

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL MARCO REGULATORIO Y LA  
PROBLEMÁTICA SANITARIA DEL MANEJO DE  
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS PARA TRATAR  
ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA Y EN PAÍSES DEL  
CONTINENTE AMERICANO CON RESPECTO A COSTA RICA.**

**KAREN JIMÉNEZ MADRIGAL**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA.**

**2020**

## Contenido

<b>Agradecimientos .....</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
Objetivo General .....	11
Objetivos Específicos .....	11
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>14</b>
Antecedentes Históricos .....	14
Antecedentes Internacionales .....	14
Antecedentes Nacionales.....	17
<b>PROYECCIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
Enfermedad.....	18
Signos y Síntomas.....	18
Enfermedad Crónica.....	19
Enfermedades Raras .....	21
Características y problemática .....	24
Diferentes Enfermedades Raras .....	28
Enfermedad de Von Willebrand. ....	28
Enfermedad de Gaucher.....	30
Enfermedad de Fabry.....	32
Mucopolisacaridosis I.....	34
Enfermedad de Pompe.....	36
Fibrosis Quística.....	37
Esclerosis Lateral Amiotrófica.....	39

Esclerosis Múltiple. ....	41
Fenilcetonuria. ....	43
Lupus Eritematoso Sistémico. ....	45
Displasia Broncopulmonar. ....	48
Galactosemia.....	50
Osteogénesis Imperfecta. ....	53
Enfermedad Orina Olor a Jarabe de Arce. ....	57
Epidermólisis Bullosa. ....	58
Asociaciones de Ayuda .....	63
El Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER) .....	63
Federación española de enfermedades raras (FEDER).....	64
Medicamentos.....	68
Medicamentos Originales o innovadores.....	72
Medicamentos Genéricos.....	73
Medicamentos similares. ....	76
Medicamentos intercambiables o equivalentes.....	77
Medicamentos Huérfanos .....	79
Marcos Regulatorios.....	81
Ley.....	84
Decreto .....	85
Reglamento.....	86
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>89</b>
Enfoque de la investigación.....	89
Tipo de la investigación.....	89
Descriptivo.....	89
Correlacional.....	89
Fuentes de información .....	90
Unidad de análisis.....	100

Criterios de inclusión.....	101
Criterios de exclusión.....	101
Instrumentos .....	101
Recolección y análisis de datos .....	102
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>103</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>133</b>
Conclusiones.....	133
Recomendaciones .....	135
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>136</b>
Ilustración 1. Etapas del razonamiento clínico .....	26
Ilustración 2. Control del sesgo heurístico para un diagnóstico .....	27
Ilustración 3. Presentación del gen y la proteína de factor de Von Willebrand .....	29
Ilustración 4. Marcadores utilizados para el estudio gen GBA.....	31
Ilustración 5. Rasgo físico; mano en garra .....	36
Ilustración 6.Síntomas más frecuentes .....	37
Ilustración 7. Mutaciones de la Fibrosis Quística .....	38
Ilustración 8.Principales Signos y síntomas de la Fibrosis Quística .....	39
Ilustración 9.Fisiopatología en esclerosis múltiple .....	42
Ilustración 10. Metabolismo de la Fenilalanina .....	44
Ilustración 11.Glomerulonefritis Lúpidica Clase III .....	45
Ilustración 12.Lesión cutánea por Lupus subagudo .....	48
Ilustración 13.Patogénesis Displasia Broncopulmonar .....	49
Ilustración 14.Metabolismo de la Galactosa .....	51
Ilustración 15.Comparación de los tipos de osteogénesis Imperfecta.....	54
Ilustración 16. Algoritmo para diagnóstico de Niemann Pick tipo A y B.....	56
Ilustración 17. Lesiones bullosas, en piernas. ....	59
Ilustración 18.Lesiones ampollas en mejilla .....	62
Ilustración 19.Modelo para la interfase de descubrimiento y desarrollo.....	71

Ilustración 20. Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de las drogas .....	72
Ilustración 21. Principios para un estudio de bioequivalencia .....	74
Ilustración 22. Incrementos de medicamentos intercambiables autorizados en México de diciembre 2000 al 30 de junio del 2001 .....	79
Ilustración 23. Comités de la Agencia Europea de Medicamentos .....	82
Ilustración 24. Vista de la página de inicio de Ophanet. ....	107
Ilustración 25. Tipos y subtipos de la enfermedad plataforma Ophanet. ....	107
Ilustración 26. Información de la enfermedad plataforma Ophanet. ....	108
Ilustración 27. Medicamento sin indicación específica.....	117
Tabla 1. Pruebas de laboratorio químico hematológico y herencia de los tipos de la enfermedad de von Willebrand .....	29
Tabla 2. Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad Fabry. ....	32
Tabla 3. Incidencia y prevalencia de la enfermedad .....	40
Tabla 4. Prevalencia de la enfermedad. ....	42
Tabla 5. Distintos tipos de diagnósticos de la Galactosemia.....	52
Tabla 6. Clasificación diagnóstica clínica. ....	57
Tabla 7. Clasificación de Epidermólisis Bullosa.....	61
Tabla 8. Tipos de pruebas de intercambiabilidad. ....	78
Tabla 9. Criterios para la designación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea. ....	80
Tabla 10. Situación legal de algunos medicamentos huérfanos. ....	88
Tabla 11. Lista de medicamentos autorizados por Caja Costarricense Segura Social para tratar las enfermedades raras. ....	116
Tabla 12. Medicamentos línea Sanofi Genzyme.....	119
Tabla 13. Características sobre diferentes políticas sobre medicamentos huérfanos. ....	124
Tabla 14. Descripción de la legislación sobre medicamentos huérfanos en la UE y EE. UU. ....	127
Tabla 15. Principales diferencias en los procedimientos de declaración de medicamentos huérfanos entre los EE. UU y Europa. ....	128
Tabla 16. Incentivos para la investigación de los medicamentos huérfanos .....	130

Gráfico 1. Porcentajes de visitas diarias a Orphanet. ....	106
Gráfico 2. Rango de edades de pacientes que padecen enfermedades raras .....	111

## Agradecimientos

Doy infinitas gracias a Dios, por guiarme y ser el soporte de mi vida, por ayudarme a cumplir mi sueño de estudiar farmacia, porque él no permitió que me diera por vencida, me daba fuerzas cuando creía que no podía más, me sostuvo hasta llegar a culminar esta hermosa carrera.

Mi soporte vital, mi familia, a mis padres les agradezco todo el apoyo y la comprensión, siempre que los he necesitado han estado para mí, los amo con todo mi ser, a mis hermanos Jorge y Raquel, simplemente gracias, son una parte importante de mi vida, son el motor que nos mantiene unidos, gracias por toda la ayuda, que fue trascendental para que yo culminara la carrera.

Marisel Espinoza, te quiero un montón, más que amiga eres familia, gracias por todo el apoyo que fue siempre incondicional, gracias por el servicio de transporte por tantos años, no me alcanzará la vida para demostrarte mi agradecimiento.

A mi gran amiga Jerlanya, solo puedo decir que fuiste un gran soporte en este difícil, pero maravilloso camino, te conocí en el momento justo, gracias por estar ahí en las buenas y las malas, por ser mi anclaje a tierra cuando colapsaba y pensaba que no lo iba a lograr, tantas horas de estudio, risas y vivencias compartidas las atesoraré por siempre.

Seidy, mi compañera de trabajo y amiga, gracias por tu ayuda por darme el soporte que siempre necesité, contar con alguien que se acoplara a mis horarios con la flexibilidad que siempre lo hiciste significó que pudiera seguir avanzando sin ningún problema, te lo agradezco con todo mi corazón

Para finalizar quiero expresar mi agradecimiento a la profe Lexi Chaves, por ser de esas docentes que te marcan y hacen que quieras salir adelante, por guiarme, ayudarme en mi trabajo de graduación, fue la mejor tutora que pude haber escogido.

## **Dedicatoria**

Este trabajo de graduación lo dedico a Dios que es el pilar de mi vida; a mi familia, mis padres que son maravillosos, porque me han apoyado desde el día que dije "me matricularé en la universidad", siempre creyeron en mí, en que lo lograría y aunque el camino fue largo, llegó ese día tan esperado; a mis hermanos que me ayudaron para avanzar en algunos cursos, sin ellos no lo hubiera logrado, son lo más importante en mi vida.

Agradezco a Dios por estar rodeada de tantas personas maravillosas que me apoyan y sé que siempre estarán ahí para mí.

Al fin puedo decir lo logré, nadie dijo que iba a ser fácil, pero después de algunos años y muchas pruebas, pude alcanzar eso que tanto anhelé.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caballero (2015), define que las enfermedades raras suponen gran cantidad de consecuencias adversas, esto a nivel médico y social, estas patologías muchas veces no cuentan con tratamientos específicos ya que en la gran parte de los casos, el conocimiento por parte del personal de salud es muy poco, lo que conlleva a un diagnóstico tardío, se caracterizan por ser enfermedades crónicas, degenerativas, invalidantes, con un alto nivel de dolor y sufrimiento, tanto para la persona que las padece como para sus familias.

Por otra parte, se evidencia que aquellas enfermedades raras que cuentan con un tratamiento específico, en la mayoría de los casos, es de un alto costo por lo cual no puede ser sufragados por los pacientes y se requiere el aporte estatal, lo que implica considerar de una manera ética el principio de beneficencia y justicia social, en todas las decisiones que se adopten con respecto al tema, para facilitar así que los pacientes cuenten con los tratamientos oportunos. (Caballero, 2015)

Para ser considerada rara, cada una de las enfermedades específicas solo puede afectar a un número limitado de personas, en Europa está estipulado como menos de 1% por cada 2 000 habitantes, es decir, tienen que contar con muy baja frecuencia; se estima que del 6 % al 8 % de la población mundial, aproximadamente estaría afectada por una de estas patologías llamadas enfermedades raras, en cifras, aproximadamente, 3 millones de españoles, 27 millones de europeos y 25 millones de ciudadanos estadounidenses; tan solo en España, unas 50 enfermedades raras afectan a algunos millares de individuos, se dice que hay alrededor de 10 000 afectados por diversos tipos de anemia, cerca de 6 000 por esclerosis lateral amiotrófica (ELA), no más de 5 000 sufren fibrosis quística, se conocen 5 000 casos de esclerodermia, unos 3 000 de miopatía de Duchenne y se han diagnosticado 2 500 casos de síndrome de Tourette, entre un listado muy amplio. (Lugones, Ramírez, 2012)

Según Posada, Arribas, Ramírez, Villaverde y Abaitua (2008), la mayoría de los casos de enfermedades raras aparecen en la edad pediátrica, consecuencia directa de la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y la presencia de anomalías congénitas, la prevalencia en adultos, ocurre debido a que existe una elevada mortalidad de algunas enfermedades infantiles, como malformaciones o enfermedades genéticas graves y también por la influencia de ciertas enfermedades, cuya edad de aparición es más tardía como ciertas patologías autoinmunes, la

esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades genéticas del tipo de la enfermedad de Huntington, entre otras.

Uno de los aspectos más delicados para el desarrollo de la epidemiología de las enfermedades raras es que son invisibles en los sistemas de información sanitaria, muchas veces dada la falta de sistemas apropiados de clasificación, si una enfermedad no figura en una lista de enfermedades es casi sinónimo de no existencia, porque no hay una única lista de enfermedades raras, en otras palabras, no existe un único inventario consensuado que permita conocer el universo de estas enfermedades. (Posada *et al.*, 2008)

Según Elizondo y Núñez (2019), los pacientes que padecen estas patologías de baja prevalencia muchas veces reciben tratamientos paliativos más no un medicamento que ataque el problema desde su raíz, esto porque se vuelve difícil para el Estado adquirirlos ya que primeramente no se encuentran incluidos en los listados oficiales de las entidades estatales, o son de muy alto costo y, en su mayoría, no cuentan con estudios clínicos que demuestren su completa eficacia.

Pese a que muchos pacientes han optado por entablar demandas a entidades estatales para así poder obligar a que se les suministre uno de los llamados medicamentos huérfanos, se deja entre ver la esfera jurídica de los derechos de los habitantes, ya que se señala que las entidades que presten servicios de salud solventados por el Estado deben garantizar dichos suministros aunque no se tenga del todo comprobada su eficacia ni se fundamente su costo- eficiencia o costo- utilidad, esto siempre bajo un escrutinio de las pruebas médicas de requerimiento. (Elizondo y Núñez, 2019)

Por lo anterior se desea investigar las diferencias entre los marcos regulatorios para el manejo de medicamentos huérfanos, así como, si los pacientes que padecen enfermedades raras son tratados directamente con estos medicamentos, o lo hacen de manera paliativa, y la problemática sanitaria que conlleva para el paciente adquirirlos, mostrando la situación de Costa Rica con respecto a otros países.

Debido a lo cual se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles serían las diferencias entre los marcos regulatorios para el manejo de medicamentos huérfanos en España, el continente americano con respecto a Costa Rica y la problemática sanitaria a la que esto conlleva?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Analizar los marcos regulatorios y la problemática sanitaria del manejo de medicamentos huérfanos para tratar enfermedades raras en España y en países del continente americano con respecto a Costa Rica.

### **Objetivos Específicos**

Identificar las enfermedades raras más comunes y su situación epidemiológica en España, países del continente americano y Costa Rica para la identificación de la problemática a la que se enfrentan las personas que las padecen.

Determinar qué medicamentos huérfanos cuentan o no con aprobación de la FDA para tratamiento de personas con enfermedades raras, para establecer si esto conlleva a una problemática sanitaria.

Comparar los marcos regulatorios para el uso de medicamentos huérfanos en España, países del continente americano con respecto a Costa Rica, para conocer la situación actual del país.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las enfermedades raras han pasado a recibir una considerable atención en la última década, en el Plan de Salud Pública de la Unión Europea se incluye un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes, que se adoptó para el período comprendido entre 1999 y 2003; actualmente, estas enfermedades son una de las prioridades del programa de acción comunitaria en el ámbito de la salud; en el 2008, la Comisión Europea aprobó una comunicación sobre las enfermedades raras dirigida a la mejora del reconocimiento y visibilidad, al apoyo de planes nacionales de los Estados miembros, y al fortalecimiento de la cooperación y coordinación relativa a ellas, este conjunto de actividades ha dejado como precedente el desarrollo de la estrategia en enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud. (Meneu, 2011)

La investigación de las enfermedades raras se puede enfocar de dos maneras, relacionadas entre sí, generando conocimiento sobre la enfermedad y por su historia natural o diferentes modalidades de tratamiento; la investigación científica ha quedado subordinada a la obtención de una rentabilidad económica del producto que surja de toda esa investigación, que junto con la intervención de la administración para controlar el precio de los medicamentos, implica un nulo incentivo para la investigación, una renovación rápida del mercado de medicamentos con especialidades nuevas de escasa aportación y, en general, un aumento del precio de la prestación farmacéutica. (Hernández, 2018)

En los últimos años, los medicamentos huérfanos, que están autorizados para su uso, han constituido entre un 41% y un 43%, esto puede ocurrir por tres vías: la autorización normal; bajo condiciones excepcionales, donde se requiere que se informe periódicamente sobre su seguridad y eficacia; o autorización condicional, si se encuentra con duración de un año renovable o si se muestra con una relación riesgo/beneficio favorable; en Estados Unidos el 35% de los medicamentos huérfanos se autorizan bajo condiciones excepcionales o de forma condicional. (Dal-Ré, 2016)

Hay varios factores que se han descrito como indispensables para el éxito en la aprobación de los medicamentos huérfanos por parte de las agencias de regulación, el más destacado es el análisis de las autorizaciones de la Unión Europea entre 2000 y 2009, el cual menciona que el medicamento puede tratar o no una necesidad no cubierta, se prescribe cuando haya una clara asociación entre la ausencia de alternativas terapéuticas y la autorización de comercialización; pero

los factores que más influyen en la aprobación del fármaco son la prueba de eficacia en la variable principal y que ésta sea clínicamente relevante. (Dal-Ré, 2016)

Como menciona Hernández (2018), uno de los puntos clave en el difícil acceso a los medicamentos huérfanos es la falta de investigación en este ámbito, lo cual se debe a la baja rentabilidad que representan estos fármacos, no obstante, todos los pacientes tienen derecho a acceder a una asistencia sanitaria de calidad y todo lo necesarios para el tratamiento de su condición; sin embargo, partiendo de la base de que a la industria no le sale rentable elaborar estos medicamentos, se les incluyó en una categoría legal especial, tal y como se estableció en el Reglamento (CE 141/2000), en esta norma, se establecieron medidas para fomentar dichos fármacos, fortaleciendo la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos, garantizando una asistencia sanitaria de calidad.

En España, el protagonismo del farmacéutico comunitario en el uso de medicamentos huérfanos, es de vital importancia, ya que en muchos casos el enfermo o los cuidadores, en los primeros estadios de la enfermedad o cuando todavía no están diagnosticados, van a pedir una primera información al farmacéutico sobre aspectos sintomatológicos, por lo cual la orientación que se les brinda es de gran ayuda, una vez diagnosticados, la función del farmacéutico será importante no sólo desde la perspectiva de dispensación de medicamentos, sino también en la elaboración de fórmulas magistrales, puesto que en ocasiones todavía no están disponibles. (Bonet, Alsina y Bel, 2008)

## **ANTECEDENTES**

### **Antecedentes Históricos**

En un trabajo investigativo realizado por Salinas (2000), titulado "Estudio jurídico de medicamentos huérfanos y propuesta para futuro desarrollo de la reglamentación europea", en el cual se analizó la problemática de salud pública y socioeconómica que generan las enfermedades huérfanas y sus posibles tratamientos, ya que estos conllevan a un gasto sanitario mucho mayor que las patologías comunes, por medio de una metodología investigativa se recopiló gran cantidad de datos, y se estudió el papel que desempeñan las asociaciones que están disponibles para los afectados.

Según Salinas (2000), los incentivos más comunes de toda la problemática con respecto a estos medicamentos son la exclusividad de mercado, asesoramiento de protocolos y la aceleración de revisiones de reglamentos, aplicados a distintos matices que serían los créditos fiscales y las subvenciones, por lo que ha sido un inconveniente la proliferación de estos fármacos; por otro lado, el estudio concluyó que las asociaciones son un motor de las acciones gubernamentales y un apoyo moral para los pacientes y sus familiares.

### **Antecedentes Internacionales**

Posada, Marín, Ramírez, Villaverde y Abaitua, (2008), en su artículo "Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual de España", se plantearon como objetivo conocer la efectividad y los planes para el manejo de medicamentos destinados a enfermedades raras, esto se realizó para determinar qué se considera una patología rara o de baja prevalencia y sus medicamentos asociados.

Se obtuvo como resultado que no se puede catalogar a un medicamento huérfano como curativo, ya que ni los avances científicos aseguran que la inversión es directamente proporcional a los resultados, dejando un vacío en cuanto a costo- efectividad, por lo cual se plantea la realización de nuevos planes y estrategias para un mejor manejo de los medicamentos destinados para estas enfermedades. (Posada *et al.*, 2008)

Nagore, Lacalle, Arteché (2008), hacen referencia en su artículo " El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos", al papel de las farmacias hospitalarias y si están implicadas activamente en la gestión y dispensación, así como si hay un

correcto uso de los medicamentos huérfanos, mediante la revisión de reglamentos, ensayos clínicos y definiendo cada una de las gestiones que se deben realizar.

El estudio demostró que, el papel del farmacéutico es de vital importancia para todas estas funciones, ya que se debe contar con la presencia de un profesional que tenga todo el conocimiento referente a los imprevistos racionados, y que se encuentre involucrado en todas las etapas que conlleva para un paciente, la adquisición y la correcta aplicación de un medicamento, para tratar enfermedades raras. (Nagore *et al.*, 2008)

Campillo, Del Llano y Poveda, (2012), en su trabajo "Contratos de riesgo compartido ¿con medicamentos huérfanos?" pretendían sintetizar información desde perspectivas conceptuales, recopilando experiencias y ventajas, mediante la revisión de trabajos publicados con formatos de artículos, declaración de instituciones públicas o privadas.

Capillo *et al.* (2012) afirmaron no haber encontrado evaluaciones rigurosas, pero sí tuvieron resultados financieros en relación con resultados clínicos, además mencionaron la ausencia de estudios que evaluaran rigurosa y cabalmente los costos y beneficios globales; el trabajo concluyó que si se contara con estas rigurosidades se podría fijar precios razonables y ajustados a la efectividad clínica.

Garjon, (2015), en su artículo "Medicamentos huérfanos, regulación y controversias", quién quiere exponer regulación, investigación farmacoeconomía y controversias, a través de artículos y documentos de organizaciones oficiales, evidenció una problemática; solo se contaba con un número reducido de pacientes y algunos de ellos no admitieron diseños alternativos; además algunos de estos medicamentos crearon controversia en cuanto a su calidad o incluso si las compañías farmacéuticas estaban abusando de la regulación para acelerar la comercialización a precios excesivos.

Se concluyó que aunque se cuenta con estímulos positivos para el desarrollo de los medicamentos para enfermedades raras, hay que asegurar que se dirijan hacia donde sean más necesarios y que estos cuenten con los mayores estándares de calidad, manteniendo las revisiones del sistema financiero para hacerlo sostenible, para los laboratorios farmacéuticos y de acceso equitativo para los pacientes, llevando documentación de un número estimado de pacientes para permitir un margen razonable de lucro. (Garjon, 2015)

Hernández (2016), en su investigación "Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea" se enfocó en fortalecer las investigaciones de

medicamentos para las enfermedades raras, basándose en una revisión de regulaciones, y en las exclusividades comerciales que hay para los diferentes tipos de medicamentos huérfanos.

La investigación buscó concientizar sobre la importancia de nuevas regulaciones, en ensayos clínicos y una amplitud en todas estas investigaciones, promoviendo el desarrollo y la existencia, para no generar tensión sobre todo en el acceso que puedan tener los pacientes, poniendo en marcha nuevas herramientas de autorización que facilitaran dicho acceso, en pro de mejoras en la salud y ayudando a una mejor calidad de vida. (Hernández, 2016).

Como plantea, González A., Roldan E., Llera V., Fernández A., Marrero M., Peralta J. (2016), en su artículo " Evaluación económica de tecnologías sanitarias en enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Apreciaciones sobre la eficacia y la equidad", se discute acerca de un conjunto de temas considerados de relevancia para un abordaje completo de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, realizando una revisión bibliográfica y documental, tomando en cuenta consultas a investigadores sobre las debilidades relacionadas con el tema.

En este artículo, lo que más se discutió fueron la eficacia, equidad y sostenibilidad para financiar tecnologías, para así llegar a la raíz de los problemas sanitarios que estos pacientes afrontan; en consecuencia, se identificó las debilidades para profundizar y la falta de análisis económicos que demuestren los casos específicos a los cuales hay que hacerles frente para mitigar esta problemática y todas las apreciaciones encontradas. (González *et al*, 2016)

Sánchez (2019), en su trabajo final de graduación "El registro de medicamentos fabricación industrial en España y la unión europea", cuyo objetivo fue valorar la labor de la agencia española, comparar procedimientos de registro de medicamento en territorio nacional, a través de información de fuentes oficiales directamente de la legislación española y todo lo publicado en las instituciones europeas.

Este trabajo evidenció que todas las elaboraciones de medicamentos siguen procesos biotecnológicos, expresiones controladas de genética, y se desarrollan medicamentos que demuestran innovación, también la elaboración de dossier y procedimientos detallados apegados a las normativas, así se garantiza la máxima calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, se tiene una amplia oferta de vías de autorización, adaptadas a las distintas necesidades e intereses, contando con fichas técnicas que están a la disposición de los pacientes y ciudadanos en general. (Sánchez, 2019)

### **Antecedentes Nacionales**

Se realizó una revisión exhaustiva tanto en páginas de internet como en bibliotecas de otras universidades y no se encontraron fuentes de información, ya sea tesis, trabajos investigativos o artículos científicos para sustentar este apartado, ya que el tema ha sido hasta el momento poco estudiado a nivel nacional.

### **PROYECCIONES**

- Se pretende establecer cuáles son las enfermedades raras más comunes que padece la población y su situación epidemiológica.
- Se quiere identificar cuáles son los medicamentos huérfanos que cuentan con aprobación de FDA y cuáles no.
- Se desea realizar una comparación de las diferencias encontradas en los marcos regulatorios del uso de medicamentos huérfanos de diversos países, para así poder concientizar la situación de Costa Rica.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### Enfermedad

Según Rodríguez (2018), desde sus orígenes como disciplina (siglo XVIII) la patología es el fundamento científico de la medicina, y tiene como fin entender la vida en su estado anormal, se puede decir que, a pesar de los avances tecnológicos, en pruebas diagnósticas y la identificación de factores causales, sigue siendo un pilar de la práctica médica y su papel aún es inapelable para llegar a facilitar un diagnóstico médico de muchas enfermedades y así dar un buen abordaje al paciente.

Una patología es un sinónimo de anatomía patológica, cuenta con dos raíces, ya que la palabra deriva del griego *pathos* y *logos*, que significan “enfermedad” o “estudio de”, la enfermedad es un estado anormal de las personas, la medicina trata de conocer y explicar, con base racional, las condiciones bajo las que se dan las enfermedades, sustentándose en el estudio de varios aspectos como lo son: las causas, los mecanismos de producción o patogénesis, los cambios estructurales en células, tejidos, órganos y las consecuencias funcionales de dichos cambios, expresados como síntomas y signos. (Rodríguez, 2018)

Menciona Laurell C. (sf) que a finales de los sesenta se da una polémica intensa respecto al carácter de la enfermedad, discutiendo si se da por una esencia biológica o social, se encuentra evidencia que conceptualiza a la enfermedad como un fenómeno biológico, se debe buscar el desarrollo de la medicina, una forma de comprobar empíricamente el carácter de la enfermedad no está dada por el estudio de la apariencia en los individuos, sino por el proceso que se da en la colectividad humana, es decir que la enfermedad no se verifica en casos clínicos sino en el modo característico de enfermar y morir de los grupos humanos.

### Signos y Síntomas.

Un signo clínico patológico es aquel que es distintivo de una enfermedad y si sólo se basa en ella, es determinante para clasificarla, se requiere tener una formación específica tanto en signos patognomónicos positivos como en negativos, la identificación correcta de alguno sustentará el diagnóstico clínico temprano, facilitando el abordaje de la enfermedad; por otra parte, el signo clínico patognomónico también se puede definir como aquel que cierra el diagnóstico diferencial, ya que hay varios tipos que pueden ayudar a la labor diagnóstica. (Gómez *et al.*, 2012)

Algunos síntomas y signos cuentan con una elevada sensibilidad y son sumamente específicos para una determinada enfermedad o, se relacionan, estrechamente, con la fisiopatología de una afección, por lo cual tienen mayor peso a la hora de realizar el diagnóstico por sí solos que la suma de varios signos y síntomas, por lo que el personal de salud debe conocerlos con bastante claridad para poder realizar valoraciones acertadas, lo que sería de vital importancia para diagnósticos tempranos y poder así brindar una pronta ayuda al paciente. (Díaz *et al.*, 2006)

Porter, Kapián, Homeier (2010) determinan que los signos y síntomas son una guía práctica que permite a los profesionales de la salud evaluar a los pacientes y orientar el difícil arte del proceso diagnóstico, si bien en el ejercicio de la medicina es esencial conocer la enfermedad, los pacientes acuden a la consulta con síntomas o signos, los cuales son el punto de partida para su correcta evaluación y posterior terapéutica, los signos de alerta destacan hallazgos y puntos clave que resumen la información, cada síntoma ayuda a abarcar mejor la anamnesis y exploración física.

Los médicos tratan de agrupar los síntomas y signos para realizar el ejercicio diagnóstico, para ello se construyen asociaciones tríadas, tétradas, y sobre todo síndromes, a medida que se agrupan los síntomas y signos son más útiles pues se deben considerar menos enfermedades como causas del problema que presenta el paciente y su valor orientador será mayor, como por ejemplo si se habla de bocio, temblor, taquicardia y exoftalmo, es equivalente a hipertiroidismo; así como si el paciente habla de presentar poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso se asocia a diabetes mellitus, cada uno de estos síntomas y signos por separado obedecen a múltiples causas, más si se ven agrupados se puede hablar de una enfermedad en concreto. (Novas, Gallego, León, 2006)

### **Enfermedad Crónica**

Como lo menciona Avellaneda, Izquierdo, Torrent y Ramón (2017), una enfermedad crónica se define como un trastorno orgánico o funcional que obliga a una modificación del modo de vida del paciente y que persiste durante largo tiempo, esto puede tratarse de un problema que abarca a todos los grupos de edad, si bien afecta, predominantemente, a los adultos y llega a producir una limitación importante en la calidad de vida y el estado funcional de las personas que las padecen, las enfermedades crónicas constituyen un desafío importante que ha debido asumir la salud pública en el último medio siglo y son causa importante del aumento del costo sanitario, estimándose que en los países occidentales son responsables del 75% del gasto sanitario y de más del 80% del gasto farmacéutico.

La medicina y las ciencias de la salud se han ido interesando, cada vez más, por la evaluación de la repercusiones que la propia enfermedad tiene sobre los diferentes ámbitos de la vida del enfermo y que no pueden contemplarse tomando en consideración, exclusivamente, los signos y los síntomas que afectan al individuo enfermo, ya que el paciente tiene que aprender a vivir con su dolencia crónica, adaptándose a su enfermedad para lograr el máximo de autonomía posible en su nueva situación. (Avellaneda *et al.*, 2017)

Lo anterior conlleva a un proceso de evolución prolongada, cuando se padecen estas enfermedades que no se resuelven rápidamente y que rara vez alcanzan una cura completa, las cuales generan una gran carga social, tanto desde el punto de vista económico como desde la perspectiva de dependencia social e incapacitación, éstas pueden tener una etiología múltiple y con un desarrollo poco predecible, ya que presentan múltiples factores de riesgo, entre los problemas principales están: cardiopatía, episodios cerebrovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas (causados por factores de riesgo como la hipertensión), el azúcar sanguíneo elevado, la hiperlipidemia, y sobrepeso/obesidad. (Robledo, 2010)

Según Montalvo, Cabrera , Quiñones (2012) las enfermedades crónicas aumentan a medida que la población envejece y los factores se generalizan aún más, según las tendencias actuales, se prevé que las defunciones por causa de las enfermedades crónicas aumentarán en los próximos años, también se observa que las enfermedades crónicas perjudican las economías y la productividad laboral, la mayor parte de las manifestaciones de las enfermedades crónicas son graves y constituyen una amenaza para la vida; representan también un problema significativo para la medicina y la psicología de la salud, ya que no solo afectan a la persona que padece la enfermedad, sino también a los familiares y amigos, que acompañan a estos pacientes.

Las enfermedades crónicas han alcanzado proporciones epidémicas con múltiples consecuencias para la salud y la vida de las personas, ya que presentan discapacidad, pérdida de años de vida productivos y pérdidas de vidas humanas, muchas de estas enfermedades se inician en edades tempranas, lo que aumenta la problemática para las personas que lo padecen, el costo social es incalculable y consumen un porcentaje alto de los presupuestos nacionales al aumentar la demanda de servicios de cuidado en los sistemas de salud, que en ocasiones superan su capacidad de respuesta. (Montalvo *et al.*, 2017)

Las enfermedades crónicas cuentan con distintos panoramas, cuando se habla de que son los niños quienes las padecen, aunque esto no sea lo más común, los padres reaccionan de distintas maneras, esto basado en el grado de vulnerabilidad o dependiendo de numerosos factores, como situaciones de crisis, estatus socio económicos o nivel de conocimientos, teniendo repercusión en las tres fases, la de crisis, la crónica y la terminal, requiriendo terapias y medicamentos, que conllevan a alteraciones de todo el núcleo familiar. (Grau, Fernández, 2010)

Un sistema de vigilancia para enfermedades crónicas tiene peculiaridades metodológicas determinadas por sus características clínicas y epidemiológicas, la incidencia y la prevalencia están relacionadas con una etiología de los enfermos y variaciones en distintos factores de riesgo implicados, cuentan con un gran periodo de latencia entre algún tipo de exposición y el inicio de las manifestaciones clínicas, hay prolongación en fases asintomáticas y posibles cambios relacionados con tratamientos. (Aragonés, 2016)

Estas enfermedades han sido de gran interés para los profesionales de salud, quienes han realizado numerosos estudios clínicos, bioquímicos, farmacológicos, utilizando criterios de tipo biológico y cuantitativo, el interés de los autores se dirige a determinadas enfermedades crónicas, para comparar perspectivas. ya sea de médicos, pacientes o familiares; la importancia de estas enfermedades implica procesos complejos, emocionales y económicos, para comprender sus variadas facetas y efectos, así como para proponer programas de naturaleza más integral. (Mercado, Hernández, 2007)

### **Enfermedades Raras**

Las enfermedades raras, en su mayoría, son desconocidas por la ciudadanía, afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas vivas y por eso se denominan raras, de origen genético, algunas son más frecuentes en una parte del mundo, pero infrecuentes en otros lugares, éstas afectan a un reducido número de personas, pero, de manera conjunta, aquejan a más de 30 millones de ciudadanos aproximadamente en la Unión Europea y a un número similar en Estados Unidos y América Latina. (Fuente, Barahona y Fernández, 2011)

Según Posada (2008) las enfermedades raras son enfermedades con una alta tasa de mortalidad, pese a su baja prevalencia, con evolución crónica y severa con múltiples problemas motores sensitivos y cognitivos, son progresivas y debilitantes, por lo tanto, presentan alta complejidad clínica, dificultando el diagnóstico; la mayoría son genéticas, y afectan a más de un

órgano vital, por esto su complejidad diagnóstica, la esperanza de vida de los pacientes que las padecen es significativamente reducida.

En cuanto a los avances en el diagnóstico de las enfermedades raras está muy ligado a la mejora en las posibilidades con las que se cuenta actualmente, los avances recientes en el campo de la bioquímica y el diagnóstico molecular han permitido determinar más enfermedades, siendo ésta la primera herramienta para entenderlas y supone un aspecto fundamental en el proceso de cerrar el círculo ante la sospecha; el diagnóstico bioquímico o molecular permite pasar de valoraciones sindrómicas a diagnósticos con base orgánica y funcional, permitiendo entender su forma de presentación así como la correlación fenotipo-genotipo, para conocer sus condiciones fisiológicas, para poder tratar y lidiar con las consecuencias del desorden ocasionado. (Sánchez, García, 2008)

En cuanto las implicaciones médicas, Busquets (2011) menciona que es fácil comprender que estos tipos de enfermedades han llegado a constituir, además de un problema médico, un elemento destacado en la política sanitaria, y se acompañan de importantes problemas éticos vinculados a cualquier etapa de su historia natural. Hay veces se trata de enfermedades genéticas multisistémicas, con una historia natural heterogénea y un componente sociosanitario importante por los grados de discapacidad que provocan. El hecho de que a menudo tienen un marcado componente hereditario (según un estudio,<sup>5</sup> aproximadamente entre un 21% y un 36% de los pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad), pero tienen tratamiento, crea una dificultad ética adicional: hay que tener cuidado respecto a los procedimientos de diagnóstico y la información que se debe dar al paciente para no resultar cruel con los vaticinios ni ocultar datos que podrían perjudicar a terceros. La dispersión geográfica, que da lugar a la acumulación de casos en regiones distantes, allá donde posiblemente hace años que se produjo un caso de mutación del genoma, contribuye a la sensación de soledad que pueden tener los pacientes.

Este tipo de patologías han despertado el interés de diferentes sociedades por motivos socioeconómicos, y se da la inquietud por atender las necesidades de quienes las padecen, es mayormente donde los enfermos encuentran amparo para sus demandas asistenciales y sociales, ya que tienen problemas relacionados con el elevado costo social y sanitario, conlleva la ordenación y el estudio de este conjunto de enfermedades, denominadas genéricamente enfermedades raras, son muy diversas y generan una compleja problemática, esto ha llevado a los pacientes y sus familias a ser considerados un colectivo desfavorecido. (Izquierdo y Avellaneda, 2004)

Sánchez y García (2008) puntualizan que las enfermedades raras repercuten en todo el entorno familiar, lo que conlleva a replantear globalmente este ámbito, ya que este cambio es de por vida, siendo un cambio de forma radical; desde el punto de vista sociológico, estas enfermedades suelen ser graves, crónicas e incapacitantes y de frecuente aparición en la niñez, por lo que tienen un perfil sociológico propio que exige una respuesta adecuada, ésta ha de ser de un carácter específico con el diseño de la habilitación de recursos de largo recorrido y muchas veces con un contenido especializado.

En las áreas pediátricas, el impacto de las enfermedades raras es de por vida, esto obliga a un seguimiento continuado del niño, centrado tanto en los aspectos evolutivos del mismo como en la adaptación de la familia al problema, ya que aproximadamente un 2% de los recién nacidos presentan un defecto congénito o síndrome mal formativo evidente al nacer, o bien, se diagnosticarán con una enfermedad rara, habitualmente de base genética, a lo largo de la edad pediátrica, aunque esto es importante existen pocos estudios sistemáticos y controlados que examinen rigurosamente el valor de las prácticas habituales de asistencia a estos niños y a sus familias. (González, García, 2008)

La mayoría de estas enfermedades aparecen en edad pediátrica, ya que con mayor frecuencia son genéticas, con errores congénitos del metabolismo, muchas inmunodeficiencias primarias y malformaciones congénitas múltiples; las enfermedades raras son, generalmente, multisistémicas, crónicas, a menudo degenerativas y con alto riesgo de discapacidad y muerte, en estas enfermedades las aberraciones cromosómicas, ya sea de tipo numérico, aneuploidías y estructurales, son las principales causas de malformaciones congénitas, abortos recurrentes y discapacidad intelectual moderada y severa, teniendo una frecuencia que oscila entre 0,3 y 1% de recién nacidos. (González, Hernández, Sobrzano, 2013)

Las dificultades actuales para la atención de estos pacientes afectos radican fundamentalmente en los propios profesionales médicos, aunque también influyen en dicha dificultad las prioridades existentes en los servicios de salud, ya que la asistencia e investigación de la enfermedad dependen, en gran medida, del número de personas afectadas y de la presión social que estas puedan ejercer, por lo cual las de baja prevalencia pasan desapercibidas, o no son considerada como prioridad. (González, Lozano, García, 2000)

### **Características y problemática.**

En cuanto a las enfermedades raras existe una dificultad notable a la hora de clasificarlas, se presentan inconvenientes metodológicos importantes cuando se investiga con muestras tan reducidas de personas enfermas y existe una variabilidad significativa de síntomas clínicos que dificulta el diagnóstico, las enfermedades raras forman un conjunto amplio y variado de trastornos que afecta a un reducido número de personas, un alto porcentaje cursa retraso mental, alteraciones severas en el lenguaje y daño cognitivo, afectándose la calidad de vida debido a la pérdida de autonomía y representando una carga socio-sanitaria para las familias y el Estado. (Fuente, Barahona y Fernández, 2011)

Las enfermedades raras o de baja prevalencia plantean retos extenuantes tanto para el paciente como para su familia, se da un impacto psicológico, hay ausencia de cura, desconocimiento generalizado acerca del diagnóstico o los posibles tratamientos y falta de atención, todo esto sumado a los altos costos que genera mantener la calidad de vida, son factores que golpean duramente al paciente, a la familia, al sistema de salud y a la sociedad en general; el primer problema comienza con el diagnóstico, los médicos en atención primaria e inclusive los especialistas no se encuentran debidamente entrenados para diagnosticar la enfermedad rara, ya que los síntomas pueden ser comunes a otras patologías, o no pueden correlacionarse fácilmente. (Chaves, 2011)

Como menciona Posada *et al.* (2008) la mayoría de las enfermedades afectan a más de un órgano vital, presentan un alto grado de complejidad diagnóstica, tienen un curso clínico crónico y son progresivamente debilitantes. Algunas otras son compatibles con una calidad de vida aceptable siempre que se diagnostiquen a tiempo y se sigan adecuadamente. La esperanza de vida de todos estos pacientes está significativamente reducida.

A menudo coexisten varias discapacidades, lo que acarrea múltiples consecuencias funcionales (la denominada multidiscapacidad o pluridiscapacidad). Estas discapacidades refuerzan la sensación de aislamiento y pueden ser una fuente de discriminación y reducir o destruir oportunidades educativas, profesionales y sociales. Por lo general son personas dependientes de sus familias y con calidad de vida reducida.

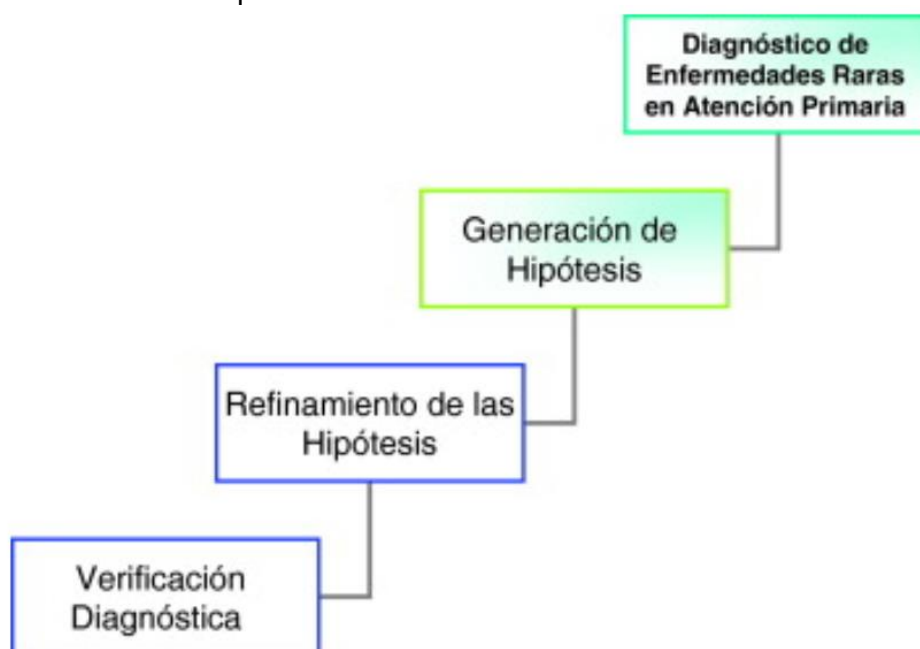
Por lo general, la investigación no sólo es escasa, sino que también está muy dispersa en equipos de investigación no siempre bien coordinados. Por último, la falta de políticas sanitarias específicas para las enfermedades raras y la escasez de experiencia generan retrasos en el

diagnóstico y dificultades de acceso a la asistencia. Esto conduce a deficiencias físicas, psicológicas e intelectuales adicionales. En ocasiones, se observa cómo este retraso diagnóstico ha evitado un acertado consejo genético y se producen más de un caso en una misma familia. Los tratamientos específicos no suelen ser algo habitual y en su defecto se aplican tratamientos inadecuados o incluso nocivos, que hacen perder la confianza en el profesional y en el propio sistema sanitario.

Los problemas de estos pacientes y sus familiares no se limitan a los mencionados, sino que se amplifican al carecer de inversiones dirigidas a paliar de forma específica sus necesidades clínicas, de investigación y de necesidades sociales, y tanto en el ámbito público como en el privado; ya que las enfermedades raras constituyen un verdadero problema de salud pública que en su vertiente asistencial afecta tanto a la atención primaria, como a la atención hospitalaria.

Según Ortega *et al.* (2012), el diagnóstico precoz y el seguimiento adecuado constituyen las intervenciones preferentes a desarrollar desde la atención primaria, dadas sus características de longitudinalidad y atención continua, un diagnóstico temprano en la historia natural de estas enfermedades es necesario para el control de la carga sanitaria.

Ilustración 1. Etapas del razonamiento clínico



Nota: Ortega *et al.* (2012)

En cuanto a la generación de hipótesis para el diagnóstico, Ortega *et al.* (2012) mencionan que:

Es una fase automática en la que se pone de manifiesto el diagnóstico por patrones, en los profesionales expertos, su variante más rápida es la intuición: ante un determinado escenario vienen a la mente una o varias hipótesis. Los errores pueden aparecer por pensar en los procesos prevalentes, en los graves o en lo conocido. El primero de estos errores exige tener en cuenta la información de la situación epidemiológica del área, la anamnesis y el examen físico. En esta fase de generación de hipótesis tienen espacio algunas metáforas que son muy útiles a la hora de comprender la intuición diagnóstica. En la escuela de medicina norteamericanas se enseña un aforismo: «Si escuchas el ruido de cascos, piensa en caballos, no en... cebras. En el contenido que nos ocupa, se debe pensar en las cebras, sobre todo si después de un tiempo prudencial, no han aparecido... los caballos.

La abstracción hacia una ER por parte del médico o del pediatra de AP se parece mucho a la imagen de un anticuario que, paseando por «El Rastro» o por el «Mercado de las Pulgas», descubre una terracota de museo en el tenderete de un comerciante callejero. La pieza está llena de mugre, con algunas capas de pátina, pero esconde un verdadero tesoro artístico. Las ER ponen de manifiesto muchos secretos de la naturaleza humana.

Existen una serie de reglas en epidemiología clínica que ayudan al médico de familia o pediatra a «diferenciar» una ER en su trabajo cotidiano en AP:

Las enfermedades comunes ocurren de forma habitual y las enfermedades raras ocurren excepcionalmente. Si se toma en consideración los síntomas o los signos clínicos guía sólo pensando en las ER, se entrará por un camino equivocado. Para tratar de distinguir si un signo guía es patognomónico de una ER o tan sólo es distintivo de una enfermedad común, el médico de familia/pediatra ha de hacerse las siguientes preguntas:

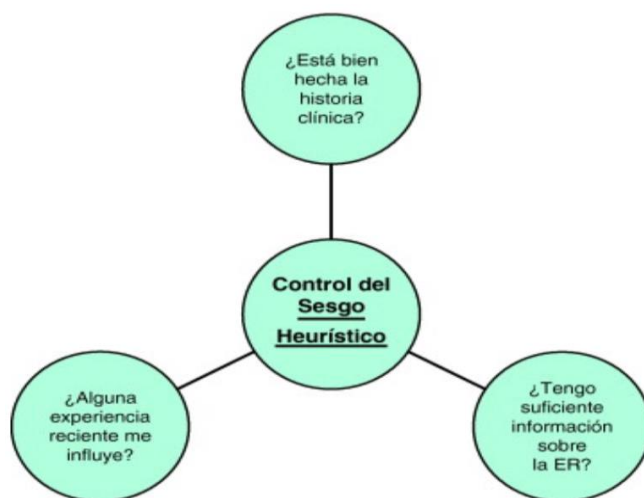
¿Es suficientemente seguro el signo guía?

¿Con qué probabilidad se encuentra en la ER?

¿Con qué probabilidad se encuentra en la mayoría de las enfermedades comunes?

La mente humana estima mal la probabilidad. El razonamiento clínico consiste en una generación iterativa de hipótesis con un posterior refinamiento hasta que se alcanza el nivel de diagnóstico correcto. Este proceso intelectual ha de ser coherente y adecuado para describir todos los aspectos clínicos. La búsqueda del diagnóstico correcto está dominada por dos procesos mentales: la inducción, que consiste en la creación de una regla general después de haber obtenido múltiples observaciones, y la heurística, que consiste en una serie de cortocircuitos mentales o reglas prácticas utilizadas cuando no existe el número adecuado de observaciones. (p. 43)

Ilustración 2. Control del sesgo heurístico para un diagnóstico



Nota: Ortega *et al.* (2012)

## **Diferentes Enfermedades Raras**

A continuación, se describen las enfermedades raras más nombradas en diferentes artículos, lo cual es de suma importancia para despejar cualquier duda que surja en el transcurso de la investigación.

### **Enfermedad de Von Willebrand.**

Hernández *et al.* (2015) afirman que la enfermedad de Von Willebrand se transmite en forma autosómica dominante; siendo el desorden hemorrágico heredado más común, causado por la disminución en la cantidad de factor de Von Willebrand (VWF) o por la presencia de un VWF cualitativamente anormal en la circulación, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son sangrados cutáneos mucosos:

Epistaxis.

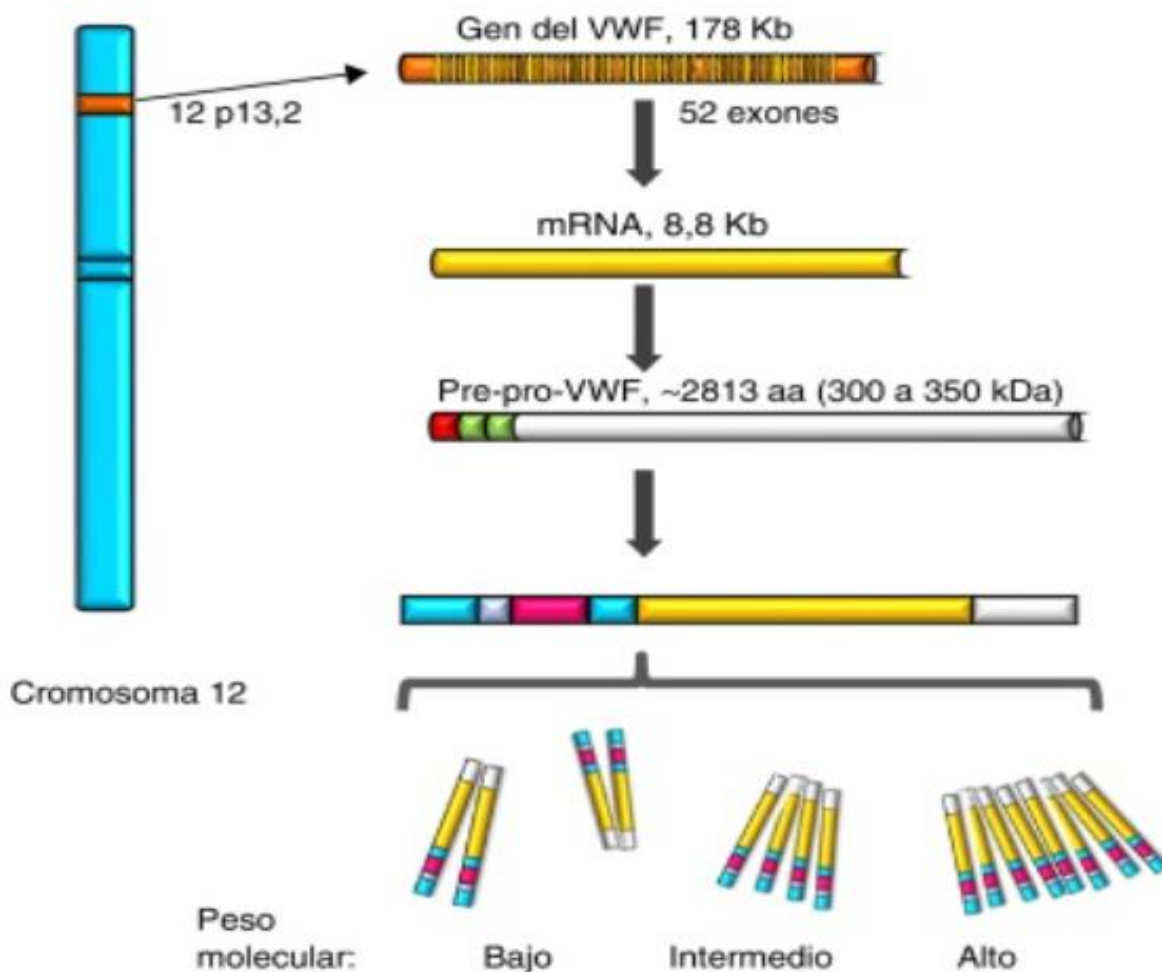
Sangrado de las encías y otras mucosas.

Equimosis.

Sangrado en procedimientos dentales.

Su diagnóstico depende por completo de las pruebas en el laboratorio de coagulación y su clasificación exige estudios especiales, es importante conocer el tipo, ya que esto tiene importancia para elegir el tratamiento, el cual, la mayoría de las veces es con desmopresina, solo en los casos más severos se reemplaza el factor. La figura 3 describe el gen y la proteína de Von Willebrand.

Ilustración 3. Presentación del gen y la proteína de factor de Von Willebrand



Nota: Hernández *et al.* (2015)

De seguido, la tabla 1 muestra las pruebas de laboratorio químico hematológico en la enfermedad de Von Willebrand.

Tabla 1. Pruebas de laboratorio químico hematológico y herencia de los tipos de la enfermedad de Von Willebrand

Prueba o Característica	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2 B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3

<b>FVIII</b>	Disminuido	Disminuido	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Ligeramente disminuido	Marcadamente disminuido
<b>FVIII:C (U/dl)</b>	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Disminuido o normal	Disminuido o normal	0.1-0.4	0.05-0.1
<b>VWF:Ag</b>	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido normal	Marcadamente disminuido
<b>VWF:RCo</b>	Disminuido	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido	Disminuido normal	Ligeramente disminuido
<b>VWF:RCo/VWF:Ag</b>	> 0.6	> 0.6	> 0.6	> 0.6	> 0.6	NU
<b>RIPA, (mg/ml)</b>	Disminuida o normal 1	Disminuida 1	Incrementada	Disminuida o normal 1	Normal 1	Ausente
<b>Multímeros</b>	Normales	APM ausentes, y los de PMI disminuidos	APM ausentes o disminuidos	Presentes	Presentes	Ausentes
<b>Características</b>	Deficiencia parcial cuantitativa del VWF	Deficiencia cualitativa	Cualitativa con aumento de afinidad a las plaquetas por el complejo GpIb/IX	Cualitativa con disminución de la función plaquetaria	Cualitativa con disminución de la unión al FVIII	Variante cuantitativa con disminución del FVIII
<b>Frecuencia (%)</b>	70-78	10-15	< 5%	Raro	Raro	1-5/10 <sup>6</sup>
<b>Herencia autosómica</b>	Dominante o	Codominante, rara vez recesiva	Codominante	Codominante	Recesiva	Recesiva

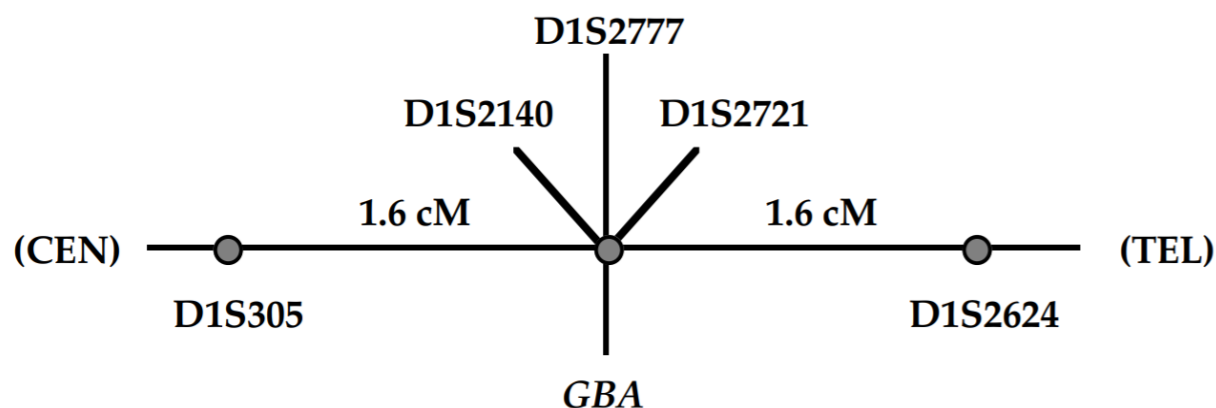
Nota: Hernández *et al.* (2015)

### **Enfermedad de Gaucher.**

La enfermedad de Gaucher es una patología de acumulación lisosómica con un patrón de herencia autosómico recesivo, la misma se caracteriza por una hidrólisis disminuida de glucocerebrósido causada por una actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa, en la gran mayoría de los casos, la base molecular de la enfermedad la constituyen mutaciones en el gen GBA, situado en el cromosoma 1 (1q21), que codifica la glucocerebrosidasa, se han descrito más de 200 mutaciones distintas en el gen GBA, causantes de la enfermedad de Gaucher, la mutación N370S

produce la forma menos grave de la enfermedad y esto hace que existan individuos con el genotipo N370S/N370S asintomáticos por lo que la frecuencia de la N370S es seguramente mayor de lo que se ha descrito. (Cormand *et al* 2007). La siguiente imagen describe los marcadores empleados en el gen GBA.

Ilustración 4. Marcadores utilizados para el estudio gen GBA.



Nota: Cormand *et al.* (2007)

Los distintos tipos de tratamiento establecidos por Colquicocha *et al.* (2015) son:

La terapia de reemplazo enzimático (TRE): Existen tres drogas aprobadas por la FDA: Imiglucerasa, velaglucerasa y taliglucerasa. En Perú sólo está disponible comercialmente la imiglucerasa, para su uso en EG, terapia de reducción del sustrato: Miglustat, eliglustat, fármacos aún no disponibles comercialmente en nuestro país, el tratamiento de primera línea es la TRE con imiglucerasa.

-Los criterios de inclusión para el inicio de TRE con imiglucerasa: Diagnóstico confirmado de EG tipo 1 mediante la determinación de la actividad de la enzima B-glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivos de fibroblastos, en pacientes con EG tipo 3, el tratamiento debe ser iniciado precozmente, antes que el cuadro neurológico grave se establezca, a través de una o más de las siguientes manifestaciones:

Hemoglobina 2 g/dl por abajo del límite normal para la edad y sexo en al menos dos mediciones realizadas con un mes de diferencia y que se hayan excluido otras causas de anemia.

Plaquetas menores de  $100\ 000\ \text{mm}^3$  en al menos dos mediciones realizadas con un mes de diferencia.

Requerimiento transfusional.

Hígado con incremento  $\geq 1,25$  veces del tamaño normal (por TAC o RMN).

Bazo con incremento mayor o igual a 10 veces el tamaño normal (por TAC o RMN).

Esplenectomía previa.

Enfermedad ósea (Osteopenia, deformidad en matraz de Erlenmeyer, osteoartrosis, osteoesclerosis, osteoporosis, fracturas patológicas, necrosis aséptica, osteolisis, infiltración medular, prótesis articulares, dolor o crisis ósea).

Afección pulmonar atribuida a EG (neumopatía intersticial, fibrosis).

Niños con retardo en crecimiento pondero estatural (niños con estatura debajo del percentil 3 o disminución en la velocidad del crecimiento).

Síntomas como dolor abdominal, debilidad o caquexia o compromiso de la calidad de vida. (parr.20)

### **Enfermedad de Fabry.**

La enfermedad de Fabry se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X, de manera que las mujeres son portadoras y los varones padecen la enfermedad. Los hijos varones de una mujer portadora tienen el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad y las hijas tienen un 50% de probabilidades de ser portadoras, un varón afecto nunca tendrá hijos afectados y todas sus hijas serán portadoras ocurre de forma aleatoria, de manera que el 50% de las células deberían tener inactivado el cromosoma X paterno y el otro 50% el materno. (Torra, Ballarín, 2003). Seguidamente la tabla 2 muestra las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry.

Tabla 2. Manifestaciones Clínicas de la Enfermedad Fabry

Dolor	Suele aparecer en la infancia y se caracteriza por iniciarse en las partes acras e irradiarse de forma centrípeta, pudiendo durar desde minutos a semanas.
Angioqueratomas	Su color oscila de azulado a rojo y que se localizan preferentemente en nalgas, cintura, ombligo y caderas. Pueden ser planos o

	sobreelevados. No suelen aparecer hasta la adolescencia o juventud.
Hipohidrosis	Suele aparecer en la infancia o adolescencia y se atribuye a un daño selectivo de los nervios periféricos <sup>10</sup> o al depósito de GB-3 en los capilares que rodean las glándulas sudoríparas.
Alteraciones oculares	La más típica es la «córnea verticilata», consiste en unas opacidades radiadas a nivel de la córnea que sólo se ven a través de la lámpara de hendidura.
Manifestaciones gastrointestinales	Son debidas al depósito de GB-3 en los vasos mesentéricos y en los ganglios autonómicos <sup>14</sup> . Los síntomas son diarrea episódica, distensión postprandial, dolor abdominal, saciedad precoz, náuseas y vómitos
Manifestaciones neurológicas	Las personas que padecen esta enfermedad son más vulnerables a los accidentes vasculares cerebrales por trombosis de pequeñas arterias engrosadas por el acúmulo vascular de GB-3.

Nota: Elaboración propia basada en Torra, Ballarín (2020)

El tratamiento de esta enfermedad tiene como objetivo la disminución o abolición de cúmulo de GB-3, la disminución de niveles de GB-3 se puede conseguir mediante la administración de  $\alpha$ -galactosidasa, ya sea de forma exógena o endógena, de estas posibilidades sólo el tratamiento mediante remplazamiento enzimático está disponible. Actualmente, existen dos tratamientos de remplazamiento enzimático con  $\alpha$ -galactosidasa: FABRAZYME®, (algasidasa beta, GENZYME) y REPLAGAL®, (algasidasa alfa, TKT), ambos se administran cada 15 días, por vía endovenosa, de por vida, diversos estudios han demostrado la efectividad de estos tratamientos, pero no es aún bien conocida la reversibilidad de la afectación renal<sup>32- 39</sup>. Especialmente está por verse, si existe

y cuál es, el punto sin retorno de insuficiencia renal, es decir, a partir de qué grado de insuficiencia el tratamiento no revierte el daño renal. (Torra, Ballarín 2003)

### **Mucopolisacaridosis I.**

Las mucopolisacaridosis (MPS) pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que según Suarez *et al* (2016) se generan por deficiencias enzimáticas, caracterizadas por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos (GAG), que son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular y son parte importante de los procesos de regulación y comunicación celular. En la MPS I hay acumulación de heparán sulfato (HS) y dermatán sulfato (DS), lo cual genera disfunción multiorgánica progresiva. La enfermedad se ha clasificado en 3 fenotipos:

- MPS IH o síndrome de Hurler, caracterizado por síntomas severos tempranos que generan el deceso en la primera década de vida.
- MPS IH/S o síndrome de Hurler-Scheie, presenta menores complicaciones que el fenotipo MPS IH y las personas son más longevas, fallecen entre la segunda o tercera década de vida.
- MPS IS o síndrome de Scheie (antes MPS tipo V, luego se descubrió que el defecto enzimático era el mismo que Hurler) se presenta con síntomas atenuados y un buen pronóstico de vida, alrededor de los 30 a 40 años.

Existe afectación multiorgánica, las principales características son: baja talla, facies tosca, macrocefalia, macroglosia, labios gruesos, cejas pobladas, opacidad corneal, glaucoma, hidrocefalia comunicante, compresión medular, síndrome del túnel carpiano, pérdida de la audición, hepatoesplenomegalia, obstrucción de las vías aéreas con la consecuente apnea o disnea, enfermedades cardiacas, hernias umbilicales e inguinales, rigidez articular y disostosis múltiple; para MPS I ha dado buen resultado HSCT de forma temprana; sin embargo, no todos los casos se logran captar tempranamente, y deben tratarse con ERT administrada por vía endovenosa, que emplea laronidasa ( $\alpha$ -L-iduronidase recombinante humana). (Suarez *et al* 2016)

El síndrome de Hunter (SH), o mucopolisacaridosis tipo II, es una enfermedad producida por la ausencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S) esto debido a mutaciones en el gen *IDS*, esta falta o deficiencia de la enzima ocasiona un bloqueo en el proceso de degradación de glucosaminoglucanos, en los lisosomas citoplasmáticos, lo que da lugar a su acumulación en las

células, y provoca una alteración celular generalizada, y una eliminación aumentada de estos glucosaminoglucanos en orina, es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, su carácter multisistémico y progresivo hace que en algún momento de la evolución sea necesario el abordaje por distintas especialidades médicas. (Guillen *et al* 2013)

Mencionan Arias, Angulo, Rueda (2011) que es posible hacer el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad enzimática en el cultivo de células del líquido amniótico o en las muestras de biopsias de vellosidades coriales, las características clínicas no son evidentes durante el nacimiento, pues van apareciendo durante la lactancia y la infancia; entre ellas se encuentran:

- Talla baja.
- Displasia ósea.
- Engrosamiento de las válvulas cardiacas.
- Síndrome del túnel del carpo.
- Retraso mental.
- Hepatomegalia y esplenomegalia.
- Hirsutismo.
- Desarrollo anormal.
- Retraso psicomotor.
- Facies tosca.
- Labios gruesos y boca abierta.
- Puente nasal aplanado.

Ilustración 5. Rasgo físico; mano en garra



Nota: Arias, Angulo, Rueda (2011)

### **Enfermedad de Pompe.**

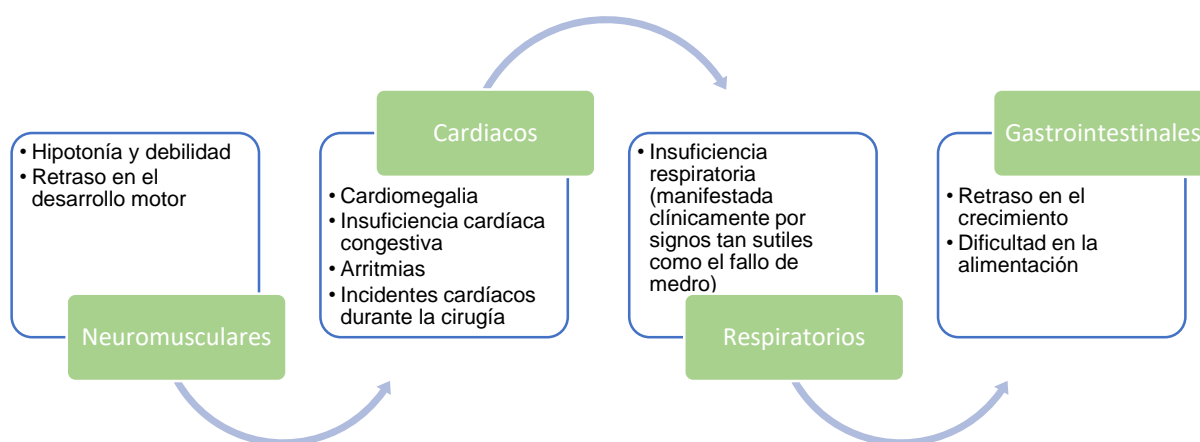
Según Blasco *et al.* (2016), la definen:

La enfermedad de Pompe o glucogenosis de tipo II es una enfermedad rara, hereditaria y multisistémica producida por acumulación de glucógeno en los lisosomas debido a la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA). Se distinguen dos formas clínicas: la infantil y la de inicio tardío. En la forma infantil, también llamada clásica o de comienzo precoz, la enfermedad se manifiesta antes de los 12 meses de vida, la incidencia estimada de la forma infantil es de 1/137.000, la enfermedad se produce por mutaciones del gen GAA, de las que se han descrito más de 450. Probablemente existen factores genéticos y epigenéticos que influyen en la expresión de la enfermedad, la enfermedad de Pompe infantil causa una miopatía progresiva y a menudo mortal, aunque el espectro de gravedad es muy amplio.

En general, la gravedad se correlaciona de manera no lineal con la actividad de la GAA, que suele ser inferior al 1% de la normal en la forma infantil y se conserva hasta en un 20-40% en las formas de comienzo tardío, en la forma clásica, descrita inicialmente por Pompe, los pacientes presentan miocardiopatía, hepatomegalia, debilidad e hipotonía.

Corresponde al extremo más grave del espectro de la enfermedad. Hay una variante menos frecuente de esta forma clásica, la llamada ‘atípica’. Sus síntomas son neuromusculares y aparecen antes de los 12 meses, pero la afectación cardíaca es mínima o inexistente, y la progresión de la enfermedad suele ser algo más lenta, en ambos casos, la evaluación y el manejo de los pacientes requieren un equipo multidisciplinar. Las medidas generales y paliativas siguen siendo esenciales en el manejo de la enfermedad, pero desde 2006 se dispone de un tratamiento enzimático sustitutivo (TES) específico. La ilustración 6 muestra los síntomas más frecuentes de la enfermedad de Pompe.(p.1)

Ilustración 6. Síntomas más frecuentes



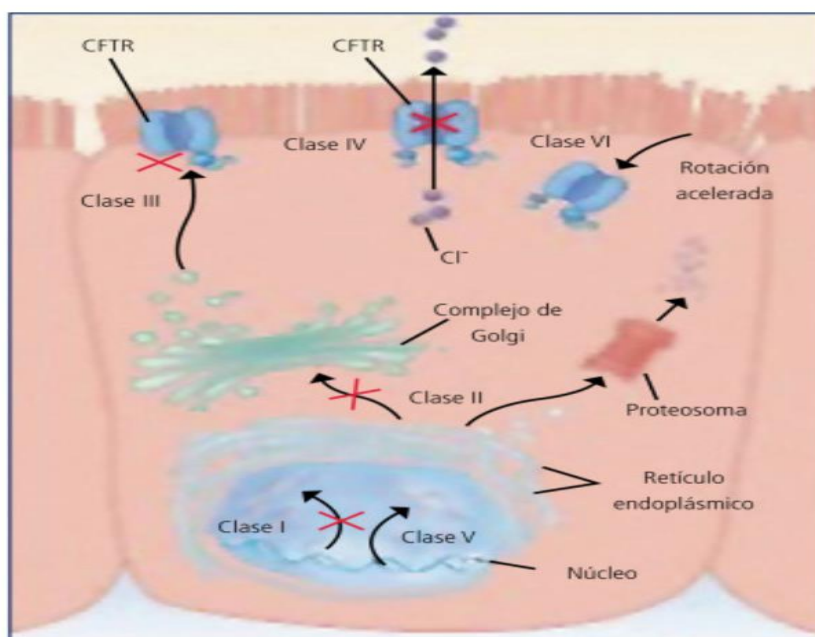
Nota: Blasco *et al.* (2016)

### **Fibrosis Quística.**

La fibrosis quística (FQ), es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, más frecuente en la raza caucásica, donde una de cada 25 personas es portadora heterocigota sana, la enfermedad está causada por mutaciones de un solo gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos, llamada proteína reguladora del

manejo de iones en las membranas (CFTR), esta proteína, se comporta como un canal de cloro, controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos del sodio y agua, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, con interferencia en su funcionalismo. (Escobar *et al.*, 2009). La siguiente imagen muestra las mutaciones de la fibrosis quística.

Ilustración 7. Mutaciones de la Fibrosis Quística



Nota: Fielbam (2011)

Ilustración 8. Principales Signos y síntomas de la Fibrosis Quística

<b>Síntomas y signos gastrointestinales y hepáticos</b>
– Pancreatitis aguda recurrente
– Cirrosis
– Litiasis biliar
– Hipertensión portal con varices esofágicas
– Ictericia
<b>Síntomas y signos respiratorios</b>
– Infecciones pulmonares recurrentes
– Tos crónica
– Sinusitis
– Poliposis nasal
<b>Otros síntomas y signos</b>
– Infertilidad
– Golpe de calor
– Despistaje genético de familiares

Nota: Escobar *et al.* (2009)

### **Esclerosis Lateral Amiotrófica.**

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad que se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras superior e inferior, esto produce debilidad de los músculos de las extremidades, torácicos, abdominales y bulbares, en cuanto a la historia en 1865 y 1869 Jean Martin Charcot en sus estudios clínico-patológicos observó la correlación entre los signos clínicos piramidales y las lesiones de los cordones laterales, con la amiotrofia y las alteraciones en las astas anteriores de la médula espinal. En la actualidad, los avances científicos permiten una mejora en el entendimiento sobre esta enfermedad, aunque pese a esto muchas dudas permanecen sin resolver. (Zapata *et al.*, 2016)

Tabla 3. Incidencia y prevalencia de la enfermedad

Países	Incidencia (habitantes/año)	Prevalencia (habitantes/año)
Argentina	3,17	8,86
Canadá	2,24	Sin Datos
Europa	2,08	5,4
Japón	1,97	11,3
EE.UU	1,75	3,4
Costa Rica	0,97	Sin Datos
China	0,46	2,01
Ecuador	0,2 a 0,6	Sin Datos
Brasil	0,4	0,9 a 1,5

Nota Elaboración propia tomado de Zapata *et al.* (2020)

En cuanto a las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes que padecen esta enfermedad, al inicio pueden ser sutiles por lo cual tienden a pasar desapercibidos, los síntomas iniciales afectan las piernas y se experimenta dificultad para caminar, daños en neuronas motoras superiores e inferiores, en etapas posteriores se presenta dificultad para respirar por debilidad del sistema respiratorio, algunos pacientes muestran un síndrome puro de neurona motora superior, conocido como Esclerosis Lateral Primaria o se presentan como un síndrome de neurona motora inferior o Atrofia muscular Progresiva. (Fallas, 2010)

Según (Zapata *et al.*, 2016) los estudios clínicos constan de varias pruebas:

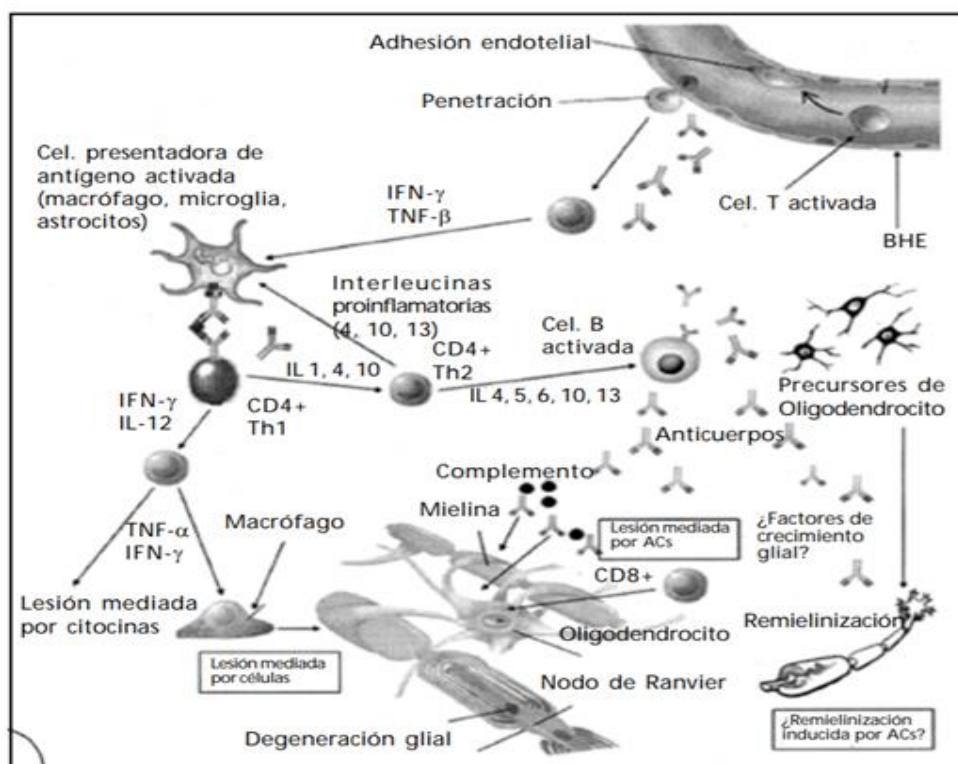
A todos los pacientes se les deben hacer los siguientes estudios diagnósticos: neurofisiología: la electromiografía con neuroconducciones ha sido la ayuda más útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades de las neuronas motoras y para su diagnóstico diferencial; por medio de ella se logra detectar alteraciones subclínicas de la NMI. Laboratorio: los estudios de laboratorio clínico ayudan a descartar otros trastornos que pueden simular síndromes de las neuronas motoras, comorbilidades y complicaciones de la enfermedad. Se recomiendan los siguientes: hemograma, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal, hepática y tiroidea, electrólitos, electroforesis de proteínas y perfil glucémico. Además, en casos seleccionados, estudios del líquido cefalorraquídeo,

de histopatología, biología molecular, genética y otros. Neuroimágenes: el principal papel de las neuroimágenes en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica es descartar otras causas de un síndrome piramidal como tumores del neuroeje, radiculopatías, enfermedad cerebrovascular, mielopatías, etc. No existe un patrón imagenológico específico para la esclerosis lateral amiotrófica y en estos pacientes las neuroimágenes son, generalmente, normales. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la resonancia magnética (RM) puede mostrar atrofia cortical de predominio frontotemporal y en el segmento anterior de la médula espinal. En la RM convencional se ha descrito clásicamente hiperintensidad del tracto corticoespinal en las secuencias T2 y FLAIR, al igual que hipointensidad en la corteza precentral. Aún no se ha definido la utilidad clínica de otros estudios como la tractografía, la fracción de anisotropía, la espectroscopia y la difusibilidad media. Estudios genéticos: las pruebas genéticas no se solicitan de rutina en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, pero se debe solicitar la asesoría genética en casos de ELAF o de enfermedad de inicio juvenil. (pp. 198-199)

### **Esclerosis Múltiple.**

Carrerero, Bowakim, Acebes (2001), lo define como lesiones múltiples que están distribuidas por todo el sistema nervioso central (SNC); conlleva a distribución perivenular y se localizan más frecuentemente en la sustancia blanca periventricular y subpial. Las placas de desmielinización son de dos tipos dependiendo de la actividad de la enfermedad, en las que se puede formar lesión aguda, el fenómeno patológico fundamental es la inflamación, estas placas se caracterizan por una pérdida de mielina, con axones relativamente preservados y cicatrices en los astrocitos. La ilustración 9 muestra la fisiopatología en la esclerosis múltiple.

Ilustración 9. Fisiopatología en esclerosis múltiple



Nota: Carrerero, Bowakim, Acebes. (2001)

Las placas tienen especial afinidad por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y de la médula espinal, se presentan con una morfología frecuentemente de tipo redondeado y oval, aunque, a menudo, presentan formas alargadas (conocidas como dedos de Dawson) que llegan a infiltrar vasos sanguíneos medianos y pequeños, básicamente estas lesiones se componen de linfocitos y macrófagos y la identificación de los productos de degradación de la mielina en macrófagos es el método de mayor fiabilidad para identificar lesiones activas. Incluso en lesiones crónicas se han llegado a encontrar células precursoras de oligodendrocitos. (Carrerero *et al.*, 2001)

Tabla 4. Prevalencia de la enfermedad

Países	Prevalencia (por cada 100000 habitantes)
Japón	258

<b>EEUU</b>	57.8
<b>México</b>	1,6
<b>España</b>	2

Nota: Carrerero *et al.* (2001)

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple Porras *et al.* (2007) mencionan:

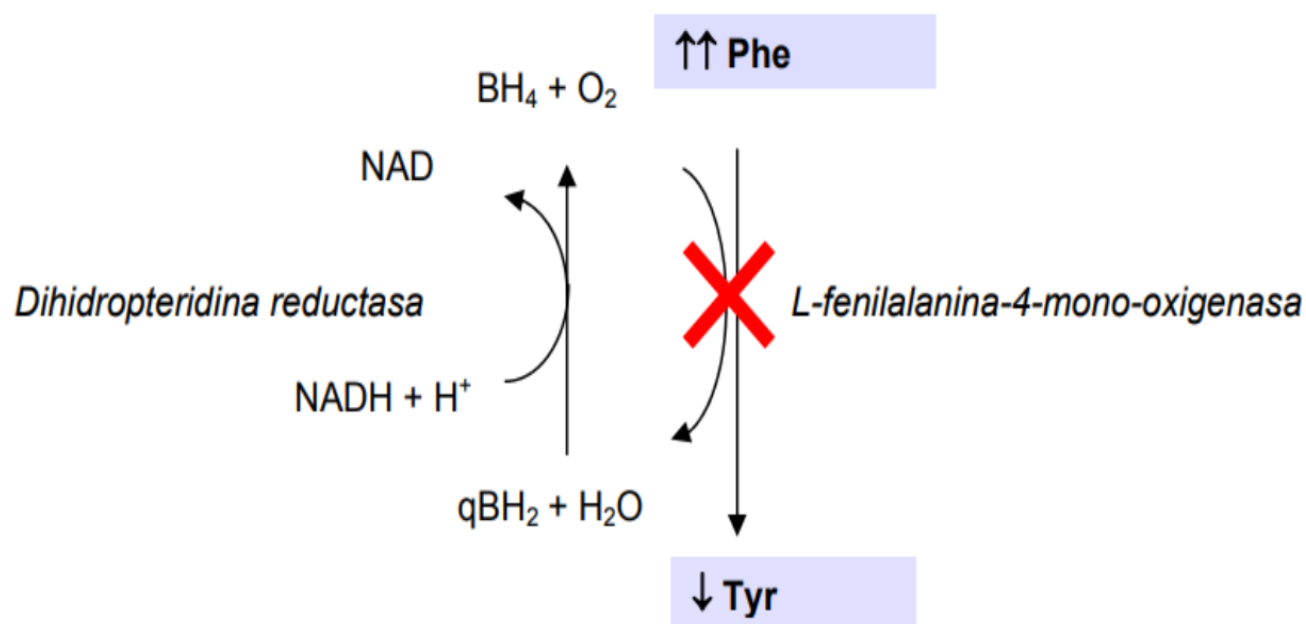
Las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple son muy variadas en su forma de presentación, gravedad y duración, pero coinciden en que estas manifestaciones se asocian a afección de tractos, los datos clínicos más frecuentemente encontrados son déficits motores, sensitivos y cerebelosos; afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas.

Además de esto, hay síndromes neurológicos que son más sugestivos de esclerosis múltiple, y hay otros datos que se consideran atípicos en la presentación de la misma, los síndromes más frecuentes son la neuritis óptica, mielitis transversa, oftalmoplejía internuclear, neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y síndromes polisintomáticos sin alteraciones de la conciencia, los datos inusuales en esclerosis múltiple son pacientes varones, que representan de 25 a 30% del total de los pacientes con esclerosis múltiple; que se presente en los extremos de la vida (antes de los 10 y después de los 60 años de edad), curso de progresión lenta.(p.61)

### **Fenilcetonuria.**

La Fenilcetonuria (FCU) es una enfermedad autosómica recesiva, que afecta sobre todo al cerebro, la clásica es el resultado de un defecto en la hidroxilación de la fenilalanina para formar tirosina; siendo esta actividad en el hígado, ausente o muy reducida, la Fenilalanina (FA) es uno de los ocho aminoácidos esenciales encontrados en los alimentos que contienen proteínas. En este trastorno se presenta una acumulación en el cuerpo de altos niveles de fenilalanina y otras sustancias derivadas, estos compuestos son tóxicos para el sistema nervioso central y ocasionan daño cerebral, al no mejorarse el daño, ocasiona retardo mental severo hacia el final del primer año de vida. La FCU es una enfermedad que se puede tratar y detectar fácilmente a través de un examen de sangre simple en todos los recién nacidos. (Alderete *et al.*, 2006)

Ilustración 10. Metabolismo de la Fenilalanina



Nota: Alderete *et al.* (2006)

Guillen y Vela (2011) en cuanto al tratamiento afirman que:

El fundamento del tratamiento es reducir y mantener las concentraciones sanguíneas de PHE que permitan impedir los efectos neuropatológicos y al mismo tiempo, asegurar un crecimiento pondo-estatural y un neurodesarrollo apropiados. En los pacientes con PKU, la concentración de PHE en la sangre es el resultado tanto de la actividad ínfima o nula de la enzima fenilalanina hidroxilasa, así como de su aporte dietético. La PHE es un aminoácido esencial que el organismo no es capaz de producir; su hidroxilación genera tirosina (TYR), que es la precursora de importantes neurotransmisores tales como la dopa, dopamina y norepinefrina. La cantidad de PHE se limita en la dieta diaria del paciente, pero no se elimina del todo. Su deficiencia tiene consecuencias devastadoras que en ocasiones pueden ser más graves que la misma enfermedad, ya que la PHE es necesaria para la elaboración de TYR y de proteínas estructurales indispensables. La supresión total de PHE en la

dieta conduce a la muerte; su restricción excesiva puede producir falla en el crecimiento, pérdida de peso, o pobre ganancia ponderal, erupciones en la piel, aminoaciduria, disminución de proteínas séricas, anemia, cambios en el tejido óseo, desnutrición y retraso mental. En algunos casos las secuelas en pacientes con PKU se deben más a un tratamiento nutricional deficiente que a la enfermedad. Asimismo, en los pacientes con PKU la generación de TYR está bloqueada, por lo que este aminoácido se convierte en esencial y sus niveles deben ser cuidadosamente vigilados para evitar insuficiencias que pudiesen tener impacto en la generación de neurotransmisores. Cuando el tratamiento es iniciado por personal inexperto, los niveles persistentemente bajos de PHE y TYR pueden causar entre otros daños, cabello ralo, lesiones cutáneas, inmunosupresión, desnutrición severa y en casos extremos úlceras corneales. La cantidad de PHE que debe recibir el paciente a lo largo de su vida cambia según la edad y debe adaptarse conforme a la tolerancia individual. En el primer año de vida un lactante a término requiere 20 a 70 mg de PHE/ kg/día. Sin embargo, la cantidad que tolera cada paciente varía de acuerdo a la severidad de la hiperfenilalaninemia, al genotipo, edad, sexo, tasa de crecimiento, ingestión proteica y estado de salud, por lo cual se debe ajustar de forma individualizada en base a los datos bioquímicos y clínicos. (p.108)

### **Lupus Eritematoso Sistémico.**

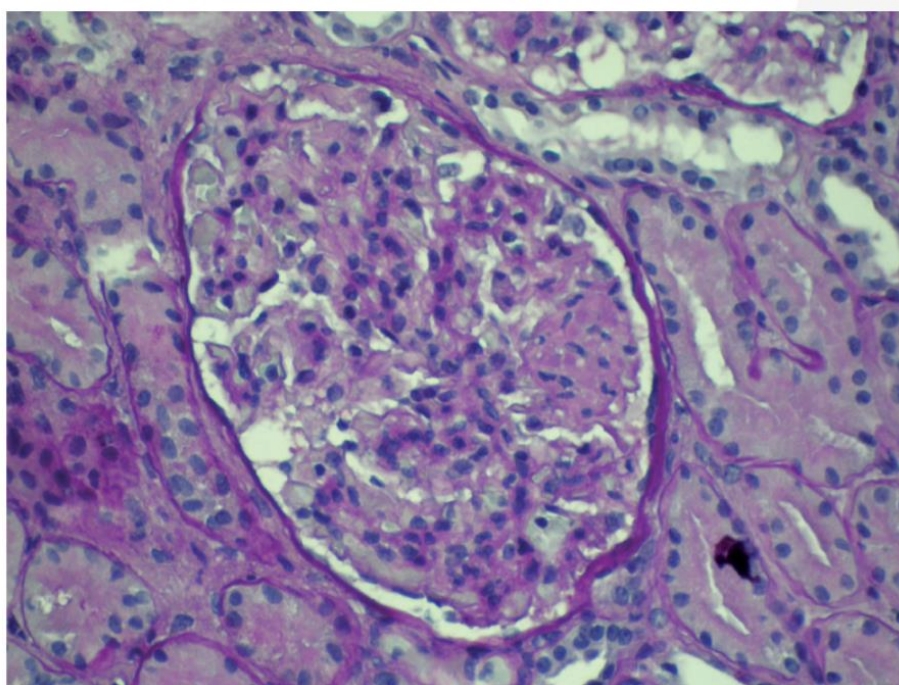
Características del lupus eritematoso sistémico Enriquez 2013:

El lupus eritematoso sistémico (systemic lupus erythematosus, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100,000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana. En Estados Unidos el número de personas con lupus excede 250,000. La supervivencia a 4 años en 1950 era del 50%, ahora se alcanza un 80% a los 15 años; aun así, un paciente que es diagnosticado a los 20 años de edad, tiene de 1 a 6 oportunidades más de morir a los 35 años, que un individuo sano ya sea por lupus en sí mismo o infección.

Factores genéticos y epidemiológicos partiendo de la premisa de que el 90% de los pacientes con lupus son mujeres, se intentó atribuir a las hormonas femeninas un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad, así como por el contrario las hormonas masculinas y el cromosoma Y proveen un efecto protector. Incluso se han realizado estudios en mujeres menopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal con estrógenos conjugados y progesterona, dejando claro que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en ellas en comparación con las que no recibieron hormonas, más no se puede a la fecha establecer con claridad el papel de las hormonas en la promoción del lupus.

Por otra parte, se sabe que numerosos fármacos son capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico, principalmente quinidina, procainamida e hidralazina. En esta forma de lupus, las manifestaciones dermatológicas y articulares son frecuentes y las manifestaciones renales y neurológicas son muy raras, usualmente se relaciona el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un periodo previo a la aparición del lupus; por lo que se ha convertido en un reto el identificar el agente causal en particular, y hasta la fecha sólo se ha podido asociar en parte al virus Epstein-Barr. Se ha demostrado asociación temporal entre la infección por virus Epstein-Barr y la aparición de manifestaciones lúpicas. (parr.1)

Ilustración 11. Glomerulonefritis Lúpida Clase III



Nota: Gómez, Cervera (2008)

En cuanto a manifestaciones clínicas Gómez, Cervera 2008:

La gran diversidad de órganos que, bien de forma aislada o simultánea, pueden ser afectados por el LES es la causa de sus numerosas y dispares manifestaciones clínicas. Por tal motivo y por ser una enfermedad que evoluciona a brotes, no existe un cuadro clínico característico ni regularidad alguna en cuanto a la presentación y curso de la enfermedad. El estrés emocional y físico, el embarazo, diversos fármacos, las infecciones intercurrentes y la luz ultravioleta de la radiación solar pueden implicarse como factores desencadenantes de un brote o del inicio de la sintomatología clínica del LES.

Entre las manifestaciones generales inespecíficas más frecuentes del LES se destacan la fiebre, la anorexia y la astenia. La fiebre se presenta en alrededor del 50% de los pacientes y configura patrones diversos. En la mayoría de los casos es moderada, aunque en ocasiones puede ser elevada y cursar con escalofríos; en tales ocasiones siempre deberá descartarse la existencia de un proceso infeccioso sobreañadido. La astenia y la anorexia pueden ser moderadas o importantes y, en ocasiones, preceden durante largo tiempo a otros síntomas clínicos más específicos.

Formas de presentación clínica Las diversas manifestaciones clínicas del LES pueden asociarse en el curso de los brotes de actividad de esta enfermedad. Esquemáticamente, según la riqueza sintomática y la evolución, pueden describirse tres formas clínicas principales. Una forma clínica leve, paucisintomática o incluso monosintomática. Durante varios años estos pacientes presentan únicamente artralgias o discretos signos cutáneos asociados a alteraciones biológicas menores, pero que atestiguan la persistencia evolutiva de la enfermedad, siempre capaz de originar una agravación inesperada, lo cual es un riesgo que justifica el seguimiento del curso clínico de estos pacientes. 2. Una forma visceral grave, que comporta abundantes manifestaciones clínicas y con evolución muchas veces fatal. Las medidas terapéuticas pueden controlar su evolución y hacerle adquirir un curso más lento. Es una forma de presentación poco frecuente. 3. Por último, unas formas intermedias, que son las más frecuentes. Durante un largo período pueden tener una expresión visceral predominante, lo que ocasiona su diagnóstico y tratamiento por diversas especialidades. (pp.214-215)

Ilustración 12. Lesión cutánea por Lupus subagudo



Nota: Gómez, Cervera (2008)

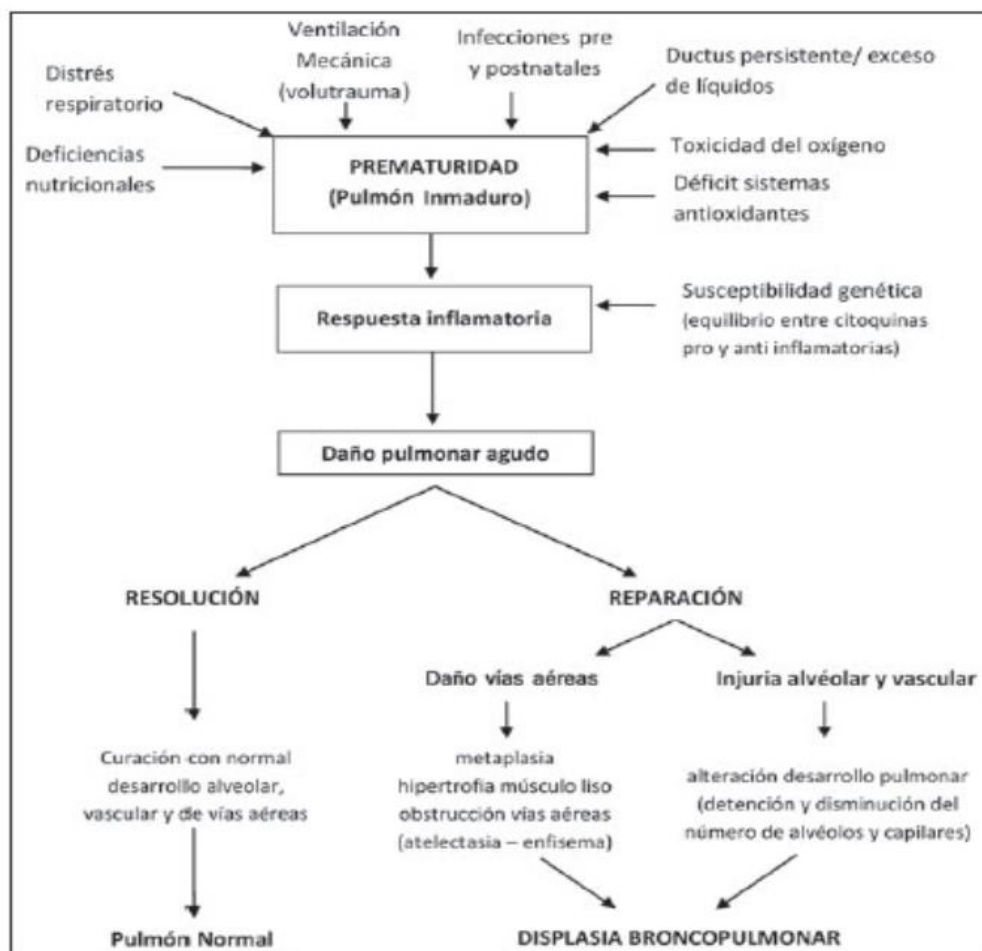
### **Displasia Broncopulmonar.**

De acuerdo con Gasque (2010) la displasia broncopulmonar (DBP) se define como la enfermedad pulmonar crónica más frecuente del recién nacido, la cual afecta predominantemente al prematuro con muy bajo peso al nacer. Notables avances en el tratamiento de los trastornos respiratorios neonatales como la terapia glucocorticoide antenatal, el manejo con surfactante y las nuevas técnicas de manejo ventilatorio y de control de la oxigenación han disminuido la mortalidad neonatal, morbilidad respiratoria aguda y severidad de la DBP en recién nacidos menores de 32 semanas. Sin embargo, la displasia broncopulmonar continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en neonatos prematuros con peso menor de 1500g.

El riesgo de desarrollar DBP aumenta a menor edad gestacional y peso al nacimiento; el mayor riesgo lo tienen los más prematuros y los más enfermos. El 95% de los casos tiene menos de 34 semanas de gestación al nacer, de éstos el 75% son menores de 32 semanas y sólo el 5% de los neonatos cercanos al término o de término la desarrollan. La incidencia informada es completamente variable dependiendo de la definición usada, edad gestacional o peso de la población estudiada, del grado de inmadurez pulmonar y de las prácticas de los cuidados neonatales. Desde hace tiempo es bien conocido el hecho de que existen variaciones significativas en la incidencia entre diferentes UCIN. Existe evidencia de que éstas son debidas a las prácticas en

los cuidados neonatales, inicio y aplicación de la ventilación mecánica (VM). La influencia de otro tipo de manejo como la nutrición, el aporte de líquidos y las prácticas que influyen en el riesgo de infecciones nosocomiales también pueden modificar la incidencia de DBP.

Ilustración 13. Patogénesis Displasia Broncopulmonar



Nota: Bancalari (2009)

En la PDB, los órganos más afectados son los pulmones y el corazón, los efectos fisiopatológicos se caracterizan por aumento de la resistencia de la vía aérea, disminución de la conductancia, incremento del volumen corriente y del volumen minuto lo que se traduce en aumento del trabajo respiratorio. Si la enfermedad progresa se produce incremento de la CRF, hiperinsuflación pulmonar y alteración de la V/Q (ventilación-perfusión). El desequilibrio de ésta y el aumento del espacio muerto alveolar causan aumento del gradiente alveoloarterial de CO<sub>2</sub>, lo que contribuye de manera importante a la hiper-4 capnia. Los niños afectados tienen hipoxemia e hipercapnia causada por hipoventilación y alteración de la V/Q. (Gasque, 2010)

### **Galactosemia.**

Baldellou, Briones, Ruiz (2000), menciona sobre la patología

En la especie humana se conocen tres errores congénitos del metabolismo de la galactosa, cada uno de ellos debido a la mutación de un gen de carácter autosómico recesivo. Para los tres han sido identificadas diversas mutaciones alélicas responsables de un fenotipo bioquímico característico, que condiciona a su vez unas manifestaciones clínicas determinadas. Su incidencia global está alrededor de 1/50.000 recién nacidos vivos, y la trascendencia de su diagnóstico precoz radica en que el adecuado tratamiento dietético puede salvar la vida y asegurar la casi total integridad funcional de los pacientes.

La vulnerabilidad de los tejidos a la disfunción homeostática de la galactosemia parece ser mayor en los primeros momentos de la vida y algunas manifestaciones de la enfermedad (cataratas, bajo peso) pueden tener inicio intrauterino. La morbilidad y mortalidad neonatal guardan relación con el momento de la eliminación de la galactosa de la dieta; pero no parece existir buena correlación entre el momento inicio del tratamiento y las manifestaciones tardías, neurológicas, esqueléticas y gonadales de la enfermedad.

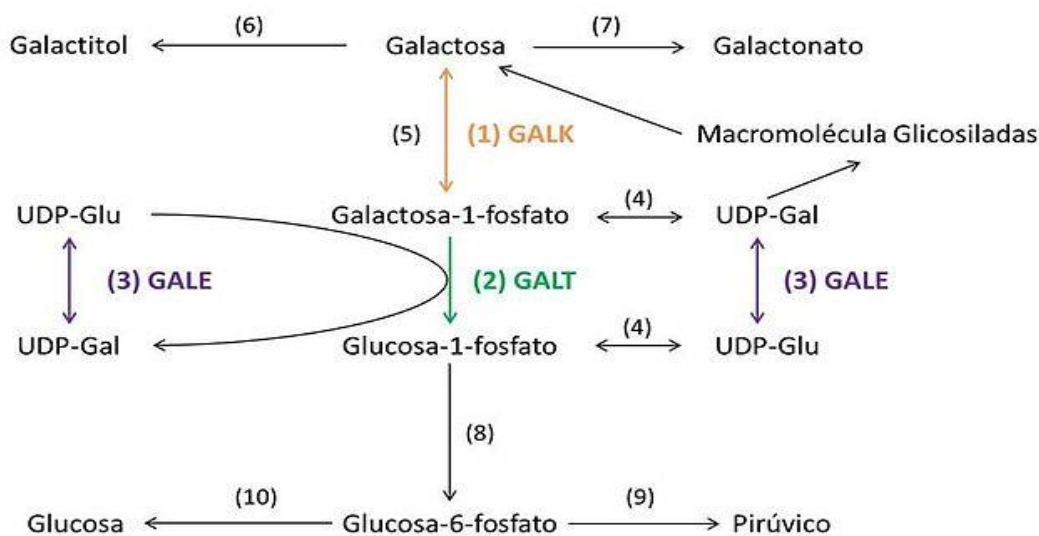
La deficiencia de GALK impide la fosforilación de galactosa a Gal-1-P, lo que supone un acúmulo de galactosa en sangre, y la consiguiente producción de galactonato y galactitol. El primero puede ser utilizado para la producción de energía y parece que no interviene en la patogenia de la enfermedad. El acúmulo de galactitol produce edema de las fibras del cristalino, y una desnaturalización de las proteínas, responsable probablemente del desarrollo de la catarata. En el déficit GALE existe un fallo en la reacción reversible que transforma la UDPGal en UDPGlu y viceversa. Como consecuencia de ello, se produce un acúmulo de UDPGal e incluso de Gal-1-P, y simultáneamente un déficit en la síntesis endógena de galactosa y en la producción de galactolípidos y galactoproteínas.

De acuerdo con estas alteraciones metabólicas y en función de los tejidos en los que se expresa el déficit enzimático se produce la gran variabilidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El déficit GALT impide la adecuada oxidación de la galactosa previa transformación en glucosa ya que bloquea la transformación de Gal-1-P en Glu-1-P; y la síntesis de UDPGal. Como consecuencia de ello, se produce un aumento de Gal-1-P eritrocitaria y de la galactosa plasmática con la consiguiente galactosuria.

La galactosa en exceso en el plasma es convertida en galactonato, y en galactitol. El primero puede ser en parte oxidado y en parte eliminado por la orina. El galactitol no puede ser metabolizado, y en parte es eliminado por la orina, pero el resto tiene seguramente efectos tóxicos importantes para el organismo.

En esta deficiencia enzimática se mantiene a través de la vía de la pirofosforilasa, una producción endógena significativa de galactosa (que tiene gran trascendencia en los mecanismos patogénicos de la enfermedad) y de UDPGal necesaria para la síntesis de macromoléculas glicosiladas. Seguramente la concurrencia simultánea de niveles elevados de galactosa-1-fosfato y de galactitol, el déficit de UDPGal y la consiguiente alteración de la síntesis de compuestos galactosilados, junto a trastornos de la apoptosis celular, son los principales responsables del daño neurológico, hepático, renal, esquelético y gonadal de los pacientes. (pp.156-157)

Ilustración 14. Metabolismo de la Galactosa



Nota: Baldellou, Briones, Ruiz (2000)

Tabla 5. Distintos tipos de diagnósticos de la Galactosemia

Diagnóstico de Sospecha	En ausencia de un examen sistemático neonatal, el diagnóstico de un error congénito del metabolismo de la galactosa debe sospecharse en todo paciente que presenta manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con la existencia de la enfermedad, uno de los aspectos menos conocidos de la galactosemia es el motivo por el cual manifestaciones tardías de la enfermedad pueden presentarse a pesar del tratamiento dietético adecuado.
Diagnóstico de certeza	<b>Enzimático:</b> La comprobación de la deficiencia enzimática puede practicarse en hematíes, fibroblastos cultivados o en biopsia hepática.
	<b>Molecular:</b> Para los estudios mutacionales se precisan 2 - 5 ml de sangre con EDTA, pero la búsqueda selectiva de una mutación concreta (por ejemplo, la frecuente Q188R para el gen GALT) puede realizarse a partir de sangre seca sin heparina impregnada en papel de filtro.
Diagnóstico prenatal	El diagnóstico prenatal de homocigotos es posible mediante cuantificación de galactitol en líquido amniótico; valorando la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados; o por análisis mutacional en aquellos casos en los que se conoce el genotipo del caso índice
Diagnóstico sistemático del recién nacido	La presencia de un error congénito del metabolismo de la galactosa no ha sido universalmente incluida en los programas de "screening" neonatal de muchos países debido fundamentalmente a los problemas técnicos, y al hecho de que siempre que se instaure el tratamiento antes del segundo mes de vida, no parece existir correlación entre el inicio del tratamiento y la aparición de complicaciones tardías de la enfermedad

Nota: Elaboración propia basada en Baldellou, Briones, Ruiz (2020)

La galactosa de la dieta debe ser eliminada ante la menor sospecha, incluso antes de confirmar el diagnóstico; y el tratamiento debe mantenerse de por vida, probablemente, la ingesta diaria no debería contener nunca más de 125 mg de galactosa (frente a los 6.500 mg que por término medio tiene una dieta de un adulto normal); y una dieta estricta contiene aproximadamente unos 40 mg; pero puesto que no se conoce exactamente la cantidad de galactosa que puede ingerirse sin que resulte tóxica para el hígado, el riñón o el sistema nervioso central, debe procurarse que los pacientes de riesgo reciban en todo momento la menor cantidad posible de galactosa. (Baldellou, Briones, Ruiz 2000)

### **Osteogénesis Imperfecta.**

Según Herreros M, Franco R, Ascurra M (2008), la osteogénesis Imperfecta (OI) es causada por mutaciones en los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo 1; COL1A 1, localizado en el cromosoma 17 y COL1A 2, localizado en el cromosoma 7. El tipo de herencia varía de acuerdo con los tipos y subtipos de OI. La OI tipo I, resulta de mutaciones del gen COL1A, la OI tipo II se debe a mutaciones del gen COL1A 1 o COL1A 2, la mayoría son mutaciones esporádicas y para estos casos el riesgo de recurrencia es del 6%. En las OI tipo III y IV, se ven mutaciones del gen COL1A 1 o COL1A 2, El tipo V no se asocia a mutaciones del colágeno tipo I y en el tipo VI no se han documentado anomalías de COL1A 1 ni COL1A 2. Algunas características clínicas que presenta esta enfermedad son:

- Escleróticas azules.
- Dientes opalescentes.
- Hipoacusia.
- Hiperextensibilidad articular.
- Retraso del desarrollo motor y talla baja.
- Deformidad de huesos largos y columna vertebral.

Otras características y su pronóstico se muestran en la ilustración N°15.

Ilustración 15. Comparación de los tipos de osteogénesis Imperfecta

TIPO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	HERENCIA	PRONÓSTICO	* RR
I	Fragilidad ósea leve a moderada Escleróticas azules. Hipoacusia (50%) Macrocefalia. Fracturas disminuyen después de la pubertad	AD (90% penetrancia)	Bueno, en general	50%
I A	Dientes normales			
I B	Dientes opalescentes			
II	Fragilidad ósea muy severa. Escleróticas azules, micromelia Cráneo pobremente osificado	AD (muy común) AR (dudosa)		6% en general
II A	Huesos largos, cortos y arrugados, tibia en acordeón, costillas en rosario (la más común)	Mayoría AD	Letal- 90% a las 4 sem	
II B	Huesos largos, cortos y arrugados No costillas en rosario	AD (+) y AR (-)	Letal, en general puede haber sobrevida	
II C	Huesos largos, finos y fracturados, costillas largas y finas, en rosario (muy rara)	AD y AR	Letal	
III	Fragilidad ósea moderada a grave Deformidad de miembros Escleróticas azules en la infancia	AD (común) AR (infrecuente)	Deformidad ósea progresiva cifoescoliosis, complicaciones cardiopulmonares serian de novo	25% los casos AD
IV	Fragilidad ósea intermedia entre OI Tipo I y tipo III Escleróticas normales	AD	Bueno, en general	50%
IV A	Dientes normales			
IV B	Dientes opalescentes			
V	Tendencia moderada a fracturas de huesos largos. Escleróticas normales	AD	Bueno, en general	50%
VI	Fracturas en los dos primeros años de vida. Escleróticas normales o azul claro. Fractura de vértebras	No se conoce aún	Bueno, en general	¿?

Nota: Herreros M, Franco R, Ascurra M. (2008)

### **Niemann Pick tipo B.**

En cuanto al desarrollo de este padecimiento Villalobos, Santos (2014) menciona que es una enfermedad lisosomal transmitida por herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la acumulación de esfingomielina, colesterol y otros lípidos en diferentes órganos causando alteraciones celulares y viscerales, esta enfermedad se puede subdividir en cuatro tipos (A, B, C y D), la esfingomielina es una sustancia importante en las membranas celulares y constituye uno de los principales fosfolípidos de las vainas de mielina.

Entre los síntomas más frecuentes está la aparición de hepatoesplenomegalia y, tal y como ocurría con el tipo NPA, son usuales las manchas color rojo cereza en la retina de los enfermos, muchos pacientes manifiestan acumulación de esfingomielina en la médula ósea y en los pulmones, lo cual provoca infecciones bronquiales, hipoxia crónica y la muerte en casos severos.

Los pacientes con casos graves de NPB pueden presentar cirrosis hepática e hipertensión portal, sin embargo, no presentan afectación neurológica.

Para los tipos NPA y NPB el diagnóstico primario se realiza mediante la evaluación de la actividad de la ASM en leucocitos y fibroblastos, la medición de los niveles de transaminasas y de bilirrubina y el perfil lipídico; se ha demostrado que la actividad de la ASM en el tipo NPA de la enfermedad es <5% de lo normal, por lo que los niveles de esfingomielina son muy elevados. En cambio, en el tipo NPB de la enfermedad, la actividad de la ASM es mayor, constituyendo de un 2-10% de su actividad normal, si la actividad de la ASM es baja, se procederá a la secuenciación del gen SMPD1 y el análisis de su posible mutación.

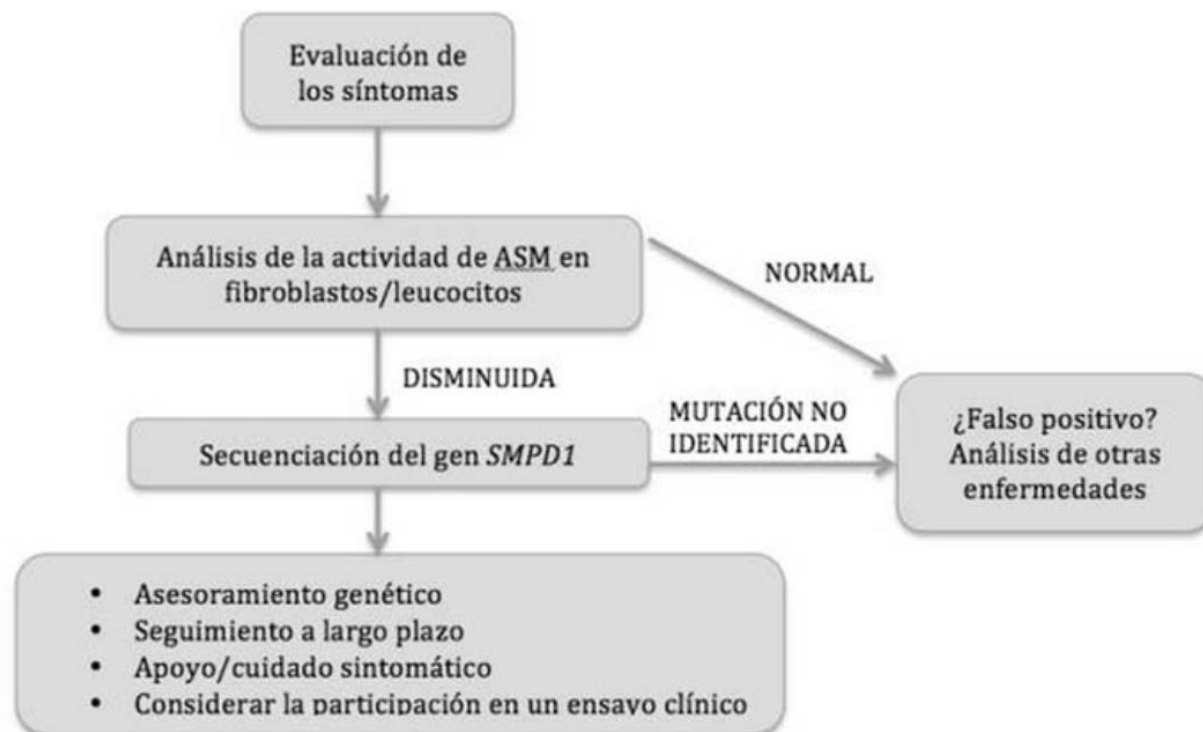
Se han revelado altos niveles de esfingomielina en el tipo NPA y valores normales en NPB en estudios realizados en cerebros de personas fallecidas que padecían esta enfermedad. Pero, sin duda, el hallazgo más significativo es la aparición de células espumosas en tejidos del hígado, pulmón o médula ósea, las células espumosas son macrófagos cargados de lípidos que se forman a partir de la captación masiva de LDL y la acumulación en su citoplasma de ésteres de colesterol, la presencia de dichas células en los tejidos hace que se manifiesten los síntomas descritos anteriormente: visceromegalia, afectación pulmonar o disfunción de la médula ósea.

Por el momento no existe cura capaz de acabar con la enfermedad de NP debido a las preguntas que aún quedan por responder sobre la causa que provoca esta alteración. Sin embargo, son muchos los ensayos clínicos que se han llevado y se están llevando a cabo para dar con un tratamiento que consiga, al menos, retrasar los síntomas.

En los tipos NPA y NPB, la investigación se centra en el trasplante de células hematopoyéticas y en el reemplazamiento enzimático, la mayor parte de los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la enfermedad están basados en el tratamiento de NPC, aunque tampoco existe un tratamiento capaz de alterar el ritmo de la enfermedad, el único tratamiento disponible en Europa para NPC es Miglustat. Se trata de un fármaco capaz de inhibir la enzima responsable de la catalización del primer paso para la síntesis de glucoesfingolípidos, su uso se limita al tratamiento de las manifestaciones neurológicas en pacientes tanto adultos como pediátricos.

No existe cura capaz de acabar con la enfermedad de NP y su tratamiento es un tema aún por desarrollar. Sin embargo, el objetivo actual es crear tratamientos con el fin de reducir al mínimo los síntomas y retrasar al máximo la degeneración neuronal. Para ello, se llevan a cabo ensayos clínicos con fármacos aún en estudio para comprobar sus ventajas e inconvenientes. La ilustración 16 muestra el algoritmo utilizado para diagnosticar el mal de Niemann Pick tipo A y B.

Ilustración 16. Algoritmo para diagnóstico de Niemann Pick tipo A y B



Nota: Villalobos, Santos (2014)

### Enfermedad Orina Olor a Jarabe de Arce.

La enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (EOJA) se produce por un defecto del complejo enzimático deshidrogenasa de los  $\alpha$ -cetoácidos, acumulándose los aminoácidos ramificados: valina, isoleucina y leucina (VIL) y de sus metabolitos asociados a neurotoxicidad, es de herencia autosómica recesiva, el complejo enzimático deshidrogenasa está compuesto por 3 unidades: la E1 conformada por dos subunidades: E1 $\alpha$  (cromosoma 19q13.1-q13.2) y la E1 $\beta$  (cromosoma 6p21-p22) dependiente de tiamina. La unidad E2 ubicada en el cromosoma 1p31 y la unidad E3 mapeada en el cromosoma 7q31-q32 (1,2). En un estudio de 36 niños de origen Menonita de Lancaster con diagnóstico de una EOJA, se encontró que el 97% de ellos tenía la mutación Y393N ubicada en la subunidad E1 $\alpha$ , considerándose su presencia diagnóstica de esta enfermedad, como se muestra en la tabla 6. (Cornejo, Raimann, 2005)

Tabla 6. Clasificación diagnóstica clínica

Clásica o neonatal	Se manifiesta entre el 5º y 10º días de vida en un RN de término, con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma, se destaca una hipotonía axial con episodios de hipertonia que puede llegar incluso al opistótono, se desarrolla edema cerebral y con fontanela abombada lo que se confunde con una meningitis. Tienen un olor característico a azúcar quemada o jarabe de arce en piel y orina.
Intermitente	Se manifiesta en etapa preescolar o en la adolescencia, con episodios recurrentes desencadenados por infecciones e ingesta alta de proteínas. Los síntomas más importantes son letargia, vómitos, ataxia, deshidratación, cetoacidosis e hipoglicemia.  La elevación de los aminoácidos VIL en suero se detecta sólo en los períodos de descompensación y dependiendo de la gravedad de la crisis pueden quedar secuelas neurológicas.
Intermedia	Presentan anorexia persistente, vómitos crónicos, retardo de crecimiento y retardo mental. Los aminoácidos VIL están elevados permanentemente, pero en menor grado que la

	forma clásica y hay L-aloisoleucina. Estos pacientes son diagnosticados entre el 5º mes y los 7 años por retardo en el desarrollo y por un olor especial. Los episodios de encefalopatía aguda son raros.
Respondedora a tiamina	Es similar a la forma intermedia, y es dependiente de tiamina (suplementación con 10 y 1000 mg/día). No se ha descrito ningún paciente tratado exclusivamente con tiamina, requiriéndose la complementación con la dieta restringida en los aminoácidos ramificados.
Deficiencia en la subunidad E3	Es muy poco frecuente y el cuadro clínico es similar a la forma intermedia, con aumento de los aminoácidos VIL, ácido láctico, ácido pirúvico y acetoglutárico. Entre los 2 y 6 meses se produce una importante acidosis láctica, con deterioro neurológico, hipotonía y movimientos anormales

Nota: Cornejo, Raimann (2005)

### **Epidermólisis Bullosa.**

La Epidermólisis bullosa es de categoría hereditaria y genéticamente heterogénea de enfermedades ampollas de baja prevalencia, su principal característica es una extrema fragilidad de la piel y de las membranas mucosas, esta patología da lugar a la formación de ampollas ante mínimos traumatismos o incluso de forma espontánea, esta extrema fragilidad cutánea hace que comúnmente a la Epidermólisis bullosa se le conozca como “Piel de Mariposa”, haciendo referencia a que la piel de estas personas puede llegar a ser tan frágil como las alas de una mariposa.(Villar *et al.*, 2016). Seguidamente se muestra una imagen de esta patología en un bebé.

Ilustración 17. Lesiones bullosas, en piernas.



Nota: Sánchez *et al.* (2012)

Ayala *et al.* (2008) mencionan que la epidermolisis ampullosa tiene su origen en defectos asociados a los queratinocitos basales y a la zona de la epidermis-membrana basal-dermis subyacente. Esta zona, en muchos tejidos como la piel y las mucosas, está formada por diversos componentes especializados que se combinan mutuamente para formar diferentes tipos de anclaje.

En los queratinocitos, los filamentos intermedios de queratina se insertan en unas formaciones denominadas hemidesmosomas. Estas formaciones contienen varias proteínas (plectina y BP-230) que actúan como filamentos de conexión entre los filamentos intermedios del queratinocito y los de la lámina densa. También contienen otras proteínas como el colágeno tipo XVII y la integrina  $\alpha 6\beta 4$  que se extienden parcialmente fuera de la hemidesmosoma y se conectan a los filamentos de anclaje situados estos últimos en la lámina densa. Finalmente, las fibrillas de anclaje, constituidas por colágeno VII y las placas de anclaje son los componentes principales de tejido conjuntivo de la dermis.

Los distintos tipos de epidermolisis ampullosa derivan de mutaciones de los genes que codifican todas las proteínas anteriores que forman el sistema de anclaje de la epidermis a la dermis. Así, la epidermolisis ampullosa distrófica se debe a mutaciones del gen KRT5, 14 que codifica las

queratinas 5 y 14 y la epidermólisis juntural se debe a mutaciones del gen LAMA3, que codifica la laminita. Las proteínas son las sustancias clave de que están hechas las células, y aquí está la conexión importante con la genética: un gen codifica para la síntesis de una proteína concreta.

En EB los desórdenes genéticos se reflejan en las proteínas implicadas en la unión de la epidermis con la dermis. Las proteínas mutadas facilitan que se formen las ampollas y heridas, rasgo tan característico en EB. Los principales tipos de EB, proteína afectada y nivel de separación son:

- Keratina 5 y K4 EB Simple Separación ampollar entre la epidermis.
- Lámina 5 (pegamento EB Juntural Separación ampollar dentro de la lámina que fija la epidermis lúcida con la dermis).
- Colágeno tipo VII EB Distrófica Separación ampollar en la capa reticular, debajo de la lámina asegura la adhesión firme de la densa epidermis a la dermis.

Se distinguen cuatro tipos principales de Epidermólisis bullosa, según la American Academy of Dermatology (2016):

- Epidermólisis bullosa Simple (EBS): a nivel intraepidérmico, en las células de la capa basal o suprabasal.
- Epidermólisis bullosa Juntural (EBJ): la separación tisular provocada por la ampolla se encuentra a nivel de la membrana basal (zona de unión entre epidermis y dermis).
- Epidermólisis bullosa Distrófica (EBD): la escisión se produce a nivel de las fibrillas de anclaje, inmediatamente por debajo de la membrana basal.
- Síndrome de Kindler: la fractura puede ocurrir en diferentes niveles, dentro y/o debajo de la membrana basal.

Estos tipos se catalogan dependiendo del plano de ruptura de la piel y de la parte del cuerpo donde se produzca la ampolla; estas formas pueden representarse con más de treinta fenotipos diferentes que se clasifican con base en los hallazgos clínicos, hereditarios y moleculares; como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Clasificación de Epidermólisis Bullosa

<b>Tipo de Epidermólisis bullosa</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Subtipo clínico</b>
<b>Epidermólisis bullosa Simple</b>	Suprabasal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acantolítica</li> <li>• Con deficiencia de desmoplaquina</li> <li>• Con deficiencia de placoglobina</li> <li>• Con deficiencia de placofilina</li> <li>• Síndrome de descamación de la piel acral</li> </ul>
	Basal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizada</li> <li>• Severa generalizada</li> <li>• Intermedia generalizada Con pigmentación moteada</li> <li>• Circinada migratoria</li> <li>• Autosómica recesiva</li> <li>• Con distrofia muscular</li> <li>• Con atresia pilórica</li> <li>• De Ogná</li> <li>• Autosómica recesiva con deficiencia de BP230</li> <li>• Autosómica recesiva con deficiencia de exofilina 5</li> </ul>
<b>Epidermólisis bullosa Juntural</b>	Generalizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severa generalizada</li> <li>• Intermedia generalizada</li> <li>• Con atresia pilórica</li> <li>• Inicio tardío</li> <li>• Con compromiso respiratorio y renal</li> </ul>
	Localizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizada</li> <li>• Inversa</li> <li>• Síndrome de LOC</li> </ul>
<b>Epidermólisis bullosa Distrófica</b>	Dominante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalizada</li> <li>• Acral</li> <li>• Pretibial Pruriginosa</li> <li>• Solo uñas</li> <li>• Del recién nacido</li> </ul>
	Recesiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severa generalizada</li> <li>• Intermedia</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalizada Inversa</li> <li>• Localizada</li> <li>• Pretibial</li> <li>• Pruriginosa</li> <li>• Centrípeta</li> <li>• Del recién nacido</li> </ul>
<b>Síndrome de Kindler</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mixta</li> </ul>

Nota: Villar *et al.* (2016)

El diagnóstico de epidermólisis bullosa congénita se realiza al momento de nacer y se caracteriza por lesiones que se producen prácticamente de forma espontánea, por lo general, todos los tipos de epidermólisis bullosa congénita son más graves en el período neonatal e incluso pueden ser mortales en los primeros meses, se deben considerar los factores clínicos, genéticos, microscópicos y la evaluación de laboratorio, en cuanto al tratamiento de esta enfermedad, es también difícil y son necesarias ciertas medidas para proteger al paciente y evitar la aparición de lesiones y complicaciones derivadas de ellas. (Sánchez *et al.*, 2012). La siguiente imagen muestra lesiones por Epidermólisis bullosa.

Ilustración 18. Lesiones ampollas en mejilla



Nota: Sánchez *et al.* (2012)

## **Asociaciones de Ayuda**

### **El Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER).**

Localizado en Burgos, España, este centro se inauguró en septiembre de 2009 y desde entonces, mantiene una línea estratégica orientada a crear y desarrollar proyectos y programas que favorezcan la calidad de vida de las personas afectadas por una enfermedad rara (ER) y sus familias. Los dos pilares básicos de trabajo de esta institución son: la atención integral y multidisciplinar para la promoción de la autonomía personal de los afectados por alguna ER y de sus familiares; y, por otro lado, buscan potenciar y favorecer la investigación social, la formación y la información desde el ámbito socio sanitario. Este centro busca ser protagonistas en el desarrollo de proyectos en I+D+i, para lo cual, han creado y formado parte de diferentes grupos de trabajo colaborativo y en red con asociaciones de pacientes a nivel nacional e internacional ([www.innovcare.eu](http://www.innovcare.eu)), con instituciones sanitarias y entidades privadas relacionadas con la realidad de las enfermedades poco frecuentes. Como centro de referencia, uno de sus objetivos es incrementar la transferencia de conocimientos a la sociedad en general y, especialmente, a los profesionales que trabajan con afectados por alguna enfermedad rara y con sus familias, pues son conscientes de las grandes dificultades que padecen las personas con ER para poder acceder a recursos y programas que les ayuden a mejorar su día a día desde los diferentes ámbitos sociales, educativos, laborales y sanitarios. (CREER, 2018)

El Centro desarrolla dos cometidos fundamentales, los propios de los Servicios de Referencia y los de Atención Directa.

Los Servicios de Referencia son recursos especializados en la investigación, estudio y conocimiento de las enfermedades raras y en la formación de los profesionales que atienden a los enfermos y a sus familias o que trabajan en este sector, así como recursos expertos en la gestión del conocimiento, la generación y difusión de buenas prácticas y el asesoramiento técnico. Se crean con la finalidad de impulsar la mejora de la calidad de vida y la participación social de estas personas y sus familias.

Los Servicios de Referencia se estructuran en:

- Área Técnica I: de Formación, Asistencia Técnica y Cooperación Institucional.

- Área Técnica II: de Información, Documentación, Investigación y Evaluación.

Los Servicios de Atención Directa tienen como finalidad poner a disposición de las personas afectadas por una Enfermedad Rara, sus familias, cuidadores o las ONG que los agrupan, al Equipo Multidisciplinar del Centro para que reciban una atención especializada, de carácter sanitario, psicológico, social y educativo. Esta atención tiene como objetivo lograr que estas personas puedan alcanzar el máximo nivel posible de desarrollo y realización, el mayor grado de autonomía que puedan conseguir y una participación social que mejore su calidad de vida, así como la de sus familiares y sus cuidadores.

Los Servicios de Atención Directa son:

- Servicio de Atención Multidisciplinar de Enfermedades Raras (Samer).
- Respiro Familiar.
- Servicios de Atención a Familias y ONG. (CREER, 2018)

### **Federación española de enfermedades raras (FEDER).**

La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) nace en 1999 con el objetivo de ser el altavoz de las más de tres millones de personas que conviven con alguna de estas patologías en ese país europeo, a lo largo de más de 20 años, han pasado de ser siete a más de 370 las entidades y asociaciones que buscan apoyar a los pacientes con enfermedades raras. En conjunto, representan más de 1.300 patologías y casi 97.000 personas, a pesar de la descentralización de las enfermedades raras, tienen presencia en toda España y han ampliado su acción a otros países. Por esta razón, trabajan junto a las alianzas europea e iberoamericana (EURORDIS y ALIBER, respectivamente) y la Red Internacional de Enfermedades Raras (RDI).

La FEDER tiene por misión y visión: Representar y defender los derechos de las personas con ER y sospecha diagnóstica, favoreciendo su inclusión y generando estrategias que contribuyan a mejorar su calidad de vida, para ser una comunidad cohesionada en torno a un proyecto común, con capacidad legítima de influir en las propuestas sociales, sanitarias y de investigación que afecten a las ER. (FEDER, 2020)

Este programa responde a la necesidad de aunar esfuerzos que posibiliten la consolidación de un movimiento asociativo único que, bajo el amparo de la federación, alce

su voz para reivindicar la igualdad de oportunidades para los pacientes con enfermedades raras y sus familias. De esta forma, se pretende proporcionar apoyo a las entidades miembros, para la adecuada gestión y desarrollo de sus servicios y actividades desde el asesoramiento, acompañamiento, el fomento de la participación, el empoderamiento y la formación. Así mismo, a través de convocatorias de ayudas a las entidades miembros, se pretende fortalecer el mantenimiento de éstas, así como proporcionar servicios y recursos que beneficien a los colectivos concretos de cada entidad, consiguiendo fortalecer las sinergias y redes de apoyo en enfermedades poco frecuentes.

Algunas iniciativas públicas sobre las enfermedades raras en España son:

- El Informe de la Ponencia del Senado Desarrollada durante el año 2006, por acuerdo pleno del Senado, se aprobó el Informe de la Ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de pacientes con EPF y especialmente las medidas sanitarias, educativas y sociales que contribuyeran a un adecuado tratamiento para las personas enfermas y para sus condiciones de vida. Los Ministerios de Sanidad y Consumo, de Trabajo y Asuntos Sociales, y de Educación y Ciencia, en coordinación con las CC. AA. y las sociedades científicas, y con la participación de FEDER, deciden elaborar un plan de acción con objetivos precisos para abordar los retos que plantean estas enfermedades.
- La Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. La Comisión Europea adoptó el 11 de noviembre de 2008 la Comunicación COM(2008) 679 final de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones sobre las enfermedades raras: un reto para Europa, así como una proposición de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras, en las que se define una estrategia comunitaria global destinada a ayudar a los Estados Miembros en materia de diagnóstico, de tratamiento y de atención a las ER. (FEDER, 2020)

Como ya se ha indicado antes, uno de los objetivos que proponía la Recomendación del Consejo de Europa relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras aprobada en 2008 era apoyar las políticas relativas a las enfermedades raras en los Estados Miembros, y aconsejaba que estos establecieran estrategias organizadas en torno a distintos elementos entre los que se planteaba la elaboración de planes nacionales de acción intersectorial para estas

enfermedades. Partiendo de las indicaciones realizadas por el informe de la mencionada ponencia del Senado y con el consenso del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, las CC. AA., las sociedades científicas relevantes en la materia y las asociaciones de pacientes, el Consejo Interterritorial del SNS aprobó el 3 de junio de 2013 la Estrategia en Enfermedades Raras, actualizada en 2014, que se concretaba en siete líneas de trabajo:

- Información sobre ER y recursos disponibles.
- Registros sanitarios.
- Clasificación y codificación de ER.
- Prevención y detección precoz.
- Atención sanitaria.
- Terapias.
- Atención sociosanitaria.
- Investigación.
- Formación.

La Estrategia en Enfermedades Raras del SNS establece un conjunto de objetivos, acciones y recomendaciones, que ayuda a mejorar la calidad de las intervenciones y resultados de los servicios y de la atención sanitaria, en relación con las ER. A su vez, están basados en la información y evidencia científica disponible y en las buenas prácticas en los ámbitos de la promoción, la prevención, el manejo clínico, la rehabilitación y la reinserción social, los sistemas de información y la investigación. Por eso, se proponen acciones en función de los recursos disponibles, como el Registro Estatal de Enfermedades Raras.

En 2015 se aprobó el Real decreto 1091/2015 de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. Este se integra en el Sistema de Información Sanitaria previsto en el artículo 53 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS, con el fin de garantizar la disponibilidad de la información y la comunicación recíproca entre las administraciones sanitarias. Atendiendo, así, a las finalidades que establece el real decreto, el citado artículo, junto con el artículo 8.1 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, otorgan al tratamiento y cesión de datos previstos en el mismo la cobertura legal suficiente para la aplicación del artículo 7.3 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, siendo conforme a lo exigido en la misma.

El Registro pretende proporcionar información epidemiológica sobre las ER, sobre la incidencia y prevalencia de éstas y sobre sus factores determinantes asociados. Paralelamente también busca facilitar la información necesaria para orientar la planificación y gestión sanitaria y la evaluación de las actividades preventivas y asistenciales en el ámbito de las ER. Por otra parte, se plantea proveer los indicadores básicos sobre ER que permitan la comparación entre las CC. AA. con otros países. En la detección y tratamiento de las ER un desafío importante es mejorar la información sobre ER y los recursos disponibles para su atención. Esta información permitirá dar una mejor respuesta a las necesidades planteadas por pacientes, profesionales sanitarios, investigadores y responsables de las administraciones sanitarias y de servicios sociales. En este marco, se encuadran los Registros de ER. El Registro Estatal unifica los datos contenidos en los registros de las diferentes CC. AA. y ciudades con Estatuto de Autonomía, con el fin de optimizar su utilidad.

Sobre el día de las enfermedades raras, la organización Rarediseaseday (2020) menciona que tiene lugar el último día de febrero de cada año, el principal objetivo del Día de las Enfermedades Raras es concienciar al público en general y a los responsables de la toma de decisiones sobre las enfermedades raras y su impacto en la vida de los pacientes.

La campaña se dirige principalmente al público en general y también busca crear conciencia entre las autoridades públicas, los representantes de la industria, los investigadores, los profesionales de la salud y cualquier persona que tenga un interés genuino en las enfermedades raras.

Crear conciencia sobre las enfermedades raras es muy importante porque una de cada 20 personas vivirá con una enfermedad rara en algún momento de su vida. A pesar de esto, no existe cura para la mayoría de las enfermedades raras y muchas no se diagnostican, el Día de las Enfermedades Raras mejora el conocimiento del público en general sobre las enfermedades raras al tiempo que anima a los investigadores y a los responsables de la toma de decisiones a abordar las necesidades de las personas que viven con enfermedades raras.

El primer Día de las Enfermedades Raras se celebró el 29 de febrero del 2008, una fecha 'rara' que ocurre solo una vez cada cuatro años, desde entonces, el Día de las Enfermedades Raras se celebra el último día de febrero, un mes conocido por tener un número "raro" de días.

## Medicamentos

La ley general de salud define un medicamento como:

Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Por otro lado, un fármaco es toda sustancia de carácter natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. (parr 1)

Marovac (2001) detalla que el modelo exigido por la FDA en Estados Unidos para el desarrollo de medicamentos debe seguir los siguientes pasos:

-Estudios Pre-clínicos: Los estudios pre-clínicos se realizan en animales y modelos fisiológicos en el laboratorio, analizando las propiedades físicas-químicas y el comportamiento del compuesto *in vivo* e *in vitro*. El propósito primario sigue siendo la evaluación de la actividad biológica. En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que una droga puede afectarlas en forma diferente. Estos estudios pre-clínicos evalúan un gran rango de parámetros de la molécula, e incluyen estabilidad, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas. Se realizan estudios de toxicidad aguda y crónica y sobre el efecto en la reproducción y su progenia. Basado en los resultados de esta etapa, se evalúa el desarrollo de formulaciones para estudios clínicos y se proponen evaluaciones farmacológicas más extensas. Estos estudios duran un promedio de 3,5 años para un compuesto exitoso, pero sólo 1 de 1.000 compuestos avanza a la siguiente etapa, que comprende a los estudios clínicos en seres

humanos. Si estos complejos estudios preliminares son prometedores, normalmente el propietario solicita la patente del compuesto. En este momento se decide si se solicita un permiso al FDA (en EEUU) o EMEA (Europa) para desarrollar la droga y comenzar con los estudios en seres humanos, solicitando el correspondiente IND.

-Estudios Clínicos: Estos estudios tienen que ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice o GCP en inglés), respetando los principios de la Declaración de Helsinki elaborada durante la Asamblea del Congreso Médico Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964, y reactualizada periódicamente con el objetivo básico de proteger a los pacientes. Estos principios reconocidos y exigidos por el Congreso Internacional de Armonización (ICH) permiten que los estudios realizados en Europa sean válidos para el registro de productos en EEUU o Japón. En general, los estudios clínicos son randomizados (pacientes asignados en forma aleatoria al grupo de tratamiento o al de control), eliminando la posibilidad de sesgo. El diseño doble ciego (donde ni el investigador ni el paciente saben en qué grupo están) permite obviar la subjetividad en la evaluación de la respuesta. Frecuentemente existe el análisis interino y periódico de datos, que permite decidir anticipadamente si hay beneficios reales o, más importante, efectos deletéreos de la droga en estudio. Estos análisis se realizan a través de comités multiprofesionales independientes; constituidos por expertos en el tema, con poder de detener el estudio si la evidencia demuestra diferencias sustanciales entre los tratamientos, en cuyo caso, resultaría una falta ética continuarlo.

-Estudios clínicos fase I. Denominada farmacología clínica, corresponde a la primera administración de la droga al ser humano. Las pruebas son realizadas en voluntarios sanos, a través de estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia que utilizan dosis únicas progresivas o dosis múltiples, en un corto plazo. El número de voluntarios en esta etapa varía de 20 a 100 y depende de la droga en estudio. El objetivo es determinar el perfil de seguridad, toxicidad y rango de dosis potencialmente eficaz. Generalmente son realizados en hospitales o unidades de investigación especializadas y tienen una duración de 1-2 años. Se establece la dosis máxima tolerada y se empieza a formar un perfil de reacciones adversas comunes. En esta etapa también se definen las rutas de administración.

-Estudios clínicos fase II: Éstos son los primeros estudios que se llevan a cabo en poblaciones homogéneas y restringidas de pacientes que padecen la enfermedad y se

requieren entre 100 a 500 sujetos. Los pacientes son monitorizados, muy estrechamente, a través de varios parámetros de seguridad. El objetivo de esta etapa es establecer la eficacia, a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva y la dosis máxima tolerada y determinar los efectos adversos. Los ensayos son controlados con placebo o con el medicamento comparador de referencia, cuando no es ético usar placebo; son randomizados y doble ciego. Esta fase transcurre de 2 a 5 años y un tercio de las moléculas no la supera, deteniendo su desarrollo.

-Estudios clínicos fase III: Los estudios clínicos en esta fase son de acceso expandido, multicéntricos y emplean investigadores menos especializados una población más general y son de más larga duración. Básicamente la efectividad del fármaco ha sido establecida en los estudios anteriores y los de ahora están diseñados para recolectar evidencia adicional sobre efectividad en indicaciones específicas y con una definición más precisa de los efectos adversos relacionados a la droga. Se hacen estudios comparativos con un medicamento estándar establecido para el tratamiento de la enfermedad (placebo cuando no hay) e implican la medición de múltiples variables y resultados. Estos estudios emplean de 1.000 a 5.000 pacientes de elección más heterogénea, para tratar de semejar la población real que utilizará el fármaco y duran de 2 a 4 años. Con estos ensayos la compañía podrá disponer de la base para la información regulatoria (etiquetas, indicaciones, efectos adversos, entre otros) que requieran la preparación de la NDA. Sólo 2 de cada 3 moléculas aprueban esta fase final.

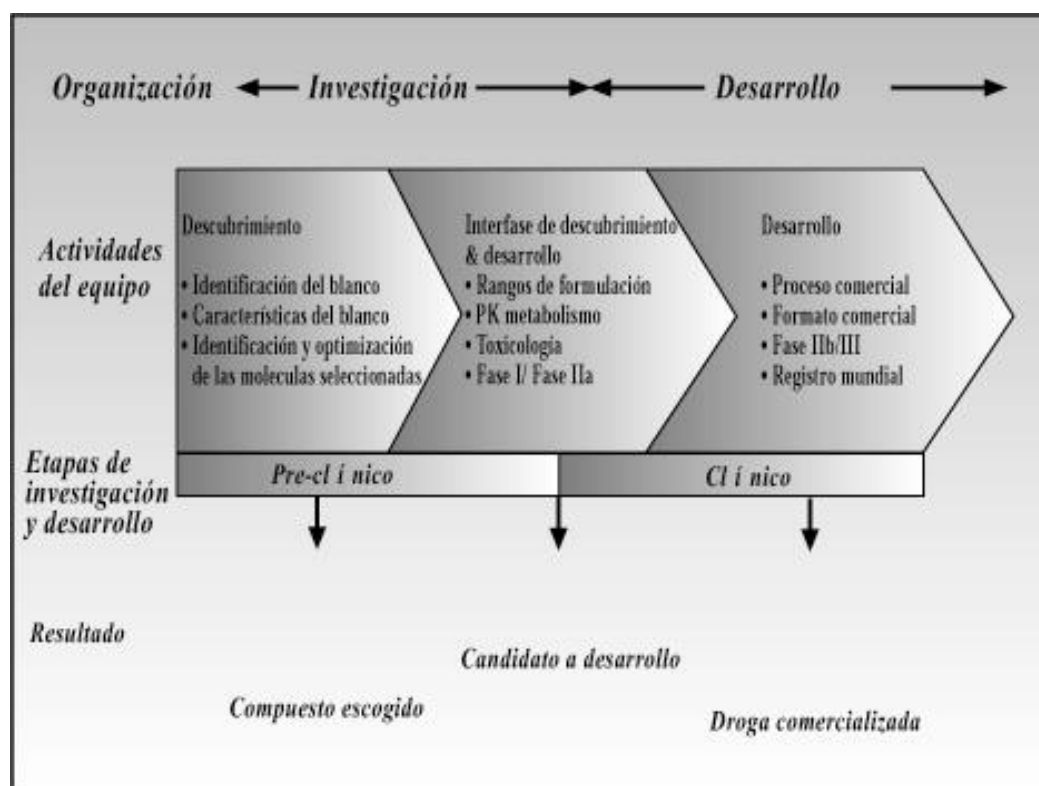
-Los estudios IIIB se realizan cuando la droga está aprobada, pero la indicación, formulación o dosis ha cambiado. Debido a que estos estudios no permiten detectar o identificar eventos adversos raros, de ocurrencia en 1 de 10.000 pacientes o menos, muchas autoridades exigen que la farmacovigilancia continúe en la siguiente etapa: estudios de fase IV.

-Estudios clínicos fase IV. Los estudios fase IV (o investigación pos-mercadeo) son ensayos con drogas aprobadas que incluyen estudios de calidad de vida y farmacoeconomía que verifiquen una relación costo-beneficio adecuada. Además, son usados para extensión de líneas, para acceder a poblaciones más amplias, cambiar una formulación existente o cambiar la dosis. A veces, se usan para apoyar una aprobación condicional, cuando los organismos reguladores dan la aprobación de comercialización, pero quieren que la

compañía recolecte más datos para comprobar su efectividad o seguridad; también pueden ser usados para evaluar interacciones medicamentosas. Esta etapa, en que el medicamento está en uso generalizado en varios países permite que realmente se puedan apreciar los eventos adversos raros. (Maroyac, 2001)

La ilustración 19 muestra el modelo para la interfase de descubrimiento y desarrollo de medicamentos.

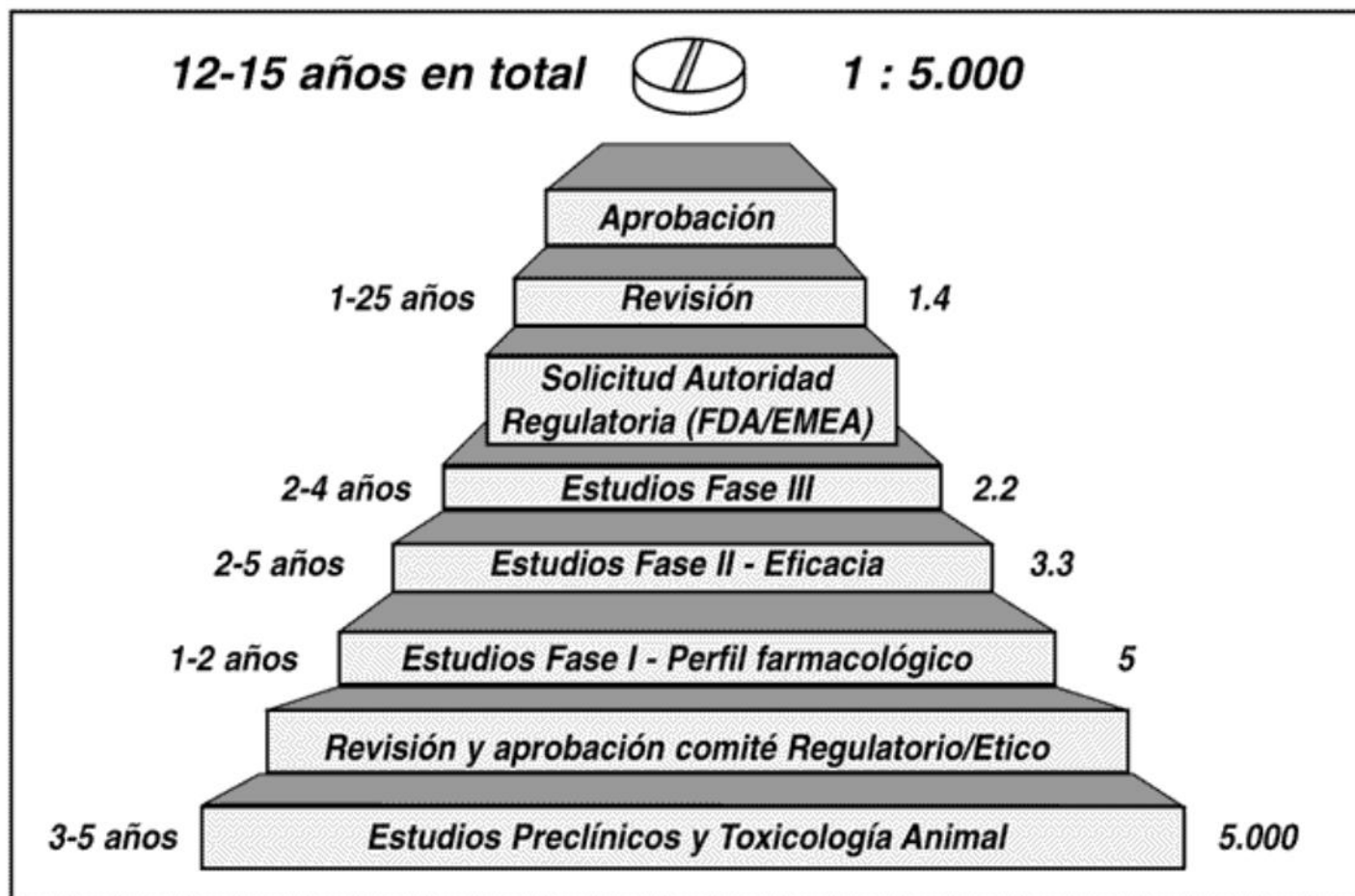
Ilustración 19. Modelo para la interfase de descubrimiento y desarrollo.



Nota: Marovac (2001)

El desarrollo de una molécula toma alrededor de entre doce a quince años y sólo una de cada 5.000 nuevas moléculas llega a ser un medicamento comercializado, el tiempo de desarrollo de una nueva droga ha aumentado a través de los años en vez de acortarse, contrario a lo que puede pensarse, para tener una idea, en los años sesenta, el tiempo promedio de desarrollo era de 8,1 años y esto ha ido en aumento y, por ende, también con el pasar de los años se incrementa el costo total del desarrollo del fármaco, los controles son más rigurosos para evitar que se repitan errores pasados y debido a esto, el desarrollo de medicamentos está limitado a los países desarrollados. Marovac (2001)

Ilustración 20. Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de las drogas



Nota: Marovac (2001)

### **Medicamentos Originales o innovadores.**

Como menciona Lifshitz (2011), un medicamento es el resultado de una investigación, que sale al mercado con un nombre comercial distintivo, al que se le puede llamar medicamento innovador o, en su efecto, medicamento original, éste suele estar protegido con una patente, de tal manera que no puede ser copiado y comercializado por algún otro fabricante durante el tiempo que dura la patente, cuando ésta vence, se libera la posibilidad de utilizar el principio activo para fabricar medicamentos diferentes del innovador, pero que contiene la misma sustancia, el mismo fármaco, aunque ciertamente el proceso de fabricación puede ser diferente del que se emplea en el innovador.

Según Montes de Oca, Mijares (2006), los medicamentos originales cuentan con una patente original a nivel mundial, esto es resultado de un largo proceso de investigación, que demuestre seguridad y eficacia mediante la realización de estudios clínicos fases I, II y III para la obtención del registro sanitario ante la Secretaría de Salud y fase IV o estudios poscomercialización. Estos productos gozan de un periodo de exclusividad por estar protegidos por la patente, que dura 20 años.

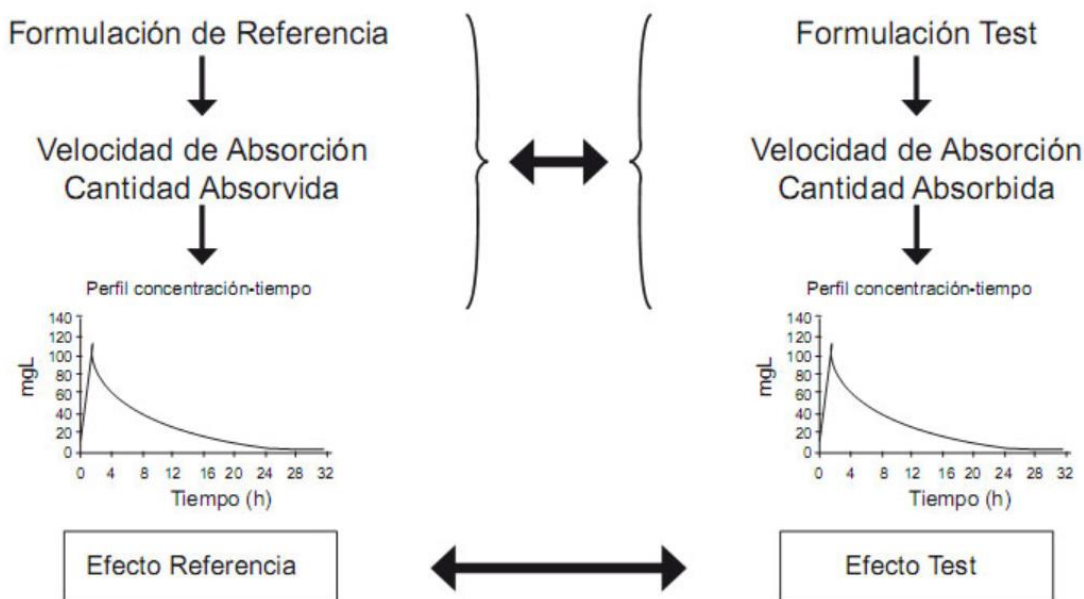
### **Medicamentos Genéricos.**

Según Rodríguez y Asensio (2018), los medicamentos genéricos son productos sintetizados por procesos químicos fácilmente reproducibles y deben contar con un estudio de bioequivalencia, se puede mostrar que el producto que se obtiene como fármaco genérico es idéntico al de referencia, pero se debe tener una alta reproducibilidad de los procesos de producción biotecnológicos volviéndose esto dificultoso y haciendo que durante éste, se puedan dar cambios o modificaciones a la estructura de la molécula, arrojando diferencias significativas en los estudios de bioequivalencia.

Un medicamento genérico al contener un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros, tiene un costo menor al de su contraparte, los medicamentos originales o innovadores deben tener un balance en cuanto a riesgo-beneficio, ya que éste no depende exclusivamente de la actividad farmacológica de la sustancia activa; por esta razón demostrar la bioequivalencia de los medicamentos genéricos es de gran importancia, siendo imprescindible para la autorización de su comercialización. (Laosa *et al.*, 2009)

De seguido, en la ilustración 21 se muestran los principios de un estudio de bioequivalencia.

Ilustración 21. Principios para un estudio de bioequivalencia



Nota: Laosa *et al.* (2009)

Murillo (2006) menciona sobre la equivalencia de los medicamentos genéricos:

Siempre ha existido la controversia acerca de la equivalencia de los medicamentos genéricos respecto a los originales, y si la eficacia se mantiene a la misma dosis. Food and Drug Administration de Estados Unidos de Norteamérica exige que el producto genérico sea comparable con una diferencia en actividad farmacológica no mayor o menor de 20 a 30 % al fármaco original. La consecuencia de esta regla es que dos productos genéricos del mismo fármaco pueden ser hasta 60 % diferentes entre sí.

Los genéricos de distintas casas farmacéuticas no son intercambiables entre sí y a veces factores de producción afectan a un mismo genérico, lo cual también puede suceder con los originales. La preparación de genéricos en Estados Unidos está muy regulada, debido a los riesgos asociados cuando la preparación es de baja calidad o equivalencia; el desarrollo de un medicamento original requiere estudios que en total sobrepasan los 500 millones de dólares, y en ese proceso la seguridad y

eficacia son los parámetros más importantes. Los medicamentos originales que no logran la aprobación en ese país o Europa, deben prescribirse con cautela.

Se ha podido observar pacientes que toleran el genérico de una casa farmacéutica, pero desarrollan efectos indeseables con el mismo fármaco original. Los medicamentos genéricos no son en todos los casos 100 % equivalentes a los originales, con variaciones a veces significativas y de efecto negativo en los pacientes.

La utilidad de los medicamentos genéricos se apoya en la premisa de ser farmacológicamente idénticos con la ventaja de un menor costo. Su aprobación por parte de las agencias reguladoras locales está sustentada no en estudios clínicos, sino en pruebas de farmacopea realizadas en el laboratorio. ¿Se justifica realizar un estudio clínico prospectivo y aleatorio para validar la calidad de un medicamento genérico?

Puede agradecerse la intención de algunos clínicos en querer participar en la resolución del dilema terapéutico creado con el advenimiento de los genéricos, sin embargo, no son la instancia adecuada para contestar dicha pregunta. Ésta debe resolverse en el laboratorio, y los resultados serán útiles en la medida que existan los elementos que permitan confiar en la calidad de los mismos.

En México, a los medicamentos genéricos se les ha denominado medicamentos genéricos intercambiables y se refiere a los equivalentes terapéuticos que contienen el mismo fármaco o sustancia activa, tienen equivalencia farmacéutica, la misma forma farmacéutica con la misma concentración y potencia, usan la misma vía de administración, tienen especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, y, además, han cumplido con las pruebas establecidas para demostrar que su perfil de disolución, biodisponibilidad u otros parámetros son iguales a las del medicamento innovador del que ha caducado su patente (artículo 2, fracción XIV, del Reglamento de insumos para la salud). Tales medicamentos se encuentran registrados en el Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y tienen la leyenda y sello autorizado (GI).

Puesto que la Unidad de Control Técnico de Insumos del Instituto Mexicano del Seguro Social ya fue desmantelada y desaparecida,<sup>12</sup> y que se ha reiterado que los

productos denominados “similares” no han demostrado bioequivalencia con los originales, y dadas las referencias citadas ahora y anteriormente, considero que sí hay pruebas para dudar de la calidad de los medicamentos genéricos, y más de los similares. (pp. 371-372)

### **Medicamentos similares.**

Los productos similares que se producen son "equivalentes farmacéuticos" de los respectivos innovadores, aunque en su mayoría no se han implementado los estudios para demostrar la intercambiabilidad, aunque actualmente se comercializan estos pueden tener estudios hechos ya se en su país de origen o los hechos en el país donde se vaya a dar la comercialización y contar con la inscripción y documentación requerís del país donde se vaya a despachar. (Esteves, Parrillo, Cedres, 2012)

Por su parte, Sireu (2013) dice sobre medicamentos similares para tratar enfermedades raras que un «medicamento similar» es un medicamento que contiene uno o varios principios activos similares a los de un medicamento huérfano actualmente autorizado, y que tiene la misma indicación terapéutica; «clínicamente superior» significa que un medicamento presenta una ventaja terapéutica o diagnóstica considerable y demostrada respecto a un medicamento huérfano autorizado, en una o varias de las formas siguientes: mayor eficacia que la de un medicamento huérfano autorizado (evaluada por el efecto sobre un parámetro clínicamente significativo en ensayos clínicos adecuados y debidamente controlados). Por lo general, se trata del mismo tipo de pruebas que las exigidas para respaldar una reivindicación de eficacia comparada de dos medicamentos distintos. Generalmente se necesitarán ensayos clínicos comparativos directos. Sin embargo, podrán emplearse comparaciones basadas en otros parámetros, incluidos parámetros sustitutivos. En cualquier caso, deberá justificarse el planteamiento metodológico; o mayor inocuidad para una proporción importante de la población o poblaciones diana. En algunas ocasiones, se necesitarán ensayos clínicos comparativos directos; en casos excepcionales en que no se observa ni mayor eficacia ni inocuidad, pero se demuestra que el medicamento contribuye de otra forma importante al diagnóstico o a la atención del paciente.

### **Medicamentos intercambiables o equivalentes.**

Es un producto farmacéutico que tiene el mismo principio activo, la misma dosis y en la misma forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas, entre otras) que un producto innovador, cuando se les realiza estudios que comparan sus biodisponibilidades en seres humanos y cumplen con ciertos criterios regulatorios de equivalencia, se les denomina bioequivalentes. (Esteves, Parrillo, Cedres, 2012)

Montes de Oca, Mijares (2006), menciona sobre los medicamentos intercambiables que este tipo de medicamento también deberá demostrar la identidad y pureza de sus componentes, así como el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación, pero adicionalmente debe demostrar ser bioequivalente con el medicamento innovador. Para que un producto demuestre ser bioequivalente con el innovador es necesario conocer su biodisponibilidad, este estudio podrá ser realizado in vivo (bioequivalencia) o in vitro (perfil de disolución). En nuestro país, la responsabilidad de determinar el tipo de prueba a que deberán someterse los medicamentos le corresponde al Consejo de Salubridad General, quien ha integrado al “Grupo de expertos en pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos intercambiables”, el cual, para determinar si un medicamento deberá ser sometido a una prueba bioequivalencia, seguirá los siguientes criterios:

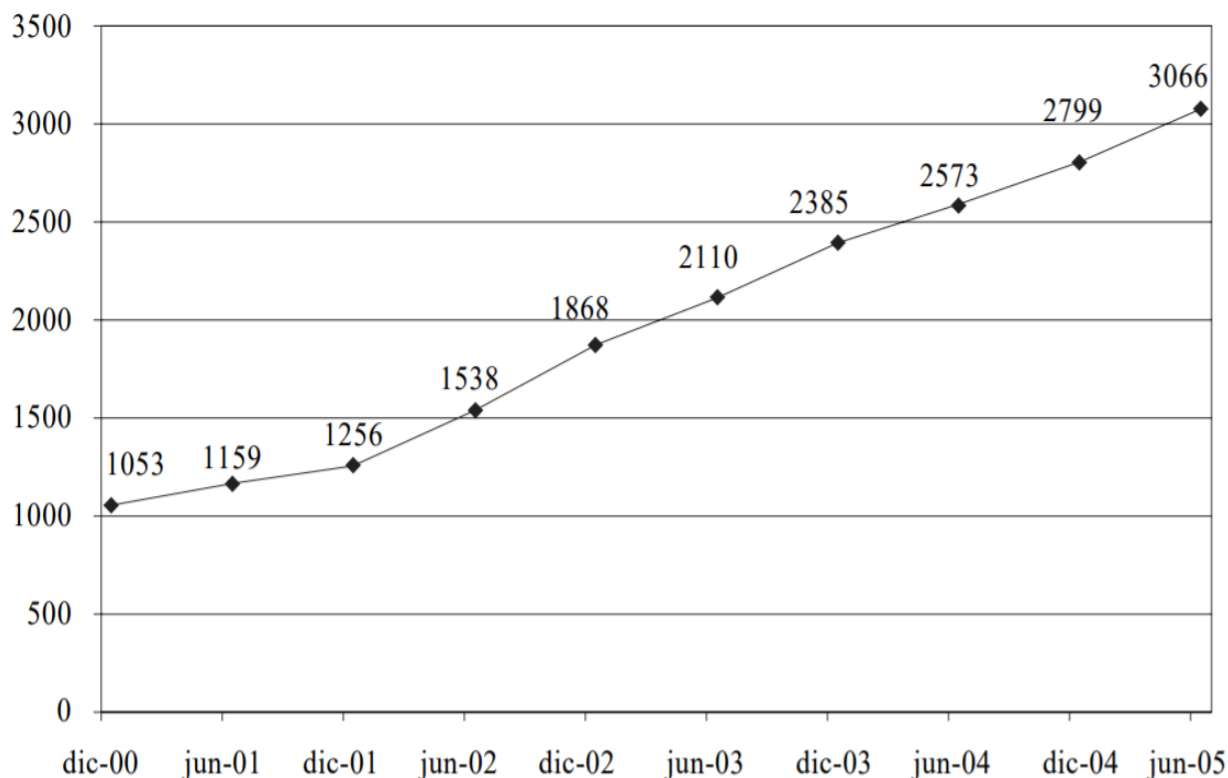
- Forma farmacéutica.
- Margen terapéutico estrecho.
- Grupo terapéutico.
- Características farmacocinéticas.
- Características fisicoquímicas

Tabla 8. Tipos de pruebas de intercambiabilidad

Tipo	Prueba	Se aplica
Prueba A	Sin Prueba	Soluciones orales, soluciones inyectables, Tópicos no sistémicos, medicamentos para inhalación en solución acuosa, entre otros.
Prueba B	Perfil de disolución	Sólidos orales de liberación inmediata no incluidos en prueba C.
Prueba C	Biodisponibilidad	Medicamentos con margen terapéutico estrecho, con baja solubilidad, inestables, formas farmacéuticas de liberación modificada, tópicos para efecto sistémico, entre otros.

Nota: Elaboración propia basado en Montes de Oca, Mijares (2020)

Ilustración 22. Incrementos de medicamentos intercambiables autorizados en México de diciembre 2000 al 30 de junio del 2001



Nota: Montes de Oca, Mijares (2006)

### Medicamentos Huérfanos

Según Fontana, Uema, Mazzieri (2005) las definiciones oficiales sobre medicamentos huérfanos, se relacionan exclusivamente con aquellos destinados a tratar enfermedades raras, haciendo referencia a enfermedades que afectan a un porcentaje muy pequeño de la población, contabilizando así muy pocos pacientes, aunque estos medicamentos también están destinados a tratar las enfermedades desconocidas, en una definición no oficial aparecen como: “Drogas Huérfanas” y “Medicamentos Huérfanos”, respectivamente, aquellos principios activos potenciales o medicamentos de elevado interés terapéutico, con nulo o muy escaso interés comercial por parte de los laboratorios productores, por lo que no son comercializados en gran número.

Dificultades significativas se incrementan cuando los medicamentos a desarrollar están destinados al tratamiento de enfermedades raras, ya que, a los obstáculos propios del procedimiento

del desarrollo de fármacos, se unen las limitaciones de la investigación en enfermedades poco frecuentes, factores como baja prevalencia de la enfermedad, dificultad en obtener un diagnóstico tanto clínico como genético, la ausencia de registros de pacientes, el limitado número de expertos clínicos, la dispersión geográfica de los enfermos, la escasez de estudios epidemiológicos suponen una barrera en la investigación de estas condiciones médicas y complica el desarrollo de nuevas terapias, por lo cual se determina que no existía un entorno de mercado apropiado para que la industria farmacéutica invirtiera en este conjunto tan diverso y complejo de enfermedades. (Fontanet, Torrent 2018). La tabla 9 muestra los criterios empleados por la Unión Europea para designar los medicamentos huérfanos.

Tabla 9. Criterios para la designación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea

Criterio 1	Destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes que afectan a no más de cinco de cada 10.000 personas en la Comunidad Europea cuando la solicitud se realiza (Criterio de prevalencia).
Criterio 2	Destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes y que sin incentivos es improbable que la comercialización del medicamento en la Comunidad Europea genere suficiente retorno para justificar la inversión necesaria (Criterio de insuficiente retorno de la inversión).
Criterio 3	Que no exista un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la Comunidad Europea (Criterio de método no satisfactorio).
Criterio 4	Que en el caso de que exista un método, que el medicamento suponga un beneficio significativo a aquellos afectados por tal condición (Criterio de beneficio significativo).

Nota: Elaboración propia basado en Fontanet, Torrent (2020)

Darbá, Kaskens (2013), afirman que los medicamentos huérfanos están diseñados para tratar las enfermedades raras. Estas enfermedades se caracterizan por su peligro de muerte, su invalidez crónica y su baja prevalencia. Esto último hace que sea difícil para las compañías farmacéuticas recuperar los costes de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, aunque los precios de los medicamentos huérfanos suelen ser elevados. A la hora de tomar una decisión sobre su financiación, es importante conocer los criterios evaluados.

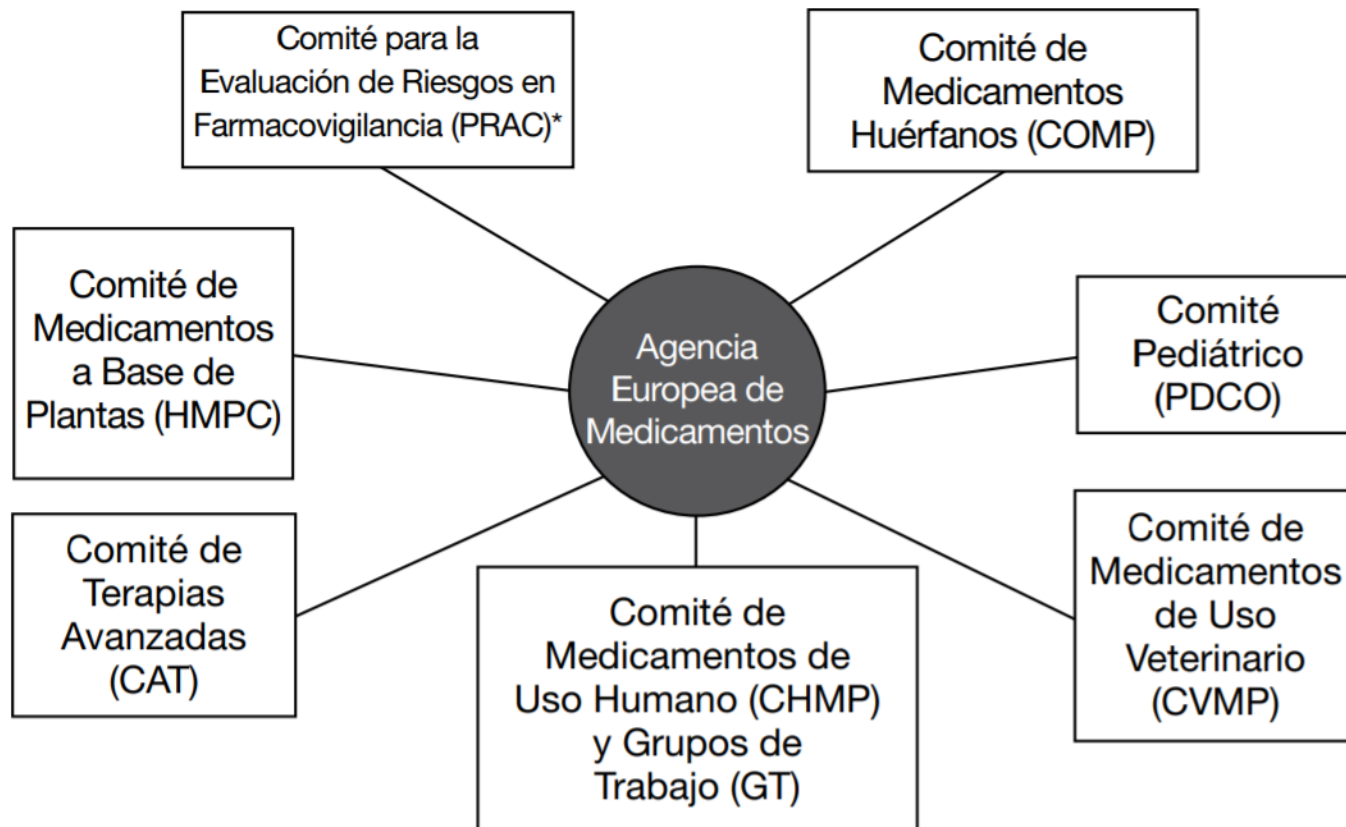
Los aspectos económicos considerados fueron la eficiencia y la equidad del tratamiento, el coste de los medicamentos huérfanos, la razón coste-efectividad y el impacto en el presupuesto que suponen estos tratamientos. Se puede que la financiación de los medicamentos huérfanos no depende de un solo criterio como por ejemplo la razón coste-efectividad ya que, si así fuera, significaría su negación al acceso por parte de los pacientes. Aplicar un solo criterio puede entrar en conflicto con otros criterios. En resumen, los medicamentos huérfanos que son reembolsados muestran cómo otros criterios al margen del análisis coste-efectividad son relevantes para la toma de decisiones. Estos criterios son el impacto en el presupuesto, la eficacia clínica y la equidad en cuanto a sus decisiones de financiación y acceso.

### **Marcos Regulatorios.**

La regulación de medicamentos huérfanos es resultado de una lucha emprendida iniciada a mediados del siglo pasado por médicos y farmacéuticos, que expusieron públicamente el problema sobre la dificultad de tratamiento de pacientes que sufrían enfermedades de baja prevalencia; por otro lado, los propios enfermos, ante las dificultades que tenían para obtener un diagnóstico correcto de sus dolencias y poder acceder a un tratamiento adecuado, decidieron asociarse en colectivos que les representaran y más tarde a federaciones que reivindicaran las necesidades específicas ante los organismos gubernamentales. (Bel Prieto, 2016)

Algunos de esos comités se ilustran a continuación en la figura 23.

Ilustración 23. Comités de la Agencia Europea de Medicamentos



Nota: Hall (2013)

Según Hernández (2018), la industria farmacéutica se beneficiará de una serie de incentivos si invierte en medicamentos huérfanos y los desarrolla; pero para poder obtener estos incentivos, primero debe recibir la designación de “medicamento huérfano” para el compuesto que esté investigando. El Comité de Medicamentos Huérfanos, o Committee for Orphan Medicinal Products (en adelante, COMP), es una estructura integrada en el seno de la EMA, y es la encargada de analizar las solicitudes de designación de medicamentos huérfanos realizadas por parte de la industria. La designación como medicamento huérfano hará que la industria se pueda beneficiar de ese sistema de incentivos contemplado en la normativa comunitaria para los medicamentos huérfanos, así como de una rápida puesta en el mercado de su producto. El COMP lo forman un miembro nombrado por cada Estado miembro de la UE; tres miembros nombrados por la Comisión Europea, representando a

las asociaciones de pacientes; y otros tres miembros nombrados por la Comisión Europea y que sean recomendados por la EMA.

Para obtener esta designación como medicamento huérfano, el laboratorio encargado de la elaboración y la investigación del fármaco deberá presentar una solicitud a la EMA, en la que vendrá toda la documentación necesaria para confirmar que el producto cumple con las exigencias contempladas en la normativa europea (tanto en el Reglamento 141/2000 como en el Reglamento 847/2000). Entonces, se seguirán tres fases hasta lograr la designación del fármaco como medicamento huérfano. La EMA comprobará que la solicitud enviada es válida y cumple con todos los requisitos previstos en la normativa. La misma EMA preparará entonces un informe para el COMP, éste recibirá el informe de la EMA y lo evaluará. El COMP dispondrá de un plazo de noventa días desde que reciba este informe hasta que emita su dictamen con respecto al mismo. Finalmente, la EMA transmite el dictamen del COMP a la Comisión Europea, que será la que tome la decisión final. La Comisión Europea tiene un plazo de treinta días desde la recepción del dictamen hasta la emisión de su decisión. La decisión de la Comisión Europea sobre designar como medicamento huérfano o no a un determinado fármaco debe ser comunicada al promotor de dicho fármaco, a la EMA y a las autoridades competentes de los Estados miembros. “El medicamento declarado huérfano se inscribirá en el Registro comunitario de medicamentos huérfanos”.

Cabe mencionar que también se puede solicitar la designación de medicamento huérfano para un medicamento ya comercializado, pero con una indicación diferente. Fue en el Reglamento 847/2000 en el que se definieron las circunstancias que se debían cumplir para que un medicamento fuera designado como huérfano y, por tanto, todo lo que debía contener la documentación que se enviaba con esa solicitud a la EMA. Sin embargo, destaca que este reglamento incide en que estos medicamentos deben aportar un “beneficio considerable”, considerando como tal una “ventaja significativa clínicamente o contribución importante a la atención del paciente”. En otras palabras, para que un medicamento sea declarado huérfano debe suponer un gran avance en el tratamiento de la patología a la que va destinado, para la cual no existirán otras opciones mejores en el mercado.

## **Ley**

Según el Poder Judicial, una ley es una vigencia efectiva de las normas jurídicas, sea por cumplimiento consentido o por coerción de una autoridad, dándose una imposición para su cumplimiento ante un hecho preceptuado en una norma jurídica, la aprobación se da mediante un acto legislativo por el cual, previo debate, se autoriza la entrada en vigencia de una norma jurídica, en Costa Rica, para la promulgación de una ley, tiene que ser aprobada en dos debates.

Las legislaciones sobre medicamentos huérfanos creadas en los EE. UU. y la Unión Europea entre los años 1983 y 2000, son similares, pero no idénticas, ambas legislaciones tienen por objetivo estimular el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras mediante una serie de incentivos normativos y económicos, ambas legislaciones también incluyen otros incentivos como son diversas reducciones y/o exoneraciones de las tasas regulatorias, así como asistencia técnica y asesoramiento científico gratuito.(Sireu, 2013)

En cuanto a las leyes que rigen las comercializaciones de medicamentos Esteve (2018) menciona que tanto los medicamentos huérfanos como los medicamentos sin interés comercial parecen destinados a beneficiarse de medidas que favorezcan su presencia en el mercado, pero solo en caso de los medicamentos huérfanos dichas medidas se han materializado mediante la tutela del procedimiento de la autorización y registro, con tasas reducidas, ayudas en la tramitación y la posibilidad de obtener una exclusividad comercial para una indicación dada, siempre que no exista un medicamento similar autorizado más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

Los medicamentos sin interés comercial, por el contrario, como no están calificados como tales por carecer de desarrollo normativo, no pueden beneficiarse de protección ante la normativa que, como el sistema de precios de referencia, erosiona constantemente el precio de un medicamento en general y de determinadas presentaciones en particular.

La modificación continua de criterios ha llevado que parte de la regulación haya sido recurrida a algunos recursos estimados, mientras que otras cuestiones siguen pendientes de la decisión de los tribunales. Los criterios para conformar conjuntos se han establecido a veces mediante la ley, por Real Decreto, por orden ministerial o se han incorporado simplemente como criterios explicativos.

## Decreto

Menciona García (2013) que un decreto-ley es una fuente del Derecho de naturaleza y utilización excepcional, es la potestad que tiene el poder ejecutivo para dictar distintos tipos de normas con rango de ley, y sólo debería ejercerse en casos de verdadera, auténtica y extraordinaria urgencia y necesidad, el sistema jurídico, la mayoría de las veces coloca trabas al gobierno para poder dictar normas con rango de ley, se realizan todos los diálogos necesarios para poder concretar de la mejor manera dichas normas.

En el ámbito médico, García, Alonso (2010) mencionan que la reciente aprobación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, puede proporcionarnos una amplia cobertura legal- por la vía del uso fuera de indicación- para muchos de los productos elaborados en los hospitales, y que, según algunas interpretaciones, pudieran no estar recogidos adecuadamente en la legislación vigente hasta ahora. Como bien recoge este Real Decreto, existen en la esfera de la práctica clínica, algunos medicamentos utilizados en indicaciones o dosificaciones diferentes de las autorizadas en su ficha técnica, ya sea por la dinámica de las evidencias científicas, o por la falta de interés comercial. Estas circunstancias no solo afectan a los medicamentos comercializados, sino también a las fórmulas que los servicios de farmacia se ven constantemente en la necesidad de elaborar.

El nuevo escenario legislativo pone en manos del médico la responsabilidad de su utilización, pero habilita a los hospitales a poner límites a esta práctica mediante restricciones ligadas a la prescripción y/o dispensación en función de los protocolos farmacoterapéuticos que apruebe el centro sanitario y habilita también a la Agencia Española del Medicamento a limitar esta práctica a través de recomendaciones de uso, que deben ser tenidas en cuenta a la hora de aprobar los protocolos farmacoterapéuticos en cada centro hospitalario.

Sarrato (2013) refiere que las reformas a la legislación farmacéutica llevadas a cabo desde el año 2004 representan el inicio de una etapa que podría denominarse la nueva legislación europea del medicamento, y refleja la consolidación de un Decreto farmacéutico moderno, haciendo frente a nuevos retos que sugieren una evolución y desarrollo de la ciencia. De seguido, se mencionan los decretos más importantes:

- R. 726/2004; establece procedimientos comunitarios para la autorización y control de medicamentos de uso humano y veterinario, por el que se crea la Agencia Europea de Medicamento.

- D.2004/24/CE; modifica la D.2001/83/CE que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de planta.
- D. 2004/27/CE; modifica la D2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamento de uso humano.
- D. 2004/28/CE; modifica la directiva D2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamento de uso veterinario.

## **Reglamento**

Según la Real Academia (2019) un reglamento se define como una colección ordenada de reglas o preceptos que gracias a la autoridad competente se ampara una ejecución de una ley, esto para algún régimen de una institución o para un servicio, pero aun siendo una norma jurídica cuenta con un rango inferior al de una ley, éste es dictado por alguna autoridad administrativa, que debe ser acatada una vez se dé la publicación oficial del mismo.

Nagorre, Lacalle, Arteché (2008), explica sobre los reglamentos de los medicamentos huérfanos que la Unión Europea inició una política común en este ámbito en 1999. En diciembre de este mismo año el Parlamento Europeo y el Consejo aprobaron el Reglamento por el que se regulan los criterios para designar un medicamento como huérfano y propusieron establecer los incentivos para fomentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de medicamentos destinados a prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades poco frecuentes.

Según la Unión Europea un medicamento huérfano es aquel que cumple los siguientes requisitos:

1. Que se destine a establecer un diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil en la Unión Europea.
2. Que se destine al tratamiento de una enfermedad grave o incapacitante y cuya comercialización resulte poco probable (no comercial) sin medidas de estímulo.
3. Que sus beneficios sean significativos para los afectados.

En el seno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en el año 2000 se crea el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) y el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP). El primero es el responsable de la valoración científica que conduce a la designación de un medicamento como huérfano y, el segundo, es el responsable de la aprobación de su comercialización.

La Comisión de las Comunidades Europeas establece en abril de 2000 las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos, y la definición de los conceptos de medicamento similar y superioridad clínica. Disposiciones que han de actualizarse periódicamente a la luz de los conocimientos científicos y técnicos y de la experiencia adquirida en la declaración y reglamentación de los medicamentos huérfanos (Diario Oficial L 103 de 28.4.2000).

Los medicamentos huérfanos tienen que someterse obligatoriamente a un procedimiento de registro centralizado de comercialización por el que se establecen procedimientos comunitarios para su autorización y control. La tabla 10 describe la situación legal de algunos medicamentos huérfanos.

Tabla 10. Situación legal de algunos medicamentos huérfanos

Situación Legal	Fármaco	Enfermedad Rara
Autorizado	Sacrosidasa	Deficiencia congénita de sucrasa-isomaltasa
Autorizado	Anagrelide	Trombocitopenia esencial
Autorizado	Imatinibe	Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)
Autorizado	Miglustato	Enfermedad de Gaucher
Autorizado	Imiglucerasa	Enfermedad de Gaucher
Autorizado	Agalsidasa	Enfermedad de Fabry
Autorizado	Laronidasa	Mucopolisacaridosis I
Autorizado	Orfadin	Tirosinemia hereditaria tipo I
Ensayos Clínicos Iniciales	Idursulfasa	Síndrome de Hunter
Solicitud Autorización	Aryplasa	Mucopolisacaridosis VI
En Ensayos Clínicos Iniciales	OGT 923	Enfermedad de Niemann-Pick

Nota: Busquets (2011)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Enfoque de la investigación**

El enfoque de la investigación es cualitativo, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), este tipo de trabajos precede la recolección y el análisis de datos, con frecuencia estas actividades sirven para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes, la acción indagatoria es dinámica entre los hechos y su interpretación, a veces es necesario regresar a etapas previas y la muestra, recolección y el análisis de datos se realizan de manera simultánea, permite subjetividad, describir, comprender e interpretar los fenómenos a través de las percepciones.

Al realizar la recopilación de datos para comparar los diferentes marcos regulatorios sobre el uso de medicamentos huérfanos y la problemática sanitaria debido a la deficiencia de las regulaciones, se pretende demostrar, a través de un enfoque cualitativo, la afectación de las personas que padecen estas patologías. Con la información bibliográfica sobre los medicamentos huérfanos, verificando cuáles cuentan con aprobación para su uso y cuáles no, se establece la presencia de una problemática sanitaria y se requiere de una adecuada colecta de información para desarrollar el estudio de una manera idónea, pues surge la formulación de una pregunta que debe ser contestada a lo largo de la investigación.

### **Tipo de la investigación**

#### **Descriptivo.**

Según menciona Hernández, Fernández y Baptista (2014), con este diseño de investigación se pretende describir fenómenos, situaciones o contextos, que lleven a detallar propiedades, características o perfiles, se pretende recoger información para que sea sometida a análisis, mostrándose una gran precisión en todos los ángulos y dimensiones del suceso, contexto o situación que está siendo motivo de estudio.

#### **Correlacional.**

Estos estudios pretenden dar respuesta a una o varias preguntas que son formuladas por la persona que realiza la investigación, dándose una comparación o intentando conocer la relación de uno o más componentes, es importante recalcar que la mayoría de las veces, las mediciones de las variables que se van a correlacionar provienen de los mismos casos o participantes, ya que no es común correlacionar mediciones realizadas a participantes diferentes. (Hernández *et al* 2014)

La investigación cuenta con dos diseños, el descriptivo, porque se va a describir las diferencias encontradas en los marcos regulatorios del uso de medicamentos huérfanos de los países estudiados con respecto a la situación de Costa Rica; y el correlacional, ya que se pretende llevar a cabo una comparación de los distintos marcos regulatorios, para poder identificar las diferencias entre ellos, pretendiendo explicar si hay o no una problemática sanitaria, y la situación a la que se ven expuestas las personas que padecen enfermedades raras y si requieren un medicamento huérfano.

### Fuentes de información

Referencia	Resumen
<p>Bazán S., Valladares M., Mejia CH., Valladares D. (2017). Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: Características y factores asociados a la mortalidad. 33 (1).  <a href="https://www.redalyc.org/pdf/817/81751405003.pdf">https://www.redalyc.org/pdf/817/81751405003.pdf</a></p>	<p>Se determinaron las características y los factores asociados a la mortalidad en los pacientes atendidos por enfermedades raras (ER) y catastróficas (EC) en un hospital de la seguridad social del norte peruano, por medio de un estudio transversal analítico, se utilizaron datos reportados de pacientes atendidos en un hospital peruano, obteniendo como resultado cifras de pacientes que padecen estas enfermedades, cuáles de las enfermedades son las más comunes.</p>
<p>Caja Costarricense de Seguro Social. (2020). Normativa de la lista oficial de medicamentos de la caja costarricense de seguro social dirección de farmacología y comité central de farmacoterapia.  <a href="https://www.ccss.sa.cr/lom">https://www.ccss.sa.cr/lom</a></p>	<p>Es una multiplicidad de productos farmacéuticos disponibles en el mercado y el desarrollo de nuevos descubrimientos de la medicina hacen difícil la selección adecuada de medicamentos y la aplicación de criterios terapéuticos eficaces, es necesario racionalizar la utilización de los recursos físicos y materiales de los servicios públicos de salud, de acuerdo con las funciones técnico-administrativas asignadas a cada Institución, a fin de garantizar la oportuna disponibilidad de aquellos recursos para la prestación de los servicios y la ejecución de las actividades administrativas de apoyo, así como para</p>

	reducir el costo de los programas de suministros mediante la sistematización de los procedimientos y la norma de los insumos.
Denzler I., Bay L., Durand C., Frabasil J. (2019). Enfermedad de Pompe diagnóstico y tratamiento. <a href="https://sap.org.ar/uploads/archivos/general/files/ae_bay_256pdf_1559935511.pdf">https://sap.org.ar/uploads/archivos/general/files/ae_bay_256pdf_1559935511.pdf</a>	La enfermedad de Pompe, o deficiencia de maltasa ácida o glucogenosis tipo II, es una grave enfermedad genética, autosómica recesiva, progresiva, poco frecuente, causada por la deficiencia en la enzima alfa glucosidasa. En la edad pediátrica, puede presentarse con la “forma clásica”, la más conocida, con grave compromiso cardíaco y franca hipotonía, o con la “forma no clásica”, con comienzo temprano del compromiso motor. La “forma de comienzo tardío” del adulto también puede ocurrir en la infancia o en la adolescencia. Se actualizan los hallazgos clínicos y de diagnóstico disponibles, ya que un tratamiento temprano con reemplazo de la enzima faltante puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Se revisan los beneficios y los efectos adversos del tratamiento disponible y nuevas líneas de investigación terapéutica
Federación Española de Enfermedades Raras. (2020). Proyectos solidarios. <a href="https://enfermedades-raras.org/">https://enfermedades-raras.org/</a>	La federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) creada desde antes del año 2000 para ser la voz de millones de personas que viven con enfermedades raras en el país español.
Fontana D., Uema S., Mazzieri M. (2005). Medicamentos Huérfanos: una Definición. Acta Farmacologica.24(3). <a href="http://www.latam">http://www.latam</a>	Las definiciones oficiales de Medicamentos Huérfanos (MH) propuestas en otros países relacionan a los mismos con las enfermedades poco frecuentes (raras). Otros casos de

<p><a href="http://jpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_3_E3SR5F8ZJ0.pdf">jpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_3_E3SR5F8ZJ0.pdf</a></p>	<p>medicamentos no disponibles son los llamados medicamentos “off label”, medicamentos para enfermedades olvidadas o desatendidas, formulaciones huérfanas, entre otras. En Argentina no se ha avanzado en un marco regulatorio específico sobre el tema. Estas razones nos llevaron a plantear una definición menos restrictiva de MH para que exponga con claridad y exactitud sus características en nuestra realidad. Es por eso por lo que se propone que sea la “no disponibilidad” del medicamento lo que determine su “orfandad”.</p> <p>En definiciones no oficiales incluidas en un Boletín para profesionales de ANMAT 12 y en un Glosario anexo a una Resolución del Ministerio de Salud de la Nación 13 de nuestro país, aparecen como “Drogas Huérfanas” y “Medicamentos Huérfanos”, respectivamente, aquellos principios activos potenciales o medicamentos de elevado interés terapéutico (que pueden satisfacer necesidades de salud), con nulo o muy escaso interés comercial por parte de los laboratorios productores, por lo que no son comercializados en el país</p>
<p>Food and Drug Administration (2019). La FDA amplía el uso aprobado del Kalydeco para tratar mutaciones adicionales de la fibrosis quística. <a href="https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-amplia-el-uso-aprobado-del-kalydeco-para-tratar-mutaciones-adicionales-de-la-fibrosis-cistica">https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-amplia-el-uso-aprobado-del-kalydeco-para-tratar-mutaciones-adicionales-de-la-fibrosis-cistica</a></p>	<p>La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) amplió el uso aprobado del Kalydeco (ivacaftor) para el tratamiento de la fibrosis quística, esta aprobación triplica el número de mutaciones genéticas poco comunes que pueden tratarse ahora con el medicamento, ampliando la indicación del tratamiento, de 10 mutaciones,</p>

	<p>a 33, se fundó la decisión, en parte, en los resultados de pruebas de laboratorio, mismos que utilizó en conjunción con las pruebas de ensayos clínicos anteriores llevados a cabo en seres humanos, este método ofrece una vía para añadir mutaciones adicionales y poco comunes de la enfermedad, con sustento en los datos de laboratorio.</p>
<p>García D. (2016). Ética en la investigación de las enfermedades raras. <a href="https://www.hpne.org/portal1/images/content/Etica-en-la-investigacion-de-las-enfermedades-raras.pdf">https://www.hpne.org/portal1/images/content/Etica-en-la-investigacion-de-las-enfermedades-raras.pdf</a></p>	<p>La investigación en enfermedades raras plantea, además de los problemas éticos propios de cualquier estudio experimental realizado en seres humanos, algunos específicos, entre los cuales están pertinencia de la investigación, corrección metodológica del proyecto, selección equitativa de la muestra, relación riesgo y beneficio, control por un comité independiente, consentimiento informado y protección de la intimidad de las personas y de la confidencialidad de sus datos. Otro requisito básico es el respeto del principio de indeterminación clínica, entre los problemas éticos específicos de las enfermedades raras, uno importante es la dificultad de reclutar pacientes en las cantidades exigidas por la estadística y otro, el más grave que implica mayor problemática para los pacientes es el soporte financiero por parte del Estado, cuando las organizaciones sociales, con o sin ánimo de lucro, resultan insuficientes, y el poco interés de las farmacéuticas para el desarrollo de medicamentos.</p>
<p>Ministerio de Salud Perú. 2019. Listado de Enfermedades Raras o huérfanas.</p>	<p>El Ministerio de Salud (Minsa) aprobó hoy el "Listado de Enfermedades Raras o</p>

<p><a href="https://www.gob.pe/institucion/sis/noticias/216620-sis-mas-de-27-mil-asegurados-con-enfermedades-raras-o-huerfanas-fueron-atendidos-en-el-2019">https://www.gob.pe/institucion/sis/noticias/216620-sis-mas-de-27-mil-asegurados-con-enfermedades-raras-o-huerfanas-fueron-atendidos-en-el-2019</a></p>	<p>Huérfanas”, conformado por cuatro grupos con un total de 399 enfermedades; así lo indica la Resolución Ministerial N°151-Minsa-2014 publicada en el diario oficial El Peruano, que lleva la firma de la ministra de Salud, Midori De Habich.ç. La norma detalla los grupos de enfermedades según criterios de prioridad, considerando el impacto y dificultades para realizar intervenciones sanitarias sobre ellas, agrupándolas en: 8 de Muy alta prioridad, 62 de Alta prioridad, 27 de Baja prioridad y 302 de Muy baja prioridad; y con ello, 11 medicamentos y 1 fórmula láctea para atender a las 8 enfermedades de Muy alta prioridad.</p>
<p>Pareja M. (2017). Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia. <a href="file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/DialnetSituacionActualDeLasEnfermedadesHuerfanasEnColombi-6232296.pdf">file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/DialnetSituacionActualDeLasEnfermedadesHuerfanasEnColombi-6232296.pdf</a></p>	<p>Define que las enfermedades raras en Colombia son poco estudiadas y de baja prevalencia; sin embargo, una porción significativa de la población que las padece las desarrolla por problemas que se pueden originar por mutaciones en algún gen, muchas de ellas son de carácter hereditario, identificadas alrededor de 1920, necesitando crear un registro nacional alimentado con la información de las entidades estatales.</p>
<p>Rath A. (2012). Representation of rare diseases in health information systems: The orphanet approach to serve a wide range of end users. Gene Expression University. 33(5). <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22078">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22078</a></p>	<p>Los trastornos raros están escasamente representados en las clasificaciones internacionales y, por lo tanto, son invisibles en los sistemas de información, siendo esta una de las principales necesidades de los sistemas de información en salud y para la investigación, compartir o integrar datos provenientes de fuentes heterogéneas con terminologías de referencia diversas.</p>

	<p>ORPHANET es un portal de información multilingüe sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos, el cual está respaldado por una base de datos relacional construida alrededor del concepto de trastornos raros. Los trastornos raros se asignan a la Clasificación Internacional de Enfermedades (décima versión), este conjunto de herramientas permite la extracción de conjuntos de datos masivos que brindan diferentes puntos de vista que se pueden utilizar en bioinformática para responder preguntas complejas, destinadas a satisfacer las necesidades de los investigadores y la industria farmacéutica en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras.</p>
<p>Rebetto G. (2017). Raras, pero no invisibles": ¿Por qué son importantes las enfermedades poco frecuentes y qué podemos hacer al respecto? Revista Chilena 33(1). <a href="https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482017000100001&amp;script=sci_arttext">https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482017000100001&amp;script=sci_arttext</a></p>	<p>Al revisar las 80 Garantías Explícitas en Salud (GES) actualmente vigentes, se encuentra que están incluidas algunas enfermedades poco frecuentes, Artritis Idiopática Juvenil, Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente, Fibrosis Quística, Hemofilia, Lupus Eritematoso Sistémico. Además, entre las enfermedades "comunes" cubiertas, hay casos de origen poco frecuente, como las arritmias o cánceres hereditarios, pero no hay atención particular a esta situación. Existe, desde los años noventa, el programa de Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria, para el diagnóstico y manejo precoz de esta causa prevenible de discapacidad intelectual. En la Ley de Protección Financiera para</p>

	<p>Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, se incluyó cobertura de terapias para algunas enfermedades poco frecuentes: 6 errores innatos del metabolismo, hipertensión pulmonar y esclerosis múltiple. Estas políticas públicas demuestran acciones concretas en el ámbito de las enfermedades raras, pero aún queda mucho por desarrollar.</p>
<p>Reglamento 141/2000. reglamento (ce) no 141/2000 del parlamento europeo y del consejo, sobre medicamentos huérfanos. <a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&amp;from=PT">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&amp;from=PT</a></p>	<p>Define criterios de la declaración de los medicamentos huérfanos, basándose en la prevalencia de la afección que debe diagnosticarse, prevenirse o tratarse; una prevalencia que no supere cinco casos por cada diez mil personas, esto se considera norma general y el límite adecuado.</p> <p>Se examinan las solicitudes de declaración conviene crear un comité compuesto de expertos nombrados por los Estados miembros, este comité debe incluir tres representantes de las asociaciones de pacientes, designados por la Comisión, y otras tres personas, también designadas por la Comisión, por recomendación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, denominada la Agencia debe encargarse de establecer una coordinación adecuada entre el Comité de medicamentos huérfanos y el Comité de especialidades farmacéuticas, además se encarga del procedimiento de declaración y cancelación de registro, elaboración de protocolos y comercialización.</p>
<p>Reglamento técnico centroamericano. (2011). Productos farmacéuticos. medicamentos de uso humano.</p>	<p>Los respectivos comités técnicos de normalización o reglamentación técnica a través de los entes de normalización o</p>

<p>requisitos de registro sanitario.  <a href="file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/OMC26_req-medic-uso-humano.pdf">file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/OMC26_req-medic-uso-humano.pdf</a></p>	<p>reglamentación técnica de los países centroamericanos y sus sucesores son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los reglamentos técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno. Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.59:11 productos farmacéuticos. medicamentos de uso humano. requisitos de registro sanitario, por el subgrupo de medicamentos y productos afines y el subgrupo de medidas de normalización. la oficialización de este reglamento técnico conlleva la ratificación por el consejo de ministros de integración económica centroamericana (COMIECO).</p>
<p>Sarrato L. (2013). Régimen jurídico administrativo del medicamento.  <a href="https://www.tdx.cat/handle/10803/131226#page=1">https://www.tdx.cat/handle/10803/131226#page=1</a></p>	<p>Un medicamento es objeto de una exhaustiva regulación jurídica y de una intensa intervención administrativa, ello se justifica con base en los bienes jurídicos en conflicto cuando afectan a derechos fundamentales de la persona, la intervención administrativa preside todo el ciclo de vida del medicamento; abarca desde el proceso de fabricación, obtención de la autorización administrativa, incluyendo el régimen posterior de comercialización, fijación del precio de los medicamentos, y la dispensación a los pacientes, hasta la vigilancia y control de reacciones adversas.</p> <p>En el artículo investigativo toma como punto de partida el inmenso potencial alcanzado por un derecho farmacéutico que</p>

	<p>en buena medida se ha consolidado, su objetivo consiste en analizar el régimen jurídico-administrativo del medicamento industrial de uso humano en los ordenamientos jurídicos español y comunitario, así como su proyección a lo largo del denominado ciclo de vida del medicamento, el análisis se completa con un estudio de la responsabilidad administrativa, civil y penal en el ámbito del medicamento.</p>
<p>Sireau N. (2013). Enfermedades raras retos y oportunidades para emprendedores sociales.  <a href="https://fundeum.net/documentos/er-retos-y-oportunidades-libro.pdf#page=113">https://fundeum.net/documentos/er-retos-y-oportunidades-libro.pdf#page=113</a></p>	<p>Es un hecho generalmente reconocido que la creación de una legislación específica sobre medicamentos huérfanos en diversas jurisdicciones de todo el mundo ha supuesto, y sigue suponiendo, un enorme cambio en la vida de millones de pacientes con enfermedades raras, en los EE. UU. en 1983, y del Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos (MH) de la UE en el año 2000, se han autorizado más de 400 medicamentos huérfanos en los EE. UU. y 70 en la UE, respectivamente. Una parte importante de este éxito se debe al conjunto de pequeñas y medianas empresas del sector biofarmacéutico. Gran parte de las solicitudes de declaración de medicamento huérfano.</p>
<p>Taruscio D., Groft S., Posada de la Paz M. (2014). Rare diseases epidemiology: update and overview. Springer. Segunda edición. [Advances%20in%20Experimental%20Medicine%20and%20Biology%201031]%20Manuel%20Posada%20de%20la%20Paz,</p>	<p>En Estados Unidos una enfermedad rara se define como condiciones que afectan a menos de 200.00 personas de 320 millones de la población, en el 2008 se crea un programa para favorecer el diagnóstico de personas que padecen las enfermedades no diagnosticadas o raras, estas personas han buscado sin diagnóstico sin tener una respuesta por largo</p>

<p>%20Domenica%20Taruscio, %20S.pdf</p>	<p>tiempo. En este manual se compara esta iniciativa en EE.UU y otros países, en especial, del continente europeo.</p>
<p>Tovar C. (2019). Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand. <a href="http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v61n2/0041-9095-unmed-61-02-00034.pdf">http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v61n2/0041-9095-unmed-61-02-00034.pdf</a></p>	<p>La enfermedad de Von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más común, en los últimos años han ocurrido grandes avances en su entendimiento, diagnóstico y tratamiento, afecta hasta el 1 % de la población y comprende un espectro de subtipos heterogéneos, se caracteriza por mutaciones con una disminución en el nivel o deterioro en la acción del factor de Von Willebrand, la mayoría de los casos se transmiten como un rasgo autosómico dominante. Las pruebas de diagnóstico para este trastorno son complejas y su interpretación requiere una comprensión de la fisiopatología, el arsenal terapéutico disponible incluye el uso de desmopresina y los concentrados de FVW/FVIII en procedimientos que requieran hemostasia, la aplicación rutinaria de terapia profiláctica para eventos hemorrágicos no se encuentra indicada, siendo un objetivo de la revisión discutir la epidemiología, fisiopatología y los más recientes avances en el diagnóstico y tratamiento, para mejora de la calidad de vida de los pacientes que la padecen.</p>

Nota: Elaboración propia (2020)

### Unidad de análisis

Objetivo Especifico	Unidad de Análisis	Definición conceptual	Instrumento
Identificar las enfermedades raras más comunes y su situación epidemiológica en España, países del continente americano y Costa Rica para la identificación de la problemática a la que se enfrentan las personas que las padecen.	Enfermedades raras más comunes  Situación Epidemiológica	Las enfermedades raras también llamadas poco comunes o minoritarias, engloban a un conjunto de trastornos con escasa prevalencia en la población, tienen impacto en la mortalidad. (Plaza 2009)  Es la situación de una determinada enfermedad en cuanto al número de casos asociados, que tienen las mismas características. (Elaboración propia 2020)	Artículos científicos
Determinar que medicamentos huérfanos cuentan o no con aprobación de la FDA para tratamiento de personas con enfermedades raras, para establecer si esto conlleva a una problemática sanitaria.	Medicamentos Huérfanos	Medicamentos huérfanos: son los que están dirigidos a las enfermedades raras, las cuales tiene muy poca prevalencia. (Dal-Ré 2016)	Artículos Científicos
Comparar los marcos regulatorios para el uso de medicamentos huérfanos en España,	Marcos regulatorios	Son documentos que recopilan leyes o reglamentos que deben seguirse para una operación o alguna acción a seguir	Artículos Científicos, Leyes y Normativas

países del continente americano con respecto a Costa Rica.		con respecto a un tema en específico. (Elaboración propia, 2020)	
--	--	---	--

Nota: Elaboración propia (2020)

### **Criterios de inclusión**

Para efectos de esta investigación, en el capítulo de análisis de resultados, que se realizó mediante una revisión bibliográfica, se incluyeron todos los artículos científicos relacionados con el tema, que contaran con un rango de fecha de veinte años, es decir, del año 2000 al 2020, que se encontraran tanto en idioma español como en idioma inglés. Se utilizaron bases de datos reconocidas como Binasss, Scielo, PubMed, entre otras; además, se tomaron en cuenta marcos regulatorios, leyes o normativas que abarcaran el uso de medicamentos.

Como parte de los criterios de búsqueda se utilizaron palabras claves tales como: enfermedad rara, medicamentos huérfanos, problema sanitario, marcos regulatorios.

### **Criterios de exclusión**

Para el capítulo de análisis de resultados no se incluyeron artículos fuera del rango establecido de veinte años, comprendidos entre el 2000 y 2020, aquellos que no cumplieran a cabalidad con los requerimientos del tema, o que no se encontraran en el idioma español o inglés, también se excluyeron todos los artículos científicos que, aunque fueran del continente europeo no correspondieran concretamente a España que es el país de estudio, y todos los que no fueran del continente americano.

### **Instrumentos**

Para la discusión de resultados se utilizaron artículos científicos, de los últimos veinte años, según Villagrán, Harris (2009) un artículo científico busca dar a conocer los pensamientos, cuya finalidad esencial es comunicar resultados de investigación, ideas o debates de manera clara y concisa, para así divulgar resultados de interés, y compartir conclusiones que lleven a fomentar o a indagar en investigaciones futuras resultado de gran provecho para el investigador.

Además, se empleó el uso de normativas, leyes y marcos regulatorios sobre el uso de medicamentos huérfanos, los cuales son implementados por la entidad sanitaria de cada país, y se pretendió visualizar la manera en que cada nación maneja estos medicamentos, si cuentan con ellos y qué tan completos están.

### **Recolección y análisis de datos**

Para el primer objetivo se pretende identificar las enfermedades raras más comunes, así como su situación epidemiológica, esto se realizará mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos que, posteriormente, se analizarán, para clasificar las enfermedades que sean más significativas, para poder catalogarlas como las más comunes, así como la situación a la cual se enfrentan las personas que las padecen.

En el segundo objetivo se va a determinar cuáles medicamentos huérfanos cuentan o no con aprobación de la FDA para tratamiento de personas con enfermedades raras, para ello se buscará en la página de la FDA, la lista oficial de medicamentos inscritos, para establecer si esto conlleva a una problemática sanitaria, complementado con la búsqueda de artículos científicos, para analizar el uso de estos medicamentos.

En el tercer objetivo se busca comparar los marcos regulatorios para el uso de medicamentos huérfanos en España, y países del continente americano respecto a Costa Rica, esto se llevará a cabo mediante una revisión y análisis de los reglamentos, marcos regulatorios, normativas y protocolos con los que se cuentan en estos países con el fin de marcar las diferencias y así poder conocer la situación actual a la que se enfrenta Costa Rica.

## **CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS**

En este capítulo se analizará la información que fue recopilada de distintas fuentes, tales como: artículos, estudios y documentos de normativas y marcos regulatorios, los cuales se relacionan estrechamente con los objetivos específicos que se plantearon al inicio de la investigación, cada uno de los objetivos cuenta con un análisis distinto, el cual se deberá responder mediante bibliografía específica que se haya encontrado respecto al tema propuesto.

### **Categoría 1. Identificar las enfermedades raras más comunes y su situación epidemiológica en España, países del continente americano y Costa Rica para la identificación de la problemática a la que se enfrentan las personas que las padecen.**

En su artículo Carbajal, Navarrete (2015) mencionan el impacto que estas enfermedades raras ejercen sobre los pacientes, sus familiares y en los servicios de salud; estos padecimientos, en un 80% tienen origen genético y también en otro porcentaje se ha detectado el gen causante de la enfermedad; otras son de características poco frecuentes, enfermedades autoinmunitarias, malformaciones congénitas o infecciosas; las causas genéticas se pueden dar por, defectos monogénicos (la afección es de un solo gen), trastornos cromosómicos donde éstos (o parte de ellos) faltan o cambian, o por multifactoriales, en los cuales hay mutación en dos o más genes, incluyendo también el ambiente y el estilo de vida.

A continuación, se menciona cada país investigado, iniciando con el país del continente europeo, pasando luego a los países del continente americano, para concluir con Costa Rica.

#### **España**

Sireau (2013), especificó respecto a las publicaciones de enfermedades raras que regularmente, Orphanet publica un resumen de éstas según su prevalencia. El informe más reciente se publicó en junio de 2013. Las 10 primeras páginas de este informe mencionan las enfermedades con su prevalencia expresada en casos por 100 000 habitantes, siendo la «acidemia propiónica» la que cierra la lista con 0,002 pacientes por cada 100 000 personas. Esto significaría un paciente por cada 50 millones de habitantes, aproximadamente, el doble de la población de los Países Bajos. (Orphanet 2012)

Las enfermedades están clasificadas en función del número de informes de casos o de familias afectadas conocidas, siendo la «Tricodisplasia - Amelogénesis Imperfecta» la última enfermedad de la lista, con solo una familia afectada, que se conozca.

Identificar y diagnosticar correctamente a los pacientes con una enfermedad ultra rara no es fácil, ya que la mayoría de los médicos nunca han observado o apenas han tenido conocimiento de estas enfermedades, extremadamente infrecuentes, durante su formación. Esto a menudo lleva a los pacientes y a sus padres o cuidadores a vivir odiseas diagnósticas, buscando desesperadamente algún especialista que pueda diagnosticar correctamente su enfermedad.

No es inusual que exista un retraso de muchos años hasta que se da con el diagnóstico correcto, y con demasiada frecuencia los pacientes terminan con el dictamen equivocado, lo cual es todavía más problemático si en efecto existe un tratamiento para su enfermedad real. En la Enfermedad de Pompe, por ejemplo, debido a la similitud de los síntomas, a muchos pacientes se les suele diagnosticar erróneamente Distrofia Muscular de la cintura y extremidades. Cuando surge un tratamiento, los médicos que tenían pacientes en sus bases de datos con esta distrofia no piensan automáticamente que éstos pueden ser elegibles para el tratamiento de sustitución enzimática aprobado para la Enfermedad de Pompe.

Diagnosticar correctamente a los pacientes es una cosa, incluir a estos pacientes en ensayos clínicos es otra muy distinta, debido a la extrema rareza de muchas enfermedades, no es posible aplicar las mismas pautas de desarrollo que en las enfermedades más comunes. Estudios con 5000 o 10 000 pacientes son inimaginables en cualquier ámbito de lo huérfano, donde no es nada infrecuente que se hayan identificado a nivel mundial menos de 1000 pacientes. Deben identificarse vías de desarrollo novedosas e innovadoras con el fin de avanzar en este campo.

Se puntualizó, según Sireau (2013), que la baja prevalencia de las enfermedades raras en España, siendo parte de la Unión Europea, ha frenado un poco toda la investigación y la elaboración de medidas que contengan estas patologías, o que ayuden de alguna manera a las personas que las padecen.

Como menciona Arribas *et al* (2008), en el año 2004 se creó el primer registro de enfermedades raras de base poblacional y en el momento actual el Instituto de Investigaciones en Enfermedades Raras, perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, tenía desarrollada la estrategia para la creación de un registro nacional de estas enfermedades; por otro lado, también la Unión Europea ha recomendado el desarrollo de registros para asegurar la ausencia de sesgos en los

estudios y facilitar así una mejora en el conocimiento de la historia natural de muchas de las enfermedades raras.

La importancia de la creación de registros de las enfermedades raras fue según Arribas, una de las principales preocupaciones en España, para así llevar un mejor control de estos padecimientos, evitar sesgos facilitando estudios y la mejora en el conocimiento de estas patologías, lo que conlleva siempre una mejora para el manejo del paciente y de su entorno.

El sistema Orphanet es la base de clasificaciones, creada por el grupo francés INSERM, por la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras, REPIER (incluye códigos CIE-9 y CIE-10) y por Health on the Net Foundation (HON), según el Ministerio de Sanidad de España en el 2014. Esta categorización tiene la ventaja de que puede completarse con los códigos internacionales en uso para así tener las enfermedades raras identificadas en el futuro, la dificultad no resulta eficaz desde el punto de vista epidemiológico, ya que no se permite organizar sistemas de atención individualizados para todas y cada una de las enfermedades, determinando algunas como la Esclerosis Múltiple, Mastocitosis, Escleroderma Neonatal, Sialidosis, entre otras.

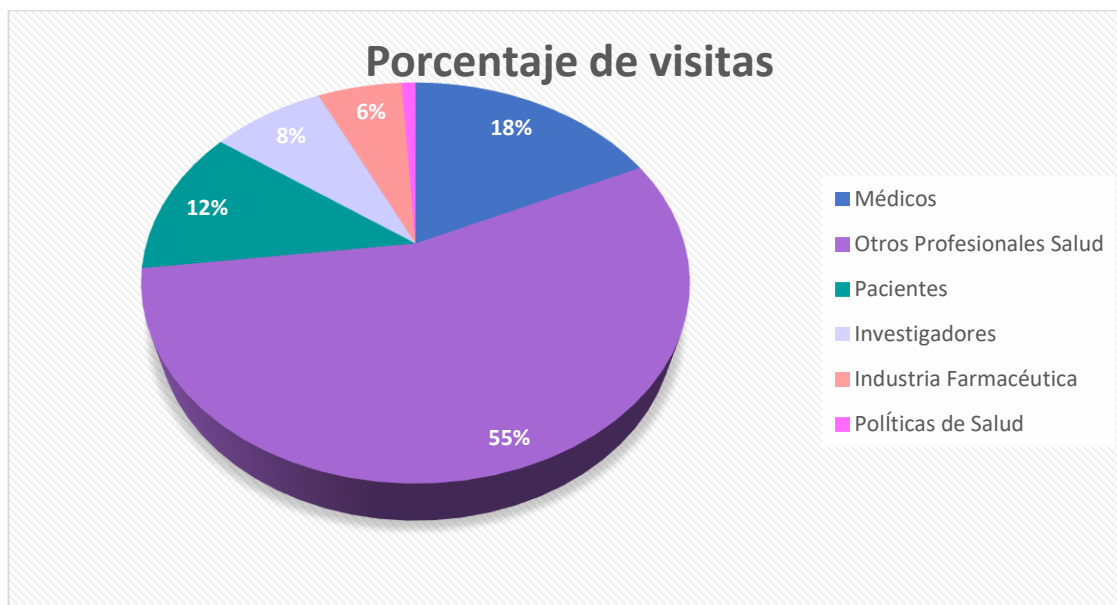
Según la definición adoptada en la base de datos de Orphanet, existen alrededor de 6.000 trastornos raros, que incluyen enfermedades, síndromes y anomalías, abarcando los de origen genético y casi todos los trastornos mendelianos, estos trastornos están escasamente representados en las clasificaciones internacionales y, por lo tanto, son invisibles en los sistemas de información de salud, lo que contribuye a su invisibilidad en la sociedad en general, solo para tener un ejemplo Rath en su artículo publicado en 2012, hace énfasis en que los sistemas de información hospitalaria de muchos países utilizan la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS en su décima versión, o incluso en la novena versión, en la cual solo alrededor de 500 enfermedades raras están incluidas en la CIE-10, y solo la mitad de ellas tienen su propio código específico, conllevando esto a graves problemas en los controles epidemiológicos.

Además de su misión de producir y difundir información sobre trastornos raros, Orphanet ha construido una representación del conocimiento sobre estos trastornos, ya que está en constante evolución para servir mejor a su diversa población de usuarios, esto puede analizarse en sus niveles de complejidad creciente en cuanto a terminología, clasificación e interoperabilidad semántica, se convirtió en un proyecto europeo en el año 2000 financiado por de la Comisión Europea, y ahora es una acción conjunta de la UE con una red de casi 40 países que contribuyen a la recopilación de datos y a las traducciones, Orphanet está bajo la responsabilidad del INSERM, que cuenta con una

unidad específica totalmente dedicada a la información y los servicios en el campo de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos.

En pocas palabras se puede evidenciar que Orphanet es una herramienta de gran utilidad para rastrear una enfermedad rara y tener conocimiento de ésta, ya que brinda información detallada de la patología, pero también se puede encontrar información del inventario de medicamentos huérfanos, un directorio de asociaciones para pacientes así como uno de centros de atención y consulta de expertos, solo para tener una idea del impacto de esta herramienta, como se muestra en el gráfico 1, las visitas diarias a esta plataforma son en su mayoría médicos, profesionales de la salud y pacientes, evidenciando así la carencia de información.

*Gráfico 1. Porcentajes de visitas diarias a Orphanet.*



Nota: Elaboración propia basada en Rath (2020)

Según el Ministerio de Sanidad de España en el año 2020 las patologías más prevalentes y que suponen una mayor carga asistencial, familiar y social están siendo objeto de especial atención en todos los países y por los organismos internacionales especializados; sin embargo, no disminuye el esfuerzo de investigación sobre cuidados en aquellas otras patologías de baja prevalencia, pero de gran impacto individual y familiar, que se denominan enfermedades raras.

Orphanet es una herramienta muy completa y de gran ayuda gracias a su amplia base de datos, la página de inicio de la plataforma brinda no solo la opción de búsqueda de una determinada enfermedad, sino también información complementaria, lo cual es importante para la orientación

de los profesionales en salud, así como para los pacientes que visitan el sitio, tal y como se observa en la ilustración 24.

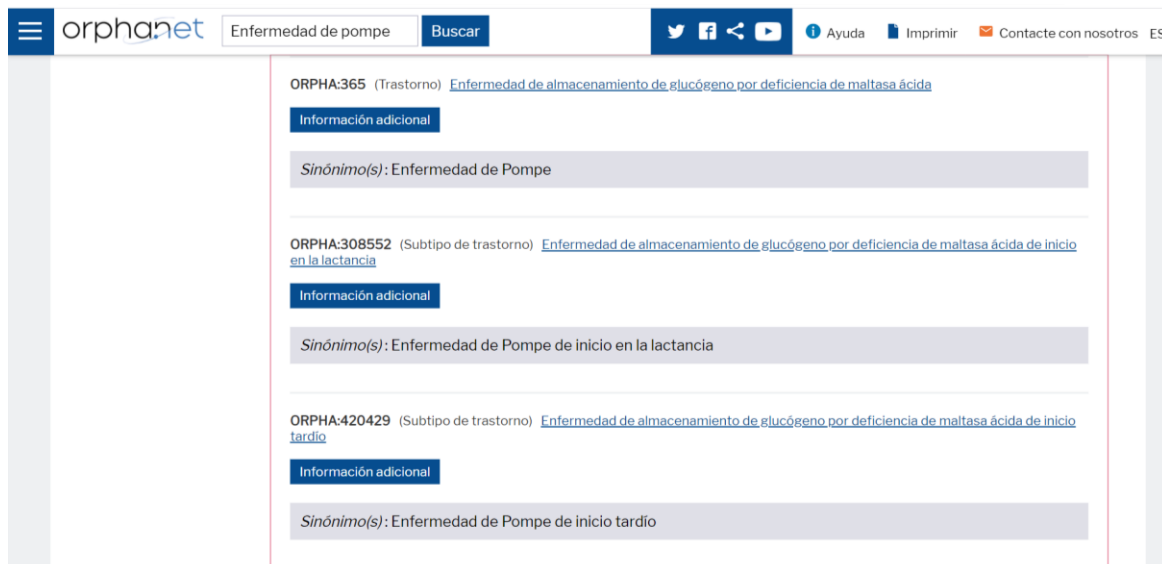
Ilustración 24. Vista de la página de inicio de Ophanet.



Nota: Orphanet (2020)

Cuando se realiza la búsqueda de una determinada enfermedad rara, Ophanet cuenta con una amplia información; de esta forma, al colocar el nombre de la patología primero muestra si ésta cuenta con tipos o subtipos, como se observa en la ilustración 25.

Ilustración 25. Tipos y subtipos de la enfermedad plataforma Ophanet.



Nota: Orphanet (2020)

Posteriormente, al ingresar a uno de los resultados se despliega toda la información pertinente a nivel de clasificación, sinónimos del nombre, prevalencia, herencia, edad de inicio o aparición, código del CIE-10, y enlaces ligados a páginas que muestran información de genotipo-fenotipo, como se muestra en la ilustración 26.

Ilustración 26. Información de la enfermedad plataforma Ophanet.

The screenshot shows the Orphanet website interface. At the top, there is a search bar with 'Enfermedad de pompe' entered and a 'Buscar' button. To the right are social media icons and utility links like 'Ayuda', 'Imprimir', and 'Contacte con nosotros'. The main heading is 'Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de maltasa ácida' with an 'Aportaciones' button. Below this, a grey box contains the following information:

<b>ORPHA:365</b>		
<u>Nivel de clasificación: Trastorno</u>		
<i>Sinónimos:</i>		
Deficiencia de alfa-1,4-glucosidasa ácida	GSD tipo II	<i>Edad de inicio o aparición:</i> Prenatal, Neonatal, Infancia, Adolescencia, La edad adulta
Enfermedad de Pompe	Glucogenosis por deficiencia de maltasa ácida	<i>CIE-10:</i> E74.0
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 2	Glucogenosis tipo 2	<i>OMIM:</i> 232300
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II	Glucogenosis tipo II	<i>UMLS:</i> C0017921
GSD por deficiencia de maltasa ácida	<i>Prevalencia:</i> 1-9 / 100 000	<i>MeSH:</i> D006009
GSD tipo 2	<i>Herencia:</i> Autosómico recesivo	<i>GARD:</i> 5714
		<i>MedDRA:</i> 10053185

Nota: Orphanet (2020)

Al contar España con una plataforma como Orphanet que, si bien es una página muy completa y con muchísima información, pero que alberga otros países, no se pudo determinar datos precisos de epidemiología en este país europeo, ni evidenciar cuáles de las patologías que se encontraron en dicha página son las más frecuentes o las que cuentan con más casos.

Sin embargo, cuentan con grandes ventajas al tener tanta información condensada en una sola plataforma, ya que pueden impulsar, de manera más sencilla, ayudas a las personas que padecen enfermedades raras; a su vez, la página proporciona información adicional como descripción de las patologías, síntomas y signos, lo que es importante ya que puede ser usada como orientación para los profesionales en salud que atienden a los pacientes que padecen alguna enfermedad rara.

En cuanto a los países que pertenecen al continente americano, los estudiados en esta investigación son los siguientes:

### **Estados Unidos**

En el 2008, el Instituto Nacional de Salud, el NIH por sus siglas en inglés, creó el programa de enfermedades no diagnosticadas (UDP), el cual se originó según Taruscio *et al*, para abordar una necesidad insatisfecha en el sistema de atención médica de EE.UU; el motivo de su creación fue reconocer que se tardaba de 1 a 5 años en llegar a un diagnóstico para la mayoría de los pacientes, también se buscaba establecer un programa para descubrir nuevas enfermedades y proporcionar conocimientos en bioquímica, fisiología y biología celular; de este modo, los enfermos, cuyas afecciones no han logrado un diagnóstico médico pueden solicitar ser participantes de la UDP, para esto se requiere una carta resumen del médico y los pacientes son sometidos a pruebas diagnósticas y consultas de expertos.

Este programa le ofrece a sus pacientes la esperanza de un diagnóstico y la posibilidad de una terapia, a cambio, los enfermos brindan a los investigadores la oportunidad de obtener nuevos conocimientos sobre mecanismos genéticos y bioquímicos; el artículo de Taruscio *et al* comprendió un periodo entre mayo del 2008 a mayo del 2014, donde se formularon 9300 consultas, 3100 solicitudes y solo 750 aceptaciones, de las cuales, entre el 25 y 50 % de los casos se resolvieron con un diagnóstico clínico y un 30% fueron invitados a continuar con el programa después de una revisión cuidadosa por parte de los médicos del programa.

Este programa lo que pretende es ayudar a los pacientes que padecen enfermedades raras a contar con un diagnóstico preciso, ya que la mayoría de ellos puede tardar años para ser diagnosticados correctamente, y muchos pacientes incluso mueren sin un diagnóstico apropiado.

### **Colombia**

Según el Ministerio de Salud de Colombia en un reporte del 2013, se determinó que la causa exacta de una enfermedad huérfana sigue siendo desconocida; sin embargo, para una porción significativa de la población que la padece los problemas se pueden originar por mutaciones en algún gen, muchas de estas patologías son de carácter hereditario o puede haber factores externos que pueden causarlas, a su vez interactuar con factores genéticos que aumenten la severidad de la enfermedad.

En Colombia se tienen identificadas alrededor de 1.920 enfermedades raras que se encuentran incluidas en la resolución 430 actualizada por el ministerio de salud en 2013, donde

figuran algunas de las principales como la Acromegalia, Dermatomiositis, Fibrosis Quística y Síndrome de Bazex, todos estos datos deben estar sometidos a constante actualización, con la pretensión de crear un registro nacional que sea alimentado con la información de las entidades estatales, dicho registro tiene la debilidad de que en Colombia es difícil obtener un diagnóstico exacto, ya que se cuenta con poca investigación y escasa familiaridad por parte del personal de salud las enfermedades raras.

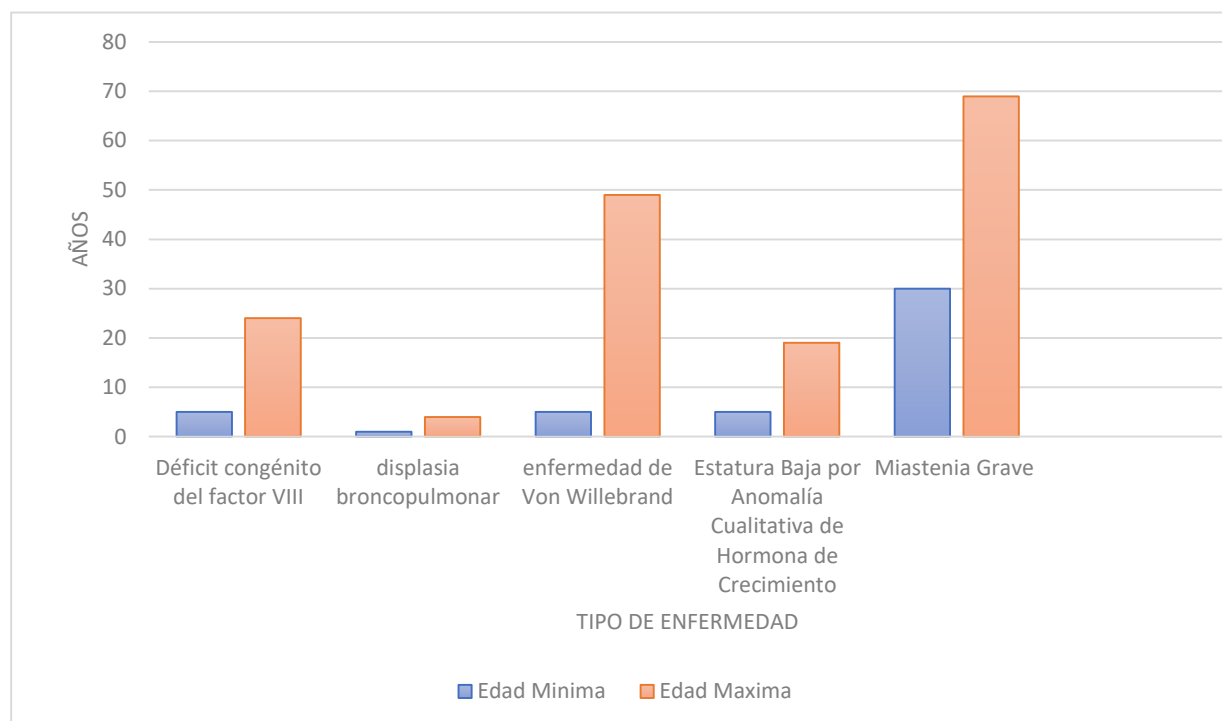
En cuanto a la información más actualizada por el sistema integrado de información de la protección social, en un estudio de pacientes hospitalizados realizado por Pareja durante todo el año 2017, se concluyó que hay 1117 pacientes con Déficit Congénito del Factor VIII, 77 pacientes de sexo femenino y 1040 de sexo masculino; 511 pacientes con Displasia Broncopulmonar, 239 mujeres y 272 hombres; 779 personas que padecen la enfermedad de Von Willebrand, 551 mujeres y 228 pacientes masculinos.

Además, 408 pacientes sufren Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa, 331 femeninas y 77 masculinos; hay 559 pacientes con Estatura Baja por Anomalía Cualitativa de Hormona de Crecimiento, 203 mujeres y 356 hombres; 839 personas tienen Miastenia Grave, de los cuales 570 son mujeres y 269 son hombres; con Síndrome de Guillan-Barre 377 pacientes activos, 248 mujeres y 129 hombres.

Esto evidencia que, Colombia, se encuentra realizando un trabajo muy lento para que las enfermedades huérfanas sean reconocidas, pues según concluyó Pareja es un bajo número de pacientes identificados, lo que indica que es importante la creación de un registro más robusto y esto se puede deber al uso inadecuado de los códigos diagnóstico CIE-10.

Como se puede ver en el gráfico 2, aunque la información esté dispersa en cuanto a registro de enfermedades, se evidencia un pronto diagnóstico de la enfermedad rara, pues algunas patologías cuentan con pacientes de edades muy cortas, por lo que podría decirse que recibieron un diagnóstico rápido y veraz.

Gráfico 2. Rango de edades de pacientes que padecen enfermedades raras



Nota: Elaboración propia basada en Pareja (2020)

### Perú

El Ministerio de Salud de Perú en el 2019, en su departamento de sistema integral de salud, afirma que se brinda cobertura financiera a las atenciones referidas a la prevención, diagnóstico, atenciones en consulta externa, emergencia y hospitalización, medicamentos e insumos así como exámenes de laboratorio e imágenes, tratamiento médico, quirúrgico y de rehabilitación de los asegurados que padecen enfermedades poco frecuentes, entre las cuales figuran principalmente, Lupus Eritematoso Sistémico, Epilepsia y Síndromes Epilépticos, Enanismo no Calificado, Hipotiroidismo Congénito sin Bocio.

En Perú, Bazan *et al.* realizaron un estudio transversal analítico en pacientes atendidos en un hospital al norte del país, el primer paso fue obtener la aprobación para el acceso al sistema de datos del servicio de medicina hospitalaria, luego de eso se seleccionaron las patologías raras y catastróficas, según el registro diagnóstico basado en el Código Internacional de Enfermedades

(CIE10), se seleccionaron los códigos correspondientes a las enfermedades que fueron catalogadas como raras o catastróficas en el período de estudio, que comprendió todo el año 2013.

Se encontró que 2063 pacientes cumplieron los criterios de selección en el período de estudio, y fueron atendidos por enfermedades raras, el 59% fueron hombres y el 41% mujeres, según la clasificación 1001 (43,2%) pacientes fueron atendidos por Insuficiencia Renal Crónica Inespecífica, 402 (17,4%) por Deficiencia Hereditaria del Factor VIII y 306 (13,2%) por Insuficiencia Renal Terminal, 213 (9,2%) presentaban VIH, 108 (4,7%) Tumor Maligno de Riñón y 33 (1,4%) padecían Mieloma Múltiple.

Esta investigación demostró que, en un corto periodo de tiempo, el número de pacientes atendidos fue muy significativo, y de igual manera dejó la interrogante de, si este fue el resultado arrojado por un solo hospital seria de un gran avance para la epidemiología de este país realizar estudios en más centros médicos, para así tener un mayor alcance y contar con información más actualizada.

### **Chile**

El Sistema Universal con Garantías Explícitas en Salud (GES), actualmente vigente, en el que se encuentran incluidas algunas enfermedades poco frecuentes como lo son la Artritis Idiopática Juvenil, Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente, Fibrosis Quística, Hemofilia, Lupus Eritematoso Sistémico, Arritmias o Cánceres Hereditarios, cuenta con un programa de Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria, para el diagnóstico y manejo precoz de esta causa prevenible de discapacidad intelectual, incluye cobertura de terapias para algunas enfermedades poco frecuentes como hipertensión pulmonar y esclerosis múltiple, con estas políticas se demuestran acciones concretas y correctas en el ámbito de las enfermedades raras, quedando aún mucho por desarrollar.

### **Panamá**

El ministerio de salud de Panamá en el 2014 solo hace mención de reconocer como enfermedades raras o poco frecuentes, dentro de su territorio nacional, las siguientes patologías: Artrogiposis Congénita Múltiple, Enfermedad de Batten, Enfermedad de Pompe, Atrofia Muscular Espinobubar Progresiva, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Miopías Congénitas y Distales, Osteocondrodisplasias, Ostogénesis Imperfecta, es un listado abierto el cual será revisado y actualizado para incluir nuevas patologías dentro de la misma clasificación.

A pesar de contar con un listado oficial de enfermedades poco frecuentes, el cual debería estar en constante actualización no se encontró documentación reciente de la evolución de dichas enfermedades ni de epidemiología de la situación en la cual se encuentra el país actualmente.

### **Costa Rica**

En Costa Rica, según la Clínica Multidisciplinaria de Enfermedades Raras (CMER), que se encuentra ubicada en el hospital San Juan de Dios, la CMER cuenta con al menos 70 diagnósticos diferentes para 202 pacientes, entre los 13 y 83 años, donde las patologías más frecuentes son: Fenilcetonuria, carencia de una enzima denominada fenilalanina deshidrogenasa, puede dañar el sistema nervioso central, 24 pacientes; Galactosemia, deficiencia enzimática en la que el cuerpo es incapaz de descomponer el azúcar simple de la lactosa, 13 pacientes; Niemann-Pick tipo B deficiencia de la enzima Esfingomielinasa ácida, 12 pacientes.

Otras enfermedades son: Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce, trastorno en el metabolismo de los aminoácidos, 11 pacientes; Deficiencia de Fructosa 1,6 Difosfatas, caracterizada por un defecto en la producción de glucosa, 10 pacientes. Algunas otras patologías identificadas en Costa Rica son: Enfermedad de Pompe, Von Willebrand, Espina Bífida, LAM, Fabry, CUCI y Crohn, Hipertensión Pulmonar, Gaucher, Mucopolisacaridosis (MPS) seis tipos I II III VI V VI, Niemann Pick tipos A, B, C, Enfermedad de Duchene Becker, Fibrosis Quística, Lupus, ELA.

La Caja Costarricense del Seguro Social destaca la creación de esta clínica como un logro importante en el sistema de salud, pese a que se hace un buen abordaje con el tamizaje, y su manejo en el Hospital Nacional de Niños, al alcanzar la edad adulta se tiene otro tipo de necesidades, las cuales están siendo abordadas por el equipo multidisciplinario en el hospital San Juan de Dios.

Aunque la labor de esta clínica multidisciplinaria es destacable, es insuficiente para la atención de las personas que parecen enfermedades raras en Costa Rica, ya que solo reciben pacientes los días miércoles, pese a esto, las personas atendidas reciben un abordaje de forma integral, que incluye la atención de varios especialistas en una sola cita, médico internista, nutrición, psiquiatría y trabajo social, además de las citas multidisciplinarias, el equipo se reúne dos veces al mes para evaluar los casos, en estas sesiones clínicas participan los especialistas que atendieron a los pacientes y un representante del Servicio de Farmacia.

Después de revisar todos los artículos y estudios médicos, para la primera categoría, con el fin de identificar las enfermedades raras más comunes, y su situación epidemiológica, esto resultó difícil de determinar ya que muchos de los países, incluyendo Costa Rica, no cuentan con programas que permitan unificar datos y contener cifras exactas del número de personas que padecen alguna de estas patologías en el territorio de cada país, a su vez no se logra evidenciar datos epidemiológicos precisos, lo que sí se puede demostrar es que existe una problemática, ya que al no saber con veracidad la situación actual de estas enfermedades raras, no se puede concretar si los pacientes están recibiendo un abordaje adecuado para que cuenten con una buena calidad de vida.

**Categoría 2. Determinar qué medicamentos huérfanos cuentan o no con aprobación de la FDA para tratamiento de personas con enfermedades raras, para establecer si esto conlleva a una problemática sanitaria.**

Para la segunda categoría se analizó qué medicamentos huérfanos cuentan con aprobación para su uso y, por consiguiente, qué enfermedad rara cuenta con una posología adecuada o solo de profilaxis, y la problemática a la que se ven sometidos los pacientes.

En cuanto a la Fibrosis Quística, para el tratamiento de las exacerbaciones existen varias guías y recomendaciones, las guías publicadas en el 2009 por la “*Cystic Fibrosis Foundation*” recomienda, terapias respiratorias, tratamiento antibiótico dirigido al patógeno aislado por cultivo, anti-infecciosos inalados, antiinflamatorios.

Se cuenta con aprobación de la FDA para el medicamento Symdeko, que es la combinación de Tezacaftor e Ivacaftor, esta composición es aprobada para personas de 6 años en adelante, y el Orkambi, que es una combinación de Lumacaftor e Ivacaftor, está aprobado para personas de 2 años o más, el Kalydecocon principio activo Ivacaftor ha sido aprobado para personas de 6 meses en adelante.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), aprobó el 21 de octubre 2019 la Trikafta (Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor), el primer tratamiento disponible basado en la combinación de tres fármacos para tratar a pacientes con la mutación más común de la fibrosis quística, este medicamento huérfano está aprobado para pacientes de 12 años o más, estas medicinas son usadas en pacientes que tienen al menos una mutación en F508 del gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR, sus siglas en inglés), la cual se estima que representa el 90% de la población con Fibrosis Quística.

La eficacia de Trikafta en pacientes de 12 años o más fue demostrada en dos ensayos, el primero fue de 24 semanas, aleatorio, doble ciego y controlado por placebo; participaron 403 pacientes con la mutación del F508 y una mutación en el segundo alelo, lo que resulta en no tener la proteína CFTR, ésta no responde a Ivacaftor o a solo Tezacaftor/Ivacaftor; el Segundo ensayo fue de 4 semanas, aleatorio, doble ciego y con controles activos; participaron 107 pacientes con dos mutaciones del F508 idénticas, en ambos ensayos se evidencia una mejora significativa en la función de la proteína CFTR.

En cuanto al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la FDA aprobó el 26 de abril del 2019, una infusión intravenosa de Benlysta (Belimumab), este es un anticuerpo monoclonal humano de IgG $\beta$ , que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B, es un tratamiento enfocado en niños, este fármaco ya estaba aprobado para uso en adultos desde el 2011, la agencia aceleró la revisión y aprobación de esta solicitud porque Benlysta intravenoso satisface una necesidad insatisfecha de terapias, específicamente en pacientes pediátricos con LES.

El tratamiento específico disponible para la Enfermedad de Pompe, según Denzler, está indicado en todas las edades, este tratamiento de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante humana (AGArh), Alglucosidasa Alfa (Myozyme®), fue aprobado por la Food and Drug Administration en Estados Unidos, en el 2006, con un estudio con grupo control de 8 enfermos y por 52 semanas, y se complementó con los múltiples casos tratados publicados en los últimos 12 años, este procedimiento mejora la expectativa de vida y la función cardíaca, y disminuye la cardiomegalia.

Los pacientes que padecen la enfermedad de Von Willebrand son tratados con Desmopresina (DDAVP) es un derivado sintético de la hormona antidiurética, en pacientes que no está indicada la administración de Desmopresina, la opción terapéutica son productos manufacturados del plasma que contengan una suficiente cantidad de factor de Von Willebrand, estos productos, originalmente, se prescribieron para el tratamiento de la Hemofilia, y eventualmente se usan para profilaxis de pacientes que deben someterse a procedimientos quirúrgicos o invasivos, en pacientes adultos y pediátricos con esta enfermedad en los que la Desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicada, se usa principalmente Alphanate, que cuenta con aprobación de la FDA.

Para la selección de los medicamento se tomaron en cuenta las enfermedades que se presentaban en varios de los países investigados (en la categoría número uno), donde se encontró

la aprobación de anticuerpos monoclonales para la mayoría de las enfermedades raras investigadas; sin embargo, al revisar la lista de medicamentos a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social no se encontró ninguno de estos anticuerpos monoclonales antes mencionados, la entidad estatal solo cuenta con tratamientos paliativos para estos padecimientos.

Tabla 11. Lista de medicamentos autorizados por Caja Costarricense Segura Social para tratar las enfermedades raras.

Enfermedad Rara	Medicamento	
<b>Fibrosis Quística</b>	Pancrealipasa o Pancreatina	Almacén
<b>Enfermedad de Pompe</b>	No encontrado	-
<b>Mastocitosis</b>	No encontrado	-
<b>Lupus Eritematoso Sistémico</b>	Talidomida 50 mg	Almacén
	Alfacalcidol 1 mcg o calcitriol 1 mcg	Almacén
<b>Galactosemia</b>	No encontrado	-
<b>Enfermedad de Pompe</b>	No encontrado	-
<b>Esclerosis Lateral Atrófica</b>	Riluzol 50 mg.	Almacén
	Tizanidina hidrocloreuro	Almacén
<b>Sialidosis</b>	No encontrado	-
<b>Dermatomitosis</b>	No encontrado	-
<b>Enfermedad de Jarabe de Arce</b>	No encontrado	-
<b>Síndrome de Bazen</b>	No encontrado	-
<b>Enfermedad de Von Willebrand</b>	Desmopresina	Almacén
<b>Enfermedad Gaucher</b>	No encontrado	-
<b>Enfermedad de Fabry</b>	No encontrado	-
<b>Acromegalia</b>	Octreótida	Almacén
<b>Niman- Pick Tipo B</b>	No encontrado	-

<b>Esclerosis Múltiple</b>	Interferón beta 1-a de origen ADN recombinante 30 ug	En tránsito
<b>Mucopolisacaridosis</b>	No encontrado	-

Nota: Elaboración propia basada en la Caja Costarricense de Seguro Social (2020)

Basándose en las enfermedades raras de la clínica multidisciplinaria del Hospital San Juan de Dios, se buscó en la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, cuáles enfermedades están recibiendo tratamiento, se determinó que, para dieciocho de las enfermedades raras seleccionadas, solo hay medicamento para seis, lo que es realmente preocupante, porque indica que gran cantidad de pacientes no cuentan con un medicamento para la enfermedad que padecen, cabe destacar además, que muchos de los medicamentos encontrados son de uso paliativo y que algunos de los que se encontraron no especificaban las indicaciones, como se muestra en la ilustración 27.

#### Ilustración 27. Medicamento sin indicación específica

41-3825 | Filgrastim 300 ug/mL (30 Millones UI). Solución estéril inyectable. Frasco ampolla con 1 mL o Filgrastim 300 ug/mL (30 Millones UI). Solución estéril inyectable. Jeringa prellenada con 1 mL o Filgrastim 300 ug/0.5 mL (30 Millones UI). Solución estéril inyectable. Jeringa prellenada con 0.5 mL. [El filgrastim es un agente hematopoyético biosintético por tecnología ADN recombinante. No contiene preservantes.]

Actualizado al: 19-07-2019 | Almacenable

Grupo: Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores

Usuario: 2A | Clave: RE

Sección:

**Restricción:**

Uso exclusivo de Hematología, Oncología Médica, Reumatología, Medicina Interna, Inmunología e Infectología, según protocolo Institucional CCF-5882-12-15.

Uso por los Servicios Especializados en la Atención de Enfermedades Raras y Huérfanas.

Se autoriza su despacho para uso domiciliario o extrainstitucional solamente para pacientes de Hematología y Oncología Médica, con base en lo establecido a nivel Institucional según protocolo CCF-5882-12-15

Nota: Caja Costarricense del Seguro Social (2020)

Según la normativa de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social dirección de farmacología y Comité Central de Farmacoterapia (2020)

Los medicamentos con clave E, R y RE que no corresponden al nivel de usuario de la unidad actual, deberán ser solicitados por la farmacia, de acuerdo con la normativa establecida:

- a. Cuando la Farmacia no cuenta con presupuesto de despacho del medicamento ante el ALDI, solicita a la Sub-Área de Evaluación de Insumos y Suministros de la Gerencia de Logística, la asignación de la cuota mensual del presupuesto de despacho del medicamento, a fin de cubrir la necesidad local.
- b. Cuando la farmacia ya cuenta con presupuesto de despacho del medicamento especializado, puede solicitar una modificación de la cuota ante la Sub-Área de Evaluación de Insumos y Suministros de la Gerencia de Logística.
- c. Para disponer de medicamentos de uso restringido o que tienen lineamientos específicos, la farmacia deberá solicitar el aval al Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica (componente de apoyo logístico al suministro) para la asignación o ajuste de la cuota de despacho del medicamento correspondiente.
- d. Cuando la farmacia está coordinada con el Centro Regional de Distribución, deberá remitir un listado de los pacientes y los medicamentos de uso especializado requeridos en la unidad, a efecto de consolidar y suplir las necesidades. con la inclusión de las cuotas correspondientes en el presupuesto de despacho.
- e. Para aquellos casos en los que no es posible hacer efectiva una modificación inmediata del presupuesto de despacho, se dispone de un mecanismo para gestión de extrapedido (EA) ante el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica (componente de apoyo logístico al suministro), trámite que se debe acompañar de una adecuada justificación y estimación de necesidades. (p.220)

En su artículo, García (2016) describe que desde la perspectiva de la investigación biomédica, las enfermedades raras comparten elementos y problemas con otros ámbitos de la biomedicina, como los que afectan a los recursos humanos y la financiación de proyectos disponibles por los grupos de investigación, o al reconocimiento de su importancia por la sociedad; sin embargo, por sus características de ser individualmente poco frecuentes y, al mismo tiempo, conformar un grupo muy amplio de trastornos comparten aspectos de salud pública, atención sanitaria, atención social y necesidad de la fomentación de investigación y formación de funcionarios del sistema de salud.

Su baja prevalencia hace que tampoco resulten prioritarias para la investigación biomédica, y cuenten con poco interés de las empresas farmacéuticas en invertir recursos en la investigación de estas patologías, ya que dada su rareza, no van a proporcionarles grandes beneficios, o que

simplemente no podrán compensar las inversiones realizadas; otro gran inconveniente es el hecho de que cuando se encuentra un fármaco eficaz para alguna de estas enfermedades, su precio suele ser muy elevado, por lo que resulta inaccesible para las economías privadas, y difícil de asumir para los servicios públicos de salud, con ello se produce un último proceso de discriminación, en la asistencia y el tratamiento a estos pacientes.

Esta es la problemática más marcada para los pacientes que padecen enfermedades raras, ya que una vez que se diagnostican con determinada patología, emprenden un largo camino para poder acceder al tratamiento correcto, teniendo un negro panorama, principalmente, para los pacientes de más bajos recursos, ya que como se pudo constatar en Costa Rica, a nivel de atención pública, no se cuenta con terapias de anticuerpos monoclonales para ninguna enfermedad rara, solo se da manejo de síntomas por medio terapias paliativas.

La existencia de organizaciones sin fines de lucro es una luz de esperanza para estos pacientes y, por ende, para sus familias, ya que una vez que se diagnostica una persona con alguna enfermedad rara, la repercusión se ve reflejada en todo el núcleo familiar; en Costa Rica se cuenta con la creación de una red de enfermedades raras, la cual brinda apoyo a los pacientes y a sus familiares, los respaldan en atención psicológica y brindan asesoría, los ayudan con procesos legales, para que puedan acceder a terapias con las cuales no se cuenta a nivel de entidades estatales.

A nivel de servicios médicos privados, en Costa Rica se cuenta con medicamentos huérfanos, monoclonales de sustitución enzimática para diversas enfermedades raras, la farmacéutica Sanofi con su línea de Sanofi Genzyme, está orientada a ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones basadas en evidencias que optimizan los resultados de salud de los pacientes mediante la generación, difusión e interpretación de información clínica y científica precisa sobre:

- Enfermedad de Pompe
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Fabry
- Mucopolisacaridosis I (MPS I)

Tabla 12. Medicamentos línea Sanofi Genzyme.

Enfermedad	Principio activo	Nombre Comercial
Enfermedad de Pompe	Alglucosidasa Alfa	LUMIZYME
Enfermedad de Gaucher	Imiglucerasa	CEREZYME
Enfermedad de Fabry	Algalsidasa Beta	FABRAZYME

Mucopolisacaridosis I (MPS I)	Laronidasa	ALDURAZYME
-------------------------------	------------	------------

Nota: Elaboración propia (2020)

Por su parte, la farmacéutica Pfizer también cuenta con una línea específica para la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos, enfocados en brindar una terapia más certera al paciente, no se encontró cuáles medicamentos se comercializan en Costa Rica, pero se pudo evidenciar por medio de la Dra Garbazo, farmacéutica que labora para la empresa, que ellos sí realizan visita médica a profesionales especializados en genómica del Hospital Nacional de Niños.

Tanto Sanofi, como Pfizer destacan, en sus páginas web, el esfuerzo que realizan para completar las investigaciones del desarrollo de los medicamentos huérfanos, haciendo énfasis en que lo más importante es el bienestar del paciente, para afianzar estos pensamientos realizan alianzas con asociaciones de pacientes, cuentan con programas de orientación legal para facilitar los procesos en los cuales se ve inmerso el paciente para alcanzar un medicamento huérfano.

Las vivencias de las personas que llevan una vida compartida con una enfermedad rara son realmente desgarradoras, la asociación FEDER pone a flor de piel estos sentimientos a través de algunos testimonios.

Los siguientes testimonios pertenecen a personas de nacionalidad española pacientes de enfermedades raras que encontraron un amparo en la asociación FEDER.

***Javier Santos:***

“Fue al año siguiente de formar mi escuela de baile cuando empecé a sentir dolores por todo el cuerpo sobre todo las manos y los dedos, al mismo tiempo cada vez me sentía más cansado. Era finales de verano y antes del comienzo de siguiente curso fui al médico con la intención de estar recuperado. Por ello, me hicieron analíticas y radiografías en las que todo daba perfecto.

Los dolores cada vez eran más intensos y agudos, ahora acompañados de calambres y mucha hipersensibilidad, cualquier rozadura era un dolor en mi cuerpo llegando a producir incluso dolor el roce de las sábanas. Me acostumbré tanto al dolor que dejé el paracetamol (único tratamiento hasta el momento) pues para mí era como tomar caramelos.

Pedí a mi doctora de cabecera que me enviara a un neurólogo, pero ella no valoraba la necesidad y bajo las hipótesis de estrés o depresión, me recetó antidepresivos. El tiempo pasaba y

yo cada vez estaba peor, primero tenía que dejar que pasara más tiempo pues el invierno no ayudaba a la recuperación. Yo, por otra parte, agradecía que esto fuera así. Por otro parte, tenía que defender mi escuela y para eso debía estar presente y no dejar de trabajar. Pero la enfermedad, iba cogiendo más fuerza, había perdido 17 kilos en tres meses. Los dolores eran continuos y mi cuerpo agotado por el dolor y la falta de sueño se caía por cualquier lado y lo peor, ya no tenía fuerza para levantarme, tenía que esperar a que alguien me ayudara a incorporarme.

Fue en ese momento cuando por fin me enviaron a medicina interna. Ahí gracias a un electromiograma se me diagnosticó mi enfermedad. “**Polineuropatía Desmilitinante Crónica**” fue en ese momento cuando me derivaron de urgencia a un neurólogo. Pero mi diagnóstico ya era muy grave. La palabra grave se repitió muchas veces durante la consulta, tenía que asumir que ya no se sabía lo que iba a ocurrir, por no decir en ese momento que estaba sentenciado, luché para que mi vida siguiera con la mayor normalidad.”

***María Carmen Rivera:***

“Un 22 de febrero de hace 16 años, después de un embarazo totalmente normal, nació mi hijo Luis. Aparentemente era un bebé sano. No obstante, ya empezaron a surgir las primeras complicaciones, como, luxación congénita de cadera derecha tratada con arnés, se observó vello en su espalda, por lo que los médicos consideraron la posibilidad de que tuviera espina bífida, y, además, tenía problemas auditivos.

Aun así, al tercer día nos fuimos a casa remitiéndonos a posteriores visitas médicas. Pronto ingresó en el hospital por rechazo de las tomas, vómitos sucesivos y un estancamiento en la curva ponderal. Tras persistir el rechazo en las tomas, debido a que no succionaba, se decide dar el alimento mediante sonda nasogástrica.

Poco a poco, de manera más seguida y reiterada, comenzó a tener numerosas y diversas infecciones. Esto hizo que los ingresos en el hospital se hicieran cada vez más frecuentes y largos.

A partir de aquí, nuestra vida familiar y laboral dio un giro de 180 grados; tuve que dejar de trabajar, ya que a los sucesivos y largos periodos hospitalarios, se le sumaban terapias diarias de atención temprana, rehabilitación y estimulación.

Además, y aún más importante, nuestra hija mayor de tan solo 3 años pasó totalmente a un segundo plano y a ser atendida por otros familiares. Nuestra segunda casa empezó a ser el hospital y nuestra segunda familia el personal hospitalario.

Poco a poco, fueron surgiendo miles de incertidumbres, tanto para nosotros como para los médicos, ya que no tenían respuesta a todo lo que le estaba sucediendo a Luis.

El día a día con Luis, se fue haciendo cada vez más difícil; todo eran complicaciones, incertidumbres e inconvenientes y... Llegó la hora de plantearnos el ir al colegio, ¡Madre mía! Con un hijo que acababa de empezar a andar, que prácticamente no hablaba y que era totalmente dependiente de un adulto.

El centro de Estimulación Temprana al que asistía nos orientó sobre los pasos a seguir para solicitar la minusvalía y para que le realizasen el dictamen de escolarización. En dicho dictamen se decidió que fuera a un centro ordinario, con los recursos de: pedagogía terapéutica, educador, audición y lenguaje, y fisioterapeuta.

Así empezó su camino de superación entre niños a los que se les llama “normales”. Poco a poco fue haciéndose un hueco entre todos sus compañeros, ya que sus limitaciones físicas y psíquicas se compensaban con la dulzura y cariño que desprendía hacia todos ellos.

Para nosotros, como padres, su etapa escolar la hemos vivido con sentimientos encontrados. Por un lado, nos alegraba ver sus progresos, pero, por otro lado, también veíamos los momentos de frustración en los que Luis no podía hacer lo que el resto de sus compañeros hacían diariamente.

Cada vez se veían más las diferencias entre él y sus compañeros, las cuales se hacían más latentes en el parque, junto a los demás niños y sus madres, las cuales no entendían que no todos los niños son iguales y requerían demasiadas explicaciones, que a mí como madre me hacían sentir incómoda y dolida.

A pesar de que su etapa escolar se veía interrumpida en numerosas ocasiones por sus largos ingresos, ha conseguido avanzar mucho; esto es debido a que como bien dicen sus maestros, Luis es un niño muy trabajador, luchador, con un gran afán de superación y agradecido con todo lo que le proponían para conseguir sus objetivos.

Durante todos estos años, continuó nuestra lucha buscando terapias, contrastando opiniones médicas, buscando actividades que se adaptasen a sus necesidades y con numerosos viajes de un hospital a otro, de un centro a otro...

Todo esto repercutía tanto a nivel personal como económico, ya que además de dejar de trabajar, surgían numerosos gastos extras en el día a día debido a todas estas actividades y traslados, entre otras cosas, junto a todo esto, hay que añadir las numerosas operaciones a las que ha sido sometido.

Con todo esto, al cabo de 11 años y después de haber tirado la toalla ya que los médicos no encontraban el porqué de todo lo que le pasaba... Llegó la respuesta: El equipo de genetistas lo diagnóstico con **Síndrome de Kabuki**, ya que tenía una mutación en el gen MLL2 (KMT2D)”.

Estos son apenas dos ejemplos de los miles de personas que son mal diagnosticadas, con terapias terapéuticas incorrectas, que viven un literal calvario durante años hasta que cuentan con un diagnóstico que los encasilla entre pacientes que padecen enfermedades raras, vistas por el resto del mundo como de baja prevalencia.

### **Categoría 3. Comparación de los marcos regulatorios para el uso de medicamentos huérfanos en España, países del continente americano con respecto a Costa Rica, para conocer la situación actual del país.**

La investigación y revisión de normativas, marcos regulatorios y políticas de salud pretende demostrar la situación en la cual se encuentra Costa Rica, con respecto a otros países, y si esto debiera tener una mejora significativa en cuanto al alcance de los medicamentos huérfanos, para mejorar la vida de las personas que padecen estas patologías.

Las políticas de salud de algunos países incluyen marcos regulatorios que ofrecen definiciones y criterios de clasificación de los medicamentos huérfanos, Fontana, Uema, Mazzieri (2004) asegura que la finalidad es promover la disponibilidad de estos y su accesibilidad, atendiendo a las necesidades sanitarias de la población.

En 1982, Estados Unidos crea la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD), dependiente de la FDA, y en 1983 se promulga la ley “The Orphan Drug Act” que otorga privilegios e incentivos especiales para la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos.

Posteriormente, en 1993 y dentro del proceso de unificación de la Comunidad Europea, se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), y se determinan diferentes políticas de Medicamentos Huérfanos.

El manejo de los medicamentos es objeto de una exhaustiva regulación jurídica y de una intensa intervención administrativa, ya que los bienes jurídicos en conflicto afectan los derechos fundamentales de las personas que los consumen. Sarrato (2013) menciona que estas intervenciones jurídicas se abarcan desde el proceso de fabricación, la obtención de autorización

administrativa, e incluso el régimen que se realiza posterior a su comercialización, fijación del precio de los medicamentos, y la dispensación a los pacientes, se resguarda hasta la vigilancia y control de reacciones adversas.

En la tabla 13 se puede observar las principales características de las políticas en cuanto a medicamentos huérfanos, correspondiente a la Unión Europea, incluye a España (el país de estudio) y a Estados Unidos.

Tabla 13. Características sobre diferentes políticas sobre medicamentos huérfanos

	<b>EE.UU</b>	<b>Unión Europea</b>
<i>Marco legal</i>	Orphan Drug Act (1983).	Regulación (CE) N° 141/2000 (2000).
<i>Autoridades administrativas implicadas</i>	Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD) dependiente de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)	Comité de Productos Médicos y Huérfanos (COMP) dependiente de la Agencia Europea para la evaluación de Medicamentos
<i>Prevalencia de la enfermedad (por 10000 individuos) que define el estatus huérfano</i>	7,5	5
<i>Comercialización exclusiva</i>	7 años	10 años

<i>Reducción en las tarifas de registro</i>	Siempre	Según Demanda
<i>Desgravación fiscal</i>	Sí: 50% para estudios clínicos	Gestionada por los estados miembros
<i>Subvenciones para la investigación</i>	Programas del Instituto Nacional de Salud (NIH) y otros	"Biomed" II + medidas nacionales
<i>Reconsideración de las solicitudes para designar como huérfano</i>	No	Sí (cada 6 meses)
<i>Asistencia técnica para la elaboración de la solicitud</i>	Sí	Sí
<i>Procedimientos para acelerar la comercialización</i>	Sí	Sí (vía procedimiento centralizado)
<i>Número de medicamentos designados huérfanos</i>	1080	250

<i>Número de medicamentos huérfanos comercializados</i>	218	12
---	-----	----

Nota: Fontana, Uema, Mazzieri (2013).

Según Hall (2013), con base en la declaración de medicamentos huérfanos (DMH) en España se puede solicitar en cualquier momento la autorización de comercialización (SAC) y es aplicable a nuevas entidades químicas (NEQ), a nuevas entidades biológicas (NEB), a medicamentos existentes con nuevas composiciones y a medicamentos existentes para nuevas indicaciones, dependiendo de la naturaleza exacta del producto, también puede ser aplicable a dispositivos e insumos médicos.

En los EE. UU., la solicitud de declaración de medicamento huérfano es evaluada por la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (Office of Orphan Products Development, OOPD), perteneciente a la FDA. En Europa es evaluada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP), uno de los comités instaurados bajo los auspicios de la EMA.

Tal como se establece en el Reglamento 141/2000, las tareas del COMP son:

- Evaluar las solicitudes de declaración de medicamento huérfano.
- Asesorar a la Comisión Europea sobre cuestiones estratégicas relacionadas con los medicamentos huérfanos en la UE.
- Asistir en las discusiones internacionales sobre medicamentos huérfanos y en los contactos con grupos de apoyo a los pacientes.
- Asistir a la Comisión Europea en la elaboración de directrices pormenorizadas.

Aunque se han hecho intentos para armonizar el procedimiento de declaración, como la introducción de un formulario de solicitud común, siguen existiendo ciertas diferencias entre el procedimiento para la UE y para los EE. UU., como se observa en la tabla 14.

Tabla 14. Descripción de la legislación sobre medicamentos huérfanos en la UE y EE. UU.

	<b>EE.UU</b>	<b>Unión Europea</b>
<b>Legislación</b>	Orphan Drug Act	Reglamento (CE) n.º 141/2000
<b>Autoridades normativas participantes</b>	FDA (OOPD)	EMA (COMP)
<b>Criterio de prevalencia (dentro de la jurisdicción)</b>	< 200 000 (7,5:10.000) o ROI insuficiente	< 5: 10 000 o ROI insuficiente
<b>Criterio de gravedad</b>	N/C	Pone en peligro la vida o conlleva incapacidad crónica. Pone en peligro la vida o conlleva incapacidad grave, o grave y crónica.
<b>Criterio de importancia</b>	N/C	Método no satisfactorio o medicamento que supondrá un beneficio considerable.
<b>Exclusividad comercial</b>	7 años	10 años
<b>Otros incentivos</b>	Programa de subvenciones; descuentos impositivos para estudios clínicos; asistencia técnica, exoneración o reducción de tasas.	PM, asistencia técnica, exoneración o reducción de tasas, medidas nacionales.
<b>Autorización acelerada</b>	Si	Si

Nota: Sireu (2013)

El Reglamento (CE) 141/2000 tiene por objeto establecer un procedimiento comunitario para declarar determinados medicamentos como huérfanos, y establecer incentivos para fomentar

su investigación, desarrollo y comercialización, un medicamento es declarado huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

- a) Se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria.
- b) Que no existe ningún método satisfactorio autorizado en la comunidad, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.

Se da la creación de un comité de medicamentos huérfanos, que se encargará de examinar las solicitudes, asistir a la comisión en sus contactos internacionales sobre medicamentos huérfanos y en los contactos con los grupos de apoyo a los pacientes, estará compuesto por un miembro nombrado por cada uno de los estados participantes, tres nombrados por la comisión para representar a las asociaciones de pacientes, y tres miembros nombrados por la comisión previa recomendación de la agencia, los miembros del comité serán nombrados por un período de tres años, renovables, también se encargarán del procedimiento de declaración y cancelación de registros.

En la tabla 15 se puntualizan las principales diferencias que se encontraron en los procedimientos para la declaración de medicamentos huérfanos.

Tabla 15. Principales diferencias en los procedimientos de declaración de medicamentos huérfanos entre los EE. UU y Europa.

	UE	EE.UU.
<b>Terminología</b>	Declaración de medicamento huérfano	Declaración de medicamento huérfano
<b>Solicitud a</b>	Comité de Medicamentos Huérfanos	Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos

<b>Calendario</b>	Cronograma para la presentación y evaluación publicado por la EMA	Cualquier momento; sin plazos definidos
<b>Criterios de prevalencia</b>	Enfermedad o afección que padecen < 5 de cada 10000 personas	Enfermedad o afección que padecen < 200000 personas en los EE. UU
<b>Expediente básico</b>	Apartados A–E conforme al documento ENTR/6283/00	Nueve partes conforme al título 21 del Código CFR 316.20(b)
<b>Aspectos más importantes de la solicitud</b>	Plausibilidad médica Prevalencia Justificación del beneficio significativo o de por qué otros métodos no son satisfactorios	Justificación científica Prevalencia
<b>Lugar de establecimiento</b>	Prueba de establecimiento en la UE	No se requiere
<b>Traducciones</b>	Traducciones del nombre del producto e indicación huérfana propuesta en todos los idiomas de la UE, además del islandés y el noruego	No se requiere

Nota: Hall (2013)

El Reglamento 141/2000, de medicamentos huérfanos, favorece la investigación, el desarrollo, la elaboración y el acceso a este tipo de fármacos, años después de haberse comenzado a aplicar este reglamento, se pudo hacer un balance muy positivo de resultados, en estos años “se presentaron 458 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos ante la EMA, resultando designados 268 productos”; se estima que “más de un millón de pacientes se han visto beneficiados por las medidas de este reglamento. La tabla 16 enumera los incentivos para la investigación de medicamentos huérfanos.

Tabla 16. Incentivos para la investigación de los medicamentos huérfanos

<b>Procedimiento centralizado de autorización ante la EMA</b>	Este procedimiento evita la “peregrinación de la industria farmacéutica Estado por Estado para conseguir la autorización de comercialización de un producto farmacéutico”, La industria responsable del medicamento mandará una solicitud de comercialización directamente a EMA. Este medicamento debe cumplir con los estándares mínimos de calidad, seguridad y eficacia, al igual que cualquier otro medicamento destinado a su uso en humanos.
<b>Concesión de un derecho de exclusividad por 10 años</b>	Cuando se concede una autorización de comercialización para un medicamento huérfano, la industria que lo comercializa se podrá beneficiar de un derecho de exclusividad comercial de diez años. Este derecho de exclusividad otorga una protección comercial a la industria responsable del medicamento, protección que no podría ser brindada por una patente en el caso de que el producto no sea nuevo, sea una sustancia difícil de patentar o que, en definitiva, su patente ya hubiera expirado.
<b>Asistencia en la elaboración de protocolos de ensayos clínicos</b>	Este beneficio se basa en una ayuda que concede la EMA al promotor de un medicamento huérfano, previa solicitud de este último, en la que le indica “los diversos ensayos y pruebas que deben realizarse para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento”. Esta solicitud de asistencia en la elaboración de protocolos de ensayos clínicos se hará de forma previa a la solicitud de la autorización de comercialización.
<b>Exención de tasas, concesión de subvenciones y otras ayudas</b>	Las industrias que investigan y desarrollan los medicamentos huérfanos, además, podrían beneficiarse de otras ayudas o “medidas de estímulo” si así es establecido por la Comisión Europea y/o por los estados miembros. Todos estos incentivos, al igual que los explicados

	anteriormente, están encaminados a fomentar la investigación, el desarrollo y la comercialización de medicamentos huérfanos.
--	--

Nota: Hernández (2018)

Por su parte, en países suramericanos como Colombia se expidió el decreto 481 de 2004, buscando incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país; el marco regulatorio colombiano considera, estrictamente, la disponibilidad y la baja demanda de estos, el decreto establece algunos parámetros para facilitar el acceso, como:

- No requerir registro sanitario para su producción, importación y comercialización.
- Autorización de importación a pacientes específicos o, en caso de urgencia clínica, con sólo la autorización médica.

Sin embargo, no existen incentivos en el sentido estricto para la investigación y desarrollo de medicamentos, ni un ambiente legislativo propicio para que la industria desarrolle medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras, cuya demanda no se encuentra totalmente cubierta, si bien la exclusividad de comercialización por períodos de tiempo más prolongados es una de las estrategias para incentivar la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos, no se emplea como estrategia para incentivar la investigación de medicamentos huérfanos.

A nivel centroamericano se cuenta con el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:1, cuyo objetivo es establecer las condiciones y requisitos bajo los cuales se otorgará el registro sanitario de los medicamentos para uso humano, este se aplica a los medicamentos de uso humano que fabrican o importan personas naturales o jurídicas para su comercialización en el territorio centroamericano, los medicamentos biológicos y biotecnológicos serán registrados de conformidad con la legislación nacional de cada Estado, pero si este no cuenta con una legislación nacional, a estos productos se les aplicará este mismo reglamento.

El reglamento determina pautas a seguir para evaluación farmacológica, medicamentos co-empacados, registros sanitarios, monografía de productos, requisitos para la renovación de registros sanitarios y deja en claro que se pueden realizar excepciones al registro sanitario, puntualizando que podrá autorizar la importación y utilización de medicamentos sin registro sanitario cuando se necesite algún medicamento huérfano con el que no cuente la entidad estatal.

La página web Rare Disease Day (2020) hace mención que en el marco de conmemoración del Día Mundial de las Enfermedades Raras, el 29 de febrero del 2020, se realizó en Costa Rica, el I Foro Nacional sobre este tema, denominado "Realidad & Derecho", con el fin de alzar la voz, pero también, poner sobre la mesa un tema del cual actualmente se habla poco, pero que es una necesidad inminente, ya que muchas familias costarricenses deben enfrentar un diagnóstico difícil de una patología con poca prevalencia a nivel poblacional, se necesitan muchísimas cosas, la primera de ellas es un mayor conocimiento acerca de las diversas patologías existentes, acceso a medicamentos y tratamientos, apoyo ante discapacidades invisibles pero desgastantes a nivel funcional; dentro de todo esto, necesitan también, concientización para lograr una mayor apertura.

Queda en evidencia la falta de conciencia o interés hacia este tipo de patologías, pues a pesar de que las enfermedades raras no son nuevas, en Costa Rica apenas en el 2020 se realizó el primer foro nacional, esto resalta el "abandono" del cual se quejan los pacientes que padecen las enfermedades de baja prevalencia.

Los reglamentos investigados para esta categoría dejan en claro que hay brechas muy marcadas en cuanto a la legislación de medicamentos huérfanos se refiere, al comparar España y Estados Unidos con respecto a Costa Rica, la carencia de un marco regulatorio en el territorio nacional deja casi desamparadas a las personas que padecen una enfermedad rara, limitando la atención médica veraz y la medicación correcta para cada patología que padecen los pacientes.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **Conclusiones**

Por último en este trabajo de investigación se presentan conclusiones y recomendaciones que se obtuvieron de los datos de mayor relevancia en el análisis de resultados de cada una de las categorías, descritas en los capítulos anteriores.

#### **Categoría 1.**

- Las enfermedades raras plantean desafíos a los sistemas de salud muy distintos de las enfermedades comunes, requiriendo abordajes más novedosos y del alcance de todos los pacientes, para así mejorar su calidad de vida.
- Por la falta de información epidemiológica, es fácil determinar la similitud de casos de una determinada enfermedad rara cuando se comparan distintos países.
- Se requieren mejores controles para condensar la información de los pacientes proporcionada por las entidades médicas, para poder tener un mejor manejo de la epidemiología de las enfermedades raras.
- Los estudios evocados a pacientes que padecen enfermedades raras son muy pocos, por lo que se puede concluir que se debe incentivar a los profesionales de la salud para contar con más avances en la investigación.
- Se determina la existencia de una problemática para los pacientes que padecen enfermedades raras, ya que en la mayoría de los casos deben pasar muchos años para poder contar con un diagnóstico certero.

#### **Categoría 2**

- En cuanto a los medicamentos huérfanos se evidencia que la mayoría de las enfermedades raras cuentan con medicación aprobada por la FDA.
- Las entidades estatales no cuentan con terapias monoclonales para tratar a los pacientes que padecen enfermedades raras.
- Se evidenció que, basándose en la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, solo se cuenta con tratamientos paliativos para la mayoría de las enfermedades raras.

- Los pacientes de más bajos recursos son los más afectados a la hora de requerir una medicación tan específica, ya que tienen limitaciones económicas para poder acceder a ellos por la vía de medicina privada.
- La creación de asociaciones sin fines de lucro tiene un papel clave, para los pacientes que padecen enfermedades raras, ya que les brindan apoyo en todos los ámbitos desde el psicológico, hasta el legal.
- No se cuenta con mucha investigación biomédica, ya que hay muy poco interés de las empresas farmacéuticas para desarrollo de medicamentos huérfanos, ya que esto no implica grandes beneficios financieros.

### **Categoría 3**

- Se da una exhaustiva regulación en cuanto a medicamentos, con largos procesos administrativos incluso luego de la comercialización que garantizan la seguridad a los pacientes.
- Existen muchas similitudes cuando se compara EE. UU. y la Unión Europea, pero se destaca que a la hora de que se realizan reconsideraciones en las solicitudes para designar a un medicamento como huérfano, solo la Unión Europea lo renueva constantemente.
- Se encontró que en países como Colombia no se requiere registro sanitario para la producción, importación y comercialización de medicamentos huérfanos.
- Se concluyó que, a nivel de Costa Rica existe una carencia de legislación para medicamentos huérfanos, lo que complica las terapias de los pacientes que padecen estas patologías.

Finalmente se concluye con la respuesta a la pregunta planteada en el capítulo número uno, las diferencias entre los marcos regulatorios no son tan marcados si se compara España con Estados Unidos, sin embargo no se puede determinar cuáles serían estas diferencias con respecto a Costa Rica, ya que este país no cuenta con un marco regulatorio establecido, para el manejo de medicamentos huérfanos, detonando una eminente problemática, por la cual tienen que atravesar los pacientes que padecen una enfermedad rara.

## Recomendaciones

- Al Estado, crear un fondo monetario para fomentar la creación de programas de ayuda a los pacientes que padecen enfermedades raras y sus familiares.
- Al Ministerio de Salud, fomentar la creación de normativas y reglamentos, los cuales faciliten el manejo de los medicamentos huérfanos.
- A la Caja Costarricense del Seguro Social, fortalecer las bases de datos médicos para contar con información epidemiológica de los pacientes que padecen enfermedades raras.
- Al colegio de Farmacéuticos, promover charlas sobre medicamentos huérfanos, terapias farmacológicas paliativas para el manejo de pacientes que padecen enfermedades raras.
- A la Universidad Internacional de las Américas, crear simposios donde se informe a los estudiantes, sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.
- A los estudiantes de Ciencias de la Salud, plantear y direccionar sus trabajos investigativos para que abarquen temas sobre medicamentos huérfanos y enfermedades raras.
- A las universidades públicas y privadas, que cuentan con facultad de ciencias de la salud, incluir en sus programas educativos más temas que tengan relación con enfermedades raras y medicamentos huérfanos.
- A los profesionales en el área de la salud, ampliar sus conocimientos respecto a enfermedades raras, para así poder contar con diagnósticos más rápidos y certeros.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alderete M., Méndez R., Monzón M. (2006). Avances terapéuticos en fenilcetonuria. Revista de posgrado de la vía catedra de medicina. 154. [https://med.unne.edu.ar/revistas/revista154/6\\_154.pdf](https://med.unne.edu.ar/revistas/revista154/6_154.pdf)
- Aragonés N., Mayorga J., Godoy P., Sierra M., Cano R., González F. (2016). Las enfermedades crónicas como prioridad de la vigilancia de la salud pública en España. 30 (2). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112016000200014](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112016000200014)
- Arias J., Angulo M., Rueda Z. (2011). Síndrome de Hunter Mucopolisacaridosis II. Revista científica ciencia médica. 14(1). [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332011000100011&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332011000100011&script=sci_arttext&tlng=en)
- Ayala I., La O A., Guerra E., La O E., La O Y. (2008). Epidermólisis bulosa. Revista médica 12(2) <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1826>
- Avellaneda A., Izquierdo M., Torrent J., Ramon J. (2017). Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario.
- Baldellou A., Briones P., Ruiz M. (2000). Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. <https://www.ae3com.org/protocolos/protocolo7.pdf> (pp.156-157)
- Bazán S., Valladares M., Mejia CH., Valladares D. (2017). Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: Características y factores asociados a la mortalidad. 33 (1). <https://www.redalyc.org/pdf/817/81751405003.pdf>
- Bel Prieto E. 2016. Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, su reconocimiento y protagonismo a lo largo del siglo XX. [https://impactumjournals.uc.pt/debatereuropa/article/view/14\\_8/2915](https://impactumjournals.uc.pt/debatereuropa/article/view/14_8/2915)

- Blasco *et al.* (2016). Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil. *Revista Neuronal*.2016.  
[https://www.rarasperoreales.es/sites/g/files/uiyjma541/files/inline-files/Sep\\_RN\\_6306\\_XXX\\_G\\_2016232\\_Pascual\\_MAUQUETA%20PROVISIONAL\\_V4.pdf](https://www.rarasperoreales.es/sites/g/files/uiyjma541/files/inline-files/Sep_RN_6306_XXX_G_2016232_Pascual_MAUQUETA%20PROVISIONAL_V4.pdf)
- Bonet F., Alsina C., Bel E. (2008). Los Medicamentos Huérfanos y las Oficinas de Farmacia.  
[http://cardiacos.net/wp-content/uploads/ArticulosMedicos/20160924/2008-Los-medicamentos-huerfanos\\_y-las-oficinas-de-farmacia.pdf](http://cardiacos.net/wp-content/uploads/ArticulosMedicos/20160924/2008-Los-medicamentos-huerfanos_y-las-oficinas-de-farmacia.pdf)
- Busquets E. 2011. Reflexiones éticas sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos.  
*Revista de Bioética*.17(63).  
<file:///D:/tesis/cosas%20de%20tesis/reflexiones%20eicas%20sobre%20enfermedaes%20raras%20y%20MH.pdf>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2020). Normativa de la lista oficial de medicamentos de la caja costarricense de seguro social dirección de farmacología y comité central de farmacoterapia. <https://www.ccss.sa.cr/lom>
- Caballero J. (2015). Ética de la equidad y justicia en el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedades raras.26 (4).527-532  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015001029>
- Campillo C., Del Llano J., Poveda J., (2012). Contratos de riesgo compartido ¿con medicamentos huérfanos? 36(6).  
<http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/viewFile/115/115>
- Carbajal L., Navarrete J. (2015). Enfermedades Raras. *Acta Pediátrica de México*. 36(5).  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912015000500369](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912015000500369)
- Carrero J., Bawakim W., Acebes J. (2001). Neurología y Medicina Interna Actualización: esclerosis múltiple. 11(9). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1131-57682001000900002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1131-57682001000900002&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Chaves A. (2011). El problema social y de salud de las enfermedades raras: transitando de la invisibilidad a la visibilidad.

- Colquicocha *et al.* (2015). Guía para diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. 26(2).[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018130X2015000200007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018130X2015000200007&script=sci_arttext)
- Cornejo V., Raimann E. (2005). Actualización en el tratamiento agudo y crónico de la enfermedad Orina Olor a Jarabe de Arce. 32(3). [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0717-75182005000300004&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0717-75182005000300004&script=sci_arttext)
- Cre Enfermedad raras (2020). Conceptos de enfermedades raras. [https://creenfermedadesraras.imsero.es/creer\\_01/index.htm](https://creenfermedadesraras.imsero.es/creer_01/index.htm)
- Dal-Ré R. (2016). La investigación clínica en el desarrollo de medicamentos huérfanos. P.107-110. <https://www.ciberisciii.es/media/602612/12-cap-7.pdf>
- Darbá J., Kaskens L. (2013). Consideraciones económicas para la evaluación de los medicamentos huérfanos en las decisiones de financiación en España. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40277-013-0014-7>
- Diaz J., Gallego B., León A. (2006). El diagnóstico médico: bases y procedimientos. Revista Cubana de Medicina General Integral. 22 (1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252006000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000100007)
- Denzler I., Bay L., Durand C., Frabasil J. (2019). Enfermedad de Pompe diagnóstico y tratamiento. [https://sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_ae\\_bay\\_25-6pdf\\_1559935511.pdf](https://sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_ae_bay_25-6pdf_1559935511.pdf)
- Escobar *et al* (2009). Fibrosis Quística. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/fquistica.pdf>
- Elizondo C., Nuñez L. (2019). ¿Más derechos para todos? Derechos humanos, políticas públicas y el caso de los medicamentos huérfanos. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S140591932019000100353&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S140591932019000100353&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Enriquez M. (2013). Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. <http://148.215.1.182/handle/20.500.11799/58884> (parr.1)

- Esteve E. 2018. Estudio de la comercialización efectiva de medicamentos en España y la influencia de la regulación del sistema de precios de referencia y otras disposiciones de ámbito farmacéutico. <https://www.tdx.cat/handle/10803/666663#page=1>
- Esteves F., Parrillo S., Cedres M. (2012). Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Revista Médica del Uruguay. 28 (3). [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902012000300002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902012000300002&script=sci_arttext)
- Fallas M. (2010). Esclerosis Lateral Amiotrofica. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 16 (591). <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2010/rmc10591r.pdf>
- Federación Española de Enfermedades Raras. (2020). Proyectos solidarios. <https://enfermedades-raras.org/>
- Fontana D., Uema S., Mazzieri M. (2005). Medicamentos Huérfanos: una Definición. Acta Farmacologica.24(3).[http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP\\_24\\_3\\_4\\_3\\_E3SR\\_5F8ZJ0.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_3_E3SR_5F8ZJ0.pdf)
- Food and Drug Administration (2019). La FDA amplía el uso aprobado del Kalydeco para tratar mutaciones adicionales de la fibrosis quística. <https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-amplia-el-uso-aprobado-del-kalydeco-para-tratar-mutaciones-adicionales-de-la-fibrosis-cistica>
- Fontanet J, Torrent J. (2018). Medicamentos Huérfanos. Revista Médica. 194(789). <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2279/3238>
- García E. (2013). Uso Y Abuso Del Decreto-Ley. Revista de administración pública.
- García P., Alonso J. (2010). El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/viewFile/428/428>

- García D. (2016). Ética en la investigación de las enfermedades raras. <https://www.hpne.org/portal1/images/content/Etica-en-la-investigacion-de-las-enfermedades-raras.pdf>
- Garjón J. (2015). Medicamentos huérfanos, regulación y controversias. *Farmacoterapeutica*. 23 (1) [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/031845D7-9D51-43BD-9F49-DDCF8F92DD7D/325783/Bit\\_v23n1.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/031845D7-9D51-43BD-9F49-DDCF8F92DD7D/325783/Bit_v23n1.pdf)
- Gasque J. (2010). Displasia Broncopulmonar. Artículo de revisión. [http://www.pediatrasyucatan.org.mx/docs/medicos/DBP\\_articulo\\_de\\_revisi%C3%83%C2%B3n.pdf](http://www.pediatrasyucatan.org.mx/docs/medicos/DBP_articulo_de_revisi%C3%83%C2%B3n.pdf)
- Gómez J., Cervera R. (2008). Lupus eritematoso sistémico. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl085-6b.pdf> .(pp.214-215)
- Gómez J., Ortega M., González A., Guillen J., Varo A., Fernández E. (2012). Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria. 44(1). Pag.43-50 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656711002162>
- González D., García M. (2008). Enfermedades raras en pediatría. 31(2). <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31s2/original3.pdf>
- González L., Hernández G., Sobrzano S. (2013). Enfermedades huérfanas en pediatría: a propósito del día mundial de las enfermedades raras. *Revista médica de Chile*. 141 (2). [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872013000200019&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872013000200019&script=sci_arttext)
- González A., Roldan E., Llera V., Fernández A., Marrero M., Peralta J. (2016). Evaluación económica de tecnologías sanitarias en enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Apreciaciones sobre la eficacia y la equidad. <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/72>
- Grau C. Fernández M. (2010). Familia y enfermedad crónica pediátrica. 33(2). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113766272010000300008&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113766272010000300008&script=sci_arttext&tlng=en)

- Guillen S., Vela M. (2011). Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. Acta Pediátrica 32(2). <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640328005.pdf> (p.108 )
- Hernández E., Hernández C., Quintana S., Reyes E. (2015). Von Willebrand disease. Molecular biology and diagnosis. 83(3). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115000687>
- Hernández C. (2016). Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea. 89-100. <https://www.ciberer.es/media/602610/11-cap-6.pdf>
- Hernández C. (2017) Carta del editor enfermedades raras, un verdadero reto. Acta Médica Costarricense. 59(1). [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022017000100042](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022017000100042)
- Hernández M. (2018). Régimen legislativo de los medicamentos Huérfanos en España. Universidad Complutense de Madrid. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20HERNANDEZ%20HIDALGO.pdf>
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. McGraw Hill.
- Herreros M., Franco R., Ascurra M. (2008). Las Osteogenesis imperfectas: revisión del tema Osteogenesis imperfecta. 35(1). [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032008000100007&script=sci\\_arttext](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032008000100007&script=sci_arttext)
- Izquierdo M., Avellaneda A. (2004). Enfermedades Raras un enfoque práctico. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad y Consumo. [https://saludextremadura.ses.es/filescms/web/uploaded\\_files/CustomContentResources/http\\_gesdoc.isciii.pdf](https://saludextremadura.ses.es/filescms/web/uploaded_files/CustomContentResources/http_gesdoc.isciii.pdf)
- Laurell C. (sf). La salud enfermedad como proceso social. 2(1)
- Laosa O., Guerra P., Lopez J., Mosquera B., Frias J. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos.

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172646342009000400019&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172646342009000400019&script=sci_arttext&tlng=en)

Lifshitz A. (2011). Las alternativas farmacéuticas (Medicamentos innovadores, de patente, genéricos, similares y otros). Revista de la facultad de medicina México. 54 (5).

Ley General de Salud. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-t12.htm>(parr 1)

Lugones M., Ramírez M. (2012). Enfermedades raras. Revista Cubana de Medicina General Integral. 28(3). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252012000300014&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252012000300014&script=sci_arttext&tlng=pt)

Marovac J. (2001). Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Revista médica de Chile. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci\\_arttext&tlng=n](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext&tlng=n)

Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. (2013). Enfermedades Huérfanas. Resolución 430. [https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/R\\_MSPS\\_0430\\_2013.pdf](https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/R_MSPS_0430_2013.pdf)

Ministerio de Sanidad España. (2014). Estrategia en enfermedades raras del sistema nacional de salud. [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_Enfermedades\\_Raras\\_SNS\\_2014.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)

Ministerio de Salud Perú. 2019. Listado de Enfermedades Raras o huérfanas. <https://www.gob.pe/institucion/sis/noticias/216620-sis-mas-de-27-mil-asegurados-con-enfermedades-raras-o-huerfanas-fueron-atendidos-en-el-2019>

Meneu de Guillermina R. (2011). Gestión Clínica y Sanitaria.

Mercado F., Hernández E. (2007). Las enfermedades crónicas desde la mirada de los enfermos y los profesionales de la salud: un estudio cualitativo en México. Universidad de Guadalajara. <https://www.scielosp.org/article/csp/2007.v23n9/2178-2186/es/>

- Montalvo A., Cabrera B., Quiñones S. (2012). Enfermedad crónica y sufrimiento: revisión literaria. Universidad la Sabana. 12 (2). <https://www.redalyc.org/pdf/741/74124103005.pdf>
- Montes de Oca D, Mijares R. 2006. Estudio de los medicamentos genéricos intercambiables como una alternativa en la prescripción médica. Revista médica. 60(3). <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2006/sm063h.pdf>
- Murillo G. (2006). Medicamentos genéricos. Cartas al editor. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2006/im064m.pdf> (pp. 371-372)
- Nagore C., Lacalle L. y Artech L (2008). El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos, 31 (2). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000400009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400009)
- Novás J., Gallego B., León A. (2006). El diagnóstico médico: bases y procedimientos. Revista cubana de medicina general integral. 22(1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252006000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000100007)
- Organización Mundial de la Salud (2014) <https://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
- Orphanet (2020). Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=ES](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=ES)
- Pareja M. (2017). Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia. <file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/DialnetSituacionActualDeLasEnfermedadesHuerfanasEnColombi-6232296.pdf>
- Plaza S. (2009). Nuevos enfoques para el mejor conocimiento de las enfermedades raras. Investigación clínica y biomédica. <http://www.se-fc.org/gestor/images/icbdigital/icb58.pdf>
- Poder Judicial de Costa Rica. [https://digesto.poder-judicial.go.cr/index.php/dicc?query=ley&search\\_type=contains&limit=10&ncforminfo=vZSA44sqvgQ0EWiocqnXy618665QplFIMAKlefgbhh\\_sA7YL5kpOjuHK2XJvU3xsF6FwFHpcrxaOAiiFvUtBuPzIUgdkvHJ8EFM533sJuwaJ8puUKdpnalrSsDL\\_qyJjhvsjlY6](https://digesto.poder-judicial.go.cr/index.php/dicc?query=ley&search_type=contains&limit=10&ncforminfo=vZSA44sqvgQ0EWiocqnXy618665QplFIMAKlefgbhh_sA7YL5kpOjuHK2XJvU3xsF6FwFHpcrxaOAiiFvUtBuPzIUgdkvHJ8EFM533sJuwaJ8puUKdpnalrSsDL_qyJjhvsjlY6)

[PJPfK63BIQbYxtRZWg4Kiu9GjofuV0oQGJ844fyz1ERvniNpsfnKE88jPsvu\\_BIA-iWOygPodyUuhqoC-MIIyDU83d7hkfo-1V6AXgy81N13wA%3D%3D.](https://www.researchgate.net/publication/3113766272008000400002)

Porras M., Nuñez L., Plascencia N., Quiñores S., Sauri S. (2007). Esclerosis múltiple. 8(1). <http://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm071-10.pdf>.(p.61)

Porter R., Kapián J., Homeier B. (2010). Manual Merck de signos y síntomas del paciente.

Posada M., Marín C., Ramírez A., Villaverde A., y Abaitua I. (2008). Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual de España, 31 (2). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113766272008000400002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113766272008000400002&script=sci_arttext&tlng=pt)

Puente A., Barahona M., Fernández M. (2011). Enfermedades Raras: naturaleza, características e intervención biopsicosocial. Universidad Complutense de Madrid. España. <https://www.redalyc.org/pdf/1610/161018226002.pdf>

Rare Disease Day. (2020). Primer foro nacional sobre enfermedades raras "Realidad y Derecho". <https://www.rarediseaseday.org/event/costa-rica/446>

Rath A. (2012). Representation of rare diseases in health information systems: The orphanet approach to serve a wide range of end users. Gene Expression University. 33(5). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22078>

Real Academia Española. (2020). Definición de Reglamento. <https://dle.rae.es/reglamentar#VjAhvcm>

Rebetto G. (2017). Raras, pero no invisibles": ¿Por qué son importantes las enfermedades poco frecuentes y qué podemos hacer al respecto? Revista Chilena 33(1). [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482017000100001&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-73482017000100001&script=sci_arttext)

Reglamento 141/2000 del parlamento europeo y del consejo, sobre medicamentos huérfanos.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=PT>

Reglamento técnico centroamericano. (2011). Productos farmacéuticos. medicamentos de uso humano. requisitos de registro sanitario. [file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/OMC26\\_reg-medic-uso-humano.pdf](file:///C:/Users/TOSHIBA/Desktop/OMC26_reg-medic-uso-humano.pdf)

Robledo R. (2010). Las enfermedades crónicas no transmisibles en Colombia. Boletín del observatorio en salud. 3 (4). [file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/17968-57896-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/17968-57896-1-PB%20(1).pdf)

Rodríguez A. (2018). Definición de patología y su campo de estudio.  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1493&sectionid=102867681>

Rodríguez D., Asensio C. (2018). Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836951/>

Salinas C. (2000). Estudio jurídico de medicamentos huérfanos y propuesta para futuro desarrollo de la reglamentación europea. Universidad de Barcelona.  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=172779>

Sánchez J. (2019). El registro de medicamentos fabricación industrial en España y la unión europea. Universidad Complutense de Madrid.

Sánchez L., Garcia P., Viego M. (2012). Epidermólisis bullosa congénita. Informe de caso.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2012/mec124n.pdf>

Sánchez F., Garcia M. (2008). Enfermedades raras el reto de la medicina en el siglo XXI. 31(2).  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000400001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400001)

Sarrato L. (2013). Régimen jurídico administrativo del medicamento.  
<https://www.tdx.cat/handle/10803/131226#page=1>

- Sireau N. (2013). Enfermedades raras retos y oportunidades para emprendedores sociales. <https://fundeum.net/documentos/er-retos-y-oportunidades-libro.pdf#page=113>
- Taruscio D., Groft S., Posada de la Paz M. (2014). Rare diseases epidemiology: update and overview. Springer. Segunda edición. [Advances%20in%20Experimental%20Medicine%20and%20Biology%201031]%20Manuel%20Posada%20de%20la%20Paz,%20Domenica%20Taruscio,%20S.pdf
- Tovar C. (2019). Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand. <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v61n2/0041-9095-unmed-61-02-00034.pdf>
- Torra R., Ballarín J. (2003). La enfermedad de Fabry. 23(1). [https://www.researchgate.net/profile/Roser\\_Torra/publication/10793819\\_The\\_Fabry's\\_disease/links/54a13cf20cf256bf8bae6997/The-Fabrys-disease.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Roser_Torra/publication/10793819_The_Fabry's_disease/links/54a13cf20cf256bf8bae6997/The-Fabrys-disease.pdf)
- Villalobos D., Santos A. (2014). Enfermedad de Niemann-Pick: un enfoque global. 8(2). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2014000200003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2014000200003)
- Villagrán A. Harris P. (2009). Algunas claves para escribir correctamente un artículo científico. Revista chilena de pediatría. 80 (1). [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0370-41062009000100010&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0370-41062009000100010&script=sci_arttext)
- Villar A., Guerrero E., Megias A., Garcia Nora., Dominguez E., Romero N., Paramés M. (2016). Abordaje interdisciplinario en el tratamiento de las heridas en epidermolisis bullosa. <file:///C:/Users/TOSHIBA/Downloads/DialnetAbordajeInterdisciplinarEnElTratamientoDeLasHerida-5873776.pdf>
- Zapata C., Solano J., Ahunca L. (2016). Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. 29 (2). <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180544647008.pdf> (pp. 198-199)