

Cuadernos  
de la Fundació **70**  
Víctor Grífols i Lucas

# Las enfermedades minoritarias, un reto para la bioética

FUNDACIÓ  
VÍCTOR  
GRÍFOLS  
i LUCAS

1/4/2025

70

Las enfermedades minoritarias, un reto para la bioética

Cuadernos  
de la Fundació **70**  
Víctor Grífols i Lucas

FUNDACIÓ  
VÍCTOR  
GRÍFOLS  
i LUCAS

# Las enfermedades minoritarias, un reto para la bioética

Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas  
Las enfermedades minoritarias, un reto para la bioética Nº 70 (2025)  
Edita: Fundació Víctor Grífols i Lucas. c/ Jesús i Maria, 6 - 08022 Barcelona  
fundacio.grifols@grifols.com www.fundaciogrifols.org  
ISBN 978-84-09-70784-3 Depósito Legal: B 7253-2025

Cuadernos  
de la Fundació **70**  
Víctor Grífols i Lucas

## SUMARIO

|  | Pág. |
|--|------|
| <b>Presentación</b>  |      |
| <i>Victòria Camps</i> .....  | 7    |
| <b>Bioética y enfermedades minoritarias: asuntos pendientes</b>  |      |
| <i>Núria Terribas</i> .....  | 11   |
| <b>Las necesidades de las personas afectadas y sus familias<br/>en la vida cotidiana, la escuela y el trabajo</b>              |      |
| <i>Iolanda Arbiol y Núria Codern</i> .....   | 31   |
| <b>¿Cómo puede ayudar la genética?<br/>El diagnóstico y la mirada de los y las pacientes<br/>con enfermedades minoritarias</b> |      |
| <i>Núria Tarrats</i> .....   | 52   |
| <b>¿Y si buscamos enfermedades minoritarias<br/>antes de que se manifiesten?</b>   |      |
| <i>Teresa Pàmpols</i> .....  | 64   |
| <b>Aspectos ético-legales del programa IMPaCT-Genómica<br/>2021-2024</b>   |      |
| <i>Carmen Ayuso, Guillermo Lazcoz y Pilar Nicolás</i> .....  | 89   |
| <b>Enfermedades raras: un desafío para el sistema de salud</b>   |      |
| <i>Ignacio Blanco</i> .....  | 103  |
| <b>Relación de autores</b> .....   | 116  |
| <b>Títulos publicados</b> .....  | 118  |

## PRESENTACIÓN

«Enfermedades raras», «enfermedades huérfanas», «enfermedades minoritarias»... son tres denominaciones que suelen usarse indistintamente para referirse a unas 7.000 enfermedades existentes, que afectan a unos 36 millones de personas en Europa, y a unos 3 millones en España. El problema que las une es que son minoritarias y, por lo tanto, huérfanas de investigación, de recursos, de tratamiento e incluso de nombre algunas de ellas, lo que contrasta con el dolor y el sufrimiento que provocan en los afectados y en sus familiares, que se sienten excluidos, porque son pocos, de un sistema de salud que se supone protector de un derecho fundamental y, por tanto, con un alcance universal. Es difícil justificar la equidad de un sistema de salud cuando se producen exclusiones de este tipo. La regla de la mayoría es una regla básica para la toma de decisiones democráticas, incluidas las que tienen que ver con la distribución de un bien tan elemental como el de la protección de la salud, pero el problema es que es una regla estrictamente cuantitativa que lleva a proteger a quienes son más y tienen más fuerza para presionar y llamar la atención de los gobiernos y de los medios de comunicación. Desde semejante perspectiva, la atención exclusiva a las mayorías puede ser muy injusta, por lo que, en nombre de la equidad, las enfermedades minoritarias constituyen un reto importante para la ética y para el sistema sanitario.

Que se hayan identificado muchas de estas patologías y que algunas de ellas dispongan ya de tratamiento significa que, por lo menos, han empezado a merecer la atención de quienes tienen poder para abordar la protección de los afectados. Durante decenios, muchas de estas enfermedades, con síntomas fisiológicos difusos, han sido consideradas enfermedades psíquicas y se han visto enmarcadas en denominaciones que no eran sino cajones de sastre del desconocimiento, como la fibromialgia. Gracias a la organización y el esfuerzo de las personas afectadas por algunas de ellas, que se han asociado para dar visibilidad a una preocupación desatendida, se han producido ciertos avances en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que se consideran más relevantes, se han iniciado estudios e investigaciones para avanzar en un terreno marcado por el desconocimiento y se han creado «centros de referencia»

a los que derivar estas patologías, caracterizadas especialmente por ser minoritarias. El tema está ya en las agendas de los planificadores de salud, pero la respuesta a los problemas que plantea aún deja bastante que desear. Dicha situación es la que ha impulsado a la Fundación Víctor Grífols i Lucas a organizar unas jornadas, con el fin de poner en común las muchas necesidades y carencias que rodean a las enfermedades raras, hacerlas más visibles, y verbalizar y discutir cuáles son los interrogantes éticos que suscitan a todos los niveles.

Como pone de manifiesto esta publicación, que recoge las ponencias de la jornada, además de la pregunta por la equidad del sistema, que es la cuestión ética fundamental a la hora de diagnosticar y tratar enfermedades muy poco investigadas, surgen otras cuestiones que no son siempre exclusivas del hecho de que los afectados sean pocos, sino más bien del desconocimiento médico al respecto, fruto a su vez de la escasa investigación que las enfermedades minoritarias suscitan. La sanidad se financia con recursos públicos y la distribución equitativa de los mismos está relacionada con otros valores supuestamente económicos, como la eficiencia del gasto, que suele medirse por la relación coste-beneficio. Todo lo minoritario produce beneficios escasos, razón que explica, pero no siempre justifica, la poca atención que merece. Hay que recordar que la atención a las necesidades de las minorías es también un principio democrático básico. Dado que bastantes enfermedades raras tienen un componente genético que puede ser detectado en cribados neonatales o de portadores del gen, obliga a plantearse si es correcto universalizar las pruebas (actualmente se contabilizan 42 pruebas posibles en España), teniendo en cuenta el gasto que suponen. Cabe preguntarse, además, puesto que es posible un diagnóstico precoz, qué hacer cuando se puede realizar un diagnóstico pero aún no hay tratamiento. ¿Merece la pena la prueba? ¿Qué consecuencias tiene para los afectados a nivel emocional, psíquico? ¿A qué decisiones conduce? ¿Y cómo dar voz al paciente, uno de los principios de la bioética, cuando en la mayoría de los casos es un menor?

Como nos permitieron ver los distintos ponentes invitados a la jornada, el reto que presentan estas cuestiones ha de centrarse en cómo resolvemos, en este caso, la aplicación de los principios de bioética de no dañar y hacer el bien, respetar la autonomía del paciente y trabajar por un sistema sanitario

más justo. Ahora que se ha reconocido la categoría de «enfermedades raras», el reto que hay que abordar es el de avanzar en el diagnóstico precoz, fomentar y atender la participación de los afectados –enfermos directos y familiares– que deben hacerse cargo de necesidades muy costosas y difíciles de satisfacer, e invertir en investigación para descubrir nuevos tratamientos o mejorar los ya existentes, que suelen ser caros y, por lo tanto, discriminatorios, si no se dispone de una subvención pública que cubra a todo el mundo. Desde todos los puntos de vista, como es obligado hacer en una situación tan interdisciplinar como debe ser la que afecta a la bioética, esta publicación expone las opiniones actuales procedentes de la reflexión ético-jurídica, la investigación médica y farmacológica y las experiencias de afectados y familiares de afectados por las enfermedades en cuestión. Nos hallamos, pues, ante un primer paso para llamar la atención y procurar un mayor compromiso de los expertos en bioética en pos de una afectación que apenas empieza a ser reconocida e investigada.

*Victòria Camps*

Presidenta de la Fundació Víctor Grífols i Lucas

# Bioética y enfermedades minoritarias: asuntos pendientes

**Núria Terribas**

*Jurista. Directora de la Fundació Víctor Grifols i Lucas.  
Directora de la Càtedra de Bioètica de la Universitat  
de Vic-Central de Catalunya*

Actualmente, se encuentran descritas en la literatura científica más de 7.000 enfermedades minoritarias, que afectan a unos 300 millones de personas en el mundo, y, de ellas, unos 36 millones en Europa. Se trata de enfermedades crónicas y degenerativas, con un gran impacto en la calidad de vida de las personas afectadas, y en muchos casos llevan a una muerte prematura. Sobre un 75% tienen origen genético o corresponden a malformaciones congénitas, manifestándose en la edad pediátrica y afectando desde edades muy tempranas con la aparición de diversos síntomas que, con gran dificultad, se asocian tardíamente al diagnóstico correcto, en el mejor de los casos. Estas enfermedades suelen tener un itinerario terapéutico largo y complejo, que empieza precisamente con esa dificultad diagnóstica que permita enfocar el tratamiento adecuado, si lo hay. Otras son de aparición más tardía, como por ejemplo las enfermedades autoinmunes, que debutan en la edad adulta, pero que requieren tratamiento de por vida desde su diagnóstico.

De ahí la importancia de la detección precoz, para preservar al máximo la calidad de vida de estos pacientes, minimizar sus complicaciones y controlar su alta morbilidad. En este escenario cobra especial importancia el diagnóstico genético, del que se hablará extensamente más adelante, en otro capítulo de esta publicación.

Por todo ello, cuando hablamos de estas enfermedades debemos hacerlo desde la tríada persona enferma, familiares y profesionales de la salud, puesto que todos ellos, en mayor o menor intensidad, sufren la dureza de estos procesos. Aspectos tan relevantes como las dificultades en el día a día de la persona y su entorno de cuidado, los procesos de información y toma de decisiones, la importancia del diagnóstico temprano, el consejo genético, la investigación con todas sus implicaciones y el altísimo coste de los fármacos específicos, etc., nos plantean multitud de interrogantes éticos.

La bioética, desde su mirada poliédrica y multidisciplinar, puede y debe ayudar en el contexto de las enfermedades minoritarias, propiciando un enfoque más integral de la persona y su enfermedad, exigiendo al sistema una atención menos fragmentada y más coordinada, más equitativa y justa, con una mejor formación de los profesionales sanitarios en este terreno y un mayor protagonismo a los afectados, desde el respeto a la dignidad y a la autonomía personal.

## Concepto y características

La denominación de este tipo de enfermedades también ha ido variando. Así, oímos hablar de «enfermedades raras», en cuanto a su característica de baja frecuencia y sintomatología desconocida, o bien de «enfermedades huérfanas», en el sentido de que muchas de ellas no tienen tratamiento y los que existen no son del todo eficaces ni específicos para todas las manifestaciones de la enfermedad. De hecho, la institución de mayor envergadura en España que aglutina las asociaciones de afectados y familias de este tipo de enfermedades se denomina Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Más recientemente se ha impuesto el concepto de «enfermedades minoritarias» o poco frecuentes, en cuanto a la afectación a un reducido número de personas en un país o en un continente. Sean «raras», «huérfanas» o «minoritarias», estas enfermedades se caracterizan por tener una baja prevalencia en la población, ser crónicas e incapacitantes, y por requerir altísimos esfuerzos combinados para hacerles frente (detección precoz, diagnóstico certero, investigación y tratamiento eficaz...).

Cabe decir que, sumadas, todas ellas afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas, pero implican un volumen tan variado de enfermedades que el conjunto de afectados supera los 300 millones a nivel mundial, con la dificultad a veces insalvable de que la cifra de afectados en un mismo país suele ser muy baja y complica enormemente su abordaje de forma colectiva para un sistema sanitario. Es preciso, pues, aunar esfuerzos a nivel global para favorecer la investigación y la aparición de nuevos tratamientos.

Muchas de estas enfermedades conllevan:

- Múltiple sintomatología y afectación sistémica, con severa discapacidad y afectaciones graves a nivel motor, sensorial y/o cognitivo, con dependencia de soportes técnicos y aparatología en no pocos casos.
- Cronicidad y degeneración, con un progresivo empeoramiento de la calidad de vida y un pronóstico vital a menudo breve. Muchas de estas enfermedades, gran parte de las autoinmunes, comportan una dependencia permanente de los fármacos, de modo que si surgen dificultades de accesibilidad o abastecimiento, como ocurrió por ejemplo a causa de la pandemia, ponen en riesgo las vidas de los enfermos.

- Gran dificultad para llevar una rutina normalizada. La actividad escolar en los niños se ve afectada, y también la vida familiar, social y laboral del propio paciente y de todo su entorno de cuidado. Más allá de los aspectos médicos y de la afectación directa en la salud, los pacientes y sus familias sufren muchísimas dificultades para adaptar sus vidas a la enfermedad y convivir con las limitaciones que esta comporta, a todos los niveles. Los apoyos en forma de ayudas de la administración, el reconocimiento de medidas a nivel laboral o la conciliación familiar cuando se tiene un hijo enfermo, etc., son aún del todo insuficientes.

Una de las cuestiones que genera mayor dificultad y angustia es alcanzar un diagnóstico de la enfermedad cuando debuta con síntomas diversos que a menudo no se interpretan en su conjunto. Si tomamos las cifras de un estudio hecho por EURORDIS –European Organisation for Rare Disease– en 2010, con más de 12.000 pacientes de 17 países europeos, los resultados son demolidores: un 25% de los pacientes sufrió una demora de entre 5 y 30 años antes de alcanzar un diagnóstico de su enfermedad; un 16% tuvo que consultar por lo menos a 5 profesionales para llegar a un diagnóstico certero; un 43% obtuvo un diagnóstico inicial erróneo y un 79% recibió tratamientos inadecuados para su enfermedad. Así mismo, un 16% fue sometido a cirugía innecesaria para su caso y un 43% había sido hospitalizado en los últimos 2 años. La media entre los pacientes participantes era de 9 tratamientos simultáneos.

Han transcurrido casi 15 años desde ese estudio y no hay otro similar de fecha más reciente, pero a juzgar por las vivencias de tantos pacientes y familias que comparten su experiencia a través de las asociaciones de afectados, las cifras actuales no habrán mejorado en exceso. En el caso de España sí podemos decir que en las últimas décadas se ha hecho un esfuerzo notable dentro del sistema público, mediante la creación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) para distintas patologías –entre ellas las minoritarias o raras–, identificando aquellos centros u hospitales especializados y con concentración de profesionales más expertos en una determinada patología o dolencia. La idea y voluntad de esta iniciativa es que un paciente a quien se le identifiquen síntomas compatibles con una enfermedad minoritaria pueda ser derivado al CSUR de su territorio para un adecuado enfoque

diagnóstico y terapéutico. En Cataluña se ha dado un paso más con la creación, ya hace años, de las Xarxes d'Unitats d'Expertesa Clínica (XUEC), que pretenden establecer una adecuada conexión de los médicos de atención primaria con profesionales expertos de otras especialidades hospitalarias, según cada patología (hematología, neumología, reumatología, cardiología, dermatología, etc.), de modo que pueda hacerse un seguimiento por parte de medicina de familia, coordinando la atención y terapéutica que debe recibir cada paciente según los síntomas y el posible diagnóstico.

### Un análisis desde los principios de la bioética

La bioética trabaja en muchas ocasiones ponderando sus cuatro principios tradicionales, aplicados a ciertos contextos que conllevan conflictos de valores, especialmente cuando busca un consenso para la toma de decisiones o cuando analiza una situación a la que aplicar criterios de actuación universalmente válidos. En el ámbito de las enfermedades minoritarias, este análisis desde los principios también resulta especialmente interesante ya que puede, y debe, ayudar a mejorar la atención a las personas (pacientes, familias y profesionales) que viven estas patologías.

### Principio de no maleficencia

Este principio hipocrático implica por encima de todo no hacer daño, o no incrementar el daño que la persona ya sufre por su situación. Desde esta perspectiva, el diagnóstico tardío de estas enfermedades puede ser claramente maleficente. La aparición de sintomatología no filiada obliga al paciente y a su entorno de cuidado a iniciar un peregrinaje por distintos especialistas y servicios médicos, y a someterse a tratamientos muchas veces no idóneos o no específicos para dichos síntomas, pudiendo incluso generar un daño mayor al paciente y a su familia.

En este terreno, la maleficencia no es pretendida –como casi nunca en la atención sanitaria–, pero se da, y es una realidad que las personas viven con

angustia. A ello se añade la sensación de soledad y abandono, incompreensión y sufrimiento que provoca enfrentarse a lo desconocido, a la incertidumbre y a la dificultad de encontrar expertos que permitan llegar a un diagnóstico certero, como primer reto. Luego vendrá la cuestión del tratamiento.

Una de las dificultades con las que debe lidiar el sistema de salud es la falta de conocimiento de los profesionales sobre estas más de 7.000 enfermedades. A lo largo de su formación apenas habrán oído hablar de unas pocas –las más prevalentes o severas–, y están totalmente faltos de conocimiento para afrontar la sospecha y el consiguiente diagnóstico precoz de estas enfermedades. El profesional se siente también perdido ante los síntomas de un paciente que no «encaja» con los patrones habituales. Debe, pues, mejorarse este aspecto, quizás haciendo mayor hincapié en los profesionales de medicina de familia y comunitaria, puesto que en la mayoría de los casos son la puerta de entrada de estos casos y el primer contacto con el paciente que debuta con síntomas no identificados. Además, el profesional debe poder dar apoyo emocional al paciente y a su familia ante el diagnóstico, en especial cuando hablamos de niños, pudiendo explicar las implicaciones, la evolución esperable y las posibilidades de manejo y tratamiento de la enfermedad, si las hay y, en el caso de menores, el rol que se espera de sus cuidadores.

También es tarea del profesional, para evitar la posible maleficencia, acompañar a estos pacientes a fin de que no recurran a cualquier opción que se les presente como «salvadora» o «milagrosa» y que no cuente con un aval científico mínimo. La desesperanza y la sensación de abandono puede llevar a decisiones erróneas.

### Principio de beneficencia

Este principio que busca siempre la mejor opción para la persona, para la mejora de su calidad de vida y bienestar, se ve también interpelado en las enfermedades minoritarias. A menudo, mientras no se identifican claramente los síntomas con el diagnóstico acertado, se escogen opciones terapéuticas que no siempre van en beneficio de la persona y que, además, se indican o recomiendan sin plantear abiertamente las dudas sobre su eficacia, sino más bien como única opción válida.

En estos casos, aunque la voluntad del profesional sea positiva y busque el mayor bien, debe mostrar también transparencia y honestidad, a fin de que el paciente y/o su entorno de cuidado tomen decisiones informadas y sin sesgos. En muchos casos, las personas se aferran como a un clavo ardiendo a la única, o a una de las pocas, opciones terapéuticas que les quedan, ante la inexistencia de otras alternativas y con la idea de mitigar el sufrimiento que comporta el síntoma o la propia incertidumbre.

El profesional debe actuar desde esa «beneficencia», entendida como la mejor opción para la persona, pero «con la persona»; es decir, habiéndola informado de forma veraz y honesta y acompañándola en su toma de decisiones. Si ante una determinada patología no existe tratamiento o este es inasumible, debe explicarse de forma clara y transparente a los afectados, aportando un proceso de información adecuado y veraz y exponiendo claramente los criterios y la justificación ante la respuesta, o no respuesta, del sistema. No es de recibo ofrecer opciones que sabemos que no son eficaces para esa persona, a fin de esconder o no afrontar que no tenemos la solución o el tratamiento idóneo para su caso. Tampoco debemos alentar en vano aquellas expectativas que pueda tener el paciente sobre ciertos tratamientos u opciones que haya obtenido a partir de determinada información –o desinformación–, sino que, de forma honesta, debemos remitirle a aquello de lo que tenemos evidencia científica, o exponerle claramente que su opción apela al «puro azar» y que, si bien puede someterse libremente a cualquier opción que desee, en ese caso lo hará sin nuestro aval médico basado en el conocimiento. Por otro lado, ante la ineficacia del tratamiento, si es que se produce, nunca puede abandonarse al paciente y es deber del profesional seguir a su lado en busca de nuevas respuestas positivas, con los apoyos necesarios de especialistas, y haciendo seguimiento de su situación y de sus síntomas en todo aquello que sea posible, sin penalizar al paciente o su familia en lo que a veces se interpreta como desconfianza hacia el profesional por el hecho de buscar alternativas.

A fin de propiciar ese buen hacer de los profesionales, es importante que tengan una capacitación adecuada para ello, no solo con conocimientos técnicos, sino con habilidades comunicativas y de apoyo psicológico y emocional, cualidades no siempre presentes en el ejercicio de la medicina.

## Principio de autonomía

En las enfermedades minoritarias la autonomía es uno de los principios más comprometidos, dada la enorme dificultad de disponer de la información necesaria y veraz para la toma de decisiones. El desconocimiento de lo que sucede y por qué, el no poder poner «nombre» a lo que afecta al paciente, la asimetría total entre la persona afectada y todo el elenco de profesionales y servicios sanitarios que intervienen en su afectación, generan una gran vulnerabilidad y una merma evidente de la autonomía de la persona.

El proceso de comunicación profesional/paciente, o profesional/entorno de cuidado –en el caso de los menores–, suele ser difícil. Por cuanto hace al emisor –el profesional– tiene que lidiar con la dificultad de afrontar escenarios de incertidumbre, preguntas del afectado para las que no tiene respuestas, y muchas veces la incapacidad de aceptar su propio desconocimiento. Esa misma inseguridad puede traducirse en una falsa apariencia de dominio y control de la situación, que puede generar una errónea sensación de seguridad en la persona e incrementar el riesgo de tomar decisiones maleficentes.

Por cuanto hace al receptor –el paciente o persona afectada–, puede situarse bien en un escenario de falsa confianza –que puede verse frustrado ante la ineficacia de las medidas tomadas–, bien en un recelo o desconfianza de inicio ante la actitud de duda del profesional.

Ya sea uno u otro caso, lo más honesto para romper esa doble barrera es la transparencia bidireccional. El profesional debe ser capaz de exponer sus dudas y su desconocimiento ante lo que se enfrenta, y admitirlo ante el paciente ofreciéndole toda su ayuda para buscar respuestas. Por su parte, el paciente debe ser capaz de confiar en el profesional, e incluso darle apoyo aunque intuya la duda o el desconcierto. Probablemente, el camino a recorrer será más fácil si ambas partes actúan de esta forma.

El problema es que, en este camino hacia el diagnóstico, pueden ser muchos y diversos los profesionales que intervengan, sin una adecuada coordinación y comunicación entre ellos y sin un profesional «referente» que lidere el caso. La concurrencia de estas «actitudes correctas» en el proceso de información y comunicación no es lo habitual, e incluso pueden llegar a darse mensajes

contradictorios que desconcierten más aún al paciente. Todo ello sitúa a este último en una posición muy difícil y para nada propicia el ejercicio de una autonomía que, con conocimiento de causa y toda la información posible, aun siendo incierta, le permitiera tomar decisiones vitales fundadas.

Añadimos a ello la dificultad que supone tener como paciente y afectado por una enfermedad minoritaria a un menor. Cuando este menor es de corta edad, la angustia de los padres ante su sufrimiento agrava más aún el proceso que cuando el interlocutor es el propio afectado, una persona adulta y capaz de entender la información. Los padres angustiados que se agarran a cualquier opción que se les plantee son más vulnerables aún y tienen menos posibilidad de ejercer la autonomía de forma subrogada, en nombre del enfermo y en su mayor beneficio. Al contrario, a veces ese beneficio se confunde con el hecho de agotar cualquier opción u oportunidad, por descabellada que sea, y en ocasiones los lleva incluso a dar el consentimiento a ciertos ensayos clínicos de los que quizá ese niño o niña no obtendrá más ventaja que ser usado como conejillo de indias o recibir algún tipo de placebo, sin el menor tratamiento sintomático. El consentimiento de los padres en investigación pediátrica en enfermedades raras requiere extremar la exigencia de transparencia y veracidad de la información para ser éticamente aceptable.

Cuando la patología no afecta a un menor de corta edad sino a un adolescente que, a pesar de su juventud, ya tiene suficiente capacidad de saber y entender lo que le pasa, o aquello que se supone que le pasa, aunque no tenga aún «nombre» concreto, el profesional debe ser también respetuoso con él, tenerle en cuenta e implicarle en el proceso de información y toma de decisiones. Lo que ocurre habitualmente es justo lo contrario... el menor, enfermo y paciente, es suplantado por sus padres o representantes legales que, con la mejor de las intenciones, lo privan de recibir la información adecuada o de tomar las decisiones que desea sobre su propio cuerpo y su salud. Con gran frecuencia se ve un proteccionismo exacerbado en estos casos, justamente provocado por la vulnerabilidad que comporta la enfermedad en el adolescente, que lleva a apartarle de su proceso decidiendo por él e incluso escondiéndole la información. Este malentendido «paternalismo benevolente» puede ser nefasto en pacientes jóvenes que sufren enfermedades crónicas y

con los que justamente interesa generar vínculo de confianza y alianzas terapéuticas con los equipos de profesionales que llevan su caso.

Otro elemento fundamental que permite reivindicar esa autonomía es la importancia de la comunicación e interacción entre los afectados. El sistema debe dar «voz» al paciente y facilitarle fuentes de información sobre su patología, a fin de empoderarse sobre ella, poder compartir experiencias y, a su vez, ser más reivindicativo. Dado el gran número de enfermedades y su afectación a grupos reducidos de personas, adquiere suma importancia la tarea de las asociaciones de pacientes y familiares de pacientes afectados, así como de otras organizaciones que puedan potenciar su acción de forma grupal y conjunta, siendo mucho más eficaz que la voz individual de cada patología. A su vez, esta visibilidad permite conectar con otros grupos de afectados, por ejemplo en otros países, y ampliar así la masa crítica de personas sobre las que puede investigarse la enfermedad y su posible tratamiento.

Sin embargo, siempre hay casos mediáticos que consiguen captar la atención sobre una determinada patología. Tenemos un ejemplo muy reciente en España con la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), cuyo movimiento a partir de la iniciativa de algunas figuras públicas ha supuesto incluso la aprobación de una ley para adoptar medidas de apoyo a estos pacientes. Parecería injusto frente a muchas otras enfermedades que generan discapacidad y mala calidad de vida a sus afectados, y la respuesta política a la demanda social debería darse con carácter global según las condiciones de la persona y no según su diagnóstico. Confiemos que así sea y bienvenidas las mejoras en la atención.

En la línea de promover el activismo entre los afectados, en España contamos desde hace muchos años con la gran labor que realizan desde FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), como gran plataforma de representación, y en Cataluña también desde la Plataforma de Enfermedades Minoritarias y la FECAMM (Federació Catalana de Malalties Minoritàries), así como su iniciativa «Patient73», un portal para compartir información y organizar actividades de socialización de estos grupos de pacientes. A nivel europeo, EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) lleva también casi tres décadas fomentando en Europa acciones a distintos niveles

(coordinación, registros de enfermedades, impulso de la investigación, etc.). En 2011 se creó también el International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC), para el impulso de la investigación de enfermedades minoritarias.

### Principio de justicia

El principio de justicia es otro de los más comprometidos o cuestionados en el ámbito de las enfermedades minoritarias y plantea serias dificultades, que pasan por armonizar los derechos de la persona afectada, su asistencia y el acceso a tratamientos validados, junto con el necesario análisis de la eficacia y la relación coste-beneficio de dichos tratamientos.

Veamos primero la problemática relacionada con el acceso al tratamiento, cuando lo hay, para luego entrar en la dificultad ante la inexistencia de tratamiento y los apuros para promover la investigación, claramente no rentable en estas enfermedades.

En este tipo de enfermedades, los tratamientos existentes para muchas de ellas no son curativos sino más bien sintomáticos, para mitigar sus efectos y mantener la mejor calidad de vida posible. En este sentido suelen ser tratamientos caros, puesto que la investigación necesaria para conseguirlos, con eficacia probada, requiere grandes inversiones con muy poco retorno, al ser grupos de pacientes reducidos. Esto implica que muchos afectados y sus familias, especialmente en países donde el sistema sanitario no es de cobertura universal, pueden tener grandes dificultades para acceder al tratamiento, agravado por el hecho de que son tratamientos crónicos y no de uso puntual. Ahí nos planteamos el deber del sistema de proveer esos fármacos, más aún cuando hablamos de vulnerabilidad social y dificultad de acceso, asumiendo un coste elevado que si se destina a estas enfermedades deja de destinarse a otras de mucha mayor prevalencia en la población. ¿Qué debe tratarse antes, cuando no se llega a todo: una enfermedad minoritaria o una común y de amplia afectación? Incluso países como el nuestro, con un sistema de cobertura universal, en determinados momentos puntuales han sufrido un desabastecimiento de productos farmacéuticos específicos para algunas enfermedades autoinmunes que ha obligado a racionalizar su acceso en función de la

gravidad de las mismas u otros criterios. Entonces, en países con sistemas mucho más restrictivos, estos pacientes pueden quedar desatendidos, ver rápidamente agravada su situación e incluso llegar a morir.

En un contexto de recursos siempre escasos en salud, la priorización es la acción o decisión de establecer un orden de prioridades en la atención al paciente o en la cobertura de determinados tratamientos, basada en criterios preestablecidos. El primero de ellos, hablando de enfermedades minoritarias, sería el criterio de coste-efectividad en el que debe analizarse si en tratamientos de altísimo coste y efectividad moderada o baja, o incluso efectividad no validada científicamente en ensayos clínicos específicos, está justificada esa aplicación de recursos, con la que se desatienden otras necesidades. Una de las grandes preguntas es: ¿quién debe decidirlo? Habitualmente, en función de cada país y modelo sanitario, son las autoridades sanitarias las que hacen este análisis de coste-efectividad, determinando las políticas de cobertura. Al coste-efectividad se le añaden también otros criterios, como puede ser la gravedad de la patología y de la afectación a la persona, las cargas sociales y familiares, la presión laboral, etc. El mejor ejemplo de priorización en nuestro país lo tenemos con las listas de espera, cuando no se puede atender todo en el momento inmediato en el que se plantea la necesidad y hay que establecer un orden de acceso. En las enfermedades minoritarias esas decisiones pueden llegar al extremo de cubrir o no el coste de un determinado fármaco, dejando al paciente sin tratamiento. En ese cálculo estratégico debe tenerse en cuenta también el hecho de que ofrecer ese tratamiento de alto coste puede evitar un gasto mucho mayor que el sistema sanitario y social deberá afrontar luego por las complicaciones que esa enfermedad no tratada pueda generar en el paciente.

A su vez, hay que ponderar también el coste-oportunidad, en el sentido de medir qué dejamos de cubrir dentro de un sistema público de prestaciones para atender a esos tratamientos de enfermedades minoritarias. Lo ideal sería poder atender unas y otras necesidades, aunque probablemente es utópico en sistemas de salud cada vez más masificados en la demanda, con supervivencias de la población cada vez más largas, pero a su vez con poblaciones más envejecidas y muy demandantes de recursos.

Así pues, el principio de proporcionalidad es esencial en el diseño de políticas sanitarias sobre estas patologías.

## La problemática de la investigación en enfermedades minoritarias

¿Y qué hacemos cuando no hay tratamiento conocido?

De la gran cantidad de enfermedades minoritarias conocidas, muy pocas tienen tratamiento curativo y otras lo tienen simplemente sintomático, para mitigar el impacto de sus distintas manifestaciones en la persona afectada. El origen genético de muchas de ellas hace muy difícil alcanzar su curación y a lo sumo puede conseguirse cronificarlas tratando sus síntomas, de modo que llegue a mejorarse la calidad de vida, disminuyendo la morbilidad y la discapacidad y evitando la mortalidad prematura.

Mejorar el conocimiento científico para avanzar en estas patologías implica mucha inversión y un mínimo retorno, dado el poco volumen de población afectada. De ahí que a la industria farmacéutica o de investigación biomédica tradicionalmente no le haya interesado invertir. De hecho, se destinan 13 veces más recursos a la investigación de enfermedades cardiovasculares (obesidad, diabetes, hipertensión o colesterol) o a la investigación del cáncer, de gran prevalencia en los países del primer mundo, que a enfermedades de gran prevalencia en países pobres, como las tropicales o el SIDA. Es obvio que el retorno en ingresos por el consumo de dichos fármacos en países ricos y con sistemas sanitarios públicos es mucho mayor que el interés en invertir en tratamientos que afectan a unas pocas personas en un determinado país o continente.

Dado este déficit en la investigación, hace ya unas décadas que Europa y otros países han promovido políticas de incentivos a la industria para que le sea atractivo investigar en estos tratamientos, que han tomado el nombre de «medicamentos huérfanos», por la falta de pacientes a quien aplicarlos. Se trata de medicamentos que van destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades minoritarias, que no tienen posibilidad de obtener un retorno de la inversión dado el reducido volumen de población al que serán prescritos. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) promueve

dichos incentivos a través del programa de designación de medicamentos huérfanos, de manera que, si llega a autorizarse y comercializarse alguno de estos fármacos, las industrias o empresas encargadas de investigarlos reciben ventajas tales como diez años de exclusividad en el mercado, asesoría científica para su desarrollo, reducción de tasas, ayudas a la promoción de la investigación, etc. Esta designación implica, por supuesto, que luego deben realizarse ensayos clínicos para validar la eficacia y seguridad de dichos fármacos, a fin de obtener autorización para comercializarlos. Si se llega al final del proceso, la EMA autoriza el fármaco, pero luego ya es decisión de cada Estado decidir quién y cómo se prescribe, quién lo paga y a qué precio, dándose diferencias muy sustanciales entre países. También ahí se genera inequidad en el acceso a los fármacos.

### Orphan designation is not an authorisation

Not all orphan-designated medicines reach the marketing authorisation application stage. Those that do, are evaluated by EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) using **the same strict safety and efficacy standards that apply to all medicines evaluated by EMA.**

over **240** orphan medicines authorised in the EU

### How orphan medicines reach patients

Once an orphan medicine is authorised by the European Commission, it can be marketed in all EU Member States. However, availability and reimbursement are subject to review by the relevant national authorities.

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

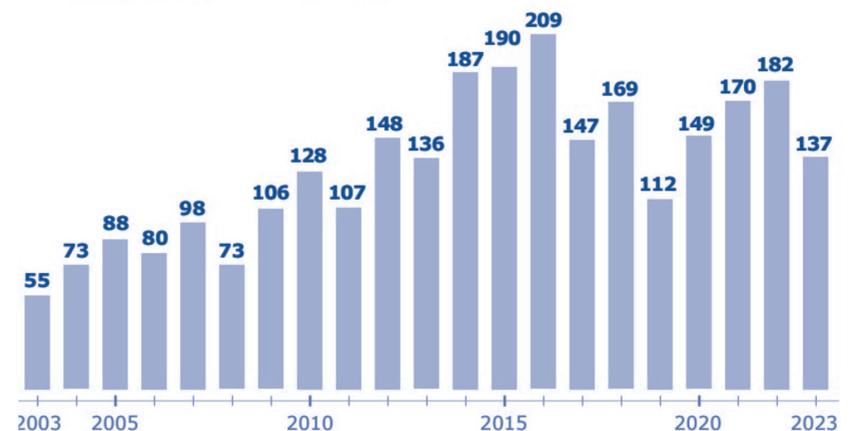
A pesar de estas medidas de promoción, llama la atención el bajo porcentaje de fármacos que, una vez obtenida la designación de «huérfanos», han acabado siendo autorizados. Es decir, se designan medicamentos, pero no llegan a realizarse ensayos clínicos válidos para alcanzar la autorización. Como puede verse en el siguiente gráfico, entre 2003 y 2023 se hicieron 2.744 designaciones, pero si observamos el segundo gráfico, del total de fármacos autorizados en este intervalo de tiempo (1.503), únicamente un 15,8% corresponde a medicamentos huérfanos (237). Es decir, del total de designaciones, las que llegaron a la fase final de autorización no alcanzan el 9%.

### EMA's Committee for Orphan Medicines

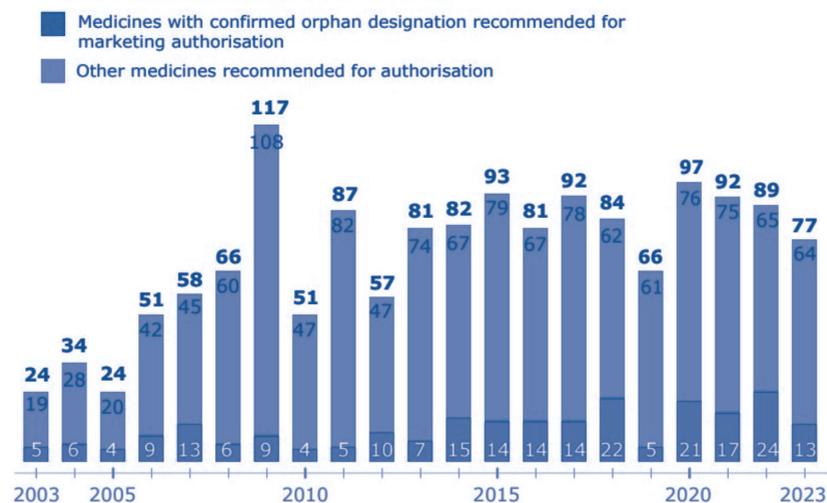
The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) is in charge of reviewing applications for orphan designation.

If a medicine is recommended for marketing authorisation, the COMP will assess it again to check whether the criteria are still met and the orphan designation can be maintained for the authorised medicine.

### Number of medicines that have received an orphan designation (2003-2023)



**Number of orphan medicines recommended for authorisation (2003-2023)**



Probablemente, el bajo número de autorizaciones se deba en parte a la dificultad para el reclutamiento de sujetos de investigación –pacientes afectos–, dado el bajo número de estos y su dispersión geográfica. Los ensayos clínicos que se llevan a cabo, con grupos reducidos de pacientes y comparando en el grupo control contra placebo, genera también controversia ante la duda de la validez científica de sus resultados. Dicho con otras palabras: ¿un ensayo clínico con 30 o 40 pacientes puede ser concluyente para una enfermedad que agrupa a 20.000 afectados en todo el mundo? ¿Es correcto investigar con «grupo placebo» en estos pacientes, cuando quizás haya tratamiento sintomático? Es obvio que este tipo de ensayos plantea más dudas éticas y dificultades, pero la alternativa de no hacer ese ensayo y no poder avanzar con estas patologías probablemente sea peor.

En España se ha hecho un esfuerzo importante en este ámbito, y la creación del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), con dotación de fondos públicos para la investigación de enfermeda-

des minoritarias, ha supuesto un avance con la existencia de más de 70 grupos de investigación en marcha, en diferentes líneas, con la voluntad de compartir el resultado de sus trabajos mediante la aplicación clínica en el menor tiempo posible.

Un campo en el que se ha avanzado de forma notable es el del diagnóstico precoz, como se expone en otro capítulo, con programas de cribado genético, algunos ya muy estandarizados y con años de trayectoria, y otros más nuevos con patologías que van incorporándose. La intención de estos programas es identificar la mutación genética causante, si se da, y poder intervenir lo antes posible para preservar al máximo la calidad de vida del paciente; en especial, en todas las patologías de debut temprano. En esta cuestión también genera debate ético el hecho de proceder a ese diagnóstico precoz en niños respecto a enfermedades que debutan en la edad adulta y en las que el diagnóstico temprano tampoco puede ayudar, dado que son enfermedades sin tratamiento curativo posible, y sí pueden, por el contrario, angustiar a los padres y condicionar el entorno del menor.

Probablemente, la solución, en un futuro, pasará por la aplicación de técnicas de edición genética que permitan modificar genes patológicos, evitando el debut de la enfermedad y desarrollando tratamientos personalizados que no requieran años de investigación en fármacos para colectivos de pacientes. Por ahora, la genética nos ayuda con la detección precoz de alguna de estas enfermedades, pudiendo abordarla incluso antes de la aparición de síntomas o minimizando el efecto de estos y aportando consejo genético a las familias afectadas, a fin de orientar sus decisiones reproductivas. Pero con un elenco de más de 7.000 enfermedades, es totalmente imposible poder extender el diagnóstico precoz a todas ellas y, una vez más, debe priorizarse y centrar los esfuerzos en unas pocas.

Tal como se expone en las páginas posteriores, se ha avanzado mucho, pero queda aún mucho por hacer y la ética debe ser un faro que guíe todos esos desarrollos en beneficio de las personas afectadas y, por supuesto, contando con ellas.

## Bibliografía

- Ayuso C, Dal-Ré R, Pérez F, editores. Ética en la investigación de las enfermedades raras. Madrid: Ergon; 2016.
- Berrocal-Acedo M, Benito-Lozano J, Alonso-Ferreira V, Vilches-Arenas Á. Retraso diagnóstico en enfermedades raras: revisión sistemática. Rev Esp Salud Pública. 2022;96.
- Dal-Ré R, Palau F, Guillén-Navarro E, Ayuso C. Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes. Anales de Pediatría. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.019>
- Ferrer Salvans P. Reflexiones éticas sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Bioética & Debate. 2011;17(63):15-21.
- Ley 3/2024, de 30 de Octubre, para mejorar la calidad de vida de las personas con ELA y otras enfermedades o procesos de alta complejidad y curso irreversible. BOE n.263, de 31.10.24 (A-2024-22438).
- Novoa F, Cabello JF. Ética de la equidad y justicia en el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedades raras. Rev Med Clínica Condes. 2015;26(4):527-532.
- Osorio Fuenzalida M. El problema de las enfermedades raras. Santiago de Chile: Facultad de Medicina, Clínica Alemana; 2011.
- Palau F. Enfermedades raras. Madrid: Los libros de la catarata y CSIC; 2020.

## Webs de referencia

- CIBERER: [www.ciberer.es](http://www.ciberer.es)
- EMA: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- EURORDIS: [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- FECAMM: [www.patient73.org](http://www.patient73.org)
- FEDER: [www.enfermedades-raras.org](http://www.enfermedades-raras.org)

- GENERALITAT DE CATALUNYA. Malalties minoritàries. Canal Salut ([gencat.cat](http://gencat.cat))
- IRDIRC: [www.irdirc.org](http://www.irdirc.org)
- ORPHANET: [www.orpha.net.es](http://www.orpha.net.es)
- PLATAFORMA MALALTIES MINORITÀRIES: [www.fundaciotorrent-farnell.org](http://www.fundaciotorrent-farnell.org)

**Las necesidades de las  
personas afectadas y  
sus familias en la vida  
cotidiana, la escuela  
y el trabajo**

**Iolanda Arbiol**

*Directora y cofundadora de la Plataforma de les Malalties  
Minoritàries-Fundació Doctor Torrent-Farnell*

**Núria Codern**

*Área de Evaluación e Investigación Cualitativa (ÀreaQ)*

## 1. Introducción

Las enfermedades minoritarias (EM), también conocidas como enfermedades raras o de baja prevalencia, constituyen un grupo amplio de patologías clínicas complejas, en su mayoría incurables y de naturaleza crónica. A nivel europeo, afectan a aproximadamente 36 millones de personas, mientras que en España se estima que hay alrededor de 3 millones de afectados, siendo entre 300.000 y 400.000 de ellos residentes en Cataluña.

Aunque estas enfermedades son poco comunes, la prevalencia de las EM plantea un desafío significativo para la salud pública, ya que suelen ir acompañadas de un escaso conocimiento sobre ellas, lo que dificulta la atención sanitaria adecuada. Las EM son una prioridad en los derechos humanos y requieren acciones específicas que cubran desde la atención médica hasta el apoyo social y la educación.

Durante los años 2006 y 2010 se llevaron a cabo diversos estudios en Cataluña para conocer las necesidades de las personas afectadas por EM. Entre los resultados más destacados se encontraron:

- Falta de información organizada y accesible sobre las EM.
- Dificultades en la detección y acceso a una atención sanitaria adecuada.
- Problemas en el acceso a prestaciones sociales y económicas.
- Pocos recursos destinados a la investigación científica, especialmente en las áreas de tratamiento y soporte psicosocial.

Desde entonces, tanto a nivel europeo como en España y Cataluña, se han desarrollado diversas iniciativas dirigidas a mejorar la situación de los pacientes con EM. A nivel europeo, se crearon las European Reference Networks (ERN), redes de referencia para compartir conocimientos entre profesionales de la salud. En España se creó el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER), que proporciona información y orientación sobre los servicios sociosanitarios disponibles. En Cataluña se establecieron las Redes de Unidades de Expertos Clínicos (XUEC, en su acrónimo catalán) especializadas en distintos grupos de enfermedades.

A pesar de estas mejoras, los afectados siguen enfrentándose a problemas como tener que esperar largos periodos para obtener un diagnóstico, no disponer de tratamientos efectivos y acusar una invisibilidad social que afecta su bienestar físico, emocional y social. A continuación resumimos el «Estudio sobre las necesidades de las personas afectadas por enfermedades minoritarias y sus familias en la vida cotidiana, la escuela y el trabajo», cuyo objetivo es actualizar la información sobre las necesidades actuales de las personas con EM y sus familias en los ámbitos sanitario, social, educativo y laboral, con la finalidad de seguir mejorando los servicios.

## 2. Objetivos

**Objetivo general:** determinar las necesidades percibidas por las personas afectadas por EM y sus familias en relación con los sistemas sanitario, social, educativo y laboral.

**Objetivos específicos:**

1. Describir el proceso de diagnóstico de las personas afectadas, evaluando el tiempo necesario para el diagnóstico, los servicios y profesionales involucrados y la satisfacción respecto al apoyo e información recibidos.
2. Identificar las necesidades de tratamiento, rehabilitación y apoyo de los afectados y sus familias, explorando las carencias en el acceso a los servicios.
3. Evaluar la satisfacción de los afectados y sus familias con los servicios y recursos recibidos, tanto en el tratamiento como en el ámbito educativo y laboral.
4. Explorar las necesidades en los ámbitos educativo y laboral, observando cómo se percibe el apoyo recibido en las escuelas y los lugares de trabajo.
5. Identificar las percepciones de las familias y pacientes sobre la calidad de vida y la inclusión social de las personas afectadas por EM.

### 3. Metodología

El estudio se diseñó como una investigación descriptiva transversal, utilizando un cuestionario dirigido a las personas afectadas por EM y a sus familias para recoger información sobre sus necesidades y experiencias. La metodología se detalla en los siguientes apartados:

**3.1 Población de estudio y muestra:** la población objetivo incluía a las personas adultas afectadas por EM y a los representantes legales de los menores afectados que formaban parte de alguna de las asociaciones de EM de Cataluña. El reclutamiento se realizó mediante una invitación distribuida a través de estas asociaciones.

Se incluyeron en la muestra 291 personas, con una confianza del 95%, y un margen de error inferior al 7%. La muestra final excedió el número mínimo necesario para asegurar la fiabilidad de los resultados.

**3.2 Cuestionario y proceso de recolección de datos:** el cuestionario, diseñado específicamente para este estudio, se elaboró tras una revisión de la literatura relevante y se estructuró en cinco áreas principales:

- Datos sociodemográficos de los afectados y sus familias.
- Información sobre el proceso de diagnóstico, incluyendo el tiempo transcurrido, los profesionales involucrados y el grado de satisfacción con la atención recibida.
- Uso de recursos de tratamiento, rehabilitación y servicios de apoyo, evaluando tanto la frecuencia como la accesibilidad a estos servicios.
- Consecuencias económicas derivadas de la enfermedad y necesidades de apoyo financiero, así como sus repercusiones en el ámbito laboral.
- Necesidades en el ámbito educativo y escolar, observando el tipo de apoyo recibido en las escuelas y la satisfacción ante los servicios educativos.

El cuestionario incluyó 72 preguntas y se realizó en línea. Previamente se efectuó una prueba piloto, con 15 participantes, para asegurar la claridad de las preguntas.

**3.3 Análisis de la información:** la información recolectada se analizó mediante frecuencias y porcentajes para cada grupo de pertenencia. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas y la Prueba U de Mann-Whitney para las variables ordinales. Además, se hizo un análisis específico comparando las personas diagnosticadas antes de 2010 con las diagnosticadas después de esa fecha, para observar si las necesidades y percepciones habían cambiado con el tiempo.

Asimismo, se realizó un análisis desde una perspectiva de género, explorando si existían diferencias significativas entre los hombres y las mujeres afectadas, especialmente en aspectos como la necesidad de dejar el trabajo para cuidar de un familiar afectado o el acceso a los servicios de rehabilitación y apoyo social.

### 4. Consideraciones éticas

Todo el estudio se desarrolló respetando la Declaración de Helsinki. El tratamiento de los datos se realizó en cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, a la libre circulación de estos datos (RGPD) y a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos y garantía de los derechos digitales.

Toda la información necesaria para llevar a cabo el estudio se obtuvo directamente de los participantes mediante su consentimiento, de acuerdo con lo establecido en los artículos 6.1.a) y 9.2.a) del RGPD.

La responsable del tratamiento de los datos fue Iolanda Arbiol Rodríguez, de la Unidad Funcional Plataforma de Enfermedades Minoritarias, quien fue también responsable de implementar los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad de datos (LOPD-GDD), y de garantizar que el acceso y la gestión de los mismos cumpla con el RGPD y el Reglamento europeo de Protección de Datos personales.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético de Investigación (CEI) del IDIAPJGol (21/194-P).

## Relación con los principios éticos de la Bioética

El análisis de las consideraciones éticas del informe que nos ocupa se alinea claramente con los cuatro principios bioéticos de Beauchamp y Childress:

- **Autonomía:** el consentimiento informado respeta la autonomía del paciente, garantizando su derecho a participar o rechazar su inclusión en el estudio.
- **No maleficencia:** al seguir la Declaración de Helsinki y el RGPD, se garantiza que el estudio minimiza los riesgos relacionados con el tratamiento de datos personales sensibles.
- **Justicia:** la distribución equitativa de los beneficios y la información entre los participantes subraya el compromiso con la justicia. La Ley Orgánica 3/2018 protege los derechos de los participantes, asegurando una gestión justa de los datos.
- **Beneficencia:** el estudio busca mejorar la calidad de vida de los afectados por EM, identificar sus necesidades y proponer soluciones adecuadas, lo que también está alineado con el principio de beneficencia en bioética.

## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Características de la muestra

El estudio incluyó una muestra total de 291 personas, con predominio de la participación femenina (62,5%). La mayor parte de los encuestados (94,8%) contaba con un diagnóstico formal de una enfermedad minoritaria (EM). La distribución por niveles educativos mostró que el 41% había completado estudios universitarios, mientras que el 20% había alcanzado el nivel de bachillerato o formación superior.

En términos de la edad de los participantes, la media fue de 37 años, con un rango que iba desde el año hasta los 81. Al segmentar por grupos de edad, se observó que el 21% de los afectados tenía entre 1 y 15 años, mientras que el

34,8% tenía entre 31 y 50 años. Estos datos sugieren que la mayoría de las personas afectadas son adultos jóvenes y adultos de mediana edad.

En cuanto a la distribución geográfica, el 51,09% de los participantes residía en la provincia de Barcelona, seguido de un 29,35% que vivía en la ciudad de Barcelona. Los participantes de otras provincias estaban menos representados, con un 8,15% de Lleida y un 5,98% de Tarragona. Estos datos reflejan una mayor concentración de personas afectadas en áreas urbanas, lo que podría estar relacionado con el acceso a servicios especializados.

### 5.2 Proceso de diagnóstico

En cuanto al proceso de diagnóstico, el 40,2% de los participantes logró obtener un diagnóstico en menos de un año. Sin embargo, un 27,5% experimentó demoras considerables en su diagnóstico (entre 1 y 5 años), y un 9,28% tuvo que esperar entre 5 y 10 años para obtener una confirmación de su enfermedad. Un preocupante 23,02% indicó que, en su caso, el tiempo de diagnóstico fue superior a los 10 años, lo que refleja las dificultades a las que se enfrentan los pacientes con EM para obtener un diagnóstico oportuno.

El acceso al sistema sanitario para iniciar el proceso de diagnóstico fue principalmente a través de los servicios de atención primaria (39,7%), seguido de los servicios especializados (33,65%). Tan solo un pequeño porcentaje (8%) acudió a urgencias al presentar los primeros síntomas. Estos datos revelan que la mayoría de los pacientes comienza el proceso de diagnóstico en el ámbito de la atención primaria, aunque una cantidad significativa accede directamente a servicios especializados.

Un dato relevante es que el 41,8% de los encuestados consultó a entre tres y cinco profesionales antes de obtener un diagnóstico definitivo. A pesar de las dificultades en el proceso, el 48% de los participantes manifestó estar satisfecho o muy satisfecho con el apoyo recibido por parte de los profesionales de la salud durante este periodo, y un 46% expresó satisfacción con la información proporcionada. Estos resultados resaltan la necesidad de mejorar la coordinación entre los diferentes especialistas para agilizar el diagnóstico.



## 6. Conclusiones y recomendaciones

### Proceso de diagnóstico

En términos generales, más del 94% de la muestra dispuso de un diagnóstico formal de la enfermedad. El 40,2% de los participantes manifestó que el tiempo transcurrido entre la sospecha y la confirmación diagnóstica fue inferior a un año. No obstante, existe una demora en el diagnóstico. Un 27,5% de los participantes declaró que el proceso duró entre 1 y 5 años; un 9,28%, entre 5 y 10 años, y un 23,02%, más de 10 años. A pesar de esta demora, se observa una tendencia de disminución del tiempo en el proceso de diagnóstico conforme disminuye la edad de las personas.

El acceso al sistema para iniciar el proceso diagnóstico se realizó mayoritariamente a través de servicios especializados o centros de atención primaria. Además, un 39,7% de las personas afectadas por EM afirmaron que, ante los primeros síntomas, consultaron con profesionales de atención primaria, seguidos de un 33,65% que acudieron a profesionales de servicios especializados. Estos resultados sugieren una tendencia: los servicios y profesionales de asistencia especializada y de atención primaria son la vía de entrada al sistema sanitario para iniciar procesos diagnósticos. En el estudio, solo un 8% manifestó haber acudido al servicio de urgencias ante los primeros síntomas.

Un 41,8% de la muestra afirmó que, para obtener un diagnóstico formal, tuvo que consultar a entre tres y cinco profesionales de la salud; un 48% de los participantes manifestaron estar muy satisfechos o satisfechos con el apoyo recibido por parte de los profesionales durante el proceso diagnóstico, y un 46% de los participantes se mostraron satisfechos o muy satisfechos con la información recibida durante dicho proceso.

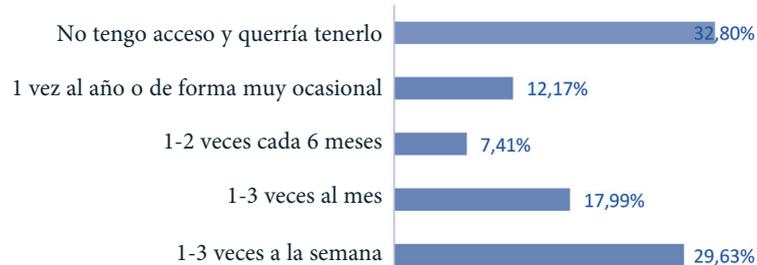
### Recomendaciones

- Fomentar políticas que ofrezcan un acceso a un diagnóstico preciso y puntual, y reducir el tiempo de diagnóstico.
- Continuar investigando para que, en la medida de lo posible, todas las personas tengan un diagnóstico formal.
- Fortalecer una atención integral durante el proceso diagnóstico.
- Continuar mejorando la información que se transmite durante el proceso diagnóstico.

### Logopedia



### Fisioterapia



### CDIAP



## **Necesidades de servicios y recursos de tratamiento, rehabilitación y apoyo**

La mayoría de las personas afectadas y sus familias necesitan diversos tipos de servicios de tratamiento, rehabilitación y apoyo social o psicológico. La frecuencia de uso de estos servicios varía: hay personas afectadas por EM –y familias– que necesitan una atención semanal del recurso, mientras que otras la requieren una vez al año o de manera ocasional.

La mayoría de los participantes en el estudio percibieron que no podían acceder a los servicios que consideraban necesarios para su enfermedad.

Concretamente, en cuanto a los servicios de salud, un 34% de la muestra afirmó que le gustaría tener acceso a asesoramiento genético, un 23%, a consultas de especialidades, un 16,8% desearía recibir más atención de enfermería y un 13%, más atención de medicina familiar y comunitaria o pediatría.

En relación a los servicios de rehabilitación, se incrementa la percepción de falta de acceso. Un 50,4% de la muestra afirmó que le gustaría tener acceso a consultas de nutrición, un 49%, al CDIAP (Centro de Desarrollo Infantil y Atención Precoz), un 40,9%, a logopedia, un 35,9%, a servicios de rehabilitación y un 32,8%, a fisioterapia.

Respecto a los servicios de apoyo social y psicológico, se mantiene la percepción de que querrían acceder a servicios de los que actualmente no pueden disponer. Un 48% de la muestra afirmó que le gustaría tener acceso a grupos de apoyo, un 46,2%, al servicio de trabajo social y un 37,1%, a consultas de psicología.

Por otro lado, un 60,6% de la muestra declaró estar satisfecho o muy satisfecho con los servicios especializados que recibía, mientras que un 46% estaba satisfecho o muy satisfecho con la coordinación entre los profesionales; un 44,5% afirmó percibir que compartía las decisiones con los profesionales en su tratamiento, rehabilitación o proceso de apoyo; un 55% de la muestra se mostró satisfecho o muy satisfecho con la atención recibida por los profesionales de la salud y, finalmente, un 34,5% de la muestra estuvo satisfecho o muy satisfecho con la atención recibida por los profesionales del ámbito social.

## **Recomendaciones**

- Incrementar las investigaciones transnacionales y sociales con el objetivo de profundizar en las necesidades de servicios de salud, rehabilitación, apoyo social y atención psicológica para grupos de enfermedades y por edades, con el fin de revisar los criterios de atención, tratamiento, rehabilitación y apoyo.
- Reforzar los servicios de coordinación entre profesionales.
- Aumentar la participación de las personas afectadas por una enfermedad minoritaria –y también de sus familias– en su tratamiento, rehabilitación o apoyo, mediante modelos de atención con toma de decisiones compartida.

## **Consecuencias económicas y necesidades de apoyo económico**

Las EM tienen consecuencias económicas significativas para las familias afectadas. En general, un 36% de la muestra tuvo que dejar de trabajar debido a la enfermedad, y un 50,5% tuvo que solicitar una reducción en su jornada laboral. Además, los participantes afirmaron tener gastos relacionados con el tratamiento médico, productos de apoyo, mejoras en la accesibilidad del hogar, cuidadores profesionales o espacios de respiro, entre otros. La mayoría de las personas manifestó tener dificultades para pagar estos servicios.

Los resultados del estudio indican que las dificultades económicas más frecuentes están relacionadas con el pago de cuidadores profesionales o de respiro (63,9%), mejoras en la accesibilidad del hogar (48,7%), apoyo psicológico (52,1%) y tratamiento rehabilitador (45,2%).

Por lo tanto, se puede decir que vivir con una EM implica una reducción en los ingresos familiares y, al mismo tiempo, un aumento en los gastos derivados de la enfermedad, lo que genera la necesidad de apoyo económico. Un 45% de la muestra recibía algún tipo de ayuda económica para afrontar los gastos derivados de la enfermedad, pero la mayoría de los participantes manifestaron no estar satisfechos con el apoyo económico que recibían. La causa de esta insatisfacción podría ser que las ayudas no son suficientes para compensar los gastos existentes.

## Las necesidades de las personas afectadas y sus familias en la vida cotidiana, la escuela y el trabajo

### Recomendaciones

- Aumentar el apoyo financiero y técnico para asegurar servicios de rehabilitación y apoyo para las personas con una enfermedad minoritaria y sus familias.

### Necesidades de servicios de las personas afectadas por EM en el ámbito escolar y laboral

En el ámbito escolar, las familias perciben que los servicios y recursos más necesarios en la escuela son: atención psicológica o psicopedagógica, servicio de psicomotricidad, cuidador/a y maestros de apoyo. Según las familias, estos recursos deberían incrementarse.

En cuanto a la satisfacción con los servicios actuales, un 60,4% de las familias se mostraron satisfechas con el apoyo recibido en los centros educativos, mientras que un 29% hicieron lo propio con la coordinación entre los profesionales educativos y los servicios sanitarios (atención primaria, especializada, CDIAP, etc.) y un 46,7% de las familias estuvieron satisfechas con la toma de decisiones compartida con los maestros en cuanto a decisiones relacionadas con la escolarización de sus hijos/as.

Por otro lado, las personas afectadas por EM y que trabajan percibieron que los servicios y recursos más necesarios en el ámbito laboral eran: horarios que permitan el teletrabajo, adaptaciones en el entorno y adaptaciones tecnológicas.

En cuanto a la satisfacción con los servicios recibidos en el ámbito laboral, un 31,5% de las personas afectadas por EM que trabajaban se mostraron satisfechas con el apoyo recibido del servicio de salud laboral en su trabajo.

### Recomendaciones

- Reforzar los servicios de atención psicológica o psicopedagógica, servicio de psicomotricidad, cuidador/a y maestros de apoyo en las escuelas.
- Revisar las políticas laborales que fomenten el teletrabajo para las personas afectadas por una EM.
- Garantizar la integración de las personas que viven con una enfermedad minoritaria mediante acciones centradas en la persona a lo largo de su

vida, asegurando la equidad de oportunidades, el acceso a la escuela y al trabajo, y promoviendo condiciones justas de protección social e inclusión para las personas afectadas por una EM y sus familias.

## Anexo

### ¿Cómo dar gas al diagnóstico?

### Análisis bioético de las nuevas herramientas para el diagnóstico precoz de las enfermedades minoritarias

En el contexto de las enfermedades minoritarias (EM), el desarrollo de nuevas tecnologías ha abierto un abanico de oportunidades para mejorar los tiempos y la precisión del diagnóstico. En el año 2013, la creación del International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC) marcó un hito, al fijar como objetivo que todas las personas afectadas por una EM pudieran recibir un diagnóstico preciso y una atención adecuada en un plazo máximo de un año desde la aparición de los síntomas. Este objetivo se ha vuelto fundamental en el análisis de las nuevas tecnologías, particularmente la Nueva Secuenciación Genómica (NGS, según sus siglas en inglés), como herramienta para el diagnóstico precoz.

La implementación de IMPaCT (Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología) por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha sido otro avance significativo. IMPaCT cuenta con tres programas destinados a fortalecer la investigación y transferencia del conocimiento en el Sistema Nacional de Salud, poniendo especial énfasis en la medicina de precisión. Este enfoque ha hecho que la NGS, antaño inaccesible por su elevado costo, sea ahora una opción más asequible para conocer el genoma de una persona y evaluar su predisposición a desarrollar ciertas enfermedades genéticas.

Sin embargo, los pacientes y sus familias aún relatan el peregrinaje diagnóstico por diferentes hospitales y la repetición de pruebas, lo que incrementa el agotamiento psicológico y social. En este sentido, el diagnóstico genómico ofrece una solución para acortar los tiempos y proporcionar respuestas más rápidas

y exactas, disminuyendo la incertidumbre. No obstante, la implementación de estas tecnologías debe ser abordada con precaución y enmarcada en un análisis bioético riguroso, que evalúe tanto los beneficios como los riesgos desde una perspectiva individual y colectiva.

## **Implicaciones bioéticas del cribado genético universal**

El cribado genético universal puede tener implicaciones profundas en la vida de los pacientes. A pesar de los posibles beneficios para las personas y sus familias, su implementación debe ser evaluada cuidadosamente, basándose en principios bioéticos sólidos como los recogidos en la Declaración de Helsinki y la Carta de Ottawa para la promoción de la salud. Los cribados genéticos deben cumplir con los principios de justicia, beneficencia y no maleficencia, garantizando que no se introduzcan tecnologías de manera prematura sin una adecuada comprensión de sus efectos potenciales, lo que podría agravar las desigualdades en salud y no necesariamente mejorar la salud global de la población.

A medida que avanzamos hacia una mayor accesibilidad de la información genética, surgen preocupaciones relacionadas con la privacidad y el uso adecuado de estos datos. El marco regulador del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) es fundamental para asegurar que los derechos de los pacientes estén protegidos y que no se vulneren principios éticos como el de la autonomía y la confidencialidad.

## **Valor predictivo de la secuenciación genómica en población asintomática**

Actualmente, la secuenciación genómica completa no se recomienda como cribado universal para recién nacidos, debido a la falta de datos robustos sobre su valor predictivo, positivo y negativo, en población asintomática. La inclusión de enfermedades en los programas de cribado debe basarse en evidencias sólidas, incluir datos clínicos y epidemiológicos y cumplir con los principios

de equidad y proporcionalidad. Estos criterios, recogidos en documentos como la Declaración de Yakarta, requieren una cuidadosa evaluación de los beneficios y los costos, tanto para el individuo como para la sociedad.

Además, es decisivo que la incorporación de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal se realice siguiendo los criterios éticos establecidos. La participación de los pacientes y las familias en estas decisiones es esencial para garantizar que se tenga en cuenta el consenso social y que se respeten los valores compartidos por la comunidad. La implementación de criterios claros y transparentes para la inclusión de enfermedades en el cribado, tal como se sugirió en las jornadas formativas con pacientes, permite tomar decisiones fundamentadas que reflejen las necesidades reales de las personas afectadas.

## **Rol de los profesionales de la salud y equidad en la atención**

Es imprescindible que los profesionales de la salud, especialmente en atención primaria, tengan un papel activo en la implementación de nuevas tecnologías. Iniciativas como la de la Red Integral de Genética del ICS (XIGENICS, según sus siglas en catalán), implementada en 2021, son un ejemplo de cómo los sistemas de salud pueden garantizar la equidad en el acceso a los servicios de diagnóstico genético. Este tipo de redes permiten que los pacientes reciban un diagnóstico adecuado sin importar su ubicación geográfica o sus recursos económicos, y cumplir así con el principio de justicia social.

Por otro lado, el desarrollo de nuevas herramientas tecnológicas como biosensores, y la aplicación de la Inteligencia Artificial (IA) en el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, como el proyecto liderado por el doctor Pere Soler en el Hospital Vall d'Hebron, muestran el potencial de la innovación tecnológica para mejorar la atención y reducir los tiempos de diagnóstico.

## **Conclusión**

En conclusión, el desarrollo y la implementación de nuevas herramientas para el diagnóstico precoz de las enfermedades minoritarias deben estar guiados

por un enfoque ético sólido que garantice la justicia, la equidad y el respeto a la dignidad humana. La colaboración entre los distintos agentes implicados –profesionales de la salud, investigadores, pacientes y sus familias– es fundamental para asegurar que las tecnologías se implementen de manera responsable y con un enfoque centrado en el paciente.

Acelerar el diagnóstico, minimizar la angustia de los pacientes, evitar pruebas diagnósticas innecesarias y optimizar los recursos de salud pública son objetivos que deben alcanzarse sin comprometer los principios éticos que guían la medicina. Al mismo tiempo, el ahorro generado por la optimización de los recursos permitiría destinar más fondos a la investigación y el desarrollo de terapias innovadoras, ofreciendo nuevas esperanzas tanto a los pacientes con enfermedades raras como a sus familias.

## Glosario

- **AP:** Atención Primaria.
- **ERNs:** European Reference Networks.
  - **(BOND ERN):** Trastornos óseos.
  - **(CRANIO ERN):** Anomalías craneofaciales y trastornos del oído, nariz y garganta.
  - **(ENDO-ERN):** Patología endocrina.
  - **(ERKNet):** Patología renal.
  - **(ERN EpiCARE):** Enfermedades epilépticas.
  - **(ERN EYE):** Enfermedades oculares.
  - **(ERN GENTURIS):** Síndromes de riesgo tumoral genético.
  - **(ERN Skin):** Patologías relacionadas con trastornos de la piel.
  - **(ERNICA):** Enfermedades hereditarias y congénitas.
  - **(EURACAN):** Cánceres raros en adultos – Tumores sólidos.
  - **(EuroBloodNet):** Enfermedades hematológicas.
  - **(eUROGEN):** Enfermedades y afecciones urogenitales.
  - **(EURO-NMD):** Enfermedades neuromusculares.
  - **(GUARD-HEART):** Enfermedades cardíacas.
- **(ITHACA):** Malformaciones congénitas y discapacidades intelectuales poco frecuentes.
- **(LUNG):** Patología respiratoria.
- **(MetabERN):** Trastornos metabólicos hereditarios.
- **(PaedCan):** Cáncer pediátrico – Oncohematología.
- **(RARE-LIVER):** Enfermedades hepáticas.
- **(ReCONNET):** Tejido conectivo y enfermedades musculoesqueléticas.
- **(RITA):** Inmunodeficiencias, enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes.
- **(RND):** Patologías neurológicas.
- **(TRANSPLANT-CHILD):** Trasplante pediátrico.
- **(VASCERN):** Enfermedades vasculares multisistémicas.
- **CDIAP:** Centros de Desarrollo Infantil y Atención Precoz.
- **CEI:** Comité Ético de Investigación.
- **CN:** Cribado Neonatal.
- **CREER:** Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras.
- **CSUR:** Centros, Servicios o Unidades de Referencia.
- **IA:** Inteligencia Artificial.
- **IDIAPJGol:** Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP Jordi Gol).
- **LOPD-GDD:** Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- **EM:** Enfermedades Minoritarias.
- **NGS:** Nueva Secuenciación Genómica.
- **NIPD:** Diagnóstico prenatal no invasivo en muestra de sangre materna.
- **RGPD:** Reglamento Europeo de Protección de Datos Personales.
- **UE:** Unión Europea.
- **UEC:** Unidades de Expertos Clínicos.
- **TRA:** Técnicas de Reproducción Asistida.
- **XUECs:** Redes de Unidades de Expertos Clínicos.

**¿Cómo puede ayudar la genética?**

## El diagnóstico y la mirada de los y las pacientes con enfermedades minoritarias

Núria Tarrats

*Experta en investigación en Epidermólisis bullosa (EB) e investigadora de DEBRA*

Este artículo pretende dar voz a las cuestiones éticas que muchas personas que viven con una enfermedad rara se han planteado, o se plantean, cuando hablamos de diagnóstico. Se trata de un recopilatorio de cuestiones surgidas en conversaciones con familiares y personas con Piel de Mariposa, así como cuestiones procedentes de antiguos/as alumnos/as del Summer School Spanish Edition de 2019, un programa de capacitación para asociaciones de pacientes e investigadores/as organizado por La Plataforma de Malalties Minoritàries de Catalunya. Con algunas de estas cuestiones podemos empezar a esbozar una respuesta; otras quedarán en el aire para su debate y reflexión.

### La Epidermólisis bullosa. Una de entre más de 7.000 enfermedades minoritarias

La Epidermólisis bullosa (EB) o Piel de Mariposa es un conjunto de trastornos genéticos que se caracterizan por una extrema fragilidad en la piel y las mucosas, lo que provoca la formación de ampollas y heridas. Se dice que su piel es tan frágil como las alas de una mariposa, y de ahí toma su nombre Piel de Mariposa. Esta enfermedad poco frecuente afecta la calidad de vida de quienes la padecen, y lo hace desde el momento mismo de su nacimiento. Además, actualmente no existe una cura para ella. Se presenta en personas de todas las etnias, tanto en hombres como en mujeres, y en España se estima que la prevalencia oscila entre las 500 y las 1.000 personas afectadas. La Piel de Mariposa se divide en cuatro tipos principales: EB Simple, EB Juntural, EB Distrófica y EB Kindler. Cada uno de estos tipos está asociado a mutaciones

en uno o más genes, sumando un total de 16 genes implicados en el desarrollo de la misma (Has *et al.*, 2020).

Considerada una de las enfermedades más dolorosas que existen, ya que las personas que la padecen pueden llegar a tener más del 80% del cuerpo con heridas abiertas, la EB no tiene hasta la fecha un tratamiento curativo disponible. Por ello, su manejo se centra en la prevención de complicaciones y el alivio de los síntomas. El tratamiento principal son las curas, en las que se hace un cuidado de la piel, tratando ampollas y heridas. Las personas con EB deben realizarse curas diarias, o cada 48 horas, para proteger la piel de traumas, infecciones u otras lesiones nuevas. Aunque es necesario y entra dentro de su rutina desde el nacimiento, el cambio de apósitos y vendajes es un procedimiento doloroso. Además del sufrimiento físico y psicológico, tanto de las personas con EB como de sus madres y padres, que se convierten en enfermeras/os de sus propios/as hijos/as, el tiempo dedicado a las curas genera limitaciones sociales que pueden llevar al aislamiento social, favoreciendo la aparición de estados de ánimo relacionados con la depresión y la ansiedad. El dolor asociado a la actividad física puede limitar muchas áreas importantes para el bienestar psicosocial y dificultar la confrontación a nuevos desafíos y etapas de la vida.

La ONG DEBRA Piel de Mariposa nació como una asociación de familias para dar apoyo y acompañamiento a todas las personas y familiares que se enfrenten a esta enfermedad. Más aún, se vuelca en difundir información y conocimiento sobre la misma, así como en formar a profesionales, que muy raramente llegan a toparse con esta enfermedad en sus años de prácticas. Con el tiempo, la asociación ha ido creciendo y hoy en día es la única organización de referencia en Epidermólisis bullosa que hay en España, cuyo objetivo sigue siendo acompañar a las familias que padecen la enfermedad en tres ámbitos de actuación: a) la mejora de la calidad de vida de las familias con EB; b) la cofinanciación de proyectos de investigación; y c) la sensibilización.

Para poder desarrollar estos objetivos, actualmente DEBRA Piel de Mariposa dispone de un equipo de casi 50 personas. Cabe destacar el equipo de atención directa a las familias, formado por tres psicólogos, tres trabajadoras socia-

les, cuatro enfermeras, una bióloga y experta en investigación y una enfermera coordinadora del equipo. Estas profesionales, expertas en EB, atienden de manera holística a las familias y personas afectadas durante todas las etapas de su vida.

Cuando hablamos de diagnóstico, debemos distinguir entre los muchos tipos de diagnóstico que una persona o una familia puede recibir cuando una enfermedad minoritaria irrumpe en sus vidas. El diagnóstico de la enfermedad puede empezar por una sospecha clínica de los/las profesionales que atiendan el caso en primera instancia. Un diagnóstico clínico será el que se establezca después de observar de forma directa los signos y síntomas de la enfermedad. En la EB, suele ser un/a dermatólogo/a quien haga este diagnóstico clínico, a partir del cual se realizará la solicitud de pruebas de laboratorio para poder concluir con total seguridad de qué tipo de EB se trata y qué mutación y en qué gen la causa. Otros tipos de diagnóstico, más de carácter preventivo, serían el diagnóstico de portadores y el diagnóstico prenatal. En el diagnóstico de portadores se intenta identificar a personas que lleven una mutación que pueda causar la EB, aunque sin mostrar síntomas. Estas personas, pese a no padecer la enfermedad, pueden transmitirla a sus hijos/as. Si hay antecedentes en la familia, este diagnóstico puede ayudar a identificar si ese miembro de la familia es portador/a, y también si la pareja con la que decida tener hijos/as también lo es, lo cual conduciría a una alta probabilidad de tener descendencia con esa enfermedad. Así pues, el diagnóstico de portadores es clave para la planificación familiar y la toma de decisiones informadas sobre el riesgo genético de transmitir una enfermedad hereditaria. Por otro lado, el diagnóstico prenatal es aquel que se puede hacer para saber si el embrión o feto viene afectado. Si la mujer ya está embarazada, se procederá a hacer una biopsia de corion o una amniocentesis, siendo la primera más recomendable por el hecho de poder hacerlo en semanas más tempranas. Si aún no está embarazada y se sabe que la probabilidad de transmitir la enfermedad es elevada, contamos con la opción de hacer un diagnóstico preimplantacional o selección de embriones. Los embriones afectados se descartarían y los sanos serían conservados para la transferencia y futuro embarazo. En ambos casos es indispensable conocer las mutaciones que pueden estar afectando al futuro bebé.

Estos son algunos de los diagnósticos a los que una persona con Piel de Mariposa deberá enfrentarse en algún momento de su vida. No debemos olvidar que cada diagnóstico lleva una carga de información muy pesada, pero siempre va acompañado de una carga emocional que no debe pasarse por alto y debería ser atendida y acompañada por profesionales.

### El diagnóstico en las enfermedades minoritarias

Existen más de 7.000 enfermedades minoritarias y alrededor del 70% son de causa genética. Se conoce que hay aproximadamente 300 millones de personas a nivel mundial, 30 millones a nivel europeo y 3 millones en España viviendo con una enfermedad minoritaria. Si nos centramos en España, sabemos que, de estos 3 millones, la gran mayoría ha experimentado un retraso en el diagnóstico de su enfermedad.

Se considera un retraso en el diagnóstico cuando transcurre más de un año desde el inicio de los síntomas hasta la obtención de dicho diagnóstico. Los datos indican que una persona con una enfermedad minoritaria tarda, de media, seis años en conseguir el diagnóstico de su enfermedad. Aunque es cierto que el retraso ha ido viéndose reducido gracias a los avances tecnológicos en el área de la genética y de las técnicas diagnósticas en el laboratorio, más de la mitad de las personas con una enfermedad poco frecuente han experimentado unos retrasos en el diagnóstico, que, en el 20% de los casos, llegan a superar los 10 años. Tener una enfermedad rara suele ser sinónimo de vivir buscando información, querer saber más sobre la enfermedad y el pronóstico de la misma, y vivir condenado a largas esperas. Algunas personas esperan semanas o meses para obtener su diagnóstico; otras, toda la vida.

El impacto psicológico de este y muchos otros procesos de espera es muy elevado, y el Sistema Nacional de Salud (SNS) no cubre adecuadamente el seguimiento psicológico que se precisa para cubrir esta necesidad.

Gracias a unos datos facilitados por el proyecto «DetERminantes del retraso diagnóstico: repercusión social y familiar» del ISCIII (Instituto de Salud Carlos III), sabemos que el 50% de estas enfermedades minoritarias debutan en

la infancia, pero que las personas que desarrollan los primeros síntomas entre los 30-44 años tienen un mayor riesgo de sufrir un retraso diagnóstico. También hemos podido observar que las mujeres presentan aún más riesgo de sufrir retrasos en sus diagnósticos puesto que, a lo largo de la historia, los estudios científicos han tendido a tomar como ejemplo y partir de la base del cuerpo del hombre blanco, desatendiendo, en general, el cuerpo de la mujer, su fisiología, sus síntomas y su manera de padecer las enfermedades.

Este retraso no solo implica una espera; también implica un impacto social y emocional muy grande. Se conoce que el largo camino hasta el diagnóstico puede representar la necesidad de consultar a muchos médicos distintos, tener que desplazarse a otras comunidades autónomas para encontrar especialistas que conozcan la enfermedad, tener que lidiar con diagnósticos erróneos y, en consecuencia, ser tratados con terapias que no tendrán efectividad o que pueden, incluso, empeorar el estado de quienes padecen la enfermedad. Este es el periplo que tienen que vivir muchas personas con enfermedades raras, y es nuestro deber como sociedad intentar que estos tiempos se acorten y que todos los pacientes tengan apoyo emocional en sus procesos. Una de las acciones necesarias para conseguir este fin es invertir más en la investigación de estas enfermedades minoritarias, ya que solamente el 20% de ellas se está investigando. Sin investigación no hay conocimiento, y sin conocimiento no se pueden desarrollar las herramientas necesarias para diagnosticar o encontrar algún tratamiento efectivo. Los tratamientos para las enfermedades minoritarias se denominan medicamentos huérfanos, ya que son pocas las empresas y laboratorios que se interesan en la inversión del desarrollo de fármacos para una población reducida de personas. Menos del 5% de las enfermedades minoritarias dispone de un tratamiento.

## La inequidad en el diagnóstico

Desde hace ya unos años ha empezado a comprenderse que las personas no tenemos necesidades iguales y, por lo tanto, los recursos no deberían repartirse de manera igualitaria (a todas nos reparten lo mismo), si no que deberían repartirse de manera equitativa. Es decir, a quien necesita menos, se le proporciona menos, y a quien necesita más, se le proporciona más. Aunque la teoría es simple y está respaldada por la mayoría, el problema radica en la

administración de los recursos en la vida real y en la disponibilidad de los mismos para las personas que los necesitan. Así pues, vemos claramente que, según el hospital que te toque por zona, recibirás una atención más completa o especializada que en otro. Esto crea una clara inequidad en el acceso a diagnósticos y tratamientos en personas que sufren una misma enfermedad pero que viven en comunidades autónomas distintas, o incluso en poblaciones distintas dentro de una misma comunidad.

Uno de los diagnósticos en los que observamos una clara inequidad es el cribado neonatal. Gracias al artículo de Teresa Pàmols acerca de los cribados neonatales, incluido en esta publicación, comprendemos que el cribado poblacional consiste en buscar enfermedades entre personas sanas o personas que no han pedido atención médica a causa de síntomas concretos. En enfermedades minoritarias podemos ver dos tipos de cribados poblacionales: el cribado de portadores y el cribado neonatal. El cribado de portadores se enfoca a reducir el número de nacimientos de bebés afectados mediante la detección de portadores sanos, el asesoramiento genético y la opción de usar técnicas de reproducción asistida o detección prenatal de la enfermedad, etc. Por otro lado, el cribado neonatal se centra en detectar enfermedades antes de su debut (por eso se hace a los pocos días de nacer), con el fin de reducir los efectos de esa enfermedad mediante tratamientos disponibles.

**¿Por qué, dependiendo de dónde viva o dónde nazca, voy a tener acceso a más o menos pruebas diagnósticas?** En España contamos con 42 tipos de pruebas para el cribado de enfermedades raras, pero solo siete de ellas son comunes para todas las comunidades autónomas; el resto depende del Departamento de Sanidad de cada comunidad, lo cual nos advierte de un problema evidente de inequidad: mientras que en algunas comunidades solo se llevan a cabo las siete pruebas de cribado obligatorias y comunes, en otras va variando el número, siendo Murcia la comunidad autónoma que más pruebas hace, con 37 de las 42 disponibles.

**¿Es ético tener las herramientas para detectar 42 enfermedades y no usarlas? ¿Por qué en algunas enfermedades minoritarias se hace un cribado neonatal y en otras no?** Los criterios para decidir que enfermedades entran dentro del cribado neonatal se rigen por los Principios de Wilson

& Jungner de 1968. Tras todas las adaptaciones, precisiones y criterios adicionales, hoy en día el cribado sigue siendo la herramienta en la que se basa toda la toma de decisiones. De manera general y resumida, estos Principios indican que, para que una enfermedad pueda someterse a un cribado, tiene que ser grave, contar con una prueba de laboratorio para el cribado aceptable para la población, disponer de una historia natural conocida, poseer un tratamiento con el que frenar su evolución y gozar de una relación coste/efectividad aceptable. Así pues, respondiendo a la cuestión, muchas de las enfermedades minoritarias no tienen bien definida su historia natural, o no cuentan con tratamientos disponibles que ayuden a prevenir o a tratar la enfermedad, o no disponen de una relación coste/efectividad aceptable. Aun así, son varias las enfermedades que sí cumplen con los criterios y están a la espera de ser atendidas e incorporadas. En otros casos, la herramienta de diagnóstico es demasiado cara y se descarta por este motivo, entre otros.

### El diagnóstico como prevención

Después del «Proyecto Genoma Humano» al inicio de los 2000, en el que muchas universidades de todo el mundo se unieron para descodificar el primer genoma humano completo, hemos visto grandes avances en la secuenciación del ADN. Desde hace años tenemos a nuestro alcance técnicas de laboratorio cada vez más rápidas y económicas que facilitan la prevención. Existen, por ejemplo, varios «test de compatibilidad» para parejas que quieran tener descendencia. Esta prueba es un análisis de portadores que revisará unas 300 enfermedades de herencia recesiva (se tienen que heredar dos copias mutadas, una de la madre y la otra del padre, para que aparezca la enfermedad). Con esta información se puede hacer prevención y evitar que un bebé nazca afectado por esa enfermedad de la que son portadores los dos componentes de la pareja. Aquí entra de nuevo la inequidad, ya que estos tests que no están cubiertos por el Sistema Nacional de Salud cuestan entre 500 y 1.000 euros. Existiendo esta técnica, **¿por qué no se hace un diagnóstico de portadores previo a tener hijos a todas las parejas que sí lo deseen? ¿Es ético no poner a disposición de toda la población estas técnicas preventivas?**

Otro tipo de cribado del que se está hablando más recientemente es el cribado genómico. Este consistiría en disponer de toda la información genética de una persona y detectar así de qué enfermedades es portadora, pero también qué enfermedades puede llegar a desarrollar, antes de que aparezcan los síntomas. Disponer de este tipo de información podría ayudar a hacer una planificación familiar, tanto por no transmitir ciertas enfermedades que debutan una vez ya se ha tenido los/as hijos/as (y posiblemente transmitido la enfermedad), cuanto para tenerlos antes de enfrentarse a tratamientos que puedan impactar en la fertilidad de la persona. Muchas personas con enfermedades minoritarias defienden su derecho a saber más sobre su enfermedad y, aun en el caso de que no exista un tratamiento concreto para ellos/as, reivindican poder prepararse adecuadamente o luchar para futuros ensayos clínicos o tratamientos experimentales.

Por otro lado, son varias las voces del ámbito clínico que expresan que no sería ético dar estos resultados a los/as pacientes, ya que puede haber diagnósticos de enfermedades que tienen su debut en edad adulta (alrededor de los 40 años, por ejemplo), pero que puede debutar más tarde o más pronto o bien no debutar nunca. ¿Sería ético, entonces, haber dado ese diagnóstico a esa persona? ¿Habría vivido de igual manera su vida ante la posibilidad de desarrollar, o no, la enfermedad? ¿Qué impacto psicológico podría sufrir esa persona debido a ese diagnóstico temprano?

Puede que la respuesta esté en la capacidad de las personas para poder tomar decisiones informadas de una manera libre y plena, conociendo las ventajas y desventajas de recibir una información determinada. La comunidad de personas con enfermedades minoritarias expresa su malestar ante esa visión protectora y paternalista desde el área clínica, y defiende en todo caso la libertad de decisión. Habrá quienes prefieran no saber nada para vivir libres del peso de saber que, probablemente, desarrollará una enfermedad, pero habrá también quien escoja saber todo lo que puede depararle el futuro para vivirlo plenamente y prepararse para lo que pueda suceder. Por supuesto, las dos opciones serían acertadas si se tomaran con toda la información y el apoyo psicológico que precisan.

Para muchos de estos procesos diagnósticos, el asesoramiento genético será una pieza clave. Uno de los principales problemas al que nos enfrentamos

es que España es, aún, el único país de Europa sin la especialidad de Genética Clínica reconocida. Esto implica una falta de regulación de protocolos, financiación y transmisión de conocimiento que empeorará aún más la inequidad entre las personas que requieran este tipo de atención especializada. Recientemente, en algunas comunidades autónomas se está trabajando para poder hacer guías de buenas prácticas para el asesoramiento genético en enfermedades minoritarias. El asesoramiento genético va a tratar temas muy delicados, como dar el diagnóstico de la enfermedad que se está sufriendo, la herencia, qué tipos de opciones hay en cuanto a planificación familiar, etc. La persona especialista que trate estas cuestiones con la persona o familia afectada deberá tener presente la necesidad del uso de un lenguaje muy llano, la búsqueda de analogías fáciles de entender, el respeto con las decisiones familiares y, sobre todo, la confirmación de que la información llega de manera clara, para que se pueda tomar una decisión consciente y libre. **¿Es aceptable explicar un diagnóstico, o bien explicar opciones de planificación familiar, sin estar seguros/as de que el/la paciente o pareja lo está entendiendo? ¿Y si no entienden del todo bien el castellano?** La falta de recursos hace que no siempre se disponga del tiempo necesario, o de un panel de traductores o intérpretes que puedan ayudar a esta comunicación fluida y directa.

## El diagnóstico y la investigación. Cuestiones éticas sobre el acceso a los medicamentos

Los medicamentos huérfanos están diseñados para tratar enfermedades minoritarias que afectan a una pequeña proporción de la población. El acceso a estos medicamentos plantea una serie de dilemas éticos complejos. A pesar de su relevancia y necesidad, existen importantes barreras en la investigación, el desarrollo y la distribución de estos medicamentos.

Como hemos visto, el retraso o la falta de un diagnóstico correcto es un desafío crucial en las enfermedades minoritarias. Muchas personas esperarán años, o toda una vida, para recibir el diagnóstico adecuado. Esta situación no solo afecta gravemente a la calidad de vida de las personas afectadas, sino que

también impide o retrasa el desarrollo de la investigación científica. Si no se identifica adecuadamente a las personas que padecen estas enfermedades, es más difícil poder definir sus historias naturales y, por consiguiente, los esfuerzos para estudiar la enfermedad y desarrollar los tratamientos se ven comprometidos. Desde una perspectiva ética, surge la siguiente pregunta: **¿es moral que la falta de diagnóstico detenga los avances médicos de estas enfermedades?** Esta cuestión pone de relieve la necesidad de mejorar y hacer más asequibles las herramientas de diagnóstico, a la vez que las hacemos accesibles a todas las personas de manera equitativa. También pone el foco en la necesidad de una mayor formación por parte del equipo de profesionales y la falta de incentivos para investigar enfermedades poco frecuentes, cuestión que preocupa a las empresas, ya que su inversión tendrá un retorno de beneficio económico más modesto.

El desarrollo de la investigación de una enfermedad minoritaria que no cuenta con un estudio claro de prioridades plantea dilemas éticos sobre la asignación de recursos. Dado que los recursos para la investigación son limitados, y más si hablamos de enfermedades minoritarias, es importante que se utilicen de manera efectiva. **¿Es constructivo destinar fondos a enfermedades minoritarias sin haber establecido unas prioridades claras de investigación basadas en las experiencias de la comunidad de pacientes y la visión de los equipos clínicos?** La investigación básica sobre la enfermedad y los estudios de historia natural de una enfermedad son pasos necesarios para llegar a desarrollar los tratamientos. Una vez llegados a esta fase de desarrollo, debería ser condición indispensable escuchar las voces de las personas afectadas. Frecuentemente, las preguntas que hacemos en investigación no se alinean con las prioridades expresadas por las personas que sufren esa dolencia. En 2013, DEBRA Piel de Mariposa desarrolló, junto a personal clínico e investigador, un estudio de prioridades sobre investigación en EB. Los resultados mostraron que, aunque se da importancia al desarrollo de nuevas terapias avanzadas y terapias génicas potencialmente curativas, etc., se quería poner el foco en determinados síntomas de la Piel de Mariposa que merman mucho la calidad de vida de las personas que la padecen, como es el caso del picor. Ese estudio de prioridades sirvió para redirigir parte de la investigación al estudio y comprensión de los mecanismos responsables del

picor en EB para así buscar dianas terapéuticas que tuvieran un impacto real en la calidad de vida de las personas con EB. Dado que los recursos económicos destinados a la investigación de enfermedades huérfanas son tan escasos, es fundamental poder invertirlos en los temas clave.

En la fase clínica del desarrollo de tratamientos para las enfermedades minoritarias nos encontramos con varios inconvenientes añadidos. Cabe destacar la dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos con un número elevado de participantes. Al ser tan pocas las personas afectadas, los ensayos suelen tener un acopio de muestra limitado, lo que puede afectar a la solidez de la evidencia científica generada. **¿Es ético rechazar la aprobación de estos medicamentos por la falta de una evidencia robusta debido al bajo número de personas incluidas en los ensayos clínicos?** Aquí surge un conflicto entre la exigencia de rigurosidad científica y la necesidad de ofrecer soluciones a quienes padecen enfermedades sin tratamiento. Desde una perspectiva ética, podría argumentarse que negar el acceso a una potencial terapia por criterios convencionales de evidencia, sin tener en cuenta las circunstancias excepcionales, perpetúa la falta de tratamiento y una inequidad aún mayor.

El desarrollo de terapias innovadoras para cualquier enfermedad lleva asociado un elevado coste de despliegue y producción, pero a la hora de negociar los precios, si el tratamiento va a llegar a millones de personas, pueden bajar los costes y aun así obtener beneficios por parte de las empresas farmacéuticas. En el caso de los medicamentos huérfanos, en los que el número de personas a las que va dirigida la terapia es muy bajo y no hay mucha competencia, se barajan precios desorbitados tanto para los sistemas de salud como para los pacientes individuales. **¿Es ético desarrollar terapias innovadoras tan caras pese a saber que muchos países o personas no podrán tener acceso a ellas?** Desde un punto de vista ético, esto plantea serias preocupaciones de equidad y justicia. La existencia de tratamientos que son efectivos, pero inalcanzables a nivel financiero, crea un sistema de desigualdad en el que solo unos pocos privilegiados pueden acceder a los avances médicos. Esto contraviene los principios de justicia distributiva y equidad en la atención sanitaria, lo que exige un replanteamiento sobre la financiación y distribución de los tratamientos.

Los problemas relacionados con el diagnóstico, la priorización de la investigación, la validez de los ensayos clínicos y la asequibilidad de los tratamientos abren el debate sobre cómo equilibrar la justicia, la equidad y el avance científico en este campo. Los responsables de la política sanitaria, las empresas farmacéuticas, los organismos reguladores y la comunidad de personas afectadas deben colaborar y reflexionar profundamente para encontrar soluciones éticas que permitan el acceso a diagnósticos y tratamientos innovadores sin dejar atrás a las personas afectadas. Muchas son las voces en la comunidad de personas con enfermedades minoritarias que empiezan a reclamar ser un ente más en la mesa de colaboración y decisión. Años atrás ya se empezó a abogar para poner al/la paciente en el centro. Puede que se tenga que matizar y entender que se quiere estar al lado, como una voz al mismo nivel de decisión. Esto pasará si destinamos esfuerzos y recursos a capacitar y empoderar a la comunidad de pacientes, dejar el tratamiento paternalista a un lado y dejar paso a decisiones informadas y reflexionadas. Tal como reivindica el movimiento para los derechos de los/las pacientes: «*Nothing about me, without me*».

## ¿Y si buscamos enfermedades minoritarias antes de que se manifiesten?

### El programa de cribado neonatal en el niño sano y su dimensión ética

Teresa Pàmols

*Consultora sénior de la Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona (jubilada)*

## Introducción

La historia natural de una enfermedad, que describe la evolución de la misma en ausencia de tratamiento a lo largo del tiempo, tiene cuatro etapas: inicio biológico, fase preclínica, fase clínica y desenlace. Habitualmente intervenimos cuando aparecen los síntomas, es decir en la fase clínica de la enfermedad, diagnosticándola y reduciendo la morbilidad y dependencia mediante el tratamiento y medidas de rehabilitación y soporte (prevención terciaria). En este sentido, el diagnóstico precoz es fundamental para conseguir mejores resultados de salud, así como para evitar intervenciones innecesarias o contraproducentes (prevención cuaternaria).

Para que el diagnóstico sea lo más precoz posible deberíamos adelantarlo a la fase anterior, preclínica asintomática y, por lo tanto, buscar la enfermedad entre la población sana. Para algunas enfermedades minoritarias pediátricas hay un espacio potencial de mejora mediante su detección en el momento del nacimiento, seguida de una intervención médica inmediata. En estos casos las enfermedades son candidatas a ser incluidas en un programa de cribado neonatal (prevención secundaria).

Buscar enfermedades entre personas sanas o que no han solicitado atención médica a causa de síntomas de un trastorno específico es un servicio de salud

llamado cribado poblacional, que se presta «ofreciendo sistemáticamente un cuestionario o una prueba a personas de una población concreta, que no se perciben a sí mismas con riesgo de una enfermedad o de sus complicaciones, con el objetivo de identificar a aquellas que es más probable que sean ayudadas y no perjudicadas por futuras pruebas o tratamientos» (NHS. National Screening Committee. Glossary for National Screening Program. London, Engl: National Health Service 2006).

Según una frase de Muir Gray frecuentemente citada: «Todos los programas de cribado hacen daño. Algunos también hacen el bien y, de estos, algunos hacen más bien que daño a un coste razonable». <sup>1</sup> En esta frase afloran ciertos principios de la ética biomédica y de la de salud pública (no maleficencia, beneficencia, proporcionalidad y justicia distributiva...), y es que, en un cribado poblacional, los aspectos éticos y sociales son tan relevantes como los hechos científicos y tecnológicos.

Los cribados poblacionales adquieren especial protagonismo a partir de los años sesenta y en 1968 la OMS publica los llamados Principios de Wilson & Jungner, <sup>2</sup> que son criterios de decisión y de buena práctica para el cribado de una enfermedad. Son diez principios, entre los que se dice que:

- La enfermedad ha de constituir un problema de salud importante por su prevalencia o por su gravedad.
- Ha de existir una prueba de cribado adecuada y aceptable para la población.
- Se debe conocer bien la historia natural de la enfermedad.
- Las medidas preventivas y terapéuticas han de estar disponibles.
- Debe haber una relación coste/efectividad adecuada.

Después de más de medio siglo, con la introducción de precisiones y criterios adicionales, los Principios de Wilson & Jungner siguen siendo clave en la toma de decisiones para la inclusión de enfermedades en los programas de cribado. <sup>3,4,5,6</sup>

En España tenemos los siguientes cribados poblacionales de salud pública: cribado prenatal en gestantes (enfermedades infecciosas y cromosomopatías); cribado neonatal (enfermedades endocrino-metabólicas, hipoacusia y

cardiopatías congénitas críticas) y cribados de cáncer (cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cérvix y, en evaluación, cáncer de pulmón y de próstata). Véase [www.sanidad.gov.es](http://www.sanidad.gov.es)

### El cribado neonatal y su dimensión ética

El programa de cribado neonatal en el recién nacido sano implica una actuación de salud pública que tiene por objetivo detectar, en fase presintomática, enfermedades pediátricas severas tratables. La intervención adecuada reduce la morbilidad, mortalidad y discapacidades asociadas. Tradicionalmente se realiza para enfermedades endocrino-metabólicas (mayoritariamente trastornos de herencia mendeliana) en muestra de sangre seca obtenida del talón del recién nacido. En España se realiza el cribado para 41 enfermedades,<sup>7</sup> pero solo once están incluidas actualmente en la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (BOE martes 18 de junio de 2024 nº 147), y por lo tanto su cribado se realiza en todas las comunidades autónomas. El resto está en paneles complementarios que dependen de decisiones tomadas por las autoridades sanitarias de la propia comunidad autónoma.

El programa de cribado neonatal es al mismo tiempo una prestación sanitaria y una actuación de salud pública, y por ello se rige por los principios de la ética biomédica (autonomía/respeto por las personas, no maleficencia, beneficencia, equidad y justicia) y por los principios de la ética de la salud pública (maximización de la salud de la población, eficiencia, proporcionalidad, transparencia y justicia distributiva).<sup>5</sup>

La reflexión ética es muy relevante porque:

- Se trata de un cribado genético.
- Se aplica a población asintomática y vulnerable que no puede ejercer su autonomía y que requiere protección.
- Únicamente una pequeña parte de la población sometida al cribado sufre las enfermedades y disfrutará de los beneficios de la intervención. (Partiendo del informe del Ministerio de Sanidad de 2021,<sup>7</sup> de un total de 357.800 nacimientos, 8.610 recién nacidos dieron positivo en la

prueba inicial de cribado. Después de las correspondientes verificaciones, 2.179 fueron enviados a los hospitales de referencia. En 413 de esos casos se confirmó el diagnóstico de alguna de las 7 enfermedades incluidas por esa fecha en la Cartera de servicios comunes, y en 107 casos el de alguna de las 21 enfermedades incluidas en los paneles complementarios. Otros beneficios secundarios fueron la detección de 30 recién nacidos con otras enfermedades y de 64 con una deficiencia de vitamina B12. También se comunicaron a las familias 220 heterocigotos de fibrosis quística y 1.949 de anemia falciforme. En total 2.783 recién nacidos/familias recibieron los beneficios del programa y, aunque 335.017 recién nacidos no obtuvieron ningún beneficio directo para su salud, no podemos obviar la buena noticia que supuso para los padres saber que su hijo/a no estaba afectado por ninguna de las enfermedades objeto del cribado.)

- La evaluación de los resultados plantea varios desafíos:
  - Falsos negativos. Son raros pero posibles y es importante que el sistema de salud los detecte y trate en cuanto surjan los síntomas.
  - Falsos positivos, que tienen costos adicionales y un fuerte impacto psicosocial.
  - Resultados ambiguos o de significado incierto, que generan ansiedad y pacientes en espera.
  - Sobrediagnósticos, es decir diagnósticos basados en el cribado, de niños que permanecerán siempre asintomáticos. (Suele ser debido a que las enfermedades genéticas a menudo muestran expresividad variable y/o penetrancia incompleta, es decir, que individuos genotípicamente idénticos pueden manifestar el fenotipo en distintos grados o incluso no manifestarlo.)
  - Hallazgos incidentales o inesperados (por ejemplo, detección de recién nacidos heterocigotos).
- Se trata de una intervención de salud pública, y como tal, no está exenta de desventajas y riesgos.

En 2006, el Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III<sup>8</sup> elaboró un primer documento sobre recomendaciones éticas para los cribados de población de enfermeda-

des raras que fueron revisadas y actualizadas en 2010.<sup>9</sup> En 2021, con motivo de los 50 años del inicio del cribado neonatal en España, la *Revista española de salud pública* editó un número monográfico sobre cribados. La Comisión de Ética de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), en colaboración con expertos del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III y del Ministerio de Sanidad, elaboró tres artículos sobre cómo habían evolucionado los aspectos éticos,<sup>5</sup> legales<sup>10</sup> y sociales<sup>11</sup> del cribado neonatal.

Las principales recomendaciones éticas se resumen a continuación:

### *Principio de autonomía/respeto por las personas*

- Voluntariedad de acceso.
- Consentimiento informado explícito, verbal o escrito de todos los que son invitados a participar.
- Respeto por la privacidad y confidencialidad de los datos.
- Respeto por el derecho a saber y el derecho a no saber.

### *Principios de beneficencia y de no maleficencia*

- Cribado relevante para la población diana.
- Disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas.
- Acceso al asesoramiento genético.
- Protección de los participantes frente a la estigmatización o discriminación debidas a la información genética.
- Prevención de daños psicológicos.
- Protección de los datos y las muestras.
- Calidad de la prueba de cribado. Robusta, sensible y específica. Valores predictivos positivos y negativos elevados.
- Acreditación del laboratorio.
- Garantía de calidad total del protocolo completo del programa, con establecimiento previo de los indicadores de calidad y su seguimiento.
- Integración del programa de cribado en el sistema de salud.

### *Principios de equidad y de ética de salud pública*

- Garantía de acceso universal y equitativo (*equidad*).
- Toma de decisiones basada en la evidencia (*maximización de la salud*).

- Relación costes/beneficios adecuada (*justicia distributiva*).
- Riesgos de la actuación sanitaria no superiores a los beneficios (*proporcionalidad*).
- Definición transparente, imparcial y derivada de un proceso basado en la evidencia de los criterios de decisión, que incluya a todos los agentes implicados para incluir las enfermedades en el programa (*transparencia*).

El cribado neonatal no puede justificarse solamente en el interés del niño en sentido individual, porque solo recibirán los beneficios del programa aquellos afectados por las enfermedades incluidas en el mismo. Por ese motivo también se aplican otros principios éticos adicionales como la mutualidad, la reciprocidad, la solidaridad y la ciudadanía, y hay que hacer una interpretación colectiva del mismo desde una visión de promoción de la salud, dado que los beneficios para los niños afectados, las familias y la sociedad en su conjunto son muy elevados (beneficencia), debiendo evitar al mismo tiempo perjudicar a los niños no afectados, que son la gran mayoría (maleficencia).

Por todo ello, el cribado neonatal está regulado específicamente en una legislación, la nuestra, que incorpora recomendaciones éticas y medidas que garantizan los derechos de los participantes, la transparencia y la voluntariedad. Estas exigencias se refuerzan por estar dirigidas a la población pediátrica y por tratarse de un cribado genético, y es un requisito legal que el programa sea revisado por un Comité de Ética, previamente a su autorización.<sup>10</sup> Temas como el consentimiento informado, verbal o escrito, el almacenamiento de las muestras residuales y sus posibles usos futuros en investigación, o la detección del estado heterocigoto en un menor y su comunicación a los padres, requieren una reflexión y análisis específicos. En este sentido, en 1919 el Ministerio de Sanidad formuló ciertas preguntas concretas acerca de dichos temas al Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III. El análisis y las respuestas de dicho CEI pueden encontrarse en el anexo del documento sobre requisitos y recomendaciones para el desarrollo del programa de cribado neonatal.<sup>12</sup>

## Por qué son diferentes los programas de cribado neonatal. Cómo se toman las decisiones en España

Hoy en día es difícil encontrar dos programas iguales. Consideremos los tres ejemplos de la tabla 1, en la que se ponen de manifiesto las diferencias en el acceso al programa y el número de enfermedades que están incluidas.

**Tabla 1.** Modo de acceso al programa y número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal de Reino Unido, EE. UU. y Cataluña

| Programa (Fuente de información)   | Modo de acceso      | Número de enfermedades incluidas en el programa  |
|--|---------------------|--|
| Reino Unido de Gran Bretaña (www.nhs.uk/conditions/baby/newborn-screening/overview/)   | Voluntario          | 9 + la SCID en algunas regiones  |
| EE. UU. (HRSA.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp)  | Obligatorio por ley | Un panel primario unificado recomendado para 37 enfermedades + un panel secundario de 26, la mayoría de las cuales se detectan al hacer el diagnóstico diferencial de las primeras (total: 63) |
| Cataluña (www.salutpublica.gencat.cat)<br>El panel secundario se incluirá próximamente en este portal; solo falta que se consensue la nomenclatura de las enfermedades por el grupo de trabajo del Ministerio. Entre tanto, para conocerlo hay que acudir a la tabla 2 de la referencia 13 <sup>13</sup> | Voluntario          | Un panel oficial de 26 enfermedades + un panel secundario de 26, que se detectan al hacer el diagnóstico diferencial de las primeras (total: 52)   |

En España siempre ha habido heterogeneidad entre los programas de cribado neonatal,<sup>14</sup> pero las diferencias entre programas se acentuaron en todo el mundo a partir de la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Se trata de una tecnología expansiva que permite detectar, en una única muestra y procedimiento, unas 42 enfermedades metabólicas hereditarias. El cribado neonatal empezó a aplicarse en EE. UU. en 1998 y en 2005 el American College of Medical Genetics recomendó en su implantación en todos los Estados.

Las enfermedades que detectaba eran errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos. Mayoritariamente tenían incidencias muy bajas (inferiores a 1 en 100.000), lo cual hacía que la historia natural todavía fuese poco conocida y la prueba de cribado tuviese un valor positivo predictivo bajo. Esto último daba lugar a muchos falsos positivos, si bien actualmente, y para algunas enfermedades, ha conseguido reducirse significativamente mediante un cribado escalonado en dos pasos con segundos marcadores. Las evidencias de efectividad clínica también eran menos significativas, y el balance de beneficios/riesgos y la relación costes/beneficios todavía eran desconocidos.

Estos hechos desafiaban los principios éticos que guían los programas. La complejidad de los trastornos hizo necesario establecer normas para nombrarlos y contarlos,<sup>15</sup> y se buscó también cómo establecer criterios objetivos para decidir qué enfermedades incorporar, estableciendo grados de recomendación (A, B, C, I) y niveles de evidencia científica (I, II, III).<sup>16</sup> El Consejo Asesor de Bioética del presidente de Estados Unidos analizó la situación y, entre otras conclusiones, reafirmó la validez y relevancia de los Principios de Wilson & Jungner, recomendando reservar el cribado obligatorio únicamente para aquellos trastornos que los cumpliesen. Para los demás, debía ofrecerse el cribado con acceso voluntario y bajo el paradigma de la investigación.

En Cataluña, en 2013 se incorporaron al panel oficial 19 enfermedades que, según la referencia 16, tenían grado de recomendación A y B y niveles de evidencia científica I y II. Se excluyeron el grado C (por cribado no efectivo o daños superiores a los beneficios), el grado I (por evidencias insuficientes o de poca calidad de la efectividad y por no poder determinar el balance riesgos/beneficios), y el nivel III de evidencia científica (por dificultades para establecer los efectos sobre la salud o la falta de estudios e información).<sup>17</sup>

Por cuanto hace al Estado español, desde 2013, para incluir una enfermedad en un programa de cribado de salud pública, se debe elaborar una memoria técnica, acompañada de la bibliografía pertinente, que dé respuesta a 18 cuestiones

## ¿Cómo puede ayudar la genética?

planteadas en el Documento marco sobre cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública,<sup>18</sup> y tener informes favorables sobre la efectividad clínica y el coste/efectividad, elaborados por la Red española de agencias de evaluación de tecnologías y prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Los informes pueden encontrarse en [www.redets.sanidad.gob.es](http://www.redets.sanidad.gob.es). Los que tratan sobre la efectividad clínica suelen estar elaborados por avalia-t ([www.acis.sergas.es](http://www.acis.sergas.es)) y los que versan sobre coste/efectividad SESCO, por el Servicio de evaluación de la Dirección del Servicio Canario de Salud ([www.sescs.es](http://www.sescs.es)). El de efectividad clínica de la AME, por su parte, ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía ([www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)).

Para garantizar la equidad entre comunidades autónomas, el Ministerio de Sanidad dispuso que las enfermedades que cumplieren estos requisitos se incorporarían a la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, lo cual aseguraba su inclusión en todos los programas.

En 2013, un Grupo de trabajo formado por representantes de todas las comunidades autónomas, de las Sociedades científicas, de la Red española de agencias de evaluación de tecnologías y prestaciones del Sistema Nacional de Salud, de expertos designados por el Ministerio, y de técnicos del entonces Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, fue quien propuso las siete enfermedades que en aquel momento daban respuesta a las cuestiones planteadas en el Documento marco sobre cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública<sup>18</sup> y tenían informes favorables de efectividad clínica y coste efectividad.<sup>19</sup> Tres de ellas hacían necesario el empleo de la MS/MS y la mayoría de comunidades autónomas decidió que también incluirían otras enfermedades que pudiesen detectarse con esta tecnología aunque todavía estuviesen pendientes de evaluación. De qué enfermedades se trataba dependía de las decisiones adoptadas por las autoridades sanitarias autonómicas, y así fue como nacieron los paneles complementarios. Los resultados debían ser compartidos, para avanzar en el conocimiento y mejorar el programa, y las Agencias de Evaluación Tecnológica debían seguir elaborando los informes a fin de incorporar a la Cartera común de servicios el mayor número de enfermedades lo antes posible.

La situación en 2021, según un informe publicado por el Ministerio de Sanidad en 2024, se muestra en una gráfica muy ilustrativa que aparece en su página 14 y de la cual se ha tomado la siguiente figura.

**Figura 1.** Tabla con las enfermedades incluidas en 2021 en el Programa de Cribado Neonatal de España. A la izquierda, en azul, las siete enfermedades incluidas en la Cartera común de servicios hasta esta fecha y a continuación, en azul más claro, los paneles complementarios. En la actualidad ya se han incluido en la Cartera común de servicios cuatro enfermedades más (ver tabla 2), por lo que podríamos ampliar la zona azul en cuatro columnas. Sea como fuere, en el portal del Ministerio de Sanidad está a punto de publicarse información más actualizada

## Las enfermedades minoritarias, un reto para la bioética

Tabla 1. Enfermedades incluidas en el PCNEM año 2021 en España.

| CCAA     | ANDALUCÍA | ARAGÓN | ASTURIAS | ILLES BALEARS | CANARIAS | CANTABRIA | CASTILLA Y LEÓN | CASTILLA LA MANCHA | CATALUÑA | C. VALENCIANA | ENTREBAJURA | GAUCIA | MADRID | REGIÓN DE MURCIA | C. FORAL NAVARRA | PAÍS VASCO | LA RIOJA | CEUTA | MELILLA |
|----------|-----------|--------|----------|---------------|----------|-----------|-----------------|--------------------|----------|---------------|-------------|--------|--------|------------------|------------------|------------|----------|-------|---------|
| HC       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| FQ       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| AR       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| PIU      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| GA-1     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| LOHADO   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MCADO    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| HFA      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| BD       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| HCV      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| HSC      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MSUD     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| IYA      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| IYA-II   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| IYA-III  |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| CIT-I    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| QTI-II   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| ASLD     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| ARG      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MT       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| QSTIURA  |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| PA       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MMA      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| KTD      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| HMG-GALD |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| 3-MCDO   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| 3MGA     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| TFPO     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MCDO     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| ZMSHA    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| ZMBG     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| IBD      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| ML       |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| CLD      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| QTI-I    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| QTI-II   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| GA-CTD   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| VLCADO   |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| SCADO    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MAAD     |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| GAU-D    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| GAU-O    |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| SDO      |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |
| MAT/III  |           |        |          |               |          |           |                 |                    |          |               |             |        |        |                  |                  |            |          |       |         |

Leyenda: ■ Programa de cribado de la cartera común del SNS ■ Programa de cribado de la cartera complementaria de las CC AA. Abreviaturas (ver lista previa)  
 ■ Enfermedad diagnosticada en proceso de cribado  
 Nota: Algunas CC AA en el proceso de cribado diagnostican casos de otras enfermedades como alfa-talasemia, beta-talasemia, hipertiroproteinemia, quilitórax, síndrome Di George, otras inmunodeficiencias congénitas, aciduria formiminoglutámica, déficit de vitamina B12.

**Tabla 2.** Enfermedades que forman parte del programa de cribado poblacional neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la Cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (Orden SND/606/2024, de 13 de junio, publicada en BOE nº 147 de martes 18 de junio de 2024, nº 147, págs. 70588-70609)

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria
- Fibrosis quística
- Deficiencia de acil-Coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD)
- Deficiencia de 3-Hidroxi-acil-coenzimaA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)
- Acidemia glutárica tipo A (GA-I)
- Anemia falciforme
- Déficit de biotinidasa (DB)
- Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD)
- Homocistinuria (HCN)
- Hiperplasia adrenal congénita (HSC)

En el portal del Ministerio de Sanidad se describe cómo se trabaja, y hay una Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, que tiene dos grupos de trabajo permanentes:

El Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud, que elabora y publica anualmente informes de la evolución de los programas, y el Grupo de trabajo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud, que es el que estudia qué enfermedades cumplen criterios para incorporarlas a la Cartera común de servicios.

El trabajo de los dos grupos se revisa y aprueba por el pleno de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, coordinada por la Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención, que es quien finalmente propone las enfermedades a incorporar a la Cartera común de servicios.

Según noticias de FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), el presidente Sánchez se ha comprometido a ampliar el cribado neonatal a 22 enfermedades para el primer trimestre de 2025,<sup>20</sup> y habrá, asimismo, un representante de FEDER en el Grupo de trabajo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud.<sup>21</sup>

El problema de la falta de equidad en el sentido de igualdad en el número de enfermedades incluidas en los programas, así como la necesidad de armonización, se reproduce en Europa entre los diferentes Estados y es evidente que es necesario trabajar en este sentido.<sup>22,23</sup>

Una revisión de 30 países europeos<sup>24</sup> muestra que los paneles nacionales incluyen desde 2 enfermedades (Rumanía y Chipre), a 48 (Italia); 13 países incluyen entre 4 y 13 enfermedades, entre ellos Reino Unido, Francia, Bélgica y España (las 7 incluidas en la fecha de revisión en la Cartera común de servicios, en la que se indica también que hay otras 32 enfermedades incluidas en programas regionales) y 14 países incluyen entre 18 y 29. En la referencia 24 hay una figura que muestra de forma muy gráfica las convergencias y divergencias, muchas de las cuales residen en la inclusión de enfermedades detectables con MS/MS, que en Europa suscitó muchas más reservas que en EE. UU. (<https://www.technologynetworks.com/diagnostics/blog/landscape-assessment-of-newborn-screening-in-europe-259264>)

El motivo de las divergencias suele estar en los niveles de efectividad clínica, el balance de beneficios y riesgos y el nivel de evidencias científicas que se aceptan. Un estudio basado en los portales de 26 programas nacionales, entre ellos España, que realiza un metaanálisis de la asociación entre el empleo de revisiones sistemáticas y la política de recomendaciones para la inclusión de una enfermedad, concluye que la revisión sistemática reduce la probabilidad de incluir una enfermedad y que muchas políticas nacionales de revisión no establecen la evidencia de beneficios clave y de riesgos.<sup>25</sup> La organización del sistema de gobernanza es otro factor clave,<sup>26</sup> a lo que hay que añadir que, por su naturaleza y complejidad, hay enfermedades que están acercándose al punto de colisión con los Principios de Wilson & Jungner y de la ética de la salud pública.<sup>27</sup>

Es obvio que cuantas más enfermedades puedan incluir los programas nacionales mejor, siempre y cuando reúnan las evidencias previamente establecidas por el organismo que va a tomar las decisiones y se respeten los principios éticos de la salud pública. La figura 1 tomada del informe del Ministerio de Sanidad de 2021, pone de manifiesto, por una parte, que los criterios adoptados por las autoridades sanitarias autonómicas para configurar sus paneles complementarios no han sido uniformes, pero, por otra, que con el método de trabajo adoptado desde 2013, que es sólido, basado en la evidencia y respeta los principios éticos de maximización de la salud de la población, eficiencia, proporcionalidad, transparencia y justicia distributiva, así como nuestro marco legal, se va alcanzando el consenso para un grupo de enfermedades cada vez mayor; ya hemos pasado de 7 a 11, que se van incorporando mediante una Orden a la Cartera común de servicios y se espera que sean 23 en el 2025 según ha anunciado recientemente la ministra de Sanidad.

A simple vista, es tentadora la propuesta de que se igualen directamente los programas con aquel que incluya el mayor número de enfermedades en su panel complementario, pero esta opción no contempla que el principio de equidad y justicia también requiere que las enfermedades que se incorporen hayan sido examinadas bajo los mismos criterios de decisión y gobernanza.

No tiene en cuenta, además, información adicional muy relevante. Es cierto que puede haber divergencias debido a la limitación de las evidencias disponibles porque se trata de enfermedades minoritarias, pero también lo es que, en el caso de los complejos trastornos del metabolismo intermediario que detecta la MS/MS, todavía no hemos terminado de pulir la complicada nomenclatura para nombrarlos y contarlos. En este sentido el Grupo de trabajo de cribado neonatal de la AECOM (Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo) está consensuando la nomenclatura y los paneles primario y secundario como apoyo para el Ministerio de Sanidad en la consideración de las evaluaciones futuras.

Recordemos, además, que con los marcadores empleados también encontramos enfermedades que, aunque no estén incluidas en el panel complementario oficial de algunas comunidades autónomas porque consideran que les faltan algunos requisitos, son detectadas porque forman parte del diagnóstico

diferencial de las que ya están incluidas, siendo los niños afectados igualmente atendidos en el marco del programa de salud pública. En la tabla I se ha puesto el ejemplo de Cataluña, precisamente porque su panel secundario de diagnóstico diferencial se puede encontrar en una referencia bibliográfica, pero no están disponibles los de otras comunidades autónomas.

Estas enfermedades detectadas por diagnóstico diferencial han sido incluidas ahora en su panel oficial por algunas comunidades autónomas y son las que tienen el panel complementario más extenso, pero el resto de comunidades que no las tienen declaradas en dicho panel también las detectan, por lo que el número de enfermedades detectadas (unas 50), concretamente mediante MS/MS, es prácticamente el mismo en todas ellas.

Es importante tener esto en cuenta porque las inequidades o diferencias entre programas son en realidad mucho menores de lo que sugieren la figura 1 u otras gráficas con el formato de barras verticales y el número de enfermedades incluidas en las distintas comunidades autónomas, que solo contemplan las enfermedades incluidas en la Cartera común de servicios, más el panel complementario, pero que no tienen en cuenta ni la existencia de los paneles secundarios de diagnóstico diferencial ni las posibles diferencias de nomenclatura.

El objetivo del Ministerio de Sanidad es poder ampliar la Cartera común de servicios actual de 11 a 23 en un futuro cercano. De este modo, y solo cuando se hayan revisado por la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública todas las enfermedades incluidas en los paneles complementarios autonómicos, incluyendo los paneles secundarios de diagnóstico diferencial, y se haya armonizado la nomenclatura, podremos contarlas adecuadamente.

El cribado neonatal está en constante evolución debido a los avances en el conocimiento. Decidir qué enfermedades deben incluirse en los programas siempre será una difícil tarea no exenta de controversia, y será todavía más complicada en el futuro si tenemos en cuenta el interés depositado en la aplicación al cribado neonatal de una tecnología, esto es, la secuenciación genómica, mucho más expansiva de lo que lo fue en su día la MS/MS.

## La expansión del cribado neonatal mediante un cribado genómico. Una reflexión en el marco de la ética de la salud pública

Con la tecnología empleada en los programas actuales para muestras de sangre seca, basada mayoritariamente en la determinación de hormonas, proteínas y metabolitos, llegamos a unas 60 enfermedades. Pero el recurso Orphanet para enfermedades raras ([www.orphanet.eu](http://www.orphanet.eu)), en su base Orphadata ([www.orphadata.com](http://www.orphadata.com)), contiene 8.351 enfermedades/genes relacionados, por lo que acudir directamente al genoma es una idea francamente ilusionante.

Contribuye al entusiasmo el hecho de que cada vez conocemos mejor el genoma humano, que su secuenciación mediante las *next generation sequencing technologies* (NGS) es cada vez más eficiente, rápida y barata, que se ha demostrado que las NGS tienen un gran potencial diagnóstico en los pacientes con trastornos genéticos incluso antes del debut clínico y que la medicina genómica es una promesa de futuro.

Pero también es cierto que nuestra habilidad para secuenciar el genoma todavía sobrepasa nuestra capacidad para descifrar la información que contiene, tenemos dificultades para determinar el significado de los datos de la secuencia para la salud, hay incertezas y desafíos asociados a la interpretación de los resultados de la prueba, y gestionar, almacenar y proteger la ingente cantidad de datos que generan las NGS plantea retos importantes. Sin embargo, el fuerte imperativo tecnológico de nuestra sociedad y la idea de que el conocimiento es poder contribuyen a que el discurso público tienda a amplificar para las NGS el mejor escenario posible y minimizar su potencial para generar incertidumbre.

En 2022, la Comisión de Ética de la AEGH expuso su perspectiva sobre los desafíos y oportunidades de las NGS en su aplicación al cribado neonatal<sup>28</sup> y acerca de sus aspectos éticos, legales y sociales (ELSI).<sup>29</sup> Una de las fuentes empleadas para el análisis fueron los resultados obtenidos por el Consorcio Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT), patrocinado por el National Institute of Child Health and Human Development y el National Human Genome Research Institute de EE. UU., que en

2013 subvencionó con 25 millones de dólares cuatro proyectos de investigación. Tres de ellos, Nexus, BabySeq y NBSeq, incluyeron recién nacidos sanos y enfermos, y el cuarto estuvo dirigido a niños ingresados en la UCI. Los proyectos fueron supervisados por un Consejo Asesor de Ética y Política (NSIGHT Ethics and Political Advisory Board).<sup>30</sup>

Lo que hemos aprendido hasta ahora es que:

- Todavía carecemos de datos suficientes respecto a la validez analítica y clínica de las NGS como prueba predictiva en población asintomática cuya probabilidad de enfermedad es *a priori* muy pequeña.
- La expresión de muchas variantes genéticas está influenciada por un complejo sistema de fuerzas genómicas, epigenéticas y medioambientales que son distintas para cada individuo, lo cual hace que las predicciones en base a la secuencia puedan ser inciertas.
- Para la detección de algunos errores congénitos del metabolismo, la secuenciación funciona tan bien como la MS/MS, pero para otros no, porque la MS/MS es muy sólida y mide analitos que son muy cercanos al fenotipo.
- Por todo ello, el cribado neonatal genómico no debería sustituir a los programas con los métodos de cribado actuales, sino integrarse en ellos para incluir enfermedades infantiles tratables que no puedan ser diagnosticadas por otros métodos, siguiendo el modelo actual basado en la evidencia.
- La secuenciación genómica o exómica dirigida a un panel de genes concreto podría, sin embargo, ser usada como prueba de cribado para aquellas enfermedades que sean detectables únicamente mediante secuenciación, siempre y cuando se superen las dificultades interpretativas para equilibrar la proporción de casos detectados *versus* falsos positivos y se evite en lo posible el sobrediagnóstico, seleccionando bien las enfermedades/genes/variantes y considerando factores como la edad de inicio, la gravedad, la penetrancia y la disponibilidad de intervenciones eficaces para prevenir o mejorar la enfermedad. Se debe garantizar, además, la accesibilidad de dichas intervenciones a toda la población.

- Las NGS son muy útiles para el diagnóstico en el recién nacido enfermo, y también como prueba secundaria para los positivos encontrados con MS/MS a fin de aumentar su especificidad y mejorar el conocimiento de la relación genotipo/fenotipo.
- Los padres no deben emplear los servicios comerciales de las compañías DTC-GT (de venta directa de pruebas genéticas a los consumidores), ni para el diagnóstico ni para el cribado neonatal, y los profesionales sanitarios han de recomendar a los padres que no los empleen. La realización de pruebas genéticas/genómicas en menores fuera del entorno clínico está en conflicto con las guías clínicas y de buena práctica profesional,<sup>31</sup> y hay paneles de genes de compañías comerciales que incluyen genes no accionables u omiten genes que sí lo son.<sup>32</sup>
- La introducción de las NGS en un cribado neonatal de salud pública hace necesaria su consideración desde la perspectiva de los Principios de Wilson & Jungner<sup>33</sup> porque están enfocados en asegurar beneficios y evitar riesgos.

En los proyectos financiados por INSIGHT, como en todos los que investigan el cribado neonatal genómico, la noción y nomenclatura de enfermedades tratables se sustituye por la de enfermedades/genes médicamente accionables. Se trata de un concepto relacionado con la utilidad clínica pero más amplio, que abarca los beneficios para la persona, la familia y la sociedad, y que todavía carece de consenso a la hora de definirlo y establecerlo para satisfacer a los múltiples agentes implicados.<sup>34</sup> Cuanto más se amplía el alcance, más complejas son las consideraciones respecto a los aspectos técnicos, éticos y psicosociales.

En los proyectos Nexus y BabySeq del INSIGHT, con sus respectivos sistemas de asignación de accionabilidad, hay 244 genes que coinciden en ser incluidos en la categoría I de Nexus (enfermedad de inicio en la edad pediátrica con accionabilidad elevada) y en la categoría A de BabySeq (evidencia fuerte o definitiva de causar un trastorno altamente penetrante). Serían, por lo tanto, los más interesantes para investigar su posible inclusión en un programa.

Actualmente hay en marcha numerosos proyectos de investigación sobre secuenciación genómica en el recién nacido<sup>35,36</sup> (según la referencia 36, por lo menos 34). Los autores emplean un modelo de aprendizaje automático para predecir el número de listas en las que se incluye cada gen, partiendo de 19 proyectos de

investigación y 7 programas comerciales. Las listas incluyen entre 134 y 889 genes, pero solo 74 genes están incluidos en 21 de las 26 listas. La penetrancia, edad de inicio y disponibilidad de terapias suelen ser los criterios de selección. Como ejemplos de proyectos que tienen portales con mucha información véase el de Screen4Care ([www.screen4care.eu](http://www.screen4care.eu)) cuyo miembro asociado en España es el CNAG (Centro Nacional de Análisis Genómico) ubicado en el parque científico de la Universidad de Barcelona y el de The Generation Study de Genomics England, que investigará 500 genes relacionados con más de 200 enfermedades ([www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/the-generation-study/](http://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/the-generation-study/)). En España hay 4 proyectos al respecto: Gen natal (50 exomas. Ramon Areces. IP: P. Palau, B. Pérez); NBgenes (500 exomas. FIS-ISCIIP. IP: ML Couce); CRIBGEN (2500 genomas. ISCIIP. IP: ML Couce, MA Moreno, participan 9 CC.AA) y un proyecto Ramon Areces IP: P.Lapuzina para 1000 genomas.

Los proyectos deben respetar los principios éticos de la investigación en menores y hay una abundante literatura sobre las cuestiones éticas suscitadas por las NGS y su posible aplicación al cribado neonatal.<sup>37,38</sup> Recordemos que son elementos clave:

- El derecho a la autodeterminación del niño, que se ha de valorar más que la posibilidad de beneficios para la familia.
- El consentimiento realmente informado de los padres.
- El asesoramiento genético.
- Los materiales educativos.
- La formación en genética del público y los profesionales.
- El respeto por el derecho a no saber de los padres y del niño.
- El derecho del niño a un futuro abierto.

Desde la perspectiva de la ética de la salud pública deberemos:

- Demostrar que el cribado neonatal genómico sirve a los intereses de la población en su conjunto y mejora resultados de salud (*maximización de la salud de la población*).
- Evaluar los costos/beneficios (*justicia distributiva*) a fin de presentar un marco técnicamente, éticamente y económicamente sostenible (incluyendo el coste oportunidad) y hacer balance de beneficios y riesgos (*proporcionalidad*).

- Definir de manera transparente, imparcial y en un proceso basado en la evidencia que incluya todos los agentes implicados cómo se decide qué enfermedades incluirá el programa (*transparencia*).

Los programas deberán encontrar un equilibrio entre el hecho de identificar tantos recién nacidos con enfermedades severas accionables como sea posible y el de no promover una ansiedad injustificada en el entorno de los recién nacidos sanos. Un diagnóstico en un niño enfermo suele ser un alivio para los padres, incluso cuando el pronóstico es malo, porque pone fin a la llamada odisea diagnóstica, pero en el niño sano coloca la enfermedad en el centro, implica la irrupción de los profesionales sanitarios en la vida familiar, sumerge a los padres en un entorno clínico muy estresante y a menudo lleno de incertidumbre, y cambia la percepción de su recién nacido de sano a enfermo en una etapa de vulnerabilidad en la que se establecen vínculos esenciales.

Por el momento hay un consenso en la literatura acerca de los principios clave para la adopción del cribado genómico: incluir solo genes accionables altamente penetrantes, obtener el consentimiento informado de los padres debidamente asesorados y respetar el derecho del recién nacido a un futuro abierto (para lo cual deben excluirse las enfermedades de inicio tardío, aunque sean tratables).<sup>39</sup> No obstante, hay padres que lo quieren saber todo sobre sus hijos y que aceptarían que se incluyesen enfermedades pediátricas no tratables y enfermedades de debut tardío a fin de planificar y preparar medidas de soporte, aunque ello conlleve sobrediagnósticos e incertezas. Para otros padres esto tendría un impacto psicosocial negativo, ya que los privaría de vivir con normalidad los años en que todavía no ha debutado la enfermedad.

De hecho, la conceptualización de daños y beneficios diverge a través de los diversos grupos sociales<sup>40</sup> y, en la organización de la gobernanza, será tan relevante afrontar los desafíos sociales y éticos como los técnicos, tomando en consideración el consenso público en tanto que las decisiones tienen una carga de valores que conciernen a la sociedad en su conjunto.

El cribado neonatal genómico rebaja significativamente la barrera para incorporar enfermedades y, con el consentimiento para la investigación y la gobernanza adecuados, tiene potencial para hacer avanzar los programas, propiciar

la búsqueda de nuevas terapias y ser un aliado en la promoción de la salud y la prevención de las consecuencias de las enfermedades genéticas.

Sin embargo, por lo menos a corto plazo, es difícil predecir cuándo y cómo se implementará, porque todavía necesitamos alcanzar una comprensión más profunda de las barreras que lleva asociadas.<sup>41,42,43,44</sup> En su forma actual, el cribado neonatal está implantado en países de los cinco continentes<sup>45</sup> y ha sido reconocido por los Centers of Disease Control and Prevention (CDC's) entre los diez logros mundiales más importantes de la salud pública.<sup>46</sup> Hay que seguir investigando para que el cribado neonatal genómico pueda llegar a merecer el prestigio y la amplia confianza del público de que gozan los programas actuales. En cualquier caso, recordemos que no es la tecnología, sino las enfermedades y el mejor interés del recién nacido, quienes deben situarse en el centro y guiar nuestros pasos.

## Bibliografía

1. Muir Gray JA, Patnick J, Blanks RG. Maximizing benefit and minimizing harm of screening. *BMJ*. 2008;336:480-483.
2. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers No. 34*. Ginebra: World Health Organization; 1968.
3. Anderman A, Blanquaert A, Beauchamp S, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86:317-319.
4. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ*. 2018 Apr 9;190:E422-429.
5. Pàmols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, et al. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I. Aspectos éticos. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2020; 94:e202101.

6. President's Council on Bioethics. The changing moral focus on newborn screening: an ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC: President's Council on Bioethics; 2008.
7. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación. Año 2021. Aprobado en 2024. Disponible en: [www.sanidad.gov.es](http://www.sanidad.gov.es)
8. Abascal M, de Abajo FJ, Feyto L, Herrera J, Júdez J, Martín-Arribas MC, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac. Sanit.* 2006;20(Suppl 3):27-32.
9. Pàmols T, Terracini B, De Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2010;84:121-136.
10. Nicolás Jiménez P, Pàmols 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. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2021;95:26 de enero e202101018.
11. Labrador Cañadas MV, Pàmols Ros T, Dulín Iñiguez E, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, et al. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte III. Aspectos sociales. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2021;95:26 de enero e202101016.
12. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el Sistema Nacional de Salud. Septiembre 2019. Disponible en: [www.sanidad.gov.es](http://www.sanidad.gov.es).
13. Marín JL, López RM, et al. 50 años del programa de cribado neonatal de Cataluña. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2020;94: 16 diciembre e1-15.
14. Dulín Iñiguez E, Eguileor Gurtubai I, Espada Saez-Torre M, Pàmols Ros T, Zubizarreta Alberdi R. Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016. Ministerio de Sanidad; 2021.
15. Sweetman L, Millington DS, Therrell BL, et al. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics.* 2006;117(Suppl 3):S308-S314
16. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley R, Rhead W, Hannon WH, Garg UC, Lo SF, Bennett MJ. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry executive summary. *Clin. Chem.* 2009;55(9):1615-1626.
17. Jané M, Pàmols T, pel Grup de Treball de Cribratge Neonatal a Catalunya. L'ampliació del Programa de cribratge neonatal des de Salut Pública: una realitat basada en evidència. *Pediatría Catalana.* 2013;73:51-53.
18. Grupo de trabajo de la Ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2012.
19. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de Cartera común de servicios para cribado neonatal. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Jun 2013.
20. FEDER. Actualización: Posicionamiento de FEDER sobre el cribado neonatal. 26 Jun 2024. Recuperado de <https://www.enfermedades-raras.org>
21. FEDER, Noticia miércoles 19 de junio de 2024.
22. Sikonja J, Groselj U, et al. Towards achieving equity and innovation in newborn screening across Europe. *Int. J. Neonatal Screen.* 2022;8(31).
23. Eurordis-Rare Diseases Europe. Key principles for newborn screening. A Eurordis position paper. Enero 2021.

24. Wilsdon T, Saada R, Fergusson M, River Ch Associates. A landscape assessment of newborn screening in Europe. *CRA Insights: Life Sciences*. 2022 Apr 4. (Versión actualizada en Wilson T, Ferguson M. Feb 2024).
25. Taylor-Philips S, Stintori Ch, et al. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:K1612.
26. Sturdy S, Miller F, et al. Half a century of Wilson & Jungner: Reflections on the governance of population screening. *Wellcome Open Res*. 2020;5:158.
27. Currier RJ. Newborn screening is on a collision course with public health ethics. *Int. J. Neonatal Screen*. 2022;8:51.
28. Pàmpols T, Pérez Aytès A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Blanco Guillermo I. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte I. Las tecnologías de secuenciación masiva (NGS) y su aplicación al cribado neonatal. Desafíos y oportunidades. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2022;96:4 de febrero de 2022.
29. Pàmpols T, Pérez Aytès A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Blanco Guillermo I. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte II. Aspectos éticos, legales y sociales (ELSI) de la introducción de la tecnología de secuenciación masiva (NGS) en un programa de cribado neonatal de salud pública. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2022;96:14 de marzo de 2022.
30. Johnston J, Lantos JD, et al. Sequencing newborns: A call for nuanced use of genomic technologies. En *The ethics of sequencing newborns: Recommendations and Reflections*, special report. *Hastings Center Report* 48, nº4 (2018).
31. Pàmpols Ros T, García Sagredo JM, Pérez Aytés A, Díaz de Bustamante A. Pruebas genéticas de venta directa a los consumidores. Perspectiva de la Comisión de Ética de la Asociación Española de Genética Humana. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(1):35-40.
32. De Cristo DM, Milko LV, et al. Actionability of commercial laboratory sequencing panels for newborn screening and the importance of transparency for parental decision making. *Genome Med*. 2021;13:50.
33. Bick D, Ahmed A, et al. Newborn screening by genomic sequencing: Opportunities and challenges. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8:40.
34. Goddard KAB, Lee K, et al. Establishing the medical actionability of genomic variants. *Annu Rev Genom Human Genet*. 2022;23:173-92.
35. Bros-Facer V, Taylor S, Patch CH. Next generation sequencing-based newborn screening initiatives in Europe: an overview. *Rare Dis Orphan Drugs J*. 2023;2:21.
36. Minten T, Gold NB, et al. Determining the characteristics of genetic disorders that predict inclusion in newborn genomic sequencing programs. [Preprint].
37. Eichinger J, Elger BS, Koné I, Filger I, Shaw D, Zimmermann B, Mc Lenan S. The full spectrum of ethical issues in pediatric genome-wide sequencing: a systematic qualitative review. *BMC Pediatr*. 2021;21:387.
38. Horton R, Lucassen A. Ethical issues by new genomic technologies: the case study of newborn genome screening. *Cambridge Prisms: Precision Medicine*. 2023;1:e2:1-8M.
39. Magnifico G, Artuso I, Benvenuti S. A systematic review of real-world applications of genome sequencing for newborn screening. *Rare Dis Orphan Drugs J*. 2023;2:16.
40. Clark CCA, Boardman F. Expanding the notion of «benefit»: comparing public, patient and professional attitudes towards whole genome sequencing in newborns. *New Genet Soc*. 2020;41(2):96-111.
41. Vears SF, Savulescu J, Christodoulou J, Wall M, Newson AJ. Are we ready for whole population genomic screening of asymptomatic newborns? *Pharmacogenomics Pers. Med*. 2023;16:681.
42. Pintos-Morell G, Lascone, M, et al. Analysis of genomis implementation in newborn screening for inherited metabolic disorders: an IRDiRC initiative. *Rare Dis Orphan Drugs*. 2024;3:12.

43. Gillner S, Gumus G, et al. The modernization of newborn screening as a pan-european challenge-an international delphi study. *Health policy* 149 (2024) 105162.
44. Gold NB, Adelson SM, et al. Perspectives of rare disease experts on newborn genome sequencing. *JAMA Network.Open.* 2023; 6(5): e23123. Disponible en: doi:10.2001/jamanetworkopen.2023.12231
45. Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJ, Khneisser I, Schielen PCJI, Knight Malden HL y Kase M. Current status of newborn bloodspots screening worldwide 2024: A comprehensive review of recent activities (2020-2023).
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements worldwide, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:814-818.

## Aspectos ético-legales del programa IMPaCT-Genómica 2021-2024

Carmen Ayuso, Guillermo Lazcoz y Pilar Nicolás

*Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Salud Carlos III, Universidad del País Vasco*

### 1. Programa IMPaCT-Genómica

IMPaCT-Genómica (IG) es uno de los tres ejes estratégicos y parte esencial del programa de Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología (IMPaCT), creada y financiada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), para facilitar el despliegue de la Medicina de Precisión en el Sistema Nacional de Salud.<sup>1</sup>

#### 1.1 Definición y objetivos

IMPaCT tiene como objetivo potenciar la generación y transferencia de conocimiento de la más alta calidad, asegurando la excelencia científico-técnica, la equidad y la eficiencia en la utilización de los recursos disponibles, para cambiar el sistema sanitario y permitir un abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico personalizado, más eficaz y seguro para cada paciente.<sup>1</sup>

IMPaCT se configura en tres programas: IMPaCT Cohorte, IMPaCT-Data e IMPaCT-Genómica.<sup>2</sup>

En particular, IG, coordinado desde el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) del área de enfermedades raras (CIBERER), se configura como una infraestructura cooperativa basada en tecnologías del ámbito de la investigación y coordinada con el Sistema Nacional de Salud, para contribuir al diagnóstico de enfermedades raras y otras enfermedades genéticas complejas que no han podido ser diagnosticadas mediante los métodos asistenciales rutinarios. Establece las redes y flujos necesarios para ofrecer servicios más allá de la prác-

## ¿Cómo puede ayudar la genética?

tica clínica habitual y de forma equitativa en todo el territorio. Además, atiende las necesidades de análisis genéticos de la cohorte poblacional IMPaCT.<sup>3</sup>

Por otra parte, el programa IG está directamente relacionado y permite cumplir los compromisos adquiridos por España dentro de la iniciativa europea «1+Million Genomes» (1+MG) y el proyecto europeo que la desarrolla «Beyond 1 Million Genomes» (B1MG).<sup>4</sup>

El programa IG se ha enfocado al estudio de pacientes con enfermedades raras (EERR) de las 17 comunidades autónomas, han participado más de 37 entidades asociadas y de 100 hospitales y más de 300 colaboradores directos. En el estudio genómico de los pacientes han intervenido tres centros de secuenciación.

### 1.2 Paquetes de trabajo y responsables

El programa está estructurado en varios paquetes de trabajo (WP, según sus siglas en inglés, *Work Packages*), cada uno de los cuales tiene unos responsables específicos. Estos WP abordan diferentes aspectos del proyecto, desde la recopilación y análisis de datos genómicos hasta la implementación de políticas éticas y legales, que es el foco del presente artículo.

- **WP1.** Coordinación y Gestión: liderado por el doctor Ángel Carracedo del CIBER. Se incluye también el grupo de trabajo de aspectos éticos y legales (WP ELSI) coordinado por Carmen Ayuso.
- **WP2.** Análisis Genómico: enfocado en la realización de secuenciaciones y análisis de datos genómicos. (Ivo Gut.)
- **WP3 a WP5.** Implementación Clínica: dirigido a la aplicación de hallazgos genómicos en la práctica clínica, en tres áreas:
  - **WP3:** Enfermedades raras. (Pablo Lapunzina.)
  - **WP4:** Cáncer hereditario y primario de origen desconocido. (Gabriel Capellá.)
  - **WP5:** Farmacogenética. (Adrián Llerena.)

Junto a los cinco WP, se han configurado tres grupos de trabajo transversales para abordar tareas comunes de las diferentes áreas de IMPaCT-Genómica: a) Flujo de procesos diagnósticos, b) Herramientas de análisis y c) Almacenamiento y *data sharing*.

## 2. WP Ético-legal (ELSI) de IMPaCT-Genómica

### 2.1 Responsables del WP ELSI

El grupo de trabajo está coordinado por Carmen Ayuso, del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz-CIBERER, y cuenta con la colaboración de investigadores que son también participantes en el proyecto «1+Million Genomes», como Pilar Nicolás, profesora de la Universidad del País Vasco y Guillermo Lazcoz.<sup>5</sup> También colaboran Encarna Guillén, José M<sup>a</sup> Millán y otros miembros del grupo espejo español (NMG) de B1MG. <https://genomica-impact.es/quienes-somos/impact-genomica/aspectos-eticos-y-legales/estructura/>

### 2.2 Objetivos del WP ELSI

El WP ELSI tiene como objetivo general garantizar que todos los procedimientos y actividades de IMPaCT-Genómica se realicen conforme a los principios éticos establecidos y las normativas legales vigentes. Esto incluye la protección de los derechos de los participantes, los consentimientos informados y la gestión adecuada de la información.

Además, se han definido objetivos específicos, como:

1. Definir los circuitos diagnóstico-asistencial y de uso secundario.
2. Establecer políticas de información y consentimiento informados, de forma específica para sujetos vulnerables.
3. Identificar las normas legales y recomendaciones éticas de aplicación.

Por otra parte, Carmen Ayuso y Pilar Nicolás se integran en el eje transversal I de toda la infraestructura IMPaCT («IMPaCT-Integridad Científica») y, junto con Guillermo Lazcoz, participan de forma proactiva en el WP2 (ELSI) del proyecto «Beyond 1 Million Genomes» (B1MG), liderado por Regina Becker (Unilu).

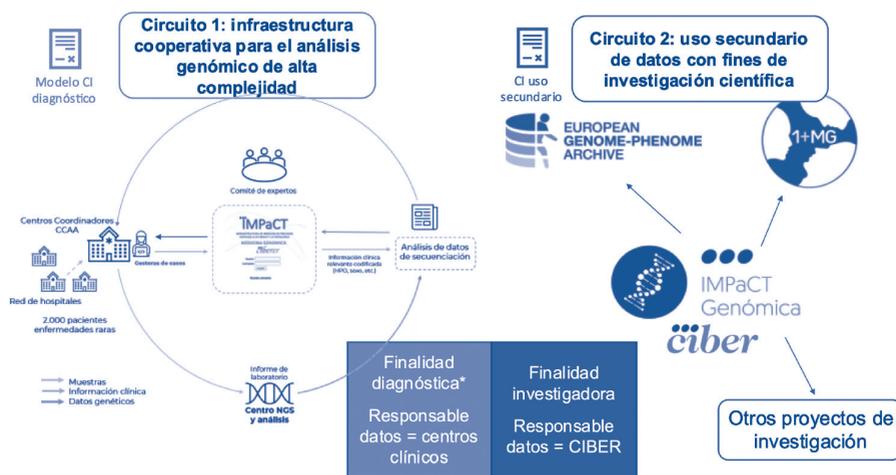
### 3. Algunas actividades y resultados de IMPaCT-Genómica en el ámbito de la ética

A continuación, se describen algunos de los resultados de la actividad de este grupo ELSI durante el desarrollo de IG. Estos resultados no habrían sido posibles sin la participación de otros WP del programa, en particular del WP1 de coordinación liderado por Ángel Carracedo, así como de otros agentes que han participado a través de la organización de seminarios y reuniones de trabajo.

#### 3.1 Definición de los circuitos: diagnóstico-asistencial y de uso secundario

En la fase inicial se establecen los dos circuitos, tanto para el diagnóstico asistencial como para el uso secundario de datos genómicos con fines de investigación científica.<sup>6</sup>

Figura 1. Definición y descripción de los dos circuitos, asistencial y de uso secundario, en IMPaCT-Genómica



Modificada de: <https://genomica-impact.es/quienes-somos/impact-genomica/introduccion/>

A lo largo de ambos circuitos se identifican los aspectos ético-legales que requieren atención especial para poder garantizar la protección de los derechos de los participantes.

- **Circuito 1: diagnóstico-asistencial.** Infraestructura cooperativa para el análisis genómico de alta complejidad. Recomendaciones para el CI en el diagnóstico genético.
- **Circuito 2: uso secundario.** Utilización de datos con fines de investigación científica, asegurando la confidencialidad y el consentimiento informado de los participantes.

#### 3.2 Políticas de información y consentimiento

Se desarrollan modelos de consentimiento informado (CI) específicos para el diagnóstico y el uso secundario de datos.<sup>7</sup>

- **CI diagnóstico:** asegura que los pacientes comprendan el proceso y el propósito del análisis genómico.

En este caso, y en cumplimiento de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB14/2007),<sup>8</sup> cada centro diagnóstico adoptó su modelo de CI para tal fin, si bien se hicieron recomendaciones y se elaboró un modelo de CI para su uso en aquellos centros que no dispusieran de uno previo.

- **CI de uso secundario:** informa a los participantes sobre el uso de sus datos con fines de investigación, incluyendo adaptaciones para menores y familiares de fallecidos. En cuanto al CI para el uso secundario, se desarrolla un modelo *ad hoc*.

Asimismo, se realizan versiones de estos modelos adaptados para menores,<sup>9</sup> personas discapacitadas y también familiares de personas fallecidas, garantizando así una cobertura ética y legal adecuada para todos los participantes.

#### 3.3 Políticas IMPaCT para sujetos vulnerables y situaciones especiales

Se establecen políticas específicas para proteger a sujetos vulnerables, como menores y personas con discapacidad, así como para las personas fallecidas.

## ¿Cómo puede ayudar la genética?

Estas políticas aseguran que se respeten los derechos y la dignidad de todos los participantes, independientemente de su situación. Además de la enumeración de principios, cada política incluye la descripción de los distintos criterios a seguir en la toma de decisiones en función de distintos escenarios que pueden producirse en el desarrollo de IMPaCT-Genómica.

### Menores

La participación de los menores en IMPaCT-Genómica se vertebra en torno al interés superior del menor en su participación en la investigación genómica (uso secundario). Este interés, fundamentado éticamente en los principios de beneficencia y de respeto por las personas o autonomía,<sup>10</sup> está también respaldado jurídicamente por la Ley Orgánica 8/2015, de 22 de julio, de modificación del sistema de protección a la infancia y a la adolescencia<sup>11</sup> y exige «valorar y considerar su interés superior, en protección de su derecho a la vida» y, en particular, a la salud (principio de beneficencia), y «tomando en consideración sus deseos, sentimientos y opiniones, así como su derecho a participar progresivamente en el proceso de determinación de su interés superior, en función de su edad, madurez, desarrollo y evolución personal» (principio de autonomía).

Para asegurar que los menores sean informados en función de su grado de madurez y participen de forma proporcionalmente activa en el proceso de toma de decisiones, la política de menores diseñada aporta una serie de criterios orientativos en función de distintos grupos de edad, junto con varios documentos específicos, destacando el documento de información y consentimiento de menores, con infografía adjunta (figura 2), para el uso secundario de datos personales en el programa IMPaCT-Genómica.<sup>12</sup>

Se implementan distintos niveles de consentimiento, dependiendo de la edad y madurez del menor.

Además, esta política tiene en cuenta que en el proceso de toma de decisiones pueden intervenir varias personas (el paciente menor de edad, los representantes legales, los profesionales sanitarios...), lo cual puede suponer una presencia de voluntades o intereses enfrentados que deben ser valorados.<sup>13</sup> Y realiza también previsiones en lo que se refiere al ejercicio de derechos una vez que los menores hayan alcanzado la mayoría de edad.

## Las enfermedades minoritarias, un reto para la bioética

Figura 2. HIP y CI en IMPaCT-Genómica: ejemplo de infografía adaptada para menores

**¿TE GUSTARÍA PARTICIPAR EN IMPACT?**

- **¿Qué es IMPaCT?**  
Para poder entender cómo funciona nuestro cuerpo y por qué nos ponemos enfermos, en IMPaCT queremos estudiar nuestros genes, que son como un libro de instrucciones que está en todas nuestras células.
- **¿Por qué son importantes mis datos?**  
Tus genes y tus datos nos dan información sobre tu salud. Comparar los datos del libro de instrucciones (genes) de muchas personas nos permitirá avanzar en la investigación sobre algunas enfermedades.  
Tus datos no tienen precio, pero son muy valiosos: Gracias a ti podremos descubrir curas para otras personas.
- **¿De dónde salen mis datos genéticos?**  
En el centro clínico donde te están atendiendo por un problema para tu salud, te han preguntado cosas sobre tu salud y te han sacado una muestra de sangre o saliva que contiene tu libro de instrucciones genético. En IMPaCT estudiaremos esos datos sobre tu salud y también tus datos genéticos a partir de esa muestra.
- **¿Qué sabrán sobre mí quienes investigan con mis datos?**  
No te preocupes, no sabrán nada de ti, ni quién eres tú, porque tus datos estarán protegidos con un código. Es decir, quienes investigan pensarán que eres "HJ736KOL", o algo así.
- **¿Cómo cuidarán de mis datos?**  
En IMPaCT cuidar de ti y de tus datos es muy importante para nosotros. Por eso, en cualquier momento puedes preguntarnos qué estamos haciendo con esos datos. Puedes preguntarnos a través de tu familia hasta que cumplas los 18 años, o tú directamente a partir de entonces.
- **¿Y si hay un descubrimiento importante para mí?**  
Puede ocurrir que un estudio descubra información importante para ti. En ese caso, tu médico o médica hablará con tu familia y contigo para contarte qué hemos descubierto.
- **¿Y si ya no quiero participar en IMPaCT?**  
¡No pasa nada! Cuando no quieras seguir en IMPaCT solo tienes que decirnoslo. Puedes dejar de participar a través de tu familia hasta que cumplas los 18 años, o tú directamente a partir de entonces.
- **Si tengo dudas... ¿Quién puede ayudarme?**  
Es normal que tengas dudas, todos las tenemos. Tu médico o médica te ayudará a resolverlas.  
Y, por supuesto, pregunta a tu familia, te conocen muy bien y quieren lo mejor para ti.  
  
Por último, también puedes consultar la página web de IMPaCT.

### *Discapacidad*

Un aspecto ético relevante, recogido en la declaración de Helsinki,<sup>14</sup> es la protección a los sujetos vulnerables que participan en una investigación. Esta vulnerabilidad es una característica frecuente en las personas afectadas por enfermedades raras y viene en gran medida determinada no solo por el gran número de casos pediátricos (ver párrafo anterior), sino también por la alta frecuencia de discapacidad asociada. También aquí se han producido innovaciones legislativas que vienen a garantizar los derechos debidos al valor moral por el cual «todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica»<sup>14</sup> al participar en una investigación.

Las leyes 6/2022, de 31 de marzo, para establecer y regular la accesibilidad cognitiva y sus condiciones de exigencia y aplicación<sup>15</sup> y 15/2022, de 12 de julio, integral para la igualdad de trato y la no discriminación,<sup>16</sup> han supuesto un cambio importante en relación con el concepto hasta ahora reconocido de los derechos de las personas con discapacidad.<sup>17</sup>

Apoyándonos en este valor moral y adoptando el cambio normativo, quisiéramos elaborar una política para personas con discapacidad basándonos en la accesibilidad universal y en el diseño para todas las personas, involucrando a las instituciones participantes en IMPaCT-Genómica para garantizar la participación de las personas con discapacidad en condiciones de igualdad, adoptando las medidas apropiadas para suprimir las barreras existentes y promocionando el ejercicio accesible y efectivo de todos sus derechos.

Dada la heterogeneidad de las distintas formas de discapacidad, la participación de las personas que las padecen debe guiarse por la valoración y consideración individual de sus circunstancias individuales y de las condiciones que puedan afectar a su participación. Por ello, en la política se distingue entre discapacidades que no afectan a la capacidad de consentir, pero que pueden representar una limitación total o parcial para el acceso a la información diseñada para personas sin discapacidad o a la forma de prestar el consentimiento (discapacidad auditiva, visual, motora, etc.). Y, por otro lado, discapacidades que podrían afectar a la capacidad de consentir, distinguiendo entre las personas que pueden consentir por sí mismas con medidas de apoyo y aquellas situaciones vitales en las que es imprescindible prestar consentimiento por representación (serán casos excepcionales).

### *Fallecidos*

Por último, se elaboró una política para personas fallecidas en la que se distinguió entre: a) los casos en los que las personas fallecidas habían prestado su consentimiento en vida para participar en el programa IMPaCT, y b) aquellos casos en los que no había podido prestarse dicho consentimiento –incluyendo también en este supuesto a los sujetos no nacidos (fetos). Estos últimos se incluyen, informando a sus familiares/allegados, a través de una hoja de información específica en la que deben dejar constancia de que no conocían oposición del fallecido a la utilización de sus datos y muestras con fines asistenciales ni de investigación científica.

Desde una perspectiva ética, el beneficio de considerar e incluir personas fallecidas en IMPaCT-Genómica se considera en su doble circuito: en el diagnóstico, el tratamiento de las muestras y datos de la persona fallecida puede resultar determinante para el diagnóstico y la protección de la salud de sus familiares biológicos. Mientras que, en el ámbito de la investigación biomédica (circuito de uso secundario), incluir el tratamiento de datos de personas fallecidas evitaría la aparición de sesgos en el conjunto de la población sobre la que se realiza la investigación.

Conforme a la normativa, los datos personales dejan de serlo con el fallecimiento de la persona y, por tanto, deja de ser aplicable a los mismos dicha normativa. No obstante, las personas vinculadas al fallecido podrán dirigirse al responsable del tratamiento para ejercitar el derecho de acceso, rectificación o supresión, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente, conforme al artículo 3.1 de la LOPD-GDD.<sup>18</sup> De forma análoga, conforme al artículo 26.2 del Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, sobre autorización y funcionamiento de los biobancos,<sup>19</sup> los familiares pueden solicitar, justificando la concurrencia de un interés relevante, la cancelación de los datos o la anonimización de las muestras.

En todo caso, subsiste, a pesar del fallecimiento, el deber de confidencialidad en el tratamiento de los datos genéticos y de salud conforme a la Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, de protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen.<sup>20</sup>

### 3.4 Propuesta de política de gobernanza IMPaCT-Genómica

Por otra parte, en el marco del programa IMPaCT-Genómica se diseñó una propuesta de política de gobernanza para la gestión del uso secundario de datos. Esta política asegura el cumplimiento de las obligaciones ético-legales pertinentes y su desarrollo fue participativo, con reuniones con el grupo espejo (National Mirror Group), con sesiones de trabajo con los distintos agentes y con el grupo de trabajo transversal de almacenamiento y *data sharing* (GdT-T3) para asegurar una implementación inclusiva y transparente.

La política propuesta se sostiene sobre cinco fundamentos: 1) Respeto a la libre autonomía de los participantes y ejercicio de sus derechos; 2) Protección de datos personales desde el diseño y por defecto; 3) Toma de decisiones para el desarrollo del programa con fundamento en un marco ético-legal predeterminado y en la integridad científica; 4) Impulso de la ciencia abierta a través de la reutilización de los datos de IMPaCT-Genómica en beneficio de la ciencia y la sociedad; y 5) Transparencia en la gobernanza de IMPaCT-Genómica y en la aplicación de los fundamentos anteriores.

Asimismo, la propuesta incluye tres fases:

- Fase 1: integración de datos del circuito diagnóstico en el circuito de investigación.
- Fase 2: diseño del repositorio de datos para su uso secundario.
- Fase 3: acceso a los datos por terceros para su uso secundario.

### 3.5 Política de retorno y comunicación de hallazgos incidentales

Asimismo, se ha establecido una política para la comunicación de hallazgos incidentales derivados del uso secundario de datos. Los principios éticos y legales que guían esta política son el respeto a la autonomía y derechos de protección de datos y a la vida privada y familiar (fundamento).

Los participantes pueden consentir ser o no informados sobre hallazgos clínicamente relevantes que puedan afectarles a ellos o a sus familiares, mediante el proceso de CI.<sup>21</sup>

Por otra parte, se recomienda una planificación de la comunicación (cómo) y el eventual tratamiento de hallazgos incidentales, que contempla el asesoramiento genético, para la toma de decisiones y el seguimiento clínico. Esta política se ha armonizado con el grupo de trabajo que ha elaborado el formato para los informes diagnósticos (circuito primario).

## 4. Conclusiones

El proyecto IMPaCT-Genómica representa un esfuerzo colaborativo y multidisciplinario para avanzar en la medicina de precisión en España. A través de un enfoque ético y legal riguroso, se han logrado importantes avances en la definición de circuitos de diagnóstico y uso secundario, así como en la implementación de políticas de información y consentimiento. Un reto importante ha sido integrar, coordinar y consensuar con un gran número de centros.

En el proceso han participado múltiples agentes, incluyendo los representantes de los propios pacientes (FEDER) a través de reuniones y talleres, trabajando ante un marco ético legal novedoso y en continuo desarrollo.

Entre los hitos alcanzados cabe destacar el desarrollo de modelos de CI, acuerdos para la cesión de muestras y datos, y la propuesta de gobernanza para el uso secundario en IMPaCT-Genómica.

IMPaCT-Genómica no solo proporciona soporte genómico para el diagnóstico de enfermedades complejas, sino que también establece un marco ético-legal robusto que protege los derechos y la dignidad de los participantes, asegurando así un desarrollo sostenible y responsable de la medicina de precisión, siendo además un referente ético-jurídico en el desarrollo de la medicina personalizada en España, con la integración potencial en el Espacio Europeo de Datos Sanitarios.

## Agradecimientos

El proyecto IMPaCT-GENÓMICA ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) con código el IMP00009 y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## Notas

1. IMPaCT Infraestructura de la Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología, financiado por el ISCIII. Disponible en: <https://impact.isciii.es/>
2. IMPaCT-Genómica. Disponible en: <https://genomica-impact.es/>
3. IMPaCT-Genómica: responsables. Disponible en: <https://genomica-impact.es/quienes-somos/infraestructura-impact/>
4. «Beyond 1 Million Genomes» (B1MG). Disponible en: <https://b1mg-project.eu/>
5. IMPaCT-Genómica ELSI: responsables. Disponible en: <https://genomica-impact.es/quienes-somos/impact-genomica/aspectos-eticos-y-legales/estructura/>
6. IMPaCT-Genómica ELSI: responsables. Disponible en: <https://genomica-impact.es/quienes-somos/impact-genomica/aspectos-eticos-y-legales/estructura/>
7. Consentimiento informado diagnóstico-asistencial y Consentimiento informado para el uso secundario de los datos con fines de investigación científica. Disponible en: <https://genomica-impact.es/pacientes/consentimiento-informado/>
8. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-12945-consolidado.pdf>
9. El informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento U.S.A. Abril 18 de 1979. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/ccis/files/2012/08/INFORMEBELMONT.pdf>
10. Declaración de Reikiavik de la AMM sobre consideraciones éticas para el uso de la genética en la salud Adoptada por la 56ª Asamblea General de la AMM, Santiago, Chile, octubre 2005, revisada por la 60ª Asamblea General de la AMM, Nueva Delhi, India, octubre 2009 y por la 70ª Asamblea General de la AMM, Tiflis, Georgia, octubre 2019. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-genetica-y-medicina/>
11. Ley Orgánica 8/2015, de 22 de julio, de modificación del sistema de protección a la infancia y a la adolescencia. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2015/07/22/8/con>
12. Infografía para adultos y niños: cómo participar. Disponible en: <https://genomica-impact.es/pacientes/c%C3%B3mo-participar>
13. Romeo Malanda, S. Lección 4. Consentimiento Informado (I). Manual de Bioderecho: (adaptado a la docencia en ciencias, ciencias de la salud y ciencias sociales y jurídicas)/coord. por Pilar Nicolás Jiménez, Sergio Romeo Malanda; Carlos María Romeo Casabona (dir.), 2022, págs. 87-113.
14. AMM Declaración de Helsinki – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
15. Ley 6/2022, de 31 de marzo, de modificación del Texto Refundido de la Ley General de derechos de las personas con discapacidad y de su inclusión social, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2013, de 29 de noviembre, para establecer y regular la accesibilidad cognitiva y sus condiciones de exigencia y aplicación. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2022/03/31/6>
16. Ley 15/2022, de 12 de julio, integral para la igualdad de trato y la no discriminación. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2022/07/12/15/con>

17. Vivas Tesón, I. Vivir con discapacidad en el contexto de una pandemia: el derecho a tener derechos, Tecnos, Madrid, 1ª ed., 2021, 228 páginas.
18. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. (LOPD-GDD). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con>
19. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre sobre autorización y funcionamiento de los biobancos. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2011/11/18/1716>
20. Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, de Protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/1982/05/05/1/con>
21. Lazcoz G, Nicolás P, Ayuso C. Consideraciones ético-legales sobre el tratamiento de hallazgos secundarios y hallazgos incidentales derivados del análisis genético: desde el ámbito asistencial hasta los usos secundarios de datos con fines de investigación científica. Póster XVII Reunión CIBERER (22/03/2024).

## Enfermedades raras: un desafío para el sistema de salud

Ignacio Blanco

*Hospital Germans Trias i Pujol (Can Ruti)*

Las enfermedades raras se caracterizan por su complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva, su significativa morbi-mortalidad y los elevados niveles de discapacidad que generan. Estas condiciones no solo afectan profundamente la calidad de vida de quienes las padecen, sino también la de sus familias, dificultando el desarrollo de un proyecto de vida normal. Por ello, su abordaje requiere una respuesta integral, tanto sanitaria como social.

Se estima que actualmente existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras diferentes, que afectan a entre un 6% y un 8% de la población en algún momento de su vida. En España, estas cifras equivalen a aproximadamente 3 millones de personas. Los pacientes con enfermedades raras suelen hacer un uso intensivo de recursos sociosanitarios que abarcan múltiples ámbitos asistenciales y especialidades médicas.<sup>1</sup>

En la Unión Europea, las enfermedades raras se definen como aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes.<sup>2</sup> Aunque su prevalencia individual es baja, colectivamente estas enfermedades afectan a unos 29 millones de personas en la Unión Europea.<sup>3</sup> Esta paradoja, conocida como la «paradoja de la rareza», refleja que, aunque la probabilidad de padecer una enfermedad rara concreta es muy baja, la probabilidad de padecer alguna enfermedad rara no lo es tanto.<sup>4</sup>

## La importancia de un enfoque colaborativo

El escaso conocimiento especializado y la baja prevalencia de estas enfermedades convierten su estudio y tratamiento en un desafío global que requiere acciones coordinadas a nivel autonómico, nacional, europeo e incluso mundial.<sup>5</sup> Aunque la mayoría de estas enfermedades son de origen genético, también

existen casos de cánceres poco comunes, enfermedades autoinmunitarias, malformaciones congénitas y afecciones tóxicas o infecciosas. Además, el estudio de las enfermedades raras ha contribuido al conocimiento de patologías comunes, como la obesidad y la diabetes, al explorar mecanismos biológicos específicos.

Sin embargo, la falta de políticas sanitarias específicas y el déficit de conocimiento especializado impactan negativamente en el diagnóstico y tratamiento. Los principales retos incluyen:

1. **Diagnóstico tardío o erróneo:** la complejidad y rareza de estas enfermedades, junto con la escasez de centros especializados y personal capacitado, suelen retrasar un diagnóstico preciso.
2. **Acceso desigual a los servicios:** la disponibilidad y calidad de los recursos para diagnóstico, tratamiento y rehabilitación varía significativamente entre países y regiones, generando desigualdades.
3. **Escasez de tratamientos específicos:** aunque algunas enfermedades pueden tratarse eficazmente si se detectan a tiempo, en muchos casos los pacientes reciben tratamientos inadecuados o inexistentes, lo que genera desconfianza hacia el sistema de salud.

## Estrategias clave para abordar las enfermedades raras

Para mejorar el diagnóstico y la atención de las enfermedades raras, es esencial desarrollar una estrategia global y coherente que coordine los limitados recursos disponibles. Entre las acciones prioritarias destacan:

- **Difusión de información precisa:** crear repositorios de información accesibles para profesionales y pacientes.
- **Inventarios comunitarios dinámicos:** un inventario actualizado de enfermedades raras ayudaría a reducir el desconocimiento que las rodea y evitar que sigan siendo «enfermedades olvidadas».
- **Fomento de la investigación:** impulsar la colaboración entre investigadores, clínicos y pacientes a nivel nacional e internacional para avanzar en el conocimiento y tratamiento de estas enfermedades.

El Reglamento (CE) número 141/2.000 estableció un marco en la UE para el desarrollo de medicamentos huérfanos.<sup>6</sup> Sin embargo, el acceso a estos tratamientos sigue siendo limitado en muchos países. Esto subraya la necesidad de políticas públicas que garanticen una cobertura equitativa y eficiente. Además, adoptar definiciones más precisas que consideren tanto la prevalencia como la incidencia podría mejorar la investigación y el abordaje de estas enfermedades.

Los principales desafíos a los que se enfrenta la gestión de las enfermedades raras son:

- **Diagnóstico:** la falta de especialistas y centros de referencia hace que el diagnóstico sea complicado y, a menudo, tardío.
- **Tratamiento:** muchas enfermedades raras no tienen cura, y el tratamiento se enfoca en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.
- **Costos y acceso:** los tratamientos suelen ser muy costosos y no siempre están cubiertos por los sistemas de salud públicos o privados, lo que hace necesario un respaldo financiero y programas específicos.
- **Investigación:** la investigación es fundamental y requiere de la colaboración activa entre diferentes actores y redes nacionales e internacionales.
- **Participación de pacientes y familias:** la inclusión de los pacientes y sus familias en la toma de decisiones es esencial para la gestión y tratamiento de las enfermedades raras.

En las secciones siguientes se revisará cómo se gestionan las enfermedades raras en los niveles autonómico, nacional y europeo, analizando las estrategias implementadas en cada ámbito.

## Estrategia Nacional de Enfermedades Raras. Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR)

En 2009, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad lanzó la «Estrategia de Enfermedades Raras» del Sistema Nacional de Salud (SNS) aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS en 2009 y actualizada en 2014.<sup>7</sup> Esta estrategia refleja un esfuerzo conjunto entre instituciones públicas,

comunidades autónomas, asociaciones de pacientes y sociedades científicas, estructurándose en siete líneas de actuación clave. Entre ellas se encuentran: prevención y detección precoz; atención sanitaria y sociosanitaria con un enfoque multidisciplinar; impulso a la investigación y formación de profesionales, y acceso a información para pacientes y familias.

La estrategia subraya la importancia de la Atención Primaria (AP) como puerta de entrada al sistema sanitario para estas enfermedades, destacando la necesidad de coordinarse con la Atención Hospitalaria (AH) para garantizar un enfoque multidisciplinar. Además, promueve la formación específica de los profesionales de AP para evitar demoras diagnósticas y procedimientos innecesarios, así como la equidad en el acceso a los servicios especializados.

Otros aspectos fundamentales son el conocimiento de los recursos de información disponibles para profesionales sanitarios y la coordinación entre AP y AH, que redundan en una mejora en la continuidad asistencial y en la mejora de la calidad de vida.

La estrategia identifica la necesidad de mejorar la equidad en el acceso a los servicios de alto nivel de especialización de todos los ciudadanos cuando lo precisen y, al mismo tiempo, la importancia de concentrar la experiencia de alto nivel de especialización garantizando una atención sanitaria de calidad, segura y eficiente. Para alcanzar estos dos objetivos se consideró necesario desarrollar la designación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Su descripción y regulación se estableció en Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.

Un Centro de Referencia es un centro sanitario que dedica fundamentalmente su actividad a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características establecidas en el Real Decreto 1302/2006, mientras que un Servicio o Unidad de Referencia es un servicio o unidad de un centro o servicio sanitario que se dedica a la realización de una técnica, tecnología o procedimiento, o a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplan una o varias de las características establecidas en el Real Decreto 1302/2006, aunque además ese ser-

vicio o unidad atienda otras patologías para las que no sería considerado de referencia.

Los CSUR del Sistema Nacional de Salud deben:

- **Dar cobertura a todo el territorio nacional** y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones, independientemente de su lugar de residencia.
- **Proporcionar atención en equipo multidisciplinar**, que incluya asistencia sanitaria, apoyo para confirmación diagnóstica, definición de estrategias terapéuticas y de seguimiento y, además, actuación consultora para las unidades clínicas que atienden habitualmente a estos pacientes.
- **Garantizar la continuidad en la atención** entre etapas de la vida del paciente (niño-adulto) y entre niveles asistenciales.
- **Evaluar los resultados.**
- **Dar formación** a otros profesionales.

Es importante remarcar que cualquier Servicio o Unidad que se proponga para ser CSUR debe contar con la autorización sanitaria de funcionamiento y el informe favorable de la comunidad autónoma en la que está ubicado.

En España, la labor de los Servicios y Unidades de Referencia del SNS es asistencial, si bien, como criterio de designación, se pide a todos los CSUR que participen en proyectos de investigación y publicaciones en el campo, tengan un programa de formación específico de la patología dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital y de atención primaria y dispongan también de un programa de formación dirigido a pacientes y familias.

Todo el procedimiento de designación de CSUR se articula a través del Comité de Designación de CSUR del SNS, creado en el mencionado Real Decreto,<sup>8</sup> y dependiente del Consejo Interterritorial, al cual elevan sus propuestas. El Comité tiene como funciones estudiar las necesidades y proponer las patologías o los procedimientos diagnósticos o terapéuticos para los que es necesario designar el CSUR, proponer el procedimiento para la designación y acreditación del mismo e informar sobre él; evaluar las solicitudes de designación recibidas y hacer propuestas de designación al Consejo Interterritorial; estu-

diar y proponer la renovación/revocación de la designación de los CSUR y elaborar el procedimiento de derivación de los usuarios.

El Consejo Interterritorial ha ido acordando criterios de designación para designar los CSUR para la atención de patologías y procedimientos relacionados con enfermedades raras, habiendo acreditado ya 334 CSUR en 52 hospitales del territorio nacional (<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/ListaPTTPact2.pdf>).

### Estrategia Europea. Redes de Referencia para Enfermedades Raras (European Reference Network)

Los sistemas de salud de los Estados Miembro (EEMM) de la Unión Europea (UE) tratan de ofrecer una atención eficaz, eficiente y de alta calidad. En los casos de enfermedades que precisan una concentración de recursos o conocimientos especializados y, más aún, cuando se trata de enfermedades complejas o de baja prevalencia, alcanzar este objetivo se hace más difícil y requiere, a menudo, de la cooperación entre los países comunitarios. La política de sanidad de la UE potencia esta cooperación.

La «Recomendación del Consejo de Europa relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras» (2009/C 151/02) de junio de 2009,<sup>9</sup> establece la necesidad de identificar Centros especializados y desarrollar Redes Europeas de Referencia para Enfermedades Raras, recomendando:

1. **Identificar los centros especializados** adecuados en cada uno de los territorios nacionales y estudiar el apoyo a su creación.
2. **Fomentar la participación** de los centros especializados en las redes europeas de referencia, dentro del respeto a las competencias y normas nacionales en relación con su autorización o reconocimiento.
3. **Organizar rutas sanitarias** para pacientes con enfermedades raras mediante la cooperación con las personas expertas pertinentes y el intercambio de profesionales y de conocimiento experto del propio país o de otros, en caso necesario.
4. **Apoyar el uso de las tecnologías de la información y la comunicación**, como la telemedicina, cuando sea necesario para permitir el acceso a distancia a la atención sanitaria específica necesaria.

5. **Incluir en sus planes o estrategias** las condiciones necesarias para la difusión y movilidad de la pericia y el conocimiento con objeto de facilitar el tratamiento de los pacientes en su proximidad.
6. **Animar** a los centros especializados a adoptar un **planteamiento pluri-disciplinario** de la asistencia, a la hora de tratar las enfermedades raras.

Las Redes Europeas de Referencia (ERN, según sus siglas en inglés, *European Reference Networks*) son redes virtuales de prestadores de asistencia sanitaria de los Estados miembros de la UE y países del espacio económico europeo. Su desarrollo viene recogido en la Directiva 2011/24/UE sobre los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.<sup>10</sup>

Las ERN son redes transfronterizas que agrupan centros hospitalarios europeos de referencia con conocimientos especializados para hacer frente a las enfermedades y afecciones raras, de baja prevalencia y complejas que requieren una asistencia sanitaria altamente especializada.<sup>11</sup>

Los principales objetivos de las ERN incluyen:

- Mejorar el acceso de los pacientes a una atención sanitaria altamente especializada, segura y de gran calidad.
- Facilitar la cooperación europea en materia de asistencia sanitaria sumamente especializada.
- Mejorar el diagnóstico y la atención sanitaria en afecciones y enfermedades sobre las que el conocimiento es escaso.
- Ayudar a los Estados miembros con un número insuficiente de pacientes a prestar servicios altamente especializados.
- Poner en común el conocimiento y difundir las innovaciones en el campo de la ciencia médica y de las tecnologías sanitarias.
- Fomentar la formación y la investigación.

Las ERN permiten que los especialistas de Europa examinen los casos de pacientes afectados por enfermedades raras, de baja prevalencia y complejas, y proporcionan asesoramiento respecto del diagnóstico más adecuado y los mejores tratamientos disponibles.

Actualmente existen en toda la UE y Noruega 24 ERN que se pusieron en marcha en marzo de 2017, con 956 unidades sanitarias altamente especializa-

das pertenecientes a 313 hospitales de 26 países (25 Estados miembros de la UE y Noruega). Tras la primera convocatoria de adhesión de nuevos miembros, que tuvo lugar el 30 de septiembre de 2019, se unieron 620 candidatos. Actualmente las ERN cubren los principales grupos de enfermedades raras, complejas y de baja prevalencia. En 2024, 24 ERN comprenden 1.619 centros especializados en 382 hospitales de los 27 Estados miembros y Noruega.

### Estrategia autonómica. Cataluña y el establecimiento de las Redes de Unidades de Experiencia Clínica (XUEC, según sus siglas en catalán) en enfermedades minoritarias

El Gobierno catalán reconoce que la baja o muy baja prevalencia de las enfermedades minoritarias (malaltia minoritària, MM) requiere una concentración particular de recursos y conocimientos, evidenciando la necesidad de que se identifiquen en unidades de referencia que, además, deben trabajarse en red.

Las XUEC (del catalán Xarxa d'Unitats d'Expertesa Clínica) nacen con el objetivo de colaborar y compartir conocimiento entre las enfermedades minoritarias y se coordinan con los niveles asistenciales de salud y del ámbito social más cercanos al domicilio de la persona afectada, a fin de dar un servicio más personalizado y eficiente.

Una Unidad de Experiencia Clínica (UEC) es una unidad funcional con experiencia y conocimiento en la atención a las enfermedades minoritarias (MM), que cumple con los requerimientos del anexo 2 de la Instrucción 12/2014 del CatSalut.<sup>12</sup> La función principal de las UEC es realizar el diagnóstico clínico y el plan de atención, que incluye la estrategia terapéutica y de seguimiento de la persona afectada de una MM.

La UEC actúa de líder en la red de atención de una MM o grupo temático de MM en su ámbito de referencia en el territorio, facilitando el proceso de transferencia del conocimiento, de la innovación y de la accesibilidad en los protocolos clínicos en los hospitales de referencia territorial y en los profesionales de la red de atención especializada y de atención primaria.

La red (XUEC) permite reconocer y aprovechar la experiencia y el conocimiento de más de una unidad de referencia para crear grupos de UEC que trabajan de forma coordinada entre sí para atender a una MM o un grupo temático de MM, sumando su conocimiento y garantizando equidad mediante la utilización de protocolos consensuados.

Con el fin de optimizar y agilizar la organización del modelo de atención a las MM en Cataluña, se ha considerado necesaria su agrupación en ámbitos o grupos temáticos. Los grupos se han creado teniendo en cuenta las agrupaciones de MM realizadas por Eurordis, tal como hizo Francia en su Plan Nacional 2011-2016, así como las agrupaciones que están empleándose actualmente en las European Reference Networks (ERN), sin olvidar las peculiaridades históricas en la atención a las MM de nuestro territorio.

La ordenación del Mapa de XUEC en Cataluña es un ejercicio independiente y compatible con la designación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) propuestos por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Las XUEC actúan como líderes en la red de atención, facilitando el proceso de transferencia del conocimiento, la innovación y la accesibilidad tanto a los protocolos clínicos de los hospitales de referencia territorial como a los profesionales de la red de atención especializada y de atención primaria, incluyendo otros servicios de salud territoriales (sociosanitarios, de salud mental, de rehabilitación, etc.) y también recursos sociales, educativos y laborales del territorio.

La designación de las UEC se basa en la evaluación de los siguientes criterios:

1. **Conocimientos y experiencia:** demostrado por el volumen de actividad asistencial, derivaciones y segundas opiniones, publicaciones científicas, profesionales expertos, actividades de formación, etc.
2. **Equipo multidisciplinar:** para hacer frente a las necesidades clínicas, diagnósticas, terapéuticas, de rehabilitación, paliativas, etc., de la persona afectada de una enfermedad minoritaria.
3. **Plan funcional de la UEC:** para garantizar el trabajo en red de la UEC con los distintos niveles asistenciales.

4. **Protocolo de transición** en las UEC pediátricas: colaboración con la UEC de adultos que garantice la continuidad del cuidado de la infancia en la adolescencia y la edad adulta.

Sin embargo, la designación de la UEC está condicionada al compromiso de colaborar con las demás UEC de Cataluña que sean designadas para la propia MM o por grupo temático de MM (que conforman la XUEC). La XUEC debe:

1. **Consensuar protocolos y/o guías de práctica clínica** para su aplicación.
2. **Establecer la frecuencia de las reuniones** de grupo: labor de consultoría de casos complejos, etc.
3. **Establecer sinergias entre las UEC** para garantizar una estrategia terapéutica integrada (ámbito combinado de UEC para cubrir todas las necesidades de los pacientes con MM).
4. **Consensuar cómo se hará la participación en el registro** de MM de Cataluña, con el acompañamiento del CatSalut.
5. **Organizar/compartir** la participación en ensayos clínicos.
6. **Contribuir a poner en común** los nuevos conocimientos del área de experiencia del grupo.
7. **Relacionar con otras unidades expertas en MM:** nacionales, europeas y/o internacionales. Contribuir con el CatSalut en la creación de indicadores de evaluación de la asistencia sanitaria en esta/s MM.

El CatSalut, hasta la fecha, ha identificado a 10 grupos de enfermedades minoritarias y a cada uno de estos grupos le corresponde una red de unidades de experiencia clínica (XUEC).

## Retos de futuro

Como hemos podido ver, las enfermedades raras o minoritarias están ya en las agendas de los planificadores de salud a los diferentes niveles, autonómico, nacional o europeo. Todos coinciden en la necesidad de impulsar la existencia de centros de expertos multidisciplinares, capaces de concentrar el conocimiento y la experiencia, con vocación del trabajo en red e implicados en la investigación y la docencia. Un objetivo común es «que sea el conocimiento el

que viaje, no los pacientes». Deberíamos atender en proximidad, pero disponiendo de todos los medios y conocimientos necesarios, independientemente del lugar de residencia.

Tanto a nivel autonómico como nacional y europeo, se han identificado estos centros de referencia, llámense CSUR, UEC o HCP y, además, se ha recomendado el trabajo en red, estableciéndose las XUEC o las ERN, pero quedan todavía muchos retos pendientes.

Entre estos retos destacaría: a) la coordinación asistencial entre estos centros expertos y, además, una mayor conexión con los otros niveles asistenciales, tanto hospitalarios como de atención primaria; b) el reconocimiento de los profesionales que trabajan en estos centros. Sin un reconocimiento apropiado no podrá garantizarse una atención de excelencia en un futuro; c) una mejor formación de los profesionales sanitarios en el área de las enfermedades raras; d) una mejora en la intercomunicación de los sistemas sanitarios, esto es, la unificación (o interconexión) de las historias clínicas; e) la participación activa de los pacientes en el desarrollo y planificación de las actividades de los centros y redes de centros expertos. Los pacientes no son meros espectadores en este proceso; su participación es necesaria, dado que son el centro y el motivo de toda nuestra labor; y, por último, f) un impulso a la investigación y al desarrollo. Debemos impulsar la investigación básica y clínica en enfermedades raras o minoritarias, así como en la identificación de nuevos fármacos y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. No debemos olvidar que, aunque existen enfermedades raras, no es raro padecer una de estas enfermedades. Entre todos lo conseguiremos.

## Notas

1. Registro Estatal de Enfermedades Raras, Ministerio de Sanidad, Centro de Publicaciones, Paseo del Prado, 18-20, 28014 Madrid. 2023 [citado 21 Nov 2024]. Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/>
2. EUR-Lex - 52014DC0548 - EN - EUR-Lex [Internet]. [citado 27 Oct 2024]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52014DC0548>

3. 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* [Internet]. 2020 Feb 1 [citado 27 Oct 2024]; 28(2):165-173. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31527858/>
4. Danese E, Lippi G. Rare diseases: the paradox of an emerging challenge. *Ann Transl Med* [Internet], 2018 Sep [citado 27 Oct 2024]; 6(17):329. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6174191>
5. The Lancet Global Health. The landscape for rare diseases in 2024. *Lancet Global Health* [Internet]. 2024 Mar 1 [citado 21 Nov 2024];12(3):e341. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38365397/>
6. Parlamento Europeo C de la UE. Reglamento 1999 [citado 22 Nov 2024]. Reglamento (CE) número 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141>
7. Ministerio de Sanidad SSEI. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de junio de 2014. 2014 [citado 22 Nov 2024]. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesRaras/docs/Estrategia\\_Enfermedades\\_Raras\\_SNS\\_2014.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesRaras/docs/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)
8. BOE-A-2006-19626. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. [Internet], [citado 22 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2006/11/10/1302>
9. Recomendación del Consejo, de 8 de junio de 2009, relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras. Enhanced Reader.
10. Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Enhanced Reader.
11. Tumiene B, Graessner H, Mathijssen IM, Pereira AM, Schaefer F, Scarpa M, et al. European Reference Networks: challenges and opportunities. *J Community Genet* [Internet]. 1 Abril 2021 [citado 22 Nov 2024];12(2):217-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33733400/>
12. Modificació de la Instrucció 12/2014: desenvolupament i implantació del model d'atenció a les malalties minoritàries (MM) a Catalunya: ordenació d'unitats d'expertesa clínica (UEC) per a MM o grups temàtics d'MM (12/2015). *Scientia* [Internet]. 19 Oct 2015 [citado 22 Nov 2024]. Disponible en: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1733>

## Relación de autores

- Iolanda Arbiol Rodríguez, directora y cofundadora de la Plataforma de les Malalties Minoritàries-Fundació Doctor Torrent-Farnell.
- Carmen Ayuso, departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM). Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- Ignacio Blanco, coordinador del Programa de Asesoramiento y Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol (Can Ruti).
- Núria Codern, investigadora principal. Área de Evaluación e Investigación Cualitativa (ÀreaQ).
- Guillermo Lazcoz, departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM). Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- Pilar Nicolás, departamento de Derecho Público. Facultad de Derecho. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.
- Teresa Pàmpol, consultora sénior de la Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona (jubilada). Presidenta de la Comisión Ética de la AEGH (Asociación Española de Genética Humana).
- Núria Tarrats, experta en investigación en Epidermólisis bullosa (EB) en la ONG DEBRA Piel de Mariposa.
- Núria Terribas, jurista y directora de la Fundació Víctor Grífols i Lucas.

## Títulos publicados

### Cuadernos de Bioética

69. *Inteligencia artificial, ética y salud pública*
68. *La necesidad de cuidado: un reto político, social e institucional*
67. *Donación de plasma y altruismo: revisando conceptos*
66. *Eutanasia: los retos jurídicos y administrativos de la LORE*
65. *Vejez, sociedad y salud pública*
64. *Bioética y derecho de la salud pública*
63. *Inteligencia artificial en salud. Retos éticos y científicos*
62. *Soledad no deseada en la era digital*
61. *Discapacidad y equiparación de derechos*
60. *Cuidarse en la sociedad entre pandemias*
59. *La atención a las necesidades sociales y sanitarias, ¿sumamos o dividimos?*
58. *Salud pública y COVID*
57. *Ciudades que cuidan, también al final de la vida*
56. *La salud pública, el género y la ética*
55. *Soledad, envejecimiento y final de la vida*
54. *Sexualidad y diversidad funcional*
53. *Nuevos escenarios en salud e investigación clínica*
52. *Ética y promoción de la salud. Libertad-paternalismo*
51. *Una mirada ética en la gestión de conflictos*
50. *Pensar la maternidad*
49. *Publicidad y salud*
48. *Prioridades y políticas sanitarias*
47. *Ética y donación de plasma: una mirada global*
46. *Comités de Ética y consultores clínicos: ¿complemento o alternativa en la ética asistencial?*
45. *CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?*
44. *Crisis y salud mental en niños y jóvenes: ¿causa o consecuencia?*
43. *¿Debemos revisar el concepto de muerte?*
42. *Iatrogenia y medicina defensiva*
41. *Eutanasia y suicidio asistido*
40. *Ethical aspects of research with children*
39. *Discapacidad, nuevos enfoques y retos éticos a la luz de la Convención de la ONU*
38. *Ética, salud y dispendio del conocimiento*
37. *Determinantes personales y colectivos de los problemas de la salud*
36. *Ética y altruismo*
35. *Treinta años de técnicas de reproducción asistida*
34. *Ética de la comunicación corporativa e institucional en el sector de la salud*
33. *Alcance y límites de la solidaridad en tiempos de crisis*
32. *Ética y salud pública en tiempos de crisis*
31. *Transparencia en el sistema sanitario público*
30. *La ética del cuidado*
29. *Casos prácticos de ética y salud pública*
28. *La ética en las instituciones sanitarias: entre la lógica asistencial y la lógica gerencial*
27. *Ética y salud pública*
26. *Las tres edades de la medicina y la relación médico-paciente*
25. *La ética, esencia de la comunicación científica y médica*
24. *Maleficencia en los programas de prevención*
23. *Ética e investigación clínica*
22. *Consentimiento por representación*
21. *La ética en los servicios de atención a las personas con discapacidad intelectual severa*

20. *Retos éticos de la e-salud*
19. *La persona como sujeto de la medicina*
18. *Listas de espera: ¿lo podemos hacer mejor?*
17. *El bien individual y el bien común en bioética*
16. *Autonomía y dependencia en la vejez*
15. *Consentimiento informado y diversidad cultural*
14. *Aproximación al problema de la competencia del enfermo*
13. *La información sanitaria y la participación activa de los usuarios*
12. *La gestión del cuidado en enfermería*
11. *Los fines de la medicina*
10. *Corresponsabilidad empresarial en el desarrollo sostenible*
9. *Ética y sedación al final de la vida*
8. *Uso racional de los medicamentos. Aspectos éticos*
7. *La gestión de los errores médicos*
6. *Ética de la comunicación médica*
5. *Problemas prácticos del consentimiento informado*
4. *Medicina predictiva y discriminación*
3. *Industria farmacéutica y progreso médico*
2. *Estándares éticos y científicos en la investigación*
1. *Libertad y salud*

## Informes de la Fundació

6. *La interacción público-privado en sanidad*
5. *Ética y biología sintética: cuatro corrientes, tres informes*
4. *Las prestaciones privadas en las organizaciones sanitarias públicas*
3. *Clonación terapéutica: perspectivas científicas, legales y éticas*
2. *Un marco de referencia ético entre empresa y centro de investigación*
1. *Percepción social de la biotecnología*

## Interrogantes éticos

5. *Pedagogía de la Bioética*
4. *Repensar el cuerpo*
3. *La subrogación uterina: análisis de la situación actual*
2. *Afectividad y sexualidad. ¿Son educables?*
1. *¿Qué hacer con los agresores sexuales reincidentes?*

Para más información: [www.fundaciongrifols.org](http://www.fundaciongrifols.org)

FUNDACIÓ  
VÍCTOR  
GRÍFOLS  
i LUCAS