilidad de la incorporación de dianas moleculares con el firme propósito de mejorar los resultados clínicos. Con este objetivo se diseñó el estudio ADMIRAL, ensayo clínico de fase III multicéntrico aleatorizado que comparaba gilteritinib frente a la terapia de rescate elegida por el investigador. El objetivo principal del estudio era la supervivencia global (SG) y la tasa de respuestas completas (RC) con recuperación hematológica completa o parcial. Con una mediana de seguimiento de 17,8 meses, el estudio demostró la superioridad de gilteritinib con una mediana de SG de 9,3 frente a 5,6 meses (p<0,001) y una tasa de RC de 34 % frente a 15,3 % en el grupo de quimioterapia[9].

Recientemente, se ha publicado una actualización de estos datos con mayor seguimiento (mediana 37,1 meses) manteniendo las diferencias significativas de supervivencia[10].

Por otro lado, y atendiendo a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS), se insta al clínico a considerar el impacto económico del empleo de estas nuevas terapias frente los utilizados hasta ahora en práctica clínica asistencial.

En primer lugar, es imprescindible resaltar el alto coste relacionado con la carga de la enfermedad. En el contexto sanitario de los Estados Unidos (EE. UU.), se ha analizado el impacto del coste de la quimioterapia en pacientes con AML R/R (n = 707) y se determina que el ingreso hospitalario es el coste con mayor impacto en el consumo de recursos hospitalarios. La mayoría de los pacientes necesitaron al menos una hospitalización y 1,8 estancias en UCI de media. Aproximadamente, dos tercios de las estancias fueron consecuencia del manejo de los efectos adversos de la quimioterapia[11].

Existen pocos estudios que hayan explorado este aspecto. Pandya et al. estudiaron el impacto presupuestario del uso de gilteritinib en LMA FLT3 mutada R/R frente a la terapia estándar. De acuerdo con los autores la inclusión de gilteritinib en los formularios de prescripción para el tratamiento de adultos con AML con R/R FLT3, constata que su inclusión ha supuesto un impacto presupuestario mínimo para el financiador en EE. UU. Destacan que el modesto aumento de costes relacionado con gilteritinib, justificados principalmente por la prolongación de la supervivencia que aporta el fármaco a estos pacientes frente a sus com-

paradores, se ve contrarrestada por la disminución de costes médicos como consecuencia de la mayor eficacia de gilteritinib, ya que retrasa la progresión de la enfermedad y reduce la dependencia de transfusiones sanguíneas de estos pacientes[12].

En este sentido, las estimaciones presupuestarias del National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) destacan que, al ser un fármaco oral autoadministrado por los propios pacientes, gilteritinib podría contribuir a la reducción de los costes de administración y hospitalización en comparación con los regímenes de quimioterapia alternativos. El NICE destaca la relevancia del gilteritinib como elemento catalizador que podría contribuir a la reducción de la carga hospitalaria del National Health Service (NHS) en el Reino Unido[13].

En ASH 2021, se publicaron datos en vida real (RWE) del empleo de recursos utilizados para el tratamiento de la LMA en R/R, comparando retrospectivamente a pacientes (n = 399) de bases de datos de diferentes compañías aseguradoras con diferentes tratamientos: quimioterapia a dosis intensivas (104), quimioterapia a dosis bajas (133), gilteritinib (14), otros inhibidores FLT3 (68) y venetoclax (80). En el análisis del consumo de recursos, los pacientes que reciben quimioterapia a dosis intensivas suponen mayor coste debido a los gastos derivados de la hospitalización. El mayor coste farmacéutico asociado al uso de gilteritinib se ve contrarrestado por el escaso uso de recursos por la baja necesidad de hospitalización[14].

Desde el punto de vista clínico, llama la atención la alta dependencia hospitalaria con una media de 57,3 días de hospitalización

En nuestro ámbito, el grupo de La Fe de Valencia ha publicado un estudio retrospectivo en el que incluyeron a pacientes con diagnóstico de LMA FLT3 mutada R/R entre 1998-2018, analizando el consumo de recursos y el gasto asociado a la hospitalización. Se incluyeron 38 pacientes que reunían los criterios de inclusión, siendo la mayoría de ellos candidatos a quimioterapia intensiva (79 %). Durante el periodo de estudio los pacientes requirieron 150 hospitalizaciones (3,9 por paciente) con una mediana de duración de 21 días. Los costes asociados al tratamiento ascendieron a 108.293 euros, de los cuales, la mayoría (89.834) estaban relacionados con la hospitalización. Los autores concluyen que existe un alto impacto económico con un consumo de recursos y costes elevados en el tratamiento basado en quimioterapia intensiva para pacientes con LMA FLT3 mutada R/R[15].

Hemos realizado un análisis de nuestra experiencia en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada en el periodo 2014-2021. En el periodo de estudio, se diagnosticaron 144 pacientes con LMA, de los cuales 29 pacientes presentaron FLT3 mutado (20,4 %). Finalmente, 3 pacientes experimentaron recaída/refractariedad por lo que podrían haber sido candidatos para el tratamiento con gilteritinib. Nuestro objetivo fue analizar el manejo clínico actual de estos pacientes, días de hospitalización, gasto farmacéutico, pruebas diagnósticas empleadas y los costes económicos directos derivados de dicho manejo. Desde el punto de vista clínico, llama la atención la alta dependencia hospitalaria con una media de 57,3 días de hospitalización. En el análisis de costes directos, la media del gasto asociado al tratamiento basado en quimioterapia es de 47.618,51 euros, constituyendo el 74 % (35.208,2 euros) aquellos derivados del ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Con los resultados del ensayo clínico pivotal, podemos concluir el claro beneficio clínico del empleo de gilteritinib en monoterapia en el manejo de la LMA FLT3 mutada en R/R en una población de alto riesgo con un pronóstico pobre en todas las series reportadas previamente, demostrando una mejor supervivencia global y mayores tasas de respuesta con un seguimiento de la muestra considerable (37 meses)[9].

Más allá de los resultados clínicos, el empleo de un fármaco oral en monoterapia nos obliga a un cambio del paradigma del tratamiento actual de la LMA R/R. Clásicamente, el paciente sometido a quimioterapia intensiva requiere una alta dependencia hospitalaria debido al desarrollo de complicaciones infecciosas severas y las altas necesidades transfusionales en el contexto de la aplasia profunda yatrógena. Gilteritinib presenta un perfil de seguridad aceptable con desarrollo de citopenias esperadas (grado 3 o superior), como anemia (24,4 %) y trombopenia (17,5 %), pero

permitió la independencia transfusional en un 34,5 % de los pacientes que lo recibieron. Por otro lado, la incidencia de neutropenia febril (17,5 %) fue inferior a la del grupo control que recibió quimioterapia intensiva (44,1 %). Estos datos nos confirman que es posible un manejo ambulatorio del paciente, lo que contribuye a la disminución de los costes asociados a la estancia hospitalaria[9].

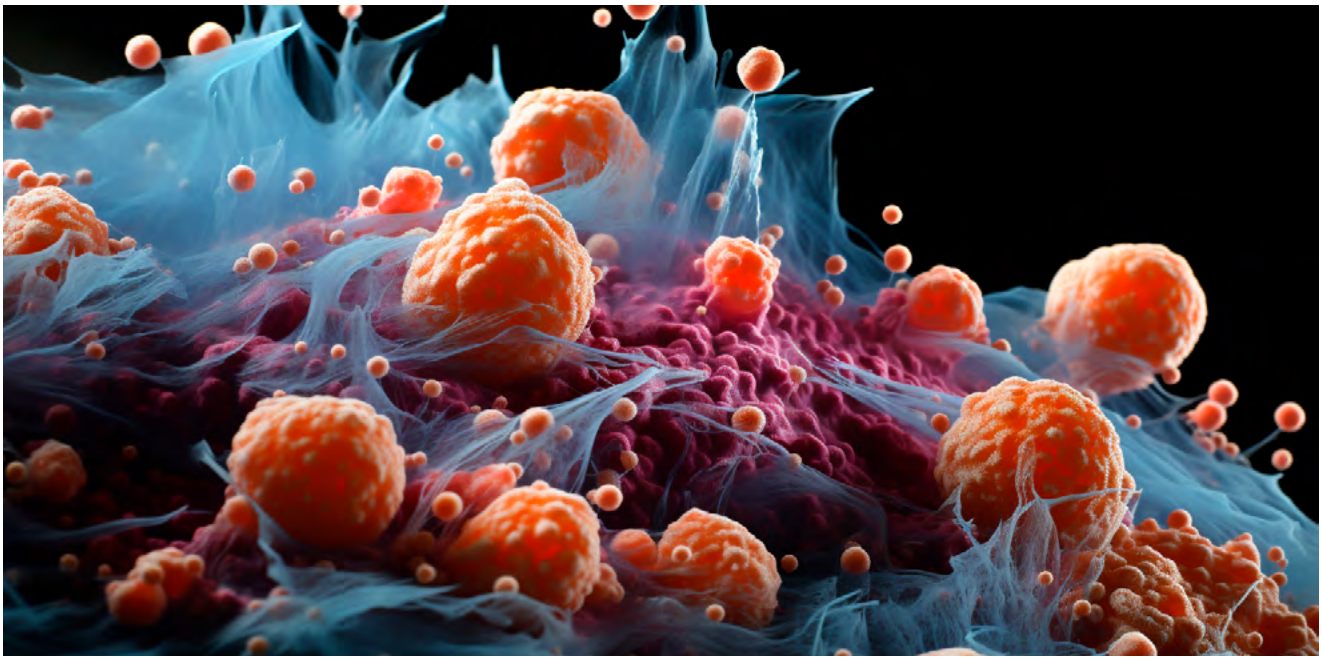
Respecto al impacto presupuestario, debemos tener en cuenta la alta carga económica que conlleva el tratamiento de la LMA R/R, principalmente por costes directos como la hospitalización y el consumo de diferentes recursos sanitarios. El impacto presupuestario del empleo de gilteritinib no puede analizarse desde una perspectiva simplista del valor de mercado del fármaco, sino que deben tenerse en cuenta, de manera global, los costes derivados de la opción convencional (quimioterapia) con mayor consumo de recursos, junto con las ventajas de supervivencia, control de la enfermedad, posología del fármaco y posibilidad de manejo ambulatorio.

Por otro lado, es importante tener en cuenta la esfera psicoemocional del paciente y su entorno familiar. Como se indica en las recomendaciones finales del informe NICE[13], disponer de un tratamiento para una hemopatía maligna agresiva nos permite disminuir la dependencia hospitalaria y manejar al paciente en el ámbito ambulatorio, lo que supone un importante beneficio en la calidad de vida de los pacientes. Trasladando este abordaje ambulatorio del tratamiento de la LMA R/R a otros escenarios, como el TPH domiciliario, existe evidencia del impacto en la calidad de vida y diferentes variables psicológicas (ansiedad, depresión, resiliencia) del paciente y su cuidador[16]. En cualquier caso, en el ámbito del tratamiento de la LMA es un aspecto que explorar que requiere de estudios prospectivos bien diseñados con cuestionarios normalizados para poder confirmar el impacto en dicha área.

CONCLUSIÓN

En primer lugar, es imprescindible destacar la ventaja clínica que supone el empleo de gilteritinib en pacientes con LMA FLT3 mutado R/R en comparación con las alternativas actuales, tanto en términos de tasa de respuestas completas, especialmente relevantes en pacientes candidatos a trasplante hematopoyético como terapia puente, como en términos de supervivencia global, objetivo en pacientes unfit no candidatos a terapia intensiva.

Por otro lado, el hecho de que se trate de una terapia oral supone, sin duda, un factor importante para el manejo de estos pacientes, puesto que el empleo de esquemas de quimioterapia intensiva como IDA-FLAG, conlleva una alta dependencia hospitalaria, una mayor necesidad de soporte transfusional y una mayor toxicidad debido al desarrollo de complicaciones infecciosas. Esta posibilidad de manejo en el ámbi-



to ambulatorio permite una reducción de los costes directos, principalmente derivada de la disminución de los días de hospitalización, balanceando de manera clara el mayor coste del fármaco.

Para finalizar, la recaída/refractariedad del paciente con LMA supone una situación de alto impacto emocional. El hecho de ofrecer una posibilidad de tratamiento que permite un manejo ambulatorio con mejores posibilidades de control de la enfermedad tiene un innegable efecto en la esfera psicoemocional promoviendo una mejor adaptación, empoderando al paciente y permitiendo una mejor conciliación con el entorno familiar.

En conclusión, gilteritinib es un inhibidor del FLT3, oral, con indicación para pacientes con LMA R/R que aporta ventajas frente a la práctica habitual actual, tanto a nivel clínico como pronóstico y psicoemocional, constituyendo una opción coste-efectiva.

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin. 2019 Jan ;69(1):7-34.
2. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. European Journal of Cancer. 2012 Nov 48(17):3257-66.
3. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. The Lancet Oncology. agosto de 2017;18(8):1022-39.
4. Solans M, Sanvisens A, Ameijide A, Merino S, Rojas D, Alemán A, et al. Incidence of myeloid neoplasms in Spain (2002-2013): a population-based study of the Spanish network of cancer registries. Sci Rep. 2022 Jan 10;12(1):323.
5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345-77.
6. Levis M, Perl AE. Gilteritinib: potent targeting of FLT3 mutations in AML. Blood Adv. 2020 Mar 24;4(6):1178-91.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016 Jun 9;374(23):2209-21.
8. Thol F, Schlenk R, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. Blood. 2015 Jul 16;126(3):319-27.
9. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1728-40.
10. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood. 2022 Jun 9;139(23):3366-75.
11. Pandya BJ, Chen CC, Medeiros BC, McGuiness CB, Wilson S, Horvath Walsh LE, et al. Economic and Clinical Burden of Relapsed and/or Refractory Active Treatment Episodes in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in the USA: A Retrospective Analysis of a Commercial Payer Database. Adv Ther. Ag (2019);36(8):1922-35.
12. Pandya B, Yang H, Schmeichel C, Qi C, Shah M. A budget impact analysis of gilteritinib for the treatment of relapsed or refractory FLT3mut+ acute myeloid leukemia in a US health plan. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):19-28.
13. Resource impact report: Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (TA642)). NICE; 2020. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/resources/resource-impact-report-pdf-8833108285.
14. Muffly L, Young C, Nimke D, Sullivan L, Feng Q, Bhavik J, et al. First Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: Associated Health Care Resource Use and Costs. Blood (2021) 138 (Supplement 1): ABSTRACT 1936.
15. Solana-Altabella A, Boluda B, Rodríguez-Veiga R, Cano I, Acuña-Cruz E, Blanco A, et al. Healthcare resource utilization in adult patients with relapsed/refractory FLT3 mutated acute myeloid leukemia: A retrospective chart review from Spain. ur J Haematol. 2021 May;106(5):724-33.
16.. González M, Urizar E, Urtaran-Laresgoiti M, Nuño-Solinís R, Lázaro-Pérez E, Vázquez L, et al. Hospital and outpatient models for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A systematic review of comparative studies for health outcomes, experience of care and costs. PLoS One. 2021 Aug 12;16(8):e0254135.

IGNACIO MUELA ECHEVARRÍA

Vicepresidente de ASANOL (Asociación de Atrofia del Nervio Óptico de Leber)

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (NOHL): EN BUSCA DE LA VISIBILIDAD Y LA INVESTIGACIÓN

¿Qué es la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL) y cuáles son los síntomas? ¿Cuál es su prevalencia?

IM: La neuropatía óptica hereditaria de Leber es una de las 7.508 enfermedades raras catalogadas. Se trata de una enfermedad mitocondrial hereditaria transmitida principalmente por vía materna, y es conocida por sus siglas en inglés como LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy). Las mitocondrias son estructuras celulares que funcionan como baterías o fuentes de energía para las células. En el caso de la NOHL, una mutación en el ADN mitocondrial causa un fallo en la función celular. Aproximadamente el 90 % de los pacientes, presentan tres mutaciones principales: la 3460 (la cual es mi caso), la 11778 (la más común) y la 14484.

La NOHL afecta principalmente a hombres entre 15 y 30 años, aunque en ocasiones puede afectar también a mujeres. Debido a su baja prevalencia, estimada en 1 a 40 por cada 50.000 habitantes, se considera una enfermedad ultra-rara. Tanto mi hermana como mi hermano mayor han sido diagnosticados con NOHL; en el caso de mi hermano, la enfermedad empezó a desarrollarse a los 11 años.

¿Existe algún tipo de detección precoz o pruebas de diagnóstico temprano para la NOHL? ¿Cuál es su importancia?

IM: El estudio genético desempeña un papel fundamental en el diagnóstico de enfermedades de origen genético como la NOHL. Es crucial que las personas que puedan estar en riesgo de desarrollar esta enfermedad se sometan a pruebas genéticas para determinar la presencia de las mutaciones relacionadas. El estudio genético proporciona información valiosa para el diagnóstico preciso y es una herramienta esencial en estos casos.

La pronta visita y el diagnóstico temprano son fundamentales para posibles mejoras en el tratamiento. Por lo tanto, es de suma importancia acudir lo antes posible a un neuroftalmólogo u oftalmólogo especializado.

Es importante que las personas con riesgo de la enfermedad se hagan pruebas genéticas para detectar mutaciones relacionadas

En España, este tipo de patologías son poco conocidas, y nuestra asociación se esfuerza por aumentar la conciencia entre los profesionales médicos especializados en oftalmología, neuroftalmología y genética. En muchas ocasiones, en áreas rurales o ciudades pequeñas de España, los médicos no están familiarizados con este tipo de enfermedades, lo que puede ocasionar retrasos en el diagnóstico. Esto genera incertidumbre y, sobre todo, para los afectados, no saber qué les ocurre resulta altamente perjudicial en los primeros momentos de desarrollo de estas enfermedades raras.

¿Cómo viven los pacientes el proceso del diagnóstico de la NOHL? ¿Cómo afecta esta enfermedad a la calidad de vida de los pacientes y sus familias?

IM: Al principio, la NOHL puede resultar sumamente frustrante, ya que provoca una pérdida súbita de la visión debido a la inflamación del nervio óptico, lo que en la mayoría de los casos lleva a la ceguera legal en España. La ceguera legal se define como una pérdida de visión por debajo del 10%.

Inicialmente, los pacientes experimentan una rápida disminución de la visión y a menudo les resulta difícil aceptar la enfermedad. En muchos casos, los afectados desconocen el diagnóstico y se enfrentan a una situación bastante compleja. Para brindar apoyo en esta etapa, contamos con servicios de psicología y trabajo social, con el objetivo de ayudar a los pacientes a enfrentar de la mejor manera posible los primeros momentos de la enfermedad.

Dado que se trata de una enfermedad de origen genético, es frecuente que varios miembros de una familia la padezcan, lo que implica que este tipo de patologías no sean consideradas como raras en esos casos. En mi propio hogar, por ejemplo, somos tres hermanos y alrededor de 12 o 13 primos quienes hemos experimentado esta enfermedad en algún momento. Por lo tanto, cuando se produce una pérdida de visión, alguno de nosotros ya está alerta acerca de lo que podría estar sucediendo.

¿Cómo y por qué nació ASANOL?

IM: ASANOL, la Asociación de Atrofia de Nervio Óptico de Leber, se fundó en octubre de 2010 gracias al impulso de una familia sevillana, a quienes estamos enormemente agradecidos. Esta familia estaba compuesta por seis hermanas y un hermano con buena visión. Lamentablemente, las seis hermanas transmitieron la enfermedad a siete de sus hijos. En aquel momento, se dieron cuenta de que padecían una enfermedad muy rara de la cual se conocía muy poco. Percibían que eran personas con una problemática y que probablemente habría más afectados en España en la misma situación. Fue entonces cuando decidieron fundar ASANOL.

Con el paso del tiempo, nos hemos ido sumando más pacientes afectados con esta enfermedad y actualmente contamos con alrededor de 100 afectados en España, aunque deberíamos ser más, considerando la prevalencia estimada de 1 caso por cada 40.000 o 50.000 habitantes. Según estos cálculos, debería haber alrededor de 900 a 1.000 casos en España. En ASANOL tenemos registrados y en seguimiento a 100 de ellos en este momento.

Desde 2010, hemos experimentado un crecimiento significativo y contamos con casi 400 socios, entre familiares y amigos. Es fundamental que las personas afecta-

Las personas que experimentan los primeros síntomas de la NOHL enfrentan desafíos en su vida diaria que varían según la edad. Los jóvenes se enfrentan a cuestiones educativas y laborales, mientras que las personas mayores deben adaptarse a una nueva realidad

das conozcan a otras personas que comparten la misma problemática, ya que la unión entre todos crea una mayor cohesión y brinda un sentimiento de apoyo mutuo.

¿Qué programas de apoyo ofrece ASANOL para las personas que sufren la enfermedad y sus familias? ¿Cómo se puede ayudar a estos pacientes para mejorar su calidad de vida?

IM: Cuando una persona se enfrenta a los primeros síntomas de la NOHL, se encuentra con diversos desafíos en su vida diaria. Estos desafíos varían dependiendo de la edad: los jóvenes enfrentan cuestiones relacionadas con la educación y la adaptación al mundo laboral, mientras que las personas mayores deben adaptarse a una nueva realidad. Desde el inicio de ASANOL, comprendimos la importancia de contar con profesionales que brinden apoyo desde diferentes perspectivas, y por eso desde la asociación ofrecemos servicios específicos que ayudan a abordar estas problemáticas, así como otras que puedan surgir.

En primer lugar, reconocimos la necesidad de tener un trabajador social en nuestro equipo. Esta persona se encarga de analizar la situación y las necesidades inmediatas de cada individuo, además de brindar orientación e información. En caso de requerir apoyo psicológico, derivamos a nuestros afectados a un psicólogo especializado en atención a personas con NOHL. Asimismo, contamos con el apoyo de la ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles), que realiza una importante labor en colegios, proporcionando ayuda en el ámbito educativo, oportunidades laborales, fomento de actividades culturales para personas mayores y acceso a una biblioteca digital.

Trabajamos en colaboración con los afectados, las diferentes administraciones públicas y buscamos conocer las ayudas y recursos disponibles en las diferentes comunidades autónomas y a nivel nacional para personas con discapacidad.

Nuestro objetivo es que los afectados, especialmente aquellos que están experimentando los primeros síntomas de la enfermedad, no se sientan desamparados y tengan el apoyo de personas que saben por lo que están pasando porque ya lo han vivido anteriormente y se sientan apoyados y comprendidos en todo momento. Además, organizamos talleres de apoyo mutuo para madres y jóvenes, donde se fomenta el encuentro entre personas que comparten la misma problemática. Estos talleres abarcan diversas áreas, como clases de cocina y actividades recreativas, para brindarles herramientas y promover su bienestar en diferentes aspectos de su vida diaria.

¿Qué iniciativas han realizado para visibilizar una enfermedad rara como la NOHL?

IM: El año pasado llevamos a cabo dos iniciativas muy significativas en ASANOL, centradas en la divulgación de la NOHL. Para nosotros, es fundamental que esta enfermedad y otras patologías similares sean ampliamente conocidas en el ámbito médico y científico, ya que deseamos fomentar la investigación para lograr el objetivo principal de encontrar un tratamiento efectivo lo antes posible.

Con ese fin, realizamos una campaña llamada "Cuéntame películas", en la cual utilizamos la adaptación de películas y series de televisión para personas con baja visión a través de la audiodescripción. Esta campaña tuvo como objetivo difundir información sobre nuestra enfermedad.

Otra iniciativa que llevamos a cabo en colaboración con el laboratorio Chiesi, fue la producción de un documental titulado "Una luz que no cesa". En este documental, dos jóvenes miembros de nuestra asociación compartieron su experiencia y nos mostraron cómo es vivir con la NOHL. Además, el presidente Joan y yo tuvimos la oportunidad de hablar sobre las actividades que realizamos en la asociación. Al final del documental, quisimos que Carmen y Manolo, los fundadores de ASANOL, hicieran una breve intervención para hablar sobre los inicios de la asociación, sus motivaciones y cómo se estableció en Sevilla. Estas dos iniciativas fueron muy importantes para nosotros en términos de divulgación y creación de conciencia sobre esta patología.

CARLOS JIMÉNEZ CONTRERAS

Presidente de AEDIP (Asociación Española de Déficit Inmunitarios Primarios)

AVANCES Y DESAFÍOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS DÉFICITS INMUNITARIOS PRIMARIOS

¿Podría explicarnos brevemente qué implica la condición de los déficits inmunitarios primarios y cuáles son los síntomas más comunes?

CJ: Los déficits inmunitarios primarios son alteraciones o defectos innatos del sistema inmunitario, lo que implica que nuestro sistema de defensa contra los focos de enfermedades no funciona adecuadamente. Estas enfermedades son congénitas y crónicas en naturaleza.

Los síntomas más comunes, considerados como señales de alerta que indican la posibilidad de un déficit inmunitario primario, han sido ampliamente difundidos internacionalmente a través de la Jeffrey Modell Foundation (JMF) y nosotros los difundimos en nuestra página web www.aedip.com. Por ejemplo, si una persona experimenta cuatro o más infecciones de oído en un año, es motivo de sospecha. Del mismo modo, si se presentan dos o más infecciones graves de los senos paranasales o dos neumonías en un año, también es motivo para sospechar.

En resumen, estas advertencias y síntomas que he mencionado y otras hasta completar las 10 señales que están disponibles en nuestra página web sirven como señales de peligro que indican la posible existencia de un déficit inmunitario primario.

Según el Consenso Español por la Suficiencia de Plasma impulsado por AEDIP, ¿podría explicar por qué la insuficiencia de medicamentos derivados de plasma es un problema crítico para las personas con inmunodeficiencia primaria? ¿Qué medidas específicas se proponen para abordar estos desafíos y garantizar la disponibilidad de las terapias basadas en hemoderivados a largo plazo?

CJ: Las inmunodeficiencias primarias tienen un único tratamiento, que consiste en la administración de gammaglobulina, un sustitutivo derivado exclusivamente del plasma humano. Dado que no es posible fabricar gammaglobulina de forma artificial, dependemos completamente de las donaciones de plasma. Por tanto, nuestros pacientes solo pueden

contar con la solidaridad de otras personas para mantenerse con vida. Esta situación representa un problema crítico, ya que las personas con inmunodeficiencias primarias no pueden sobrevivir sin el sustitutivo, es decir, la gammaglobulina.

Resulta de vital importancia garantizar la disponibilidad adecuada de gammaglobulina. Hemos dedicado todos nuestros esfuerzos y trabajado incansablemente para abordar esta grave problemática y asegurar que haya suficiente suministro. Reconocemos la importancia crucial de este tema y nos hemos comprometido plenamente a enfrentarlo.

En 2022, llevamos a cabo un consenso que reunió a todas las partes interesadas, incluyendo asociaciones de pacientes, sociedades científicas y administración. En este consenso, hemos reconocido que la disponibilidad de plasma para los hemoderivados es un problema a nivel internacional y, sin duda, una de las medidas específicas que consideramos de gran importancia es la divulgación y concientización de la población sobre esta situación, instándolos a donar plasma.

Además, existen muchas otras cuestiones que deben abordarse desde el ámbito político y estamos trabajando arduamente para garantizar la disponibilidad de plasma. Actualmente, se está debatiendo y se llevará a votación próximamente en Europa una propuesta de reglamento sobre hemoderivados, la cual esperamos que tenga un impacto positivo en la resolución de este problema en toda Europa.

¿Existen avances recientes en el diagnóstico y cribado neonatal de los déficits inmunitarios primarios?

CJ: En uno de los 485 tipos de inmunodeficiencia primaria (IDP), la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), se están logrando avances muy significativos en todos los países donde se ha aprobado el cribado neonatal. Gracias a la implementación de ese cribado, es posible realizar un diagnóstico temprano justo después del nacimiento, lo que facilita la realización de trasplantes hematopoyéticos en un breve periodo de tiempo y permite salvar muchas vidas. Más de un 95 % de los casos detectados se curan.

> La formación conduciría a diagnósticos más rápidos y precisos. Un diagnóstico precoz deriva en una mejor calidad de vida gracias a tratamientos oportunos

En España, aunque se han logrado avances en este campo, todavía no se ha conseguido implementar este cribado en nuestro Sistema Nacional de Salud a nivel estatal desgraciadamente, solo se está cribando en Cataluña a día de hoy y llevamos más de seis años luchando para que se haga en todo el territorio nacional.

¿Qué consejos darías a los profesionales de la salud para mejorar el conocimiento y la identificación temprana?

CJ: En el caso de la IDCG, es crucial implementar de manera urgente el cribado neonata a nivel estatal, ya que esto tiene el potencial de salvar vidas, como he dicho anteriormente.

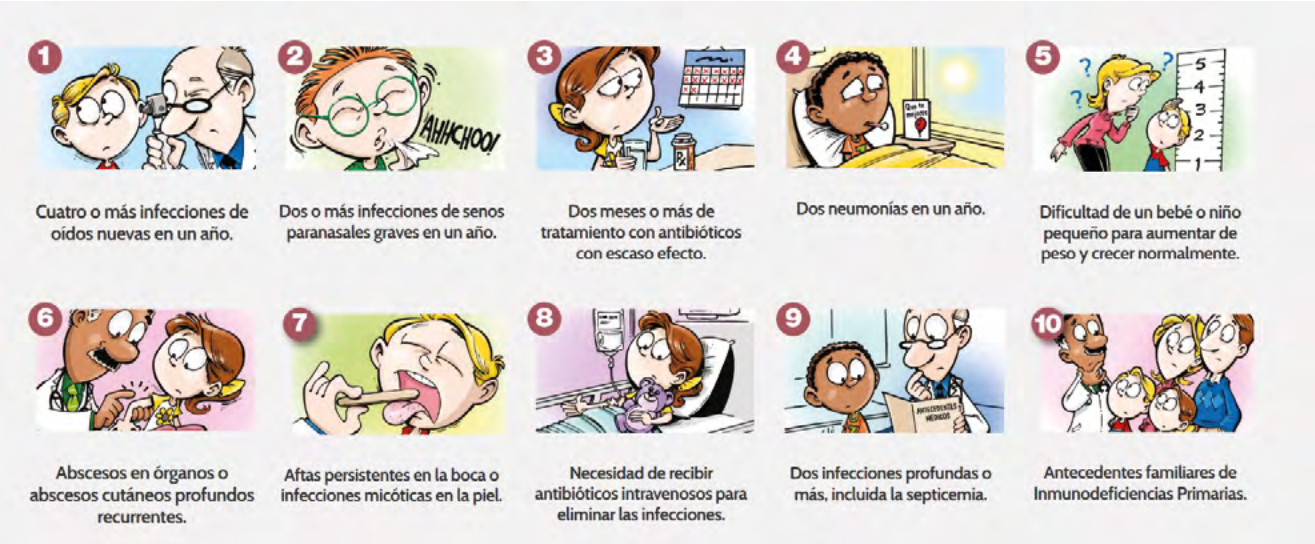
Además, es importante destacar la necesidad de aumentar la formación de los profesionales de la salud por parte de las consejerías de sanidad en relación a estas enfermedades. Esta formación adicional permitiría que los profesionales estén más familiarizados con las diferentes inmunodeficiencias y puedan sospechar de aquellas que conocen, ya que no es posible sospechar de algo que no se conoce. Esta mejora en la formación contribuiría a un diagnóstico más temprano y preciso, así como a la implementación de tratamientos oportunos para los pacientes afectados.

El diagnóstico temprano es vital. Aquellos pacientes que son diagnosticados precozmente viven más y con mejor calidad de vida.

¿Cuáles son las principales dificultades o desafíos a los que se enfrentan los pacientes?

CJ: Los pacientes se enfrentan a dos importantes desafíos en la actualidad. En primer lugar, la disponibilidad de sustitutivos derivados del plasma, ya que la gammaglobulina es fundamental para su supervivencia. La suficiencia de estos tratamientos es crucial para que puedan seguir adelante con sus vidas.

En segundo lugar, la inequidad existente en España representa otro desafío significativo. El hecho de que haya 17 comunida-



Fuente: *Jeffrey Modell Foundation.*

des autónomas con 17 sistemas sanitarios diferentes implica que la calidad de vida de un paciente puede depender simplemente de su código postal. Esta disparidad es una forma de inequidad inaceptable. No debería haber diferencias tan marcadas entre las comunidades autónomas, e incluso entre hospitales dentro de la misma comunidad autónoma, en lo que respecta a la atención al pacientes de inmunodeficiencias.

Abordar esta inequidad se convierte en un gran desafío al que nos enfrentamos. Es necesario trabajar para garantizar que todos los pacientes reciban una atención equitativa y de calidad, independientemente de su ubicación geográfica. Esto implica establecer medidas que promuevan una distribución justa de recursos y una estandarización de la atención médica en todo el país, para que todos los pacientes tengan acceso a los mismos estándares de atención y tratamiento, sin importar dónde residan.

El diagnóstico precoz es fundamental en este tipo de enfermedades. ¿Cuándo y qué tipo de pruebas se utilizan para el diagnóstico? ¿Cuáles son las ventajas de identificar y tratar estos déficits inmunitarios desde una etapa temprana?

CJ: El diagnóstico precoz es fundamental en esta enfermedad, ya que cuanto antes se detecte, más pronto se puede iniciar el tratamiento. Esto evita episodios graves que podrían afectar la salud del paciente a lo largo de su vida. Por lo tanto, es de vital importancia detectarla tempranamente para iniciar el tratamiento sustitutivo con gamma globulina, lo que permite al cuerpo dejar de sufrir episodios que podrían dejar secuelas en el futuro. Es un aspecto sumamente relevante.

Existen más de 485 tipos de inmunodeficiencias. Uno de los tipos más letales es la combinada grave, que puede ser identificada a través del cribado neonatal. Sin embargo, el diagnóstico de la mayoría de las inmunodeficiencias se realiza a través de la evaluación y sospechas de los pediatras y médicos de atención primaria. Por ello, es crucial destacar los síntomas recurrentes y patrones que puedan ser señales de esta enfermedad, para que los profesionales de la salud puedan sospechar y diagnosticarla tempranamente, evitando así una prolongada odisea diagnóstica. Actualmente, el cribado neonatal para la IDCG, aún no se ha implementado en el Sistema Nacional de Salud en España y es vital aprobar su implementación cuanto antes, no hay excusa para no hacerlo, tenemos los informes preceptivos de coste efectividad que ha elaborado el Ministerio de Sanidad. Cada día que no se implementa puede que estemos dejando morir a niños recién nacidos con esta enfermedad que es una emergencia pediátrica.

En resumen, el diagnóstico temprano es esencial en esta enfermedad. Cuanto antes se detecte, antes se puede iniciar el tratamiento adecuado, evitando episodios graves y secuelas futuras. Es crucial

que los profesionales de la salud estén atentos a los signos y síntomas que podrían indicar la presencia de una inmunodeficiencia, ya que esto facilitará un diagnóstico oportuno y evitará largos períodos de incertidumbre. Además, es importante promover la implementación del cribado neonatal en el Sistema Nacional de Salud para detectar la IDCG.

¿Podría compartir alguna recomendación o mensaje para las familias y personas afectadas por los déficits inmunitarios primarios?

CJ: Cuando las familias reciben el diagnóstico de una IDP, les brindamos el consejo de unirse a asociaciones, ya que juntos podemos afrontar de manera más efectiva el impacto de una enfermedad crónica como esta. Recomendamos que se asocien porque al estar respaldados por una comunidad de pacientes y familiares, estamos mejor preparados para superar y gestionar la enfermedad de manera positiva. Decir también a los pacientes y familiares que estamos trabajando arduamente para resolver los desafíos y problemas que se presentan, y así poder lograr una calidad de vida adecuada.

> La insuficiencia de plasma es un problema global, y nuestra meta es mejorar la situación y asegurar el tratamiento adecuado a los pacientes

¿Cuáles son los planes futuros de la AEDIP para seguir avanzando en la mejora de la situación de las personas con déficits inmunitarios primarios?

CJ: Tenemos por delante múltiples tareas debido a la existencia de diversos desafíos y dificultades. La insuficiencia de plasma es un problema que no solo afecta a España, sino que también tiene un alcance europeo y, me atrevería a decir, mundial. Nuestro objetivo es seguir trabajando y avanzando para mejorar la situación y garantizar el tratamiento adecuado a los pacientes.

La lucha contra la inequidad y la disparidad en la atención clínica que reciben los pacientes en España también es un aspecto crucial en nuestra planificación a futuro en AEDIP. Consideramos esto como una pieza fundamental de nuestra estrategia y labor. Además, llevamos seis años trabajando en la implementación del cribado neonatal combinado severo en España, y seguiremos luchando hasta lograr su total implantación.

DESAFÍOS EN LA HUMANIZACIÓN DEL SISTEMA SANITARIO: UN ENFOQUE INTEGRAL EN ANDALUCÍA

CATALINA GARCÍA CARRASCO

Consejera de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía

La humanización del sistema sanitario es un tema crucial para mejorar la experiencia de los pacientes y garantizar una atención de calidad. ¿Cuáles son las principales iniciativas que se han implementado en Andalucía para humanizar el sistema sanitario?

CG: Puedo decir con tranquilidad que Andalucía está a la vanguardia y somos referentes en materia de Humanización. De hecho, constituimos las Comisiones de Humanización en todos los centros del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) y las formamos sobre la metodología de manera intensiva para que los centros pudiesen elaborar un Plan de Humanización propio, adaptado a sus necesidades e idiosincrasia local. Directivos, cargos intermedios y profesionales, haciendo hincapié en las áreas de Salud Mental, recibieron una importante formación para dar ese salto de calidad en la atención que necesitaba Andalucía. Asimismo, como herramienta de trabajo para la mejora continua, hemos hecho un pilotaje de Buenas Prácticas donde los centros y las unidades pueden autoevaluarse.

Hemos destinado recursos, tanto para reformas en los centros ya abiertos como para los nuevos centros, incorporando siempre la filosofía de la humanización: velando por la intimidad, generando cir-

cuitos para pacientes vulnerables y, en definitiva, apostando por las arquitecturas humanizadas para una mejor experiencia del paciente y sus familias.

Además, hemos puesto en marcha el protocolo de acompañamiento y visitas: del duelo perinatal, de atención a la diversidad, circuitos para pacientes frágiles y oncológicos, para pacientes con lesión medular o en los casos de eutanasia. Me gustaría destacar el proyecto "Ambulancia del deseo", donde hemos firmado un convenio a nivel regional y estamos ultimando la logística para la apertura en breve de una sede en Andalucía. Hemos incorporado y formado a voluntariado con el objetivo de poder realizar deseos en pacientes gran dependientes, con encamamiento prolongado, así como deseos al final de la vida.

También es importante subrayar que la humanización de la asistencia sanitaria es un ejercicio de responsabilidad de todos los actores que participamos en ella, siendo crucial el papel de los profesionales, pero también de los pacientes y las familias; no podemos trabajar de forma paralela, necesitamos trabajar de la mano para seguir construyendo un sistema sanitario cada vez más humano.

Por eso, trabajamos con ellos en un Plan de Participación de la Ciudadanía en Humanización, con el propósito de incorporar la voz de la ciudadanía al Plan, identificar los puntos de mejora para caminar juntos y, sobre todo, poder diseñar y seguir poniendo en marcha medidas basadas en necesidades reales con el fin de aumentar la satisfacción de pacientes y familias en su paso por nuestros centros.

Este Plan constituye uno de los pilares fundamentales para ofrecer una atención de calidad centrada en la persona. ¿Nos puede explicar brevemente en qué consisten las 4 líneas estratégicas de actuación?

CG: Desde 2021 hasta la fecha, estamos trabajando en cuatro áreas transversales del Plan para una mejor atención a nuestros pacientes y sus familias. El área organizacional, para generar una cultura de humanización en el SSPA que impregne a toda la organización sanitaria; el área estructural, con el fin de promover espacios, recursos e innovaciones tecnológicas que garanticen el respeto por la dignidad del paciente; el área asistencial, en el que perseguimos potenciar líneas de trabajo e iniciativas para una atención de calidad, personalizada, que contemple todas las dimensiones de la per-

sona y aporte resultados tangibles para el paciente. Y, por último, el área relacional, para centrar la atención sanitaria en un marco de escucha activa con los pacientes y familias, comunicación, decisiones compartidas y corresponsabilidad con el SSPA.

Para evaluar la puesta en marcha y el funcionamiento de la Estrategia de Humanización, ¿qué indicadores son los más utilizados?

CG: Actualmente, estamos trabajando a nivel macro en el diseño de la evaluación del Plan para el próximo año en coordinación con nuestra Escuela Andaluza de Salud Pública y la Agencia de Calidad Sanitaria en un distintivo de buenas prácticas en humanización donde los centros y unidades podrán autoevaluarse de forma periódica. Comenzaremos el pilotaje en breve, con la prueba de concepto en algunos centros de Atención Primaria y Unidades Hospitalarias, para medir y avanzar en la mejora continua desde un nivel más operativo.

Aun así, hay que tener en cuenta la complejidad de medir resultados en el campo de lo intangible, los indicadores son herramientas que nos permiten medir y evaluar el nivel de humanización en la atención sanitaria.

Los *Patient Reported Outcomes* (PRO) son una fuente de datos en la que nos estamos basando para dicha evaluación. En este sentido, incluir los resultados en salud reportados directamente por el paciente nos ayuda a evaluar y realizar un seguimiento en la calidad percibida por el paciente. Aquí vemos la satisfacción del paciente y su participación en la toma de decisiones sobre su atención médica. Pero también tenemos contemplado medir otros aspectos, como son la formación en habilidades emocionales, comunicación y la resolución de conflictos en profesionales, así como arquitecturas y espacios humanizados.

El cribado neonatal es una herramienta fundamental para detectar afecciones en los recién nacidos y comenzar los tratamientos adecuados a tiempo. ¿Cuáles son las acciones que se están llevando a cabo en Andalucía para fortalecer el cribado neonatal y garantizar su alcance a todos los bebés en la región?

CG: En Andalucía, se están cribando actualmente 30 patologías, aunque la Cartera Común de Servicios del Ministerio incluya la detección, a través de programas de cribado poblacional, de solo siete metabolopatías.

> **Es importante considerar la complejidad de medir resultados en lo intangible; los indicadores miden y evalúan la humanización en la atención sanitaria**

Actualmente, desde la Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica y el Servicio Andaluz de Salud (SAS), se está trabajando en la incorporación de otras dos enfermedades endocrinometabólicas como son el déficit de biotinidasa y la hiperplasia suprarrenal congénita, y estamos evaluando la viabilidad de otras, como la atrofia muscular espinal (AME) (de la que hemos realizado ya estudios piloto) y de inmunodeficiencia congénita (IDCG).

Por otro lado, en este momento está en su fase final el módulo de cribados neonatales de Andalucía (MCNA), con el que se pretende facilitar la gestión del Programa de Cribado Neonatal, la obtención de indicadores que reflejen el desarrollo de este y garantizar la trazabilidad de todo el programa en todos los puntos de la geografía andaluza.

Paralelamente, estamos planificando la formación y cualificación sobre las técnicas correctas de obtención de la muestra de la prueba del talón y el manejo del nuevo sistema de todo el personal sanitario implicado en el proceso, y se está diseñando un plan de comunicación dirigido a la población andaluza.

Conjuntamente, estamos trabajando en el programa de cribado de hipoacusia neonatal y tenemos prevista su incorporación al programa poblacional de cribados neonatales también para este año 2023. Para ello, en nuestra comunidad autónoma, estamos avanzando en la implantación de las modificaciones aprobadas por la Comisión Autonómica de Cribados Poblacionales y Actividades Preventivas de detección precoz, utilizando como segundo filtro los potenciales evocados auditivos troncoencefálicos automáticos (PEATCa), realizando modificaciones en la base de datos y en el sistema de registro y apostando por la creación de equipos provinciales interdisciplinares.

La detección precoz de enfermedades es esencial para aumentar las posibilidades de éxito en los tratamientos y mejorar los resultados de salud. ¿Cuáles son los programas de detección precoz más destacados que se están promoviendo en Andalucía y cuál ha sido su impacto hasta el momento?

CG: La detección precoz es un pilar fundamental en la atención médica, puesto que desempeña un papel crucial en la prevención y tratamiento efectivo de enfermedades. Una práctica que no solo beneficia a los pacientes, sino que también tiene un impacto significativo en la salud pública y el sistema de atención médica en su conjunto.

En este sentido, los programas de cribado poblacional son unos de los programas preventivoasistenciales esenciales en salud pública. Los principales programas de detección precoz que se están promoviendo en Andalucía son los cribados prenatales de anomalías cromosómicas y de enfermedades infecciosas; los cribados neonatales, entre los que encontramos los cribados de enfermedades metabólicas y el cribado de hipoacusia; y los cribados oncológicos.

Sobre este último, quiero destacar el cribado de cáncer de mama, en el que hemos ampliado la edad de la población diana realizando el cribado a mujeres de 70 y 71 años y, en los próximos meses, incluiremos también a mujeres de 47 a 49 años. El otro programa fundamental de cribado oncológico es el de cáncer de colon. En este caso, estamos centrados en la realización de campañas dirigidas a profesionales sanitarios y población diana para aumentar la participación y sus coberturas. Otra gran noticia es la relacionada con el cribado de cáncer de cuello de útero, actualmente oportunista y que pasará a ser poblacional a finales de este año.

Además, contamos con cribados de enfermedades infecciosas como VHC y VIH dirigidos a poblaciones vulnerables y de riesgo en el marco del Plan de Eliminación de Hepatitis Virales y el Plan Andaluz de ITS, VIH y Sida.

Para lograr una atención sanitaria de calidad, es necesario implementar mejoras constantes. ¿Qué medidas están tomando para

mejorar la atención sanitaria en general y asegurar que los ciudadanos reciban los cuidados adecuados en el momento oportuno?

CG: Desde que llegamos al Gobierno de la Junta de Andalucía, nuestro objetivo ha sido lograr la excelencia en la atención sanitaria de los andaluces y por esto trabajamos. Superada la pandemia, que nos obligó a ajustar los planes para centrarnos en atajar a la COVID-19, estamos mejorando las infraestructuras; renovando y ampliando los equipos de diagnóstico y tratamiento, y mejorando las condiciones laborales de nuestros profesionales, el corazón del SSPA.

Para la consecución de estos objetivos, contamos con el presupuesto más alto de la historia para salud en Andalucía: 13.837,5 millones de euros, 4.000 millones de euros más que en 2018, con el último gobierno socialista; con 30.000 profesionales más que en 2018, hasta llegar a los 125.000. Hemos logrado una mejora salarial para 72.000 profesionales sanitarios y la estabilización de más de 67.000 profesionales del SAS con las ofertas de empleo público (OEP) convocadas entre 2019 y 2022, casi el 70 % de la plantilla que tenía el SAS en 2018. También hemos incrementado en un 33,9 % las plazas MIR respecto a 2018; actualmente hay 1.456 en Andalucía; se convocaron 1.804 para el curso 2022-2023 y para el curso 2023-2024 hemos convocado 1.861, de las que 434 son para Medicina Familiar y Comunitaria, primeros en España.

Además, hemos afrontado alrededor de 1.800 actuaciones entre reformas, ampliaciones y nuevos centros de salud y hospitales. En concreto, hemos puesto en marcha 50 nuevas instalaciones sanitarias: 7 hospitales, 5 hospitales de día, 12 centros de salud, 8 consultorios, 4 áreas de urgencias y 14 centros de Atención Infantil Temprana. El caso más destacado es la reapertura del Hospital Doctor Muñoz Cariñanos, antiguo hospital militar de Sevilla, que el PSOE había abandonado. De hecho, y según el informe sobre centros sanitarios publicado por el Ministerio de Sanidad, uno de cada tres hospitales abiertos en España durante 2021 fue andaluz. Nunca un gobierno andaluz había acometido tal cantidad de obras en tan poco tiempo. Y seguiremos avanzando en este sentido.

> **Estamos mejorando las infraestructuras y las condiciones laborales de nuestros profesionales, y modernizando nuestros equipos de diagnóstico y tratamiento**

La inversión en infraestructuras y equipamiento sanitario en 2023 es de 422 millones de euros, de los que 67,65 millones se destinan a la compra de equipos y dispositivos de alta tecnología, a través del Plan INVEAT, por el que se han renovado ya 137 equipos.

Desde 2019, hemos invertido más de 200 millones de euros en equipamientos y alta tecnología para la sanidad andaluza. Por ejemplo, el Hospital Virgen de las Nieves es el primero, de los hospitales públicos de toda España, en contar con un *GammaKnife*, una herramienta tecnológica de vanguardia en radiocirugía para tratar tumores y otras patologías del cerebro de forma más precisa, más rápida y menos agresiva. Ha supuesto una inversión de 4 millones de euros, entre equipo y obras de adecuación de las instalaciones.

Además, ya todas las provincias andaluzas cuentan con el robot quirúrgico Da Vinci. El último se estrenó en Huelva en septiembre del año pasado. En total, contamos con 11 equipos de este tipo en la Sanidad Pública Andaluza.

Y entre 2019 y 2022 se han adquirido 11 nuevos equipos de PET/TAC y 19 equipos de SPECT/TAC, con un coste de 36 millones de euros.

Por lo tanto, Andalucía ha dado un paso adelante y se ha colocado en una posición más que aceptable en equipamiento, similar al de las comunidades mejor dotadas de nuestro país. Hoy sí, por ejemplo, todas las provincias andaluzas cuentan con un equipo de tomografía por emisión de positrones.

Y en materia de investigación e innovación, con la Estrategia 2020-2023 hemos aumentado un 25 % los principales indicadores: gasto en I+I, investigadores contratados y captación de fondos.

Todas estas medidas nos están ayudando a reducir los tiempos de espera y apostar por el autoconcierto.

Estamos inmersos en la transformación de la Atención Primera, para la que contamos, no solo

con los sindicatos representados en la Mesa Sectorial, sino también con los colegios profesionales, las sociedades científicas y los propios profesionales del SAS. Todavía nos queda mucho por hacer, pero estamos en el buen camino.

La participación ciudadana es un aspecto clave en la construcción de un sistema sanitario sólido y eficiente. ¿Cómo se fomenta la participación de los ciudadanos en la toma de decisiones y en la mejora continua de los servicios de salud en Andalucía?

CG: La participación ciudadana en el SSPA se configura con los ciudadanos, lógicamente, como centro del sistema sanitario, en un espacio compartido con la ciudadanía y la gobernanza en salud. Hablamos de un proceso que tiene diferentes grados o niveles de profundidad, que van desde la mera información y participación en la organización de la forma de prestar la asistencia hasta la participación en la evaluación de los resultados clínicos y en salud, pasando por la colaboración entre la ciudadanía y el sistema en la elaboración e implantación de planes de la promoción de la salud.

Por su parte, el Plan de Actuación en Participación Ciudadana marca una serie de líneas de actuación tanto a nivel de centro como a nivel de Unidad de Gestión Clínica. Dos ejemplos recientes de esta colaboración o participación de la ciudadanía es la Línea Alzheimer, puesta en marcha en septiembre del pasado año, en colaboración con la Confederación Andaluza de Federaciones de Familiares de Enfermos de Alzheimer y otras Demencias (ConFEAFA), Sociedad Andaluza de Neurología y Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Hasta el mes de julio, la Línea Alzheimer había atendido y resuelto 431 solicitudes, también desde fuera de Andalucía.

Y, de otra parte, el Plan Andaluz de Atención a las Personas con Dolor, que estamos actualizando de la mano de los pacientes, a través de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, entre otras entidades.

Finalmente, nos gustaría saber cuáles son los principales retos y objetivos que la Consejería de Salud y Consumo de Andalucía

tiene para el futuro en términos de humanización, cribado neonatal y detección precoz.

CG: El principal reto al que nos enfrentamos actualmente desde el SSPA consiste en incorporar una atención sanitaria basada en el valor humano, que es complementaria a la atención sanitaria basada en la evidencia.

Apostamos por una sanidad más amable, integral y holística, centrada en las personas. Ofrecemos una asistencia personalizada centrada en las necesidades de los pacientes y familias; en definitiva, humanizando el itinerario sanitario de los ciudadanos y valorando a los profesionales como el principal agente para ello.

Se pretende consolidar la humanización de nuestro sistema de manera que la cultura de la humanización sea un motor de cambio permanente que forme parte de nuestra filosofía de trabajo y se incluya en cada tarea que realicemos en nuestro día a día, de manera que caminemos hacia un nuevo paradigma de atención basado en el valor.

Para ello, vamos a continuar desplegando las actuaciones de sensibilización, formación y orientación a la organización y a sus directivos y profesionales. Pondremos en valor la participación de la ciudadanía y de los profesionales, escuchando sus opiniones y aportaciones al proyecto; con un enfoque basado en el establecimiento de alianzas y en la interdisciplinariedad para favorecer la corresponsabilidad y el establecimiento de sinergias y pondremos en marcha nuevas acciones de mejora para posicionar a los centros del SSPA como referentes de la excelencia en humanización a nivel nacional.

En cuanto a cribado neonatal y detección precoz, los principales retos y objetivos que tenemos son la incorporación de dos nuevas enfermedades endocrinometabólicas, así como el programa de cribado de hipoacusia neonatal en los próximos meses.

Implementar en todo el sistema sanitario el MCNA, con el que se pretende facilitar la gestión del Programa de Cribado Neonatal y la obtención de indicadores que reflejen su desarrollo; ampliar la edad de la población diana del cáncer de mama a mujeres de 47 a 49 años, y poner en marcha la implementación del cribado poblacional de cáncer de cuello de útero, como he comentado anteriormente.

A través de la Comisión de Cribados Poblacionales y Actividades Preventivas de Detección Precoz de Andalucía, seguir trabajando en cuestiones de carácter científico, ético, técnico y organizativo relacionadas con las decisiones estratégicas sobre el cribado poblacional de problemas de salud, poniendo en marcha nuevos programas de cribado de base poblacional y evaluando periódicamente los resultados de los programas ya existentes.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DRAVET Y EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT: MEJORANDO LA VIDA DE LOS PACIENTES CON ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS Y DEL DESARROLLO

ANA INFANTE GONZÁLEZ DE LA ALEJA

Responsable europea de epilepsia en UCB

¿Podría explicarnos brevemente qué es el síndrome de Dravet (SD) y el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)? ¿Cómo se diferencian de otras formas de epilepsia?

AI: Ambos síndromes son encefalopatías epilépticas y del desarrollo. Se trata de enfermedades del sistema nervioso central que van más allá de la epilepsia que las caracteriza, ya que se acompañan de alteraciones en el neurodesarrollo. Estos síndromes comienzan a manifestarse en edades muy tempranas y afectan a diversos aspectos del paciente, como el estado cognitivo, la función ejecutiva, el movimiento y el habla. A largo plazo, esto conduce a un retraso psicomotor y a un déficit intelectual de mayor o menor gravedad.

¿Podría hablarnos sobre su prevalencia y los desafíos asociados con su diagnóstico y tratamiento?

AI: La prevalencia de las enfermedades raras es muy baja. Según las últimas publicaciones sobre epidemiología, en España hay menos de 5 casos por cada 10.000 personas afectadas.

El proceso de diagnóstico varía en cada una de estas enfermedades, pero en ambas es común experimentar demoras en obtener un diagnóstico certero, lo que se conoce como "odisea diagnóstica" entre la comunidad de pacientes. Este término hace referencia al largo camino que las familias deben recorrer desde que los pacientes comienzan a experimentar crisis epilépticas a una edad muy temprana hasta que finalmente se llega a un diagnóstico específico. Las familias desempeñan un papel crucial en este proceso dentro del sistema sanitario.

En el caso del síndrome de Dravet (SD), cuya causa se ha establecido en gran medida debido a que más del 80% de los pacientes presenta una mutación en el gen SCN1A, las pruebas genéticas desempeñan un papel importante en el proceso diagnóstico. Aunque el diagnóstico se basa principalmente en aspectos clínicos, el apoyo de las pruebas genéticas es fundamental. El principal desafío para nuestro sistema sanitario es ofrecer de manera ágil la realización de estas pruebas, mientras que los clínicos que tratan a estos pacientes deben lograr un diagnóstico inicial rápido que per-

mita orientar las pruebas genéticas y acelerar el diagnóstico definitivo.

En cambio, en el caso del síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), la situación es muy diferente, ya que se trata de una enfermedad con una amplia variedad de causas y no cuenta con un marcador genético específico para confirmar el diagnóstico. Además, es un síndrome con una presentación muy heterogénea que evoluciona y cambia con el tiempo. Los pacientes pueden recibir un diagnóstico inicial diferente al SLG sin que esto sea incorrecto, y a medida que pasa el tiempo, pueden cumplir con los criterios diagnósticos específicos establecidos por la Liga Internacional de la Epilepsia (ILAE) para esta patología.

Esto implica que el camino hacia un diagnóstico certero en el SLG es mucho más prolongado. Por lo tanto, el gran desafío es acelerar el proceso de obtener un diagnóstico definitivo, particularmente para esta enfermedad. Con el tiempo, el conocimiento y los criterios diagnósticos relacionados con esta patología van evolucionando, y el apoyo de organizaciones como la ILAE nos guía hacia una mayor certeza y la capacidad de brindar un mejor apoyo a las familias.

¿Qué retos plantea el tratamiento de estos pacientes?

AI: La lista de situaciones que enfrentan los pacientes y sus familias es interminable, ya que cada uno experimenta distintas circunstancias. En primer lugar, es importante destacar que estas enfermedades no tienen cura. En este sentido, el objetivo principal del tratamiento es reducir tanto la frecuencia como la duración de las crisis epilépticas. Estas patologías afectan el desarrollo neurológico, lo cual tiene un gran impacto en los niños y sus familias, así como en el crecimiento de los propios niños. Es fundamental manejar y controlar adecuadamente las crisis, ya que esto no solo disminuye su cantidad, sino que también mejora la calidad de vida tanto del paciente como de su familia. Además, se previenen potencialmente accidentes o situaciones catastróficas, como la muerte súbita inexplicada por epilepsia (SUDEP).

> **La búsqueda de un equilibrio entre la eficacia de los tratamientos y la seguridad, particularmente en relación a los efectos adversos, es crucial**

Otro objetivo importante del tratamiento es mejorar las comorbilidades asociadas, es decir, los síntomas o enfermedades adicionales que no se limitan únicamente a la epilepsia. Esto incluye principalmente el deterioro cognitivo y del comportamiento, así como los trastornos del movimiento y del habla relacionados con el desarrollo neurológico. Hasta ahora, los medicamentos más comúnmente utilizados para controlar las crisis en pacientes con SD o SLG no han logrado un control adecuado de la enfermedad. En ambos casos, es común recurrir a la polimedicación, pero aun así no se obtiene el control deseado. Sin embargo, se está avanzando y mejorando en este aspecto.

Es importante encontrar un equilibrio entre la eficacia de los tratamientos y la seguridad, especialmente en lo que respecta a los efectos adversos. La mayoría de los medicamentos antiepilépticos, especialmente los más antiguos, causan efectos adversos frecuentes que afectan negativamente la cognición y el desarrollo neurológico en general.

Sabemos que UCB está involucrada en la investigación y el desarrollo de tratamientos para el SD y el SLG. ¿Podría compartir con nosotros los avances más recientes en este campo y las terapias potenciales que están siendo exploradas?

AI: UCB lleva más de dos décadas involucrada en el tratamiento de estas patologías, incluyendo la epilepsia. Nos comprometemos a mantener este compromiso a largo plazo. En particular, nos estamos enfocando en el campo emergente de las encefalopatías epilépticas, como SD o el de SLG, y estamos proporcionando soporte en este ámbito.

Una de nuestras últimas novedades en el mercado es Fintepla, un medicamento que desde el 1 de junio de 2023 está disponible en España para el tratamiento concomitante de las crisis asociadas al SD y al SLG en pacientes a partir de 2 años. Fintepla contiene fenfluramina como principio activo y su mecanismo de acción es dual, actuando tanto en el sistema serotoninérgico como en los receptores sigma 1.

Hasta el momento, Fintepla ha demostrado un buen control de las crisis epilépticas tanto en los ensayos clínicos de fase 3 como en los estudios abiertos de exten-

sión y los llevados a cabo en la vida real. Además, también se han obtenido resultados prometedores en relación con las comorbilidades asociadas a estas enfermedades, como las alteraciones cognitivas y de la función ejecutiva, las cuales tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Sin embargo, más allá de Fintepla, en UCB hemos adquirido el compromiso de investigar en el campo de la neurología durante mucho tiempo, y ahora estamos enfocando nuestros esfuerzos especialmente en las enfermedades raras. Esperamos poder ofrecer en el futuro nuevas alternativas terapéuticas que ayuden a la sociedad y a las familias que tanto lo necesitan.

Además del tratamiento farmacológico, ¿existen otros enfoques terapéuticos o intervenciones que se están investigando para mejorar la calidad de vida de los pacientes con estos síndromes?

AI: Aunque los fármacos anticrisis son la base del tratamiento actual, existen otras alternativas terapéuticas no farmacológicas que pueden ser utilizadas en combinación con los medicamentos cuando sea necesario. Dos terapias ampliamente utilizadas en este contexto son la dieta cetogénica y la estimulación vagal.

Además, hay una terapia en desarrollo que promete ser un avance importante en el tratamiento de las encefalopatías epilépticas de origen genético: la terapia génica. Este enfoque va más allá de los fármacos convencionales, ya que tiene como objetivo modificar la causa subyacente de la enfermedad, como una mutación genética, con el fin de alterar su curso e incluso lograr una cura definitiva. Es un campo en el que numerosos científicos están trabajando y esperamos que algún día se convierta en una realidad para muchos pacientes.

> Es esencial tener en cuenta la "ventana de oportunidad terapéutica", interviniendo tempranamente para retrasar el progreso de la enfermedad

¿Podría hablarnos sobre la importancia del cribado neonatal y de la detección precoz en estos síndromes, y cómo pueden contribuir a mejorar los resultados para los pacientes?

AI: La patología se manifiesta en edades muy tempranas, por lo que es crucial intervenir de manera temprana. Es fundamental evitar la difícil odisea diagnóstica que muchas familias y pacientes experimentan antes de obtener un diagnóstico preciso. Esto no solo permite acceder a tratamientos más eficaces y personalizados, sino también reducir la incertidumbre y el estrés asociados a lo desconocido. El tratamiento precoz y adecuado desempeña un papel crítico en la mejora del pronóstico de estas enfermedades, al prevenir o mitigar muchas de las comorbilidades que suelen acompañarlas. En este sentido, es importante considerar el concepto de la ventana de oportunidad terapéutica, es decir, intervenir lo antes posible para retrasar el desarrollo de la enfermedad. La historia natural de muchas encefalopatías epilépticas y del desarrollo indica que hay un período de tiempo crucial en cuanto al pronóstico se refiere. Existe una oportunidad para prevenir los impactos en diversos aspectos del neurodesarrollo entre la aparición de los primeros síntomas y su efecto. Un diagnóstico rápido y preciso nos permitirá iniciar un tratamiento más personalizado, lo cual es fundamental.

Por lo tanto, es necesario proporcionar un diagnóstico preciso y reducir el tiempo de diagnóstico para intervenir tempranamente con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. No se trata solo de tratar con éxito, sino también de reducir la incertidumbre y el estrés que genera en las familias no conocer el nombre de la patología ni cómo abordarla de manera eficaz.

La conciencia y la comprensión pública de estos trastornos son fundamentales para garantizar un diagnóstico temprano y un mejor manejo de la enfermedad. ¿Cuál cree que es el papel de la educación y la sensibilización en la comunidad en relación con el SD y el SLG?

AI: Desde diversos estamentos públicos, asociaciones científicas y organizaciones de pacientes se está llevando a cabo un esfuerzo notable para concienciar a toda la sociedad acerca de la importancia de prestar una atención especial a las enfermedades raras, como el SD y el SLG. Como muestra de reconocimiento y para fomentar la sensibilización, el pasado 23 de junio se iluminaron con el color morado emblemáticos edificios en numerosas ciudades alrededor del mundo.

Se evidencia un creciente compromiso en esta causa, respaldado por

una asignación de recursos y una determinación cada vez mayores para concienciar a la sociedad en su conjunto. Sin embargo, aún es necesario redoblar los esfuerzos, especialmente en el caso de patologías como estas, que afectan a niños desde muy temprana edad y que limitan considerablemente tanto sus propias vidas como las de sus familias. Además, en muchas ocasiones estas enfermedades siguen siendo objeto de estigmatización e incomprensión.

Como responsable europea de epilepsia en UCB, ¿cuál es tu visión a largo plazo para el tratamiento y la atención de pacientes con alguno de estos síndromes? ¿Hay algún mensaje que te gustaría transmitir a los pacientes y sus familias?

AI: Todos trabajamos con una alta motivación para lograr un impacto lo antes posible, colaborando con la sociedad, las familias, los gobiernos y las compañías.

En primer lugar, considero que aún hay mucho trabajo por hacer en términos de mejorar el proceso diagnóstico y crear conciencia sobre la importancia de estas enfermedades. Un diagnóstico preciso brinda tranquilidad, mejora el pronóstico y permite aplicar una medicina personalizada. No valoramos lo suficiente el impacto que tiene para una familia saber el diagnóstico exacto de la enfermedad que afecta a su hijo, ya que mejorar dicho diagnóstico también mejora el pronóstico de la enfermedad. Es crucial que la medicina sea personalizada y precisa, teniendo en cuenta la patología específica y los síntomas individuales de cada paciente.

En segundo lugar, al considerar una perspectiva a largo plazo para el tratamiento de estas enfermedades, el objetivo debe ser modificar e incluso curar la enfermedad. Las terapias génicas irrumpieron en el campo de las enfermedades neurológicas hace algunos años y, sin duda, pueden ser una posible solución para ciertos tipos de epilepsia genética, como el SD. Desafortunadamente, no abarcan todas las formas de epilepsia, al menos no con los conocimientos que tenemos en la actualidad, debido a la naturaleza heterogénea de muchas de estas enfermedades. Sin embargo, las terapias génicas no son la única opción; los avances en la investigación de la epilepsia abarcan desde la inmunología hasta la terapia celular. Compañías como la nuestra están comprometidas en seguir trabajando arduamente para brindar las mejores soluciones de salud a todos los pacientes que padecen enfermedades tan devastadoras como el SD y el SLG.

ENCARNA GUILLÉN NAVARRO

Presidenta de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH). Especialista en Pediatría en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

AVANCES EN EL CRIBADO NEONATAL: PERSPECTIVAS ESPERANZADORAS PARA LA SALUD Y LA SOCIEDAD

Como presidenta de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), ¿cuál considera que es el impacto más significativo que ha tenido el cribado neonatal y la detección precoz de enfermedades genéticas en la salud pública y en la sociedad en general?

EG: La implantación del cribado neonatal en estos últimos años ha tenido un impacto significativo, principalmente relacionado con la prevención o reducción de las complicaciones asociadas a enfermedades genéticas metabólicas que pueden ser identificadas en los primeros días de vida. Este impacto, que se traduce en una disminución de la morbilidad y la mortalidad en la población, es de suma importancia.

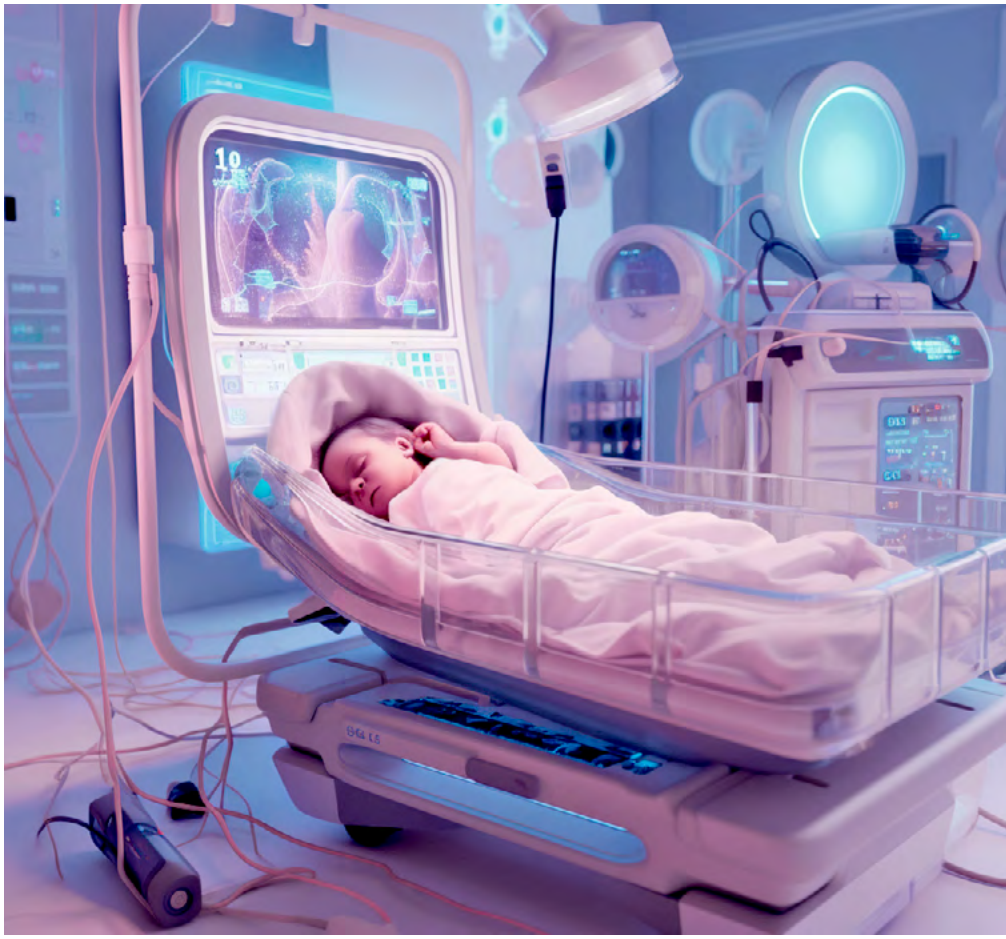
¿Podría compartir con nosotros cuáles son los nuevos avances en el cribado neonatal y la detección precoz que han surgido recientemente? ¿En qué situación considera que se encuentra España?

EG: Sin lugar a dudas, los avances en el cribado metabólico están estrechamente relacionados con los progresos científicos y tecnológicos. Por un lado, el conocimiento de las enfermedades ha aumentado, y por otro, la adopción de técnicas como la espectrometría de masas en tándem ha ampliado nuestras capacidades de detección, permitiéndonos identificar enfermedades que antes no éramos capaces de diagnosticar en las etapas tempranas. Este avance ha llevado a la expansión de la lista de enfermedades que podemos cribar, y gracias a la espectrometría de masas en tándem, ahora podemos detectar más de 40 enfermedades metabólicas genéticas diferentes.

Es importante destacar que, a pesar de estos avances, la implementación del cribado no ha sido uniforme en todo el territorio, lo que representa uno de nuestros desafíos actuales. Nuestra asociación, junto con las organizaciones de pacientes y otras sociedades científicas, como la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), tiene como principal objetivo lograr la equidad en la cobertura de enfermedades cribadas en toda España. Además, hemos avanzado hacia la incorporación de técnicas genómicas que

podrían permitirnos cribar aún más enfermedades en el período neonatal, posiblemente en el rango de cientos de enfermedades. Sin embargo, como país y como Sistema Nacional de Salud, primero debemos resolver y acordar cómo ampliar la lista de enfermedades más allá de las aproximadamente once actualmente incluidas en la cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud.

Estamos reflexionando sobre estas cuestiones, conscientes de que nuestra prioridad en este momento es utilizar las capacidades actuales para avanzar en la prevención y minimización de las complicaciones asociadas con estas enfermedades. Estas complicaciones tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y, en muchos casos, en su supervivencia.



Además de las enfermedades genéticas, ¿cuáles son otras condiciones de salud que pueden detectarse mediante el cribado neonatal y cómo se están abordando para mejorar la detección y el tratamiento?

EG: El cribado neonatal se enfoca en la detección de enfermedades conocidas como errores innatos del metabolismo y otras afecciones genéticas que principalmente se caracterizan por tener marcadores bioquímicos y/o genéticos. Estas enfermedades son en su mayoría poco comunes y, a lo largo del tiempo, han evolucionado desde su detección mediante métodos puramente bioquímicos hasta la inclusión de métodos genéticos y genómicos en el proceso de detección.

Lo que estamos presenciando es una expansión en la cantidad de enfermedades que pueden ser evaluadas mediante el cribado neonatal, aprovechando la combinación de tecnologías provenientes de la bioquímica, la genética y la genómica. Sin embargo, es importante destacar que estas enfermedades tienen en común su origen genético y su manifestación clínica; algunas de ellas afectan el metabolismo y otras tienen un impacto en sistemas más amplios del organismo.

¿Colabora la AEGH con otras instituciones o redes internacionales para afrontar estos desafíos?

EG: El principal desafío al que nos enfrentamos es la búsqueda de equidad. Estamos comprometidos y levantando nuestras voces para lograr la homogeneización de la oferta de cribado de enfermedades en el periodo neonatal en todas las comunidades autónomas de España. Consideramos insuficiente la ampliación de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud de siete a once enfermedades, y creemos que es el momento adecuado para dar un paso más.

En la actualidad, algunas comunidades autónomas como Galicia y Murcia están realizando cribados de más de 40 enfermedades, lo que demuestra que es factible. Para lograrlo, proponemos utilizar tecnologías comunes y rentables, como la espectrometría de masas, que pueden justificar la inclusión de otras enfermedades en el cribado. Estas enfermedades también supo-

nen un conocimiento relevante, y su detección temprana mejoraría la situación tanto de los recién nacidos que reciben el diagnóstico como de sus familias al prevenir otros casos relacionados.

Creemos que es el momento de coordinar y estandarizar el cribado ampliado en todo el territorio español y, a partir de ahí, expandir la lista de enfermedades incluidas en el cribado a más de 40. Además, debemos continuar reflexionando sobre el uso de técnicas genómicas que nos permitan ampliar aún más el número de enfermedades detectadas, siempre con el objetivo de beneficiar a los pacientes al mejorar la detección temprana y reducir la discapacidad.

Efectivamente, la AEGH coincide con asociaciones como la ECOM y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) en la demanda de un acceso equitativo a las pruebas disponibles gracias al desarrollo de la tecnología que en la actualidad está diseminada y se utiliza en todos los laboratorios de cribado neonatal en España. Por tanto, nuestra relación con otras asociaciones, con instituciones, etc., se enfoca, en estos momentos, no solamente en impulsar la reflexión científica, técnica y bioética sobre la ampliación del cribado, sino también en la necesidad de establecer criterios de acceso equitativo y homogéneo a la prueba en todo el territorio español.

La educación y la concienciación son fundamentales para promover el cribado neonatal y la detección precoz. ¿Qué iniciativas lleva a cabo la AEGH para informar y capacitar tanto a los profesionales de la salud como a la población general en materia de cribado neonatal y detección precoz?

EG: Desde hace algunos años, en nuestra asociación, se ha destacado una parte significativa dedicada a la genética bioquímica. En colaboración con todos los genetistas que formamos parte de la asociación, hemos estado trabajando en cursos multidisciplinarios que abordan temas como el cribado, las enfermedades metabólicas y las enfermedades genéticas en general. Nuestra perspectiva integral se extiende desde la prevención hasta el abordaje y seguimiento de estas cuestiones.

> **Debemos mantener una reflexión constante sobre la incorporación de técnicas genómicas para ampliar aún más la detección de enfermedades**

Además, en nuestros congresos científicos, siempre reservamos un espacio importante para tratar estos temas. De hecho, en el próximo congreso interdisciplinario en el que participaremos, junto con otras sociedades científicas relacionadas con el asesoramiento genético en nuestro país, el cribado neonatal ocupará un lugar destacado en una de las mesas propuestas.

No obstante, muchos de los profesionales que formamos parte de la asociación también compartimos nuestra experiencia en otros foros a nivel nacional e internacional. Esto se refleja en las numerosas charlas y seminarios que hemos impartido en todo el país e incluso en países vecinos.

Próximamente, la vicepresidenta de la asociación, la doctora Belén Pérez, participará en el primer Congreso Iberoamericano de Genética Médica y Medicina Genómica que se llevará a cabo en Colombia. Su intervención versará sobre este tema y explorará el futuro con la incorporación de la genómica en el campo.

¿Cuál es su visión para el futuro de esta área y cómo espera que la investigación y la tecnología sigan avanzando en los próximos años?

EG: Los próximos años son absolutamente esperanzadores. Ya estamos presenciando una evolución científico-técnica que avanza de manera exponencial y está transformando radicalmente la forma en que abordaremos la prevención y el seguimiento de diversas enfermedades.

La incorporación de la genómica nos permitirá estratificar adecuadamente a los pacientes con cada enfermedad y realizar diagnósticos muy tempranos desde el principio. Además, nos permitirá dirigir intervenciones más efectivas y personalizadas para cada paciente, avanzando hacia una medicina metabólica personalizada que comienza con el cribado neonatal y se desarrolla a lo largo de todas las etapas de la vida. En este futuro, es posible que muchas de estas enfermedades no lleguen a manifestarse y, con la aparición gradual de tratamientos cada vez más personalizados, podremos anticipar una disminución significativa de la morbilidad y una mejor calidad de vida para estos niños. Podrán progresar satisfactoriamente hasta la edad adulta, con una supervivencia notable.

INTERNACIONAL

UN ESTUDIO DESTACA LOS DESAFÍOS ENFRENTADOS POR PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS EN QUEBEC

Un estudio reciente realizado por la Unidad de Investigación de Ética en Salud Pragmática del Instituto de Investigación Clínica de Montreal (IRCM), afiliado a la Universidad de Montreal, ha arrojado luz sobre los importantes desafíos a los que se enfrentan las personas que viven con una o más enfermedades raras. La investigación, que involucró encuestar a 90 personas con enfermedades raras en Quebec, reveló varios obstáculos en términos de atención médica, vida personal y ámbitos profesionales.

Los participantes en la encuesta, que abarcaron diferentes edades y géneros, destacaron una serie de problemas que enfrentan. Estos incluyen dificultades para: obtener diagnósticos precisos, encontrar actitudes condescendientes por parte de los proveedores de atención médica al presentar síntomas desconocidos y experimentar discriminación en sus carreras debido a sus condiciones. También fue común el sentimiento de ser incomprendidos por quienes los rodean.

El estudio enfatiza la necesidad de un mejor apoyo y herramientas para las personas con enfermedades raras. La Dra. Ariane Quintal, bioética y autora principal de la investigación, destacó la importancia de ofrecer una atención más completa y recursos adecuados para esta población. La adopción de una política enfocada en las enfermedades raras por parte del gobierno de Quebec se consideró un paso esperanzador para abordar estos desafíos.

El término "enfermedades raras" se refiere a afecciones que afectan a menos de una persona en 2.000. A pesar de la baja prevalencia de cada enfermedad rara individual, su impacto colectivo es sustancial, ya que existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras conocidas en todo el mundo. Una parte significativa de las enfermedades raras son de origen genético, que incluyen trastornos hereditarios como la fibrosis quística, así como varios tipos de distrofia muscular

Université de Montréal

y hemofilia. El término también abarca otros tipos de afecciones como enfermedades autoinmunes, infecciosas, tóxicas, malformativas y cánceres raros. Las enfermedades raras podrían afectar potencialmente hasta el 8 % de la población en Quebec, impactando a personas de todas las edades.

El IRCM ha establecido un Centro de Investigación sobre Enfermedades Raras y Genéticas en adultos para abordar los desafíos únicos de las personas con enfermedades raras. Este centro se enfoca en la transición de la atención médica pediátrica a la atención médica para adultos de pacientes con enfermedades raras y combina la atención médica con la investigación biomédica, lo que contribuye a una mejor comprensión de diversas enfermedades raras y al desarrollo de posibles tratamientos.

Más información en: Quintal A, Hotte É, Hébert C, Carreau I, Grenier AD, Berthiaume Y, Racine E. Understanding Rare Disease Experiences Through the Concept of Morally Problematic Situations. HEC Forum. 2023 Jul 29. DOI: 10.1007/s10730-023-09511-4

AVANCES EN EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA ENFERMEDADES RARAS: NUEVA ESPERANZA PARA LOS PACIENTES

Las enfermedades raras han sido un desafío médico y farmacéutico durante mucho tiempo, con tratamientos efectivos disponibles solo para aproximadamente el 5 % de estas afecciones. La industria farmacéutica ha mostrado renuencia en invertir en este campo debido a la complejidad y la baja prevalencia de estas enfermedades, definidas por la FDA de EE. UU. como aquellas que afectan a menos de 200.000 pacientes en el país.

Se estima que existen alrededor de 7.000 enfermedades raras en todo el mundo que afectan a unos 300 millones de personas. De estas enfermedades raras el 72 % son de origen genético, y el 70 % de estas comienzan en la infancia. El diagnóstico preciso de estas afecciones es una odisea que dura un promedio 7,6 años y enfrenta a los pacientes a múltiples diagnósticos erróneos en el proceso.

En respuesta a esta problemática, gobiernos y organizaciones están incentivando la investigación y el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras a través de programas de exclusividad de mercado extendida, créditos fiscales, subvenciones para el desarrollo de medicamentos y vías de aprobación acelerada.

El aprendizaje automático (*Machine Learning* o ML) se presenta como una solución innovadora. Los algoritmos de ML pueden analizar grandes conjuntos de datos de pacientes para identificar patrones y descubrir posibles tratamientos, incluso detectando signos tempranos de enfermedades raras. Además, el ML puede ayudar a optimizar terapias existentes y acelerar el diagnóstico y tratamiento.

Sin embargo, el ML se enfrenta a algunos desafíos, como la necesidad de usar grandes cantidades de datos, y a veces, la intervención humana sigue siendo necesaria para comprender las complejidades de estas enfermedades. Además, surgen preocupaciones éticas sobre la privacidad de los datos de los pacientes.

A pesar de estas limitaciones, el ML tiene el potencial de revolucionar el manejo de enfermedades raras, ofreciendo esperanza a pacientes que durante mucho tiempo han luchado por un diagnóstico y tratamiento adecuados. Estas tecnologías pueden personalizar la atención y mejorar la calidad de vida de quienes padecen estas afecciones poco comunes.

Más información en: https://community.nasscom.in/communities/data-science-ai-community/machine-learning-aiding-management-rare-diseases

LA COMUNIDAD GLOBAL DE ENFERMEDADES RARAS INSTA A LOS ESTADOS MIEMBROS DE LAS NACIONES UNIDAS A CONVERTIR LA COBERTURA UNIVERSAL DE SALUD EN UNA REALIDAD PARA LAS PERSONAS QUE VIVEN CON ENFERMEDADES RARAS

El 21 de septiembre, en la sede de las Naciones Unidas, se celebró un evento histórico en colaboración con EURORDIS-Rare Diseases Europe, Ågrenska y FEDER bajo el título "Compromiso de la ONU y los Estados para la Cobertura Universal de Salud en enfermedades raras". Fue copatrocinado por las Misiones Permanentes de España y Suecia ante la ONU y respaldado por el Ministerio de Salud Pública de Qatar. El evento transmitió un mensaje claro: la Cobertura Universal de Salud (CUS) debe abarcar las necesidades únicas de los 300 millones de personas en todo el mundo con enfermedades raras, incluyendo 30 millones en Europa.

La Reina Letizia de España inauguró telemáticamente el evento junto a la Reina Silvia de Suecia, seguido de discursos de los ministros de Salud de España, Suecia, Qatar, Francia, Malasia, así como representantes de los Ministerios de Salud de Canadá y Brasil. Se enfatizó la necesidad de una acción mundial para apoyar a las personas con enfermedades raras mediante el intercambio de experiencias, la inversión en investigación científica y la reducción del impacto económico de estas enfermedades.

La OMS y otras agencias de la ONU reconocen la importancia de apoyar a las personas con enfermedades raras en sus objetivos globales de derechos humanos y sostenibilidad, pero es crucial convertir estos compromisos en acciones concretas para abordar sus desafíos únicos.

Más información en: https://www.eurordis.org/es/global-rdc-calls-on-un-to-turn-universal-health-coverage-into-reality/

EUROPA

LA TECNOLOGÍA DE SECUENCIACIÓN DE LECTURA LARGA REVELA NUEVOS DETALLES SOBRE EL SÍNDROME DE BARTTER TIPO 3

Un equipo de investigadores liderado por la Dra. Janine Altmüller del Max Delbrück Center, el BIH y el Hospital Universitario de Colonia ha utilizado la tecnología de secuenciación de lectura larga para estudiar, en detalle, el síndrome de Bartter tipo 3, una enfermedad hereditaria que afecta a los riñones debido a la ausencia del gen CLCNKB. Esta enfermedad causa desequilibrios en los electrolitos y dificulta la reabsorción de nutrientes y sales durante la filtración y la producción de orina en los riñones.

El Dr. Bodo Beck, genetista humano, encontró un caso inusual de esta enfermedad en tres niños de una familia que había huido de Siria. Aunque el diagnóstico genético confirmó la enfermedad, lo sorprendente fue la gravedad de los cambios en las articulaciones de estos pacientes, algo poco común en el síndrome de Bartter tipo 3. Para investigar esta variante inusual, el Dr. Beck se asoció con la Dra. Janine Altmüller y su equipo, expertos en secuenciación de lectura larga.

La secuenciación de lectura larga es esencial para analizar estructuras genómicas complejas. A diferencia de la secuenciación de lectura corta, que corta el ADN en pequeños fragmentos, la secuenciación de lectura larga permite secuenciar tramos más largos de ADN en una sola ejecución, lo que facilita la comprensión de las secuencias de ADN repetidas en el síndrome de Bartter tipo 3, que no se habían explorado previamente debido a las limitaciones de la tecnología de lectura corta.

El equipo de la Dra. Altmüller identificó varias variantes genéticas, previamente desconocidas, en genes CLCNKB y CLCNKA en pacientes con esta enfermedad. También encontró un patrón genético que parece favorecer la aparición de variantes causantes de la enfermedad. A pesar de estos avances, no se encontraron secuencias eliminadas adicionales en la familia siria, por lo que el síndrome de Bartter tipo 3 siguió siendo el único diagnóstico.

Estos hallazgos proporcionarán a los científicos una comprensión más profunda de las causas de la enfermedad, lo que podría facilitar el desarrollo de mejores opciones de diagnóstico y tratamiento. La Dra. Altmüller ya ha dado el primer paso hacia el uso de esta tecnología en la práctica clínica: Pronto comenzará un estudio piloto en colaboración con socios de Berlín, Hannover, Tübingen y Aquisgrán en el que aplicaremos la secuenciación de lectura larga a una cohorte más amplia de pacientes con enfermedades genéticas raras no resueltas.

Más información en: https://www.news-medical.net/news/20230823/Long-read-sequencing-reveals-new-details-of-Bartter-syndrome-type-3.aspx

ESPAÑA

LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS (CIPM) DA LUZ VERDE A LA FINANCIACIÓN DE TAVNEOS® (AVACOPAN)

Según ha dado a conocer el Ministerio de Sanidad, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) ha dado luz verde a la financiación de Tavneos® (avacopan), que en combinación con una pauta de rituximab o ciclofosfamida está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o con poliangeítis microscópica (las dos formas principales de vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos [ANCA]) graves y activas.

Este medicamento, de CSL Vifor, obtuvo la autorización de comercialización de la Comisión Europea el 11 de enero de 2022, atendiendo al informe positivo, de noviembre de 2021, del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La opinión positiva del CHMP se basa en un programa completo de desarrollo de ensayos múltiples, que culmina con los resultados del ensayo fundamental de fase III ADVOCATE. Se trata de un ensayo en el que participaron 331 pacientes, de 20 países, con vasculitis asociada a ANCA, que compara regímenes de tratamiento que incluyen Tavneos® con el estándar de tratamiento actual en el que se utilizan altas dosis de glucocorticoides. El estudio alcanzó sus criterios de valoración primarios de remisión de la enfermedad a las 26 semanas y de remisión sostenida a las 52 semanas, según lo evaluado por el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). El régimen de avacopan demostró superioridad sobre el tratamiento estándar en la semana 52 y mostró una mejoría renal.

Patricia Salvador, Market Access Director de CSL Vifor España, señala que "*Tavneos® representa un avance*

notable en el tratamiento de estos pacientes y se suma a nuestro compromiso para mejorar su calidad de vida.

Ahora hay que seguir trabajando y CSL Vifor continúa investigando nuevas soluciones para resolver las necesidades de los pacientes renales. De esta forma, avanzaremos entre todos en nuestra misión de ayudar a estos pacientes a vivir mejor".

Dentro de las vasculitis, uno de los subtipos más graves es el de la vasculitis ANCA. Se trata de una enfermedad sistémica que genera inflamación y lesiones en órganos como riñones, pulmones, sistema nervioso y corazón, entre otros. De hecho, esta patología, que suele tener una evolución de larga duración y que está considerada como rara, es responsable del 4 % de la enfermedad renal crónica que requiere diálisis.

Cambios en las guías europeas EULAR

Recientemente avacopan ha sido introducido en las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA como una estrategia para reducir sustancialmente la exposición a los glucocorticoides. Esta recomendación reconoce la capacidad de este fármaco para reducir la exposición a los glucocorticoides y disminuir sus efectos tóxicos, al tiempo que permite a los pacientes alcanzar y mantener la remisión. Además, esta recomendación reconoce el papel de avacopan en la mejora potencial de la función renal medida por la tasa de filtración glomerular en pacientes con glomerulonefritis activa y afectación renal.

KOSELUGO® EN ESPAÑA: TRATAMIENTO DE NEUROFIBROMAS PLEXIFORMES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Alexion, el grupo de enfermedades raras de AstraZeneca ha anunciado que Koselugo® (selumetinib) ha sido incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España por el Ministerio de Sanidad. Selumetinib es el primer y único medicamento dirigido al tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos de tres años en adelante.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética y debilitante que afecta a 1 de cada 3.000 personas a nivel mundial[1,2]. En el 30-50 % de los casos, los pacientes con NF1 desarrollan tumores en las vainas nerviosas y pueden provocar problemas clínicos como desfiguración, disfunción motora, dolor, discapacidad visual y disfunción de las vías respiratorias, urinaria e intestinal[3-7].

De izquierda a derecha: Dr. Álvaro Lassaletta, neurooncólogo pediátrico del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús de Madrid; Dr. Carlos Macedo, director médico de Alexion para España y Portugal; Dr. Juan Carlos López Gutiérrez, jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

La resolución de financiación por parte del Ministerio de Sanidad se basó en los resultados del ensayo clínico SPRINT Stratum 1 Fase II, patrocinado por el Programa de Evaluación de Terapias contra el Cáncer (CTEP, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) y de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Este ensayo demostró que selumetinib reduce el tamaño de los tumores inoperables en niños, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida[7,8]. Selumetinib supone el primer y único medicamento comercializado en España para el tratamiento de NP sintomáticos e inoperables en niños con NF1, siguiendo la aprobación condicional en la Unión Europea (UE), en junio de 2021. Esta resolución también se ha basado en los datos de seguridad y eficacia, con un seguimiento prologando, proporcionados en el ensayo SPRINT Fase II[7].

El **Dr. Álvaro Lassaletta**, neurooncólogo pediátrico del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús de Madrid, ha señalado: *La comercialización de selumetinib marca un hito significativo en el tratamiento de los pacientes pediátricos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables. Los niños con NF1 pueden experimentar un crecimiento y desarrollo considerable de los NP, llegando incluso a convertirse en una enfermedad incapacitante. Sin embargo, en el ensayo clínico SPRINT, se demostró que el uso de selumetinib logró reducir el tamaño de los NP en ≥20 % en el 68 % de los pacientes con NF1, además de proporcionar mejoras clínicamente significativas en los síntomas asociados a estos NP*[7].

Asimismo, el **Dr. Juan Carlos López Gutiérrez**, jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid, ha explicado: *Selumetinib es el primer medicamento comercializado para pacientes con NF1 y NP sintomáticos e inoperables en España. Este medicamento tiene el potencial de marcar un antes y un después en el manejo y tratamiento de los NP sintomáticos e inoperables. Los prometedores resultados obtenidos en el ensayo clínico SPRINT han demostra-*

do que selumetinib no solo reduce el tamaño de los tumores en pacientes pediátricos, sino que también alivia el dolor asociado y mejora significativamente su calidad de vida[8]. Esta comercialización representa un hito crucial para los niños con NF1 que se enfrentan a las complicaciones y el impacto en su bienestar causados por los NP.

Por su parte, el **Dr. Héctor Salvador**, oncopediatra del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, ha añadido: *Hasta ahora, el tratamiento de los NP está centrado en su eliminación a través de una intervención quirúrgica. Sin embargo, hasta un 80% de los casos los NP son considerados inoperables por su volumen, localización y posibles riesgos asociados a la intervención[9]. Estos pacientes con NP sintomáticos e inoperables disponen únicamente de tratamientos para el manejo de los síntomas, pero no son capaces de impedir o ralentizar la evolución de la enfermedad. Por ello, se trata de un gran avance para los pacientes pediátricos con NF1 y NP y sus familias.*

En el ensayo SPRINT Stratum 1 Fase II, selumetinib demostró una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 68% (34 de 50 pacientes tuvieron una respuesta parcial confirmada) en pacientes pediátricos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables cuando se trataron con selumetinib como monoterapia oral dos veces al día[7,8]. La TRO se define como el porcentaje de pacientes con una respuesta completa confirmada (eliminación de los NP) o una respuesta parcial (reducción del volumen al menos un 20%). Los resultados a largo plazo se publicaron en Neuro-Oncology[7].

Selumetinib está aprobado en Estados Unidos, UE, Japón, China y otros países, para el tratamiento de pacientes pediátricos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables.

Finalmente, el **Dr. Carlos Macedo**, director médico de Alexion para España y Portugal, ha indicado: *Comprendemos las dificultades causadas por las complicaciones de esta enfermedad y las implicaciones negativas que puede tener en el bienestar general del niño. Este tratamiento supone un avance en la reducción de la carga de la enfermedad, ya que es el primer y único medicamento comercializado para el tratamiento de NP sintomáticos e inoperables en menores con NF1 en España que logra un impacto significativo[7].*

Notas:

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética debilitante causada por una mutación espontánea o hereditaria en el gen NF110. La NF1 se asocia a diversos síntomas, como la aparición de bultos blandos encima o debajo de la piel (neurofibromas cutáneos) y pigmentación cutánea (las llamadas manchas "café con leche"), el 30-50% de los pacientes, desarrollan tumores benignos a lo largo de las vainas nerviosas[3,10]. Estos NP pueden causar problemas clínicos como desfiguración, disfunción motora, dolor, disfunción de las vías respiratorias, discapacidad visual y disfunción de la vejiga y el intestino[3-7]. Los NP comienzan en la primera infancia, con distintos grados de gravedad, y pueden reducir la esperanza de vida hasta 15 años[3,10-11].

SPRINT

El ensayo clínico SPRINT Stratum 1 Fase II fue diseñado para evaluar la tasa de respuesta objetiva del impacto en los pacientes y del desarrollo funcional en pacientes pediátricos con NF1 y NP sintomáticos e inoperables tratados con Koselugo® (selumetinib) como monoterapia[7]. Este ensayo, patrocinado por el Programa de Evaluación de Terapias contra el Cáncer (CTEP por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) y de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, se llevó a cabo bajo un acuerdo de investigación y desarrollo cooperativo entre NCI y AstraZeneca con el apoyo adicional del Programa de Aceleración Terapéutica de Neurofibromatosis (NTAP).

Koselugo® (selumetinib)

Koselugo® (selumetinib) es la primera y única terapia[7] incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España por el Ministerio de Sanidad.

Este tratamiento está indicado para el tratamiento de neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos e inoperables en pacientes pediátricos de tres años en adelante. Koselugo® bloquea enzimas específicas (MEK1 y MEK2) que participan en la estimulación del crecimiento celular[8]. En la NF1, estas enzimas son

hiperactivas, lo que hace que las células tumorales crezcan de forma desordenada. Al bloquear estas enzimas, Koselugo® frena el crecimiento de las células tumorales[8].

Koselugo® está aprobado en Estados Unidos, UE, Japón y China y ha recibido la designación de Medicamento Huérfano en EE. UU., en la UE, Rusia, Suiza, Corea de Sur, Taiwán, Japón, Australia y China. Asimismo, las autoridades sanitarias a nivel mundial están revisando las presentaciones regulatorias.

Alexion

Alexion, AstraZeneca Rare Disease, es el grupo dentro de AstraZeneca especializado en enfermedades raras, creado tras la adquisición de Alexion Pharmaceuticals, Inc. en 2021. Como líder en enfermedades raras durante casi 30 años, Alexion se centra en ayudar a pacientes y a sus respectivas familias afectadas por enfermedades raras y potencialmente mortales a través del descubrimiento, desarrollo y comercialización de medicamentos que cambian su vida. Alexion centra sus esfuerzos de investigación en las nuevas moléculas y en el sistema del complemento, y focaliza sus esfuerzos de desarrollo en hematología, nefrología, neurología, trastornos metabólicos, cardiología y oftalmología. Con sede en Boston, Massachusetts, Alexion tiene oficinas alrededor del mundo y ayuda a personas en más de 50 países. Para más información visite: https://alexion.com/worldwide/Spain

AstraZeneca

AstraZeneca es una compañía farmacéutica global e innovadora centrada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de medicamentos bajo prescripción médica, principalmente para el tratamiento de enfermedades en tres áreas terapéuticas: oncología, cardiovascular, renal y metabolismo y respiratorio e inmunología. Con sede en Cambridge (Reino Unido), AstraZeneca opera en más de 100 países y sus medicamentos innovadores son utilizados por millones de pacientes en todo el mundo. AstraZeneca es Top Employers en España y en Europa y ha sido distinguida con el certificado EFR de Empresa Familiarmente Responsable. Para más información: https://astrazeneca.es/ Twitter: @AstraZenecaES / Instagram: @astrazenecaes

REFERENCIAS

1. Neurofibromatosis Type 1. Cancer.Net; 2023. Disponible en: https://www.cancer.net/cancer- types/neurofibromatosis-type1
2. About Neurofibromatosis. National Human Genome Research Institute; 2016. Disponible en: https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Neurofibromatosis Accessed June 2021.
3. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):834-43.
4. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. N Engl J Med. 2016;375:2550-60.
5. Neurofibromatosis. Mayo Clinic; 2021. Disponible en: https://www.mayoclinic.org/diseases- conditions/neurofibromatosis/symptoms-causes/syc-20350490
6. Neurofibromatosis Type 1, Symptoms. NHS; 2021. Disponible en: https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type1/symptoms
7. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. Neuro-Oncology. 2023 Apr 28:noad086.
8. Ficha Técnica Koselugo®. AstraZeneca AB. Versión Julio 2023.
9. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. J Pediatr. 1997 Nov;131(5):678-82.
10. Neurofibromatosis Fact Sheet. NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2012. Disponible en: https://www.nfmidwest.org/wp-content/uploads/2016/03/Neurofibromatosis-Fact-Sheet.pdf
11. Evans DG, Ingham SL. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors. Appl Clin Genet. 2013 Jul 24;6:53-61.

MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS E INDICACIONES APROBADAS POR LA EMA DESDE ENERO HASTA AGOSTO 2023

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	LABORATORIO	NUEVO MH/ NUEVA INDICACIÓN	FECHA DE APROBACIÓN DE LA INDICACIÓN EMA
Etranacogene dezaparvovec	Tratar a adultos con hemofilia B grave y moderadamente grave, un trastorno hemorrágico hereditario causado por la falta de factor IX	CSL Behring GmbH	Nuevo MH	20/02/2023
Ivosidenib	Medicamento contra el cáncer que se utiliza para tratar a adultos con: leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada y cáncer del tracto biliar localmente avanzado o metastásico	Les Laboratoires Servier	Nuevo MH	05/04/2023
Sirolimus	Tratar tumores cutáneos benignos (no cancerosos) de la cara (angiofibroma facial) causados por una enfermedad genética llamada complejo de esclerosis tuberosa	Plusultra pharma GmbH	Nuevo MH	15/05/2023
Ganaxolona	Tratar las crisis epilépticas en niños de 2 a 17 años de edad que padecen una enfermedad conocida como trastorno por deficiencia de cinasa tipo 5 dependiente de ciclina (CDKL5)	Marinus Pharmaceuticals Esmeralda Limitada	Nuevo MH	26/07/2023

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON FINANCIACIÓN APROBADA POR EL CIPMPS DESDE ENERO HASTA AGOSTO 2023

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	LABORATORIO	NUEVO MH/ NUEVA INDICACIÓN	FECHA DE FINALIZACIÓN EN LA INDICACIÓN CIPMPS
Selumetinib sulfato	Tratamiento en monoterapia de pacientes pediátricos de 3 años en adelante con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) que presenten neurofibromas plexiformes (NP) sintomá-ticos e inoperables	ALEXION PHARMA SPAIN SL	Nueva indicación	02/02/2023
Zanubrutinib	Tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia	BEIGENE ESP SL	Nueva indicación	11/05/2023
Avacopán	Tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM) graves y activas	VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE RENAL PHARMA ESPAÑA S.L	Nuevo MH	15/06/2023

Observatorio

Este observatorio recopila algunos de los principales indicadores relevantes en el ámbito de las enfermedades raras, agrupados en seis áreas.

Pulsando en el símbolo + se puede observar la evolución en el tiempo de algunos de ellos.

El símbolo le permite acceder a la fuente de origen de los datos.

ENFERMEDADES RARAS

EN EL MUNDO
263-446
MILLONES DE PACIENTES
2020 (1)

EN LA UE
36
MILLONES DE PACIENTES
2023 (2)

EN ESPAÑA
~3
MILLONES DE PACIENTES
2022 (3)

EERR CONOCIDAS
6.258
2022 (4)

% EERR GENÉTICAS
63%
2022 (5)

TIEMPOS

TIEMPO PROMEDIO ENTRE CN Y FINANCIACIÓN
26
MESES
2023 (14)

PROMEDIO DE DIAGNÓSTICO
6,18
AÑOS
2022 (15)

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

NÚMERO ACUMULADO DE DESIGNACIONES HUÉRFANAS EMA
1.945
AGOSTO 2023 (6)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH AUTORIZADOS POR LA EMA
142
AGOSTO 2023 (7)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH APROBADOS EN ESPAÑA
128
AGOSTO 2023 (8)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA
77
AGOSTO 2023 (9)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH FINANCIADOS EN ESPAÑA
71
AGOSTO 2023 (10)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH NO FINANCIADOS EN ESPAÑA
33
AGOSTO 2023 (11)

NÚMERO DE IPT PARA MMHH EN LO QUE VA DE AÑO EN ESPAÑA
2
AGOSTO 2023 (12)

% DE IPT PARA MMHH SOBRE EL TOTAL DE IPT DEL AÑO
40%
AGOSTO 2023 (13)

ÍNDICE

INVESTIGACIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS CON MMHH EN EL MUNDO
8.561
2022 [18]

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON MMHH EN ESPAÑA
46
AGOSTO 2023 [19]

TOTAL REGISTROS DE EERR O MMHH
985
2023 [20]

ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL NACIONALES
8 a 40
2019 [25]

PORCENTAJE DE REGISTROS A NIVEL GLOBAL
11,50
2023 [21]

PORCENTAJE DE REGISTROS A NIVEL EUROPEO
11,50
2023 [22]

PORCENTAJE DE REGISTROS NACIONALES
66,50
2023 [23]

PORCENTAJE DE REGISTROS REGIONALES
11
2023 [24]

GOBERNANZA

ASOCIACIONES DE PACIENTES RELACIONADAS CON LAS EERR EN EL MUNDO
2.915
2022 [16]

ESTRATEGIAS Y PLANES DE EERR A NIVEL NACIONAL, AUTONÓMICO Y OTROS
10
2022 [17]

PACIENTES Y CUIDADORES

PACIENTES CON MÁS DE 6 HORAS DIARIAS DE APOYO
34%
2017 [26]

GASTO RELACIONADO CON LAS EERR
255 €/MES
2022 [27]

TASA PROMEDIO DE PARO ENTRE PACIENTES CON EERR
24%
2017 [28]

PACIENTES QUE NO PUEDEN TRABAJAR DE FORMA PERMANENTE
32%
2017 [29]

PACIENTES QUE CONSIDERAN QUE SU CALIDAD DE VIDA NO ES SATISFACCTORIA
44,64%
2017 [30]

Abreviaturas:

EERR: enfermedades raras;
MMHH: medicamentos huérfanos;
EECC: ensayos clínicos;
IPT: informe de posicionamiento terapéutico;
EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FUENTE DE ORIGEN DE LOS DATOS

- [1] Nguengang Wakap, et al. (2020)
- [2] European Commission
- [3, 17, 26, 28, 29, 30] FEDER
- [4, 5, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 24] Orphanet
- [6, 7] EMA
- [8, 9, 12, 13] AEMPS
- [10, 11, 25] Ministerio de Sanidad
- [14] AELMHU
- [15] Benito-Lozano, et al. (2022)
- [19] Clinical Trials EU
- [27] Gimenez-Lozano, et al. (2022)

newsRARE

Revista de divulgación científica sobre Enfermedades Raras

¡SÍGUENOS EN REDES SOCIALES!

ÍNDICE

Esta revista podrá ser descargada en formato .PDF desde:

www.newsrare.es

Síguenos en:

twitter: @revistanewsRARE

instagram: https://www.instagram.com/revistanewsrare/

facebook: https://www.facebook.com/revistanewsrare/

ALIANZAS

UCLM GiES Grupo de Investigación en Economía y Salud

PATROCINADORES

ALEXION AstraZeneca Rare Disease · CSL Behring · CSL Vifor · Boehringer Ingelheim · astellas · IPSEN Innovation for patient care · Chiesi global rare diseases · Jazz Pharmaceuticals · ucb Inspired by patients. Driven by science. · Roche

ÍNDICE