

# RECOMENDACIONES INTERNACIONALES CONJUNTAS

## PARA ABORDAR LAS NECESIDADES ESPECÍFICAS DE

## PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD RARA NO DIAGNOSTICADA

Octubre 2016

En representación de las personas que en Europa, Australia, Norteamérica y Japón viven con una enfermedad rara no diagnosticada, SWAN UK (el grupo de apoyo que opera bajo la coordinación de Genetic Alliance UK), la Fundación Wilhelm, La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS), la organización australiana para enfermedades raras (Rare Voices Australia - RVA), La Organización Canadiense de Enfermedades Raras (CORD), la organización japonesa Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases (ASrid) y la Organización Estadounidense de Enfermedades Raras (NORD) emiten conjuntamente la presente lista de recomendaciones para abordar las necesidades específicas de los pacientes no diagnosticados.

Instamos a todas las partes interesadas a que reconozcan a los pacientes no diagnosticados como una población específica dentro de la comunidad de enfermedades raras.

### CONTENIDO

<i>Antecedentes</i>	2
<i>Recomendación 1</i>	3
<i>Recomendación 2</i>	4
<i>Recomendación 3</i>	6
<i>Recomendación 4</i>	7
<i>Recomendación 5</i>	8
<i>Co-firmantes &amp; Agradecimientos</i>	10
<i>Referencias</i>	11

1. Los pacientes con una enfermedad rara no diagnosticada deben ser reconocidos por las autoridades nacionales como una población distinta, con necesidades específicas no cubiertas, a fin de que sea posible desarrollar una atención sanitaria y social personalizada. Aunque algunas de las enfermedades no diagnosticadas son comunes, la gran mayoría de estas son enfermedades raras. Por ello, en este documento nos referimos a los pacientes no diagnosticados como "pacientes con una enfermedad rara no diagnosticada".
2. Es necesario que las autoridades pertinentes en cada uno de los países desarrollen y financien en forma sostenible programas nacionales dedicados específicamente a las enfermedades no diagnosticadas, lo cual facilitaría el acceso rápido y equitativo al diagnóstico y a la atención social.
3. El uso compartido del conocimiento y la información debe estructurarse y coordinarse a nivel nacional e internacional, con el fin de optimizar el uso de los recursos existentes y facilitar el acceso de todos los pacientes afectados por una enfermedad rara no diagnosticada.
4. Los pacientes deben estar involucrados, en condiciones de igualdad con respecto a los demás grupos de interés, en la gobernanza de los programas para enfermedades no diagnosticadas así como en las redes internacionales, con el fin de abordar adecuadamente las prioridades de los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas y contribuir a mejorar la asistencia sanitaria.
5. A través de las iniciativas existentes, deberá promoverse el uso compartido de datos en forma ética y responsable por parte de todos los países, con el fin de ayudar al diagnóstico, aumentar la cooperación médica, facilitar la investigación y acelerar el tratamiento de las enfermedades raras no diagnosticadas.

Los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas necesitan contar con un mecanismo para acceder a la atención sanitaria y social completa, durante el tiempo que precede al diagnóstico. Tal atención deberá aumentar la posibilidad de que reciban un diagnóstico adecuado en forma tan eficiente y oportuna como sea posible, y a la vez deberá garantizar que, hasta que se lleve a cabo el diagnóstico, reciban la mejor atención sanitaria y social posible. Estas recomendaciones también recalcan la importancia de promover la ética y la responsabilidad en cuanto al uso compartido de los datos en todos los países para ayudar a informar sobre el diagnóstico clínico, acelerar la investigación sobre nuevas enfermedades y proveer conocimiento sobre los mecanismos de la enfermedad. Además, es recomendable que el uso compartido del conocimiento y la información por las partes interesadas se coordine y promueva en forma óptima, de tal manera que los pacientes puedan tener acceso a los recursos en forma oportuna y eficiente.

El término **diagnóstico** puede definirse como la comprensión de la patogénesis de la enfermedad, la relación entre los hallazgos genéticos y clínicos, y la información sobre el pronóstico y el tratamiento<sup>1</sup>. Las siguientes recomendaciones se refieren a esta definición. Una distinción a tener en cuenta en una población no diagnosticada hace referencia a los diversos grupos de pacientes no diagnosticados, con base en las numerosas razones que dificultan la obtención de un diagnóstico:

- **“Aún no diagnosticado”**: se refiere al paciente que vive con una enfermedad no diagnosticada, la cual debería ser diagnosticada pero no lo ha sido porque el paciente no ha sido remitido al médico apropiado debido a la presencia de síntomas comunes o confusos, o a la inusual manifestación clínica de una enfermedad rara conocida<sup>2</sup>.

- **“Sin diagnóstico”** (Síndromes sin nombre – SWAN, por sus siglas en inglés) se refiere al paciente para cuya enfermedad aún no existe una prueba diagnóstica disponible, debido a que dicha enfermedad no ha sido caracterizada y su causa aún no ha sido identificada. Es posible también que este paciente haya sido diagnosticado erróneamente y su patología se haya confundido con otras. Es probable que estas enfermedades sean catalogadas como raras.

Es posible que los pacientes en cualquiera de estos grupos o sus familias nunca reciban un diagnóstico y no se puede decir *a priori* cuál paciente o familia estaría en cuál grupo. Sin embargo, las medidas necesarias para mejorar los resultados para cada grupo son diferentes:

- Para mejorar los resultados del grupo “aún no diagnosticado” debe mejorarse tanto el acceso a las herramientas diagnósticas como la calidad de las mismas, al igual que el acceso a la gran cantidad de datos genómicos.
- Para mejorar los resultados del grupo “sin diagnóstico”/“SWAN” es necesario integrar más métodos diagnósticos, incluyendo pruebas genómicas, a la práctica clínica y sustentarlos con grupos de datos genómicos a fin de facilitar el diagnóstico de nuevas enfermedades.

*“Para ayudar a las personas que padecen enfermedades raras, más que avances tecnológicos, necesitamos la cooperación mundial”*. Paul Lasko, Director Científico, Instituto de Genética, Instituto Canadiense de Investigación Sanitaria y antiguo director del Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras.

## 1. Los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas deberían ser reconocidos por las autoridades nacionales como una población distinta, con necesidades específicas no cubiertas, a fin de que sea posible desarrollar una atención sanitaria y social personalizada

Muchas personas en todo el mundo luchan en búsqueda de un diagnóstico<sup>3,4,5</sup>, el cual con frecuencia es la clave para desbloquear el acceso tanto a una atención sanitaria y social efectiva como a un tratamiento. Algunos pacientes viven durante mucho tiempo, en muchos casos toda su vida, con una enfermedad no diagnosticada; obtener un diagnóstico puede ser una travesía larga y complicada<sup>6,7,8,9</sup>. Por ejemplo, una encuesta realizada por EURORDIS sobre ocho enfermedades raras relativamente comunes en Europa reveló que en 25% de los pacientes el diagnóstico tomó entre 5 y 30 años, y que durante este tiempo 40% obtuvo un diagnóstico erróneo<sup>10</sup>. De forma similar, una encuesta realizada en Australia con personas adultas que padecen enfermedades raras reveló que en 30% de los casos el diagnóstico tomó 5 o más años y 50% de ellos obtuvo un diagnóstico erróneo<sup>5</sup>.

El diagnóstico tardío de una enfermedad retrasa el inicio de un tratamiento específico y puede tener consecuencias irreversibles y de riesgo para la vida, entre ellas el empeoramiento del estado clínico, considerable sufrimiento psicológico tanto del paciente como de sus familias y muerte en casos progresivos y degenerativos.

Además, los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas y sus familias afrontan desafíos sociales y cotidianos adicionales, derivados de la falta de conocimiento sobre la enfermedad y las consecuencias para la salud, la actividad funcional y el bienestar. La demora en la obtención del diagnóstico puede variar enormemente dependiendo de la enfermedad y del país, así como de factores individuales<sup>10</sup>.

Tales demoras repercuten negativamente en los escasos recursos sanitarios debido al alto costo y a que representan un desperdicio inadmisibles de la financiación destinada a la asistencia sanitaria altamente especializada.

Vivir en la incertidumbre es agotador para las familias afectadas por una enfermedad no diagnosticada. Una importante consecuencia de ello tiene que ver con la aflicción y el estrés que experimentan los pacientes y sus familias, agravando los sentimientos de aislamiento y exclusión, los cuales empeoran con la caótica travesía a lo largo de numerosas remisiones, investigaciones y etapas evolutivas de la enfermedad. En casos en los que la enfermedad es heredada, en muchas familias hay más de un hermano afectado. La ausencia de un diagnóstico niega a estas familias la posibilidad de tomar una decisión reproductiva informada y tener acceso a asesoramiento genético, y aumenta el riesgo y la preocupación de tener otro hijo que sufra la misma enfermedad no diagnosticada<sup>11</sup>.

Las personas que padecen una enfermedad no diagnosticada, bien sea esta carencia de diagnóstico temporal o de por vida, expresan preocupaciones comunes en lo que se refiere a sus necesidades, entre ellas:

- Lograr una manera coherente y organizada que permita entender la enfermedad –es necesario que continúe la búsqueda de un diagnóstico, pero esta no debe ser caótica.
- Trabajar en colaboración con profesionales sanitarios que consideren y escuchen a sus familias.
- Que no se retrase la atención sanitaria hasta que se disponga de un diagnóstico, ya que esto no puede ocurrir.
- Que se aborden los asuntos relacionados con el acceso a los servicios sociales, la educación, el trabajo y el apoyo para la rehabilitación.
- Obtener asistencia que preste atención a la coordinación, incluyendo la comunicación y el uso compartido de la información entre los profesionales involucrados y la familia.

La falta de un diagnóstico no siempre es una fase temporal, de modo que existe la urgente necesidad de reconocer a esta población como un grupo distinto, con necesidades disímiles y específicas que los diferencie como población de los pacientes diagnosticados. Los pacientes no diagnosticados continuamente tienen dificultades para tener acceso a la asistencia sanitaria y social debido a que nuestras sociedades modernas emplean sistemas que aún se basan en un diagnóstico para diseñar las estrategias de atención al paciente.

En la mayoría de los países, los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas siguen siendo una población invisible y altamente vulnerable, cuyas necesidades específicas no han sido identificadas o evaluadas. Una prioridad urgente para las autoridades nacionales, tanto sanitarias como de protección social ha de ser comenzar a analizar el tamaño y las necesidades de su población no diagnosticada. Estos aspectos deberían enfatizarse cuando se elaboran los planes para la adecuada asignación de los recursos nacionales.

Los médicos que prestan atención a pacientes cuyas complejas y raras enfermedades son particularmente difíciles de diagnosticar deben aceptar que sus esfuerzos aislados probablemente fracasarán. De hecho, no se espera que los profesionales de la salud detecten o identifiquen todas las 6000 a 7000 enfermedades genéticas raras conocidas<sup>12</sup>, sin mencionar las enfermedades que no han sido identificadas ni caracterizadas. Por esta razón es crucial crear conciencia entre los profesionales de la salud acerca de las enfermedades raras y las enfermedades no diagnosticadas. Es fundamental instruir a los profesionales de la salud sobre el efecto que tiene en la vida familiar el hecho de ser un paciente no diagnosticado y sobre la necesidad de que existan formas de apoyo y atención previas al diagnóstico, a fin de mejorar la actual situación de los pacientes en la larga y complicada odisea médica.

## 2. Es necesario que las autoridades pertinentes en cada uno de los países desarrollen y financien en forma sostenible programas nacionales dedicados específicamente a las enfermedades no diagnosticadas, lo cual facilitaría el acceso rápido y equitativo al diagnóstico y a la atención social

Es necesario crear e implementar sistemas nacionales coordinados, destinados a apoyar tanto a los profesionales sociosanitarios como a los pacientes que padecen una enfermedad rara no diagnosticada, que faciliten franco acceso al conocimiento relevante y permitan un diagnóstico más rápido y una excelente gestión de la atención médica y social.

Las autoridades sociosanitarias nacionales y/o regionales son responsables de la identificación y la evaluación de las necesidades de los pacientes con una enfermedad rara no diagnosticada. Esto conduciría al desarrollo de programas sanitarios y sociales unificados, diseñados a responder a estas necesidades. Los servicios clínicos locales deben estar en capacidad de emitir señales de "alerta" en situaciones en las que sea improbable la realización de un diagnóstico para un "síndrome sin nombre" y para pacientes no diagnosticados, con el fin de facilitar la oportuna remisión a los programas especializados en enfermedades sin diagnóstico y al acceso a asistencia social apropiada.

Varios de tales programas<sup>13,14,15,16</sup>, han sido diseñados específicamente para cubrir las necesidades de los pacientes para quienes la medicina ha fracasado en proporcionar un diagnóstico, a pesar de la considerable investigación desarrollada.

Algunos programas se enfocan en promover la genética clínica mientras otros se apoyan en una estrategia basada en la información fenotípica, combinada con pruebas genéticas.

Al reunir a un equipo multidisciplinario y coordinado de expertos y proveer acceso a las últimas tecnologías, estos programas ofrecen a los pacientes y a sus familias la esperanza de un diagnóstico y, en forma importante, la posibilidad de desarrollar estrategias terapéuticas y acceso a un tratamiento. A su vez, los pacientes ofrecen a los investigadores la oportunidad de investigar el genoma humano, conocer nuevos aspectos de la biología celular y obtener nuevo conocimiento sobre los mecanismos de la enfermedad.

Todo diagnóstico requiere evaluaciones clínicas exhaustivas, experiencia médica especializada y consultas colaborativas<sup>17</sup>. Sin embargo, no todos los pacientes no diagnosticados reciben las respuestas que necesitan, a pesar de los esfuerzos excelentemente coordinados y del uso de las últimas tecnologías. Por ello es fundamental proporcionar información clara y detallada que permita un consentimiento informado con fundamento y que oriente las expectativas del paciente. Las personas encargadas del asesoramiento genético y otros profesionales de la salud deben estar en capacidad de comunicar efectivamente los posibles resultados e implicaciones de una secuenciación del genoma, así como de otras investigaciones practicadas con el propósito de hallar un diagnóstico<sup>18</sup>.

En algunos países, los programas específicamente dirigidos a las enfermedades no diagnosticadas se iniciaron como parte de proyectos de investigación financiados solo por un tiempo determinado.

Por consiguiente, la capacidad para evaluar pacientes que necesitan un diagnóstico es limitada y, debido a los modelos de financiación, algunos programas no pueden sostenerse en el tiempo. Sin embargo, el progreso hecho por muchos de estos grupos de investigación muestra los valiosos resultados que es posible obtener con los esfuerzos coordinados a nivel nacional para diagnosticar y apoyar a los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas.

Desafortunadamente, la insostenibilidad de algunos de estos programas probablemente va a afectar los permanentes esfuerzos que podrían resultar en mejores herramientas diagnósticas; a menos que estas herramientas, junto con la experiencia y el conocimiento ganados, sean adoptadas e implementadas por las autoridades sanitarias nacionales<sup>14</sup>.

Los diferentes proyectos nacionales<sup>13,14,15,16</sup> ilustran la heterogénea naturaleza de las colaboraciones entre los investigadores y los médicos con miras a diagnosticar pacientes con enfermedades raras y no diagnosticadas, empleando estrategias similares y en algunas ocasiones complementarias, que van desde tecnologías genómicas, fenómicas y/o metabólicas, hasta estudios funcionales. Todas estas son estrategias de incalculable valor para las necesidades médicas no satisfechas de los pacientes con enfermedades no diagnosticadas, que contribuyen a proporcionar resultados clínicos de relevancia para el paciente y maximizar el potencial de investigación.

Los programas nacionales de enfermedades no diagnosticadas deben ser desarrollados por cada país, con el fin de permitir un uso más eficiente de los escasos recursos, integrar los recursos sanitarios, la experiencia y los fondos nacionales, y redirigirlos a programas específicos enfocados en enfermedades no diagnosticadas. Para implementar los programas sanitarios nacionales son necesarios ciertos principios clave, fundamentales para garantizar que los pacientes con enfermedades raras tengan la oportunidad de diagnóstico y tratamiento en todos los países. Entre estos se encuentran:

- La implementación de un sistema de "alerta" para agilizar la remisión a programas nacionales de enfermedades no diagnosticadas y el acceso fácil y rápido al conocimiento y la tecnología especializados, tal como la secuenciación de nueva generación.
- Financiación a largo plazo y sostenible de los programas nacionales.
- Cooperación internacional entre los centros nacionales de excelencia en la que se compartan normas éticas y de buenas prácticas, protocolos comunes y datos genéticos y fenotípicos (véase 5).

### 3. El uso compartido del conocimiento y la información debe estructurarse y coordinarse a nivel nacional e internacional con el fin de facilitar el acceso de los pacientes no diagnosticados a los recursos pertinentes.

Existen en Internet varias asociaciones muy activas de pacientes no diagnosticados y de familias que comparten información y se comunican en gran medida a través de las redes sociales. Con la plataforma RareConnect<sup>19</sup>, disponible en ocho idiomas, se ha desarrollado una red en línea de comunidades, específicamente dedicada a pacientes no diagnosticados. Esta comunidad virtual permite que personas que padecen una enfermedad rara no diagnosticada conozcan a otras que viven experiencias similares, compartan sus vivencias y aprendan unos de otros, sin importar en qué lugar del planeta viven. La comunidad RareConnect fue constituida en colaboración con importantes grupos de pacientes no diagnosticados y proporciona recursos como moderadores, contacto con especialistas e información confirmada. Sería deseable que los representantes y defensores de los pacientes de todos los países animaran a los miembros de cada país a participar en esta comunidad virtual multilingüe e internacional con el fin de difundir la información disponible y centralizar el conocimiento, para el beneficio de todo aquel que se encuentre afectado por una enfermedad rara no diagnosticada.

Las organizaciones de pacientes y las líneas de ayuda nacionales para enfermedades raras, que a menudo son el primer punto de contacto cuando comienzan a desarrollarse los primeros signos de la enfermedad, desempeñan un papel importante en el apoyo a pacientes con enfermedades no diagnosticadas y a sus familias.

Es de inmensa importancia implementar un abordaje sistemático en el que las peticiones y necesidades de los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas sean grabadas empleando estándares corrientes y en el que se disponga de conjuntos de datos y protocolos robustos que permitan gestionar las solicitudes de forma eficiente y apropiada, y establecer un puente de comunicación y apoyo a las organizaciones de pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas. Ello garantizará que estos pacientes en estado de vulnerabilidad no pasen desapercibidos para los sistemas de salud. En la actualidad, la mayoría de los países no tiene recursos destinados a responder las solicitudes de los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas, lo que limita seriamente aquello que el sector voluntario podría hacer, aun teniendo protocolos definidos y registros de pacientes. Es fundamental que estas organizaciones y líneas de ayuda cuenten con recursos adecuados para que puedan actuar como respuesta efectiva “de primera línea” en el desarrollo de estos programas.

Aunque en algunos países existen valiosas iniciativas nacionales organizadas y estructuradas que ayudan a pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas a garantizar un diagnóstico, existe una enorme disparidad en el acceso a estos recursos tanto entre los diferentes países como al interior de cada uno de ellos. Es imperante que en cada país se establezcan programas destinados a pacientes no diagnosticados y que se conviertan en voceros en una red internacional. En el año 2014 se dio inicio a una red internacional de centros clínicos, con el fin de abordar las necesidades no satisfechas de los pacientes no diagnosticados a nivel mundial.

La Red Internacional de Enfermedades Sin Diagnóstico (UDNI, por sus siglas en inglés)<sup>20,21</sup> fue establecida después de tres conferencias internacionales (2014-2016) con el apoyo del Fondo Común de la dirección de los Institutos Nacionales de la Salud, junto con la Wilhelm Foundation<sup>22</sup>, de Suecia. Sin embargo, actualmente no existe un apoyo específico a los centros clínicos que esperan hacer parte de este consorcio y su participación es completamente voluntaria.

A fin de hacer más equitativo y rápido el acceso a la atención especializada y a la información de interés, es necesario desarrollar una estructura para apoyar la cooperación entre los diferentes participantes que permita lograr un flujo de información más eficiente. Hacer más visibles de los recursos existentes (tales como información acerca de programas y proyectos de investigación en curso para enfermedades no diagnosticadas, conocimiento especializado, apoyo social, organizaciones de pacientes, ayuda económica) podría facilitar el acceso y maximizar los esfuerzos a muchos niveles. Por ejemplo, recientemente se estableció una extraordinaria cooperación entre la asociación francesa de enfermedades no diagnosticadas<sup>28</sup>, la línea nacional de ayuda para enfermedades raras y la red francesa de referencia ("AnDDi-Rares") para trastornos raros del desarrollo y de discapacidad intelectual. Los objetivos de esta cooperación incluyen ofrecer a los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas y a sus familias diversas soluciones para acceder a la información de interés y para visualizar mejor los recursos existentes<sup>23</sup>.

La comunicación directa y regular entre las organizaciones de pacientes, las alianzas nacionales para enfermedades raras, las líneas de ayuda, los profesionales sociosanitarios, los centros de competencia y los programas especializados podría permitir el uso más eficiente de los recursos existentes.

El desarrollo de cooperaciones también podría contribuir al conocimiento colectivo de la comunidad de enfermedades raras, permitir el desarrollo de nuevas estrategias de gestión y beneficiarse de los ahorros destinados a la salud. Los pacientes y sus asociaciones son pilares fundamentales para fomentar el uso compartido del conocimiento, identificar las prioridades de la investigación y promover y ayudar a mantener los programas de enfermedades no diagnosticadas, y sería deseable que fueran socios destacados en las redes mundiales de salud que apoyan el entrenamiento médico y la investigación clínica traslacional<sup>24</sup>.

#### **4. Los pacientes deben estar involucrados, en condiciones de igualdad con respecto a los demás grupos de interés, en la gobernanza de los programas para enfermedades no diagnosticadas así como en las redes internacionales, con el fin de abordar adecuadamente las prioridades de los pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas y contribuir a mejorar la asistencia sanitaria**

El compromiso de los profesionales sociosanitarios con los pacientes y sus familias es crucial para el bienestar mental, emocional y social de los mismos. Además, el no lograr conocer las necesidades de los pacientes en el momento correcto puede llevar a una errónea definición de las prioridades y, al final, a costosos fracasos<sup>25</sup>. Los programas de atención deben integrar la ayuda de las numerosas organizaciones de pacientes que se encuentran activas, para que puedan contribuir en la gestión global de estos.

Por ejemplo, la UDNI reconoce que la participación y las experiencias de los pacientes contribuyen a mejorar la atención médica. De modo que la participación activa de los pacientes en la UDNI será un componente del éxito de la red en el logro de sus objetivos. En consecuencia, se establecerá un Grupo Consultivo de Pacientes de carácter internacional (iPAG, por sus siglas en inglés), el cual garantizará que la voz de los pacientes sea escuchada al interior de la red y en las diversas actividades<sup>20</sup>. El iPAG reunirá a pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas que hayan sido elegidos como representantes de las organizaciones correspondientes en todo el mundo (ver abajo) y se espera que tenga un papel cada vez más relevante en las actividades de la UDNI, en cooperación con los programas nacionales de enfermedades no diagnosticadas.

En varios países se han fundado organizaciones de pacientes dedicadas concretamente a brindar apoyo a los pacientes con enfermedades no diagnosticadas y a sus familias<sup>22,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>. Estas organizaciones, que en muchos casos han sido iniciadas por los pacientes mismos o por los padres de niños no diagnosticados, tienen por lo menos un objetivo en común, que es permitir que las familias compartan sus vivencias y rompan con los sentimientos de aislamiento y culpabilidad. El acceso equitativo y rápido a un programa de diagnóstico y a la atención médica especializada debe ser considerado como un derecho básico de la población no diagnosticada. Por ejemplo, las organizaciones de pacientes no diagnosticados han defendido frecuentemente el acceso justo y rápido a la secuenciación de nueva generación, como una prioridad clave en el abordaje de las necesidades de las familias que se encuentran en la odisea diagnóstica.

Una iniciativa reciente impulsada por SWAN UK tiene como objetivo formalizar una red de asociaciones de pacientes que específicamente apoyen a pacientes que viven con enfermedades sin diagnóstico y enfermedades raras en los países europeos. Entre los objetivos propuestos para esta red se encuentran:

- Establecer una red de contactos de familias de niños/jóvenes con enfermedades genéticas no diagnosticadas y compartir estrategias para ayudarlas;
- Difundir el conocimiento disponible sobre las tecnologías genómicas;
- Facilitar el acceso a las tecnologías genómicas a las familias de la comunidad no diagnosticada;
- Construir una plataforma para que la comunidad no diagnosticada tenga voz en el desarrollo de las políticas europeas;
- Proporcionar un foro que permita el apoyo mutuo entre las familias de niños/jóvenes con enfermedades genéticas no diagnosticadas;
- Actuar como punto de contacto para los miembros de la comunidad de investigadores con el fin de construir un puente de comunicación con la comunidad no diagnosticada;
- Establecer vínculos con las redes internacionales y, más específicamente, con el Comité Consultivo de Pacientes de la UDNI.

Las organizaciones de pacientes tienen claramente una importante función en la iniciación y mantenimiento de los programas de enfermedades raras no diagnosticadas, y su participación aportará la tan necesaria como valiosa información sobre las experiencias y las expectativas de los pacientes. Por consiguiente, todos los programas de enfermedades no diagnosticadas en todo el mundo deben incluir representantes de los pacientes en sus estructuras de gobierno, con el fin de maximizar el impacto de la participación de los pacientes y contribuir con eficacia al exitoso logro de sus objetivos.

## **5. A través de las iniciativas existentes, deberá promoverse el uso compartido de datos en forma ética y responsable por parte de todos los países, con el fin de aumentar la cooperación, mejorar el diagnóstico, facilitar la investigación y acelerar el tratamiento de las enfermedades raras no diagnosticadas.**

Hoy día existe un amplio consenso en cuanto a la necesidad del uso compartido de datos a gran escala para facilitar el progreso de la investigación en la etiología de enfermedades complejas, de difícil diagnóstico y/o de enfermedades raras. Tanto los grupos académicos de investigación clínica, como las organizaciones de pacientes, los proveedores de servicios de diagnóstico clínico, los profesionales de la salud, la industria, los pagadores y los responsables de la regulación y de la elaboración de políticas, todos reconocen la imperiosa necesidad de implementar una estrategia que ofrezca protección y soporte a los médicos para el intercambio de información destinada a ayudar a los pacientes a obtener un diagnóstico y que respete los derechos de esta población vulnerable y la confidencialidad de sus datos en los esfuerzos de cooperación transfronterizos e internacionales<sup>34</sup>.

La importancia del uso compartido de los datos por los diferentes países se hace aún más evidente en el caso de las enfermedades raras no caracterizadas, para las cuales no existen procedimientos diagnósticos validados.



El intercambio ético y responsable de datos debe habilitarse mediante la implementación de una carta internacional de principios para el intercambio de material biológico y de datos (que incluya los fundamentos éticos sobre los que se debe basar el intercambio de datos)<sup>35</sup>, y que al mismo tiempo tenga en cuenta las expectativas de los pacientes con enfermedades raras sobre el intercambio de datos a gran escala<sup>36</sup>.

Una estrategia promisoriosa en el descubrimiento de nuevos genes causantes de enfermedades se basa en el “emparejamiento”. Las comunidades de genetistas han establecido varias bases de datos a través de las cuales los participantes envían datos genómicos y fenotípicos con el objeto de identificar genes previamente no caracterizados asociados a enfermedades, lo cual se lleva a cabo “formando parejas” con casos comparables. Un ejemplo de ello es DECIPHER<sup>37</sup>, una base de datos interactiva, basada en la red, que incorpora un conjunto de herramientas diseñadas para asistir la interpretación de variantes genómicas y mejorar el diagnóstico clínico<sup>38</sup>.

DECIPHER permite una fórmula flexible para el intercambio de datos al interior de un consorcio internacional de colaboradores. Persiguiendo un objetivo similar, algunos investigadores de la Universidad de Toronto, Canadá, desarrollaron PhenomeCentral, un portal internacional que conecta a los médicos que intentan diagnosticar y tratar pacientes con enfermedades raras que comparten síntomas similares<sup>39</sup>.

Otra plataforma internacional de información para enfermedades sin diagnóstico es Patient Archive<sup>40</sup>, lograda a través de alianzas entre cuyos socios se encuentran el Instituto Garvan de Investigación Médica, la Oficina de Genómica Médica de Australia Occidental y los Servicios de Genética de Australia Occidental. Junto con otros consorcios, DECIPHER, PhenomeCentral y Patient Archive participan en Matchmaker Exchange<sup>41,42</sup> el cual representa el mayor esfuerzo para enlazar varias bases de datos que permiten comunicar detalles de casos específicos en entornos compartidos de mayor tamaño.

Este proyecto es financiado por la Alianza Mundial para la Genómica y la Salud<sup>43</sup> y el Consorcio Internacional de Enfermedades Raras<sup>44</sup>, y es apoyado por un número creciente de grupos y proyectos que trabajan en una plataforma unificada (intercambio) que facilite la búsqueda de correspondencia entre casos que tienen similares perfiles fenotípicos y genotípicos (emparejamiento).

La Plataforma para Incorporar Responsablemente a Todos o PEER<sup>45</sup> (por sus siglas en inglés) es otro de los consorcios participantes en Matchmaker Exchange. Su particularidad radica en que hace posible que tanto los pacientes como sus cuidadores compartan información clínica y material biológico, y permite a los participantes establecer sus propias preferencias en cuanto al intercambio, la privacidad y el acceso a los datos.

En efecto, ofrecer a los pacientes la posibilidad de introducir sus propios datos fenotípicos y genéticos en la plataforma con apoyo<sup>46</sup> y orientación adecuados deberá facilitar considerablemente el acopio de datos sobre enfermedades raras de las que se tiene escasa información, contribuir a una mejor comprensión de las causas y los mecanismos de la enfermedad y aportar al desarrollo de estrategias terapéuticas.

Sería altamente recomendable que las autoridades nacionales, las organizaciones de pacientes no diagnosticados y las organizaciones centrales estimularan, apoyaran y facilitaran la participación de todos los países en el proyecto Matchmaker Exchange, con el fin de mejorar las posibilidades de diagnóstico de casos complejos sin diagnóstico y poder proporcionar a las pacientes respuestas sobre el pronóstico de su enfermedad.

# Co-firmantes & Referencias

## Co-firmantes (organizaciones de pacientes)



SWAN UK

Reino Unido



Wilhelm Foundation

Suecia



EURORDIS

Europa e Internacional



Rare Voices Australia

Australia



Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

Canadá



Advocacy Service for Rare and Intractable Diseases' stakeholders in Japan

Japón



National Organization for Rare Disorders (NORD)

Estados Unidos

## Agradecimientos

Los autores y los demás firmantes desean agradecer a los siguientes expertos por su firme apoyo a esta iniciativa y por la amable revisión de estas recomendaciones: Profesor Gareth Baynam, Profesor Hugh Dawkins, Profesora Laurence Faivre, Dr. William Gahl, Dra. Sabina Gainotti, Thomas Heuyer y Profesora Domenica Taruscio.

## Referencias

- <sup>1</sup> Gahl WA and Tifft CJ (2011) The NIH undiagnosed Diseases Program Lessons Learned. *JAMA* 305(18):1904-1905
- <sup>2</sup> Sawyer SL et al. (2016) Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care *Clinical Genetics* 89: 275–284
- <sup>3</sup> EURORDIS, The Voice of 12,000 patients (2009)
- <sup>4</sup> <http://www.alliance-maladies-rares.org/erradiag-enquete-sur-lerrance-diagnostique-dans-les-maladies-rares/> (2016)
- <sup>5</sup> Molster et al. (2016) Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11:30
- <sup>6</sup> FEDER, Spanish organisation for rare diseases (2015), Survey "[El retraso diagnóstico sigue siendo una de las principales preocupaciones de las familias](#)"
- <sup>7</sup> Rare Disease UK: The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease (2015)
- <sup>8</sup> Black N, Martineau F, Manacorda T (2015) *Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators*. London: Policy Innovation Research Unit, LSHTM
- <sup>9</sup> Observatoire des maladies Rares : « Le parcours de santé et de vie » - 2015 / « L'errance diagnostique » - 2011. <http://www.maladiesraresinfo.org/formation-informations-maladies-rares/observatoire-des-maladies-rares.html>
- <sup>10</sup> EURORDIS. 2007. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe (EurodisCare2). Fact sheet Eurordiscare2
- <sup>11</sup> Baynam G et al. (2015) A Germline MTOR Mutation in Aboriginal Australian Siblings with Intellectual Disability, Dysmorphism, Macrocephaly, and Small Thoraces. *Am J Med Genet* 999A(Part A):1-9
- <sup>12</sup> Boycott KM et al. (2013) Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation *Nat Rev Genet* 14:681-691
- <sup>13</sup> <http://www.ddduk.org/>
- <sup>14</sup> <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>
- <sup>15</sup> Tifft CJ and Adams DR (2014) The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program *Curr Opin Pediatr* 26(6):626-633
- <sup>16</sup> See for examples <http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/towards-an-undiagnosed-diseases-program-udp-in-nsw>; <http://www.telethon.it/cosa-facciamo/malattie-senza-diagnosi>; <http://www.ciberer.es/en/transversal-programmes/scientific-projects/undiagnosed-rare-diseases-programme>; <http://www.japantimes.co.jp/news/2015/07/23/national/science-health/genome-project-aims-diagnose-patients-rare-diseases/>; <http://care4rare.ca/>
- <sup>17</sup> Gahl WA et al. (2016) The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine *Molecular Genetics and Metabolism* 117:393–400
- <sup>18</sup> Undiagnosed: Genetic conditions and the impact of genome sequencing: a report from the All Parliamentary Part Group on Rare, Genetic and Undiagnosed Conditions (2016) – Link to: <http://www.geneticalliance.org.uk>
- <sup>19</sup> <https://www.rareconnect.org/en/community/undiagnosed-diseases>
- <sup>20</sup> Taruscio D et al. (2015) Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs *Molecular Genetics and Metabolism* 116:223-225
- <sup>21</sup> <http://www.udninternational.org>
- <sup>22</sup> The Wilhelm Foundation, Sweden: <http://www.wilhelmfoundation.org/>
- <sup>23</sup> <http://www.anddi-rares.org/assets/files/sans-diag.pdf> and <http://www.maladiesraresinfo.org/news/tous-pour-les-sans-diagnostic.html>
- <sup>24</sup> [http://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS\\_Rapport\\_Research\\_2012.pdf](http://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf)
- <sup>25</sup> <http://dij.sagepub.com/content/early/2015/05/08/2168479015580384>
- <sup>26</sup> Syndrome Without A Name, UK: <https://undiagnosed.org.uk/> and Unique (The Rare Chromosome Disorders Support Group), UK: <http://www.rarechromo.org/html/home.asp>
- <sup>27</sup> Spanish Association - Objetivo Diagnostico: <https://www.facebook.com/objetivodiagnostico/>
- <sup>28</sup> French Association - Sans Diagnostic et Unique : <http://www.asdu.fr/>
- <sup>29</sup> Italian Association - Fondazione HOPEN: <http://fondazionehopen.org/home>
- <sup>30</sup> Dutch Association – Platform ZON: <http://www.ziekteonbekend.nl/>
- <sup>31</sup> Syndromes Without A Name, Australia: <http://www.swanaus.com.au/>
- <sup>32</sup> Syndrome Without A Name, USA: <http://swanusa.org/>; RUN (Rare and Undiagnosed Network), USA: <http://rareundiagnosed.org/> and U. R. Our Hope, USA: <http://urourhope.org/>
- <sup>33</sup> Syndromes Without A Name, New Zealand: <http://www.swannz.org.nz/>
- <sup>34</sup> <http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2013/08/ecrd-2016-edinburgh-executive-summary.pdf>

- <sup>35</sup> Mascalzoni D et al. (2015) International Charter of principles for sharing bio-specimens and data *European Journal of Human Genetics* 23:721-728
- <sup>36</sup> McCormack P et al. (2016) 'You should at least ask'. The expectations, hopes and fears of rare disease patients on large-scale data and biomaterial sharing for genomics research *European Journal of Human Genetics* 1-6
- <sup>37</sup> <https://decipher.sanger.ac.uk/index>
- <sup>38</sup> Firth HV et al (2009) DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources *Am.J.Hum.Genet* 84, 524-533
- <sup>39</sup> Buske OJ et al. (2015) PhenomeCentral: A Portal for Phenotypic and Genotypic Matchmaking of Patients with Rare Genetic Diseases. *Human Mutation* 36(10):931-40
- <sup>40</sup> [http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/about-kccg/teams/phenomics-team#Patient\\_Archive](http://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/clinical-genomics/about-kccg/teams/phenomics-team#Patient_Archive)
- <sup>41</sup> <http://www.matchmakerexchange.org/>
- <sup>42</sup> Philippakis AA et al. (2015) The Matchmaker Exchange: A Platform for Rare Disease Gene Discovery *Human Mutation* 36(10):915-21
- <sup>43</sup> <http://genomicsandhealth.org/>
- <sup>44</sup> <http://www.irdirc.org/>
- <sup>45</sup> <http://www.geneticalliance.org/programs/biotrust/peer>
- <sup>46</sup> <http://monarch-initiative.blogspot.it/2016/03/finally-medical-terminology-that.html>