

# ¿Innovaciones ocultas en enfermedades raras?

## Analizando las diversas formas de retorno social de la investigación clínica

David Barberá-Tomás, Francesc Palau, África Villanueva y Richard Woolley

*El origen de algunas mejoras (o innovaciones ocultas) en la práctica asistencial parece aconsejar paradigmas evaluativos más abiertos a aprehender las diversas, sutiles e indirectas vías potenciales de retorno asistencial de la investigación clínica. En el caso de las enfermedades raras, ya se ha puesto de manifiesto la importancia de los valores europeos compartidos para garantizar la atención sanitaria a estos pacientes mediante las redes europeas de centros de referencia. La gestión que estas redes hagan de las sinergias entre actividades clínicas y de investigación contribuirá a dar forma al futuro de las enfermedades raras en Europa.*

Las enfermedades raras plantean serios retos en numerosos ámbitos. Uno de ellos es la investigación clínica: dada su baja prevalencia, existen escasos incentivos económicos para que las empresas farmacéuticas aborden los costes asociados a la realización de ensayos clínicos (que en muchas ocasiones implican la coordinación de diversos hospitales) que demuestren la eficacia, seguridad y calidad de los nuevos medicamentos *huérfanos*, esto es, aquellos «medicamentos de cualquier índole –fármacos, terapia génica, terapia celular– orientados expresamente a tratar las enfermedades raras».<sup>1</sup> Intentando paliar esta situación, las políticas públicas sanitarias en las últimas décadas han incluido diversos programas y acciones para potenciar la investigación clínica relacionada con las enfermedades raras. Por ejemplo, el Plan Nacional de I+D+i incluye un Subprograma de Investigación clínica no comercial destinada a financiar y apoyar ensayos clínicos que empleen este tipo de medicamentos.

En estos ya casi perennes tiempos de crisis, el retorno social de estas inversiones públicas en investigación clínica debe ser exhaustivamente analizado. Y aunque el rol decisivo de los ensayos clínicos en el

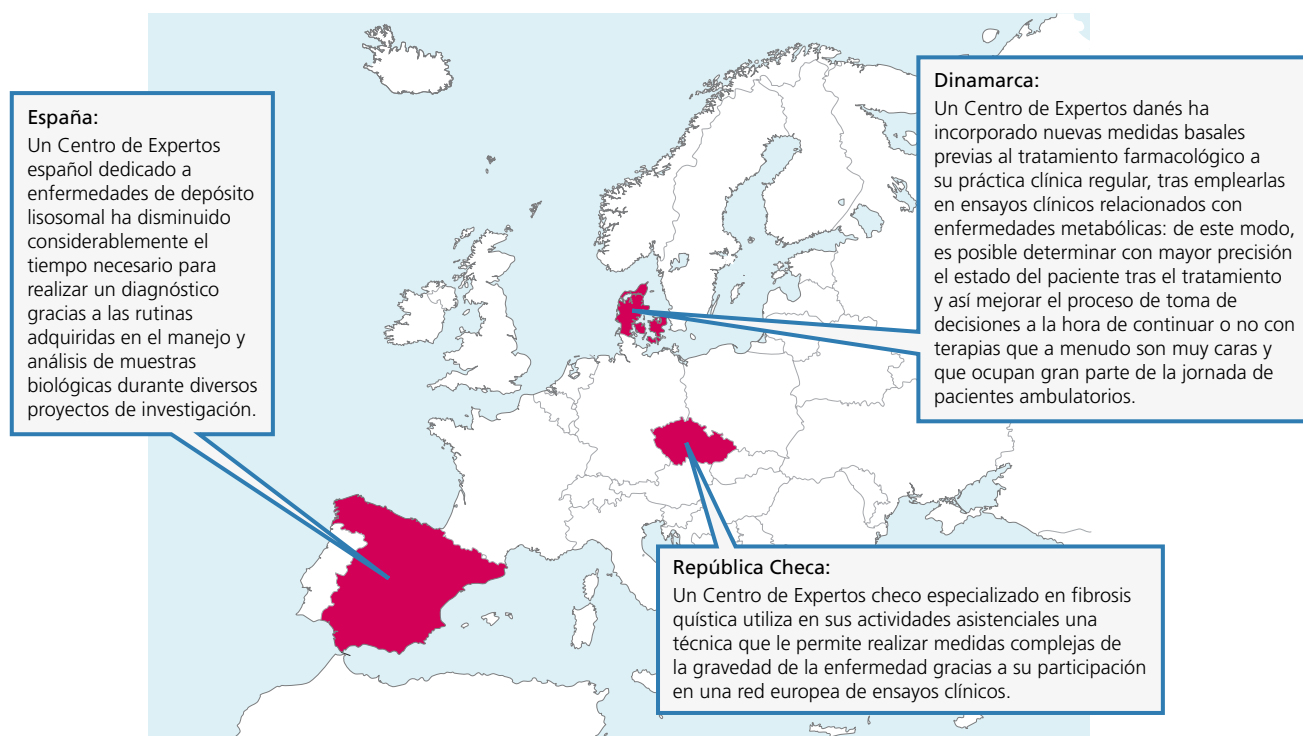
desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos es incuestionable, lo cierto es que la investigación clínica proporciona diversos tipos de retornos indirectos, tal vez menos evidentes que los relacionados con el desarrollo de medicamentos pero que contribuyen de manera muy importante a la mejora de la calidad asistencial en un ámbito tan necesitado de avances como es el de las enfermedades raras.

Un equipo formado por investigadores del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras) e INGENIO (Instituto de Gestión de la Innovación y el Conocimiento, CSIC-UPV) hemos indagado en estas otras formas de retorno asistencial de la investigación clínica en enfermedades raras en el contexto de una Acción Conjunta (*Joint Action*) del Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Comisión Europea (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*, EUCERD en adelante). Para ello, hemos realizado entrevistas con personal clínico y de investigación de diversos Centros de Expertos o Centros de Referencia (*Centres of Expertise* en inglés, CE en adelante) en enfermedades raras de doce países de la Unión Europea, incluyendo una estancia de dos meses de uno de los miembros del equipo en uno de estos centros.

Los CE son la solución desde el punto de vista de organización que el EUCERD ha promovido hasta ahora para mejorar la calidad asistencial de estos pacientes. La heterogeneidad de los sistemas nacionales de salud de los países miembro de la UE hace que sea muy difícil definir exactamente qué tipo de organización asistencial es un CE. En algunos países, como España, el proceso de designación oficial y la asignación de recursos a los centros de expertos se encuentran en un estado avanzado. Pero en otros países este proceso oficial ni siquiera ha comenzado, y en muchas ocasiones los centros de expertos tienen como único respaldo su reputación entre los pacientes. En cualquier caso, existe consenso acerca de algunas características de lo que debe ser un CE: en concreto, la atención sanitaria integrada y la investigación clínica son dos de las actividades más importantes que debe realizar un CE.

### ► Otras formas de retorno social de la investigación clínica en enfermedades raras

Durante nuestro proyecto, hemos descubierto que la investigación clínica realizada en los CE analizados provoca varios tipos de retornos indirectos, pero a la vez



**Figura 1.** El éxito de las rutinas organizativas. Tres ejemplos llevados a la práctica de procedimientos mejorados aplicados recurrentemente como resultado de la experiencia adquirida en ensayos clínicos, en tres países europeos

de gran impacto sobre la calidad asistencial. Estos retornos indirectos consisten, por un lado, en recursos tangibles que ayudan a consolidar las estructuras organizativas de los CE europeos. Por ejemplo, un CE italiano consigue casi la mitad de los recursos humanos de los que dispone para su labor asistencial mediante contratos financiados por proyectos de investigación. Pero además de recursos humanos, la investigación clínica también proporciona otro tipo de retorno asistencial menos tangible (y por ello quizá más difícil de capturar) en forma de lo que se ha dado en llamar en ocasiones *rutinas organizativas*: procedimientos mejorados que se aplican recurrentemente como resultado de la experiencia adquirida en ensayos clínicos. En la figura 1, vemos tres ejemplos (en España, Dinamarca y República Checa) que constatan cómo, en ocasiones, cuando ya existe evidencia científica disponible que avale su difusión entre la comunidad de profesionales sanitarios—tanto de atención primaria como de atención especializada—, estas rutinas se incorporan a guías y/o protocolos clínicos para la atención de enfermedades raras.

Finalmente, durante la realización del proyecto hemos comprobado que existe un retorno indirecto de los ensayos clínicos de enfermedades raras tal vez todavía más sutil que las rutinas organizativas, y

que adopta la forma de una vasta red de contactos informales. Por ejemplo, la participación en ensayos llevados a cabo en múltiples centros facilita en muchas ocasiones el intercambio de opiniones durante la práctica cotidiana de la asistencia clínica entre profesionales de ciudades y países distintos, mediante una simple llamada telefónica o un e-mail. Dada la escasez de conocimiento existente sobre enfermedades raras, estas redes informales constituyen un valioso recurso que los profesionales no dudan en utilizar en sus actividades asistenciales.

### ► Implicaciones para la evaluación de la investigación biomédica

La evidencia que hemos recopilado sobre otras formas de retorno social de la investigación clínica en enfermedades raras sugiere dos consideraciones. La primera se refiere a la evaluación de los programas públicos de investigación clínica. La evaluación de la investigación en biomedicina ha adoptado en los últimos tiempos el paradigma *traslacional*, que valora prioritariamente la traslación a la práctica asistencial de los descubrimientos científicos y la evidencia experimental. La evaluación traslacional de la investigación biomédica ha empleado tradicio-

nalmente un enfoque centrado en el uso de «marcadores» del proceso de traslación: estos marcadores cuantifican normalmente el tiempo transcurrido para completar un resultado específico ocurrido durante el proceso. Por ejemplo, los años transcurridos para trasladar los resultados de los ensayos en humanos con un nuevo medicamento huérfano a la práctica clínica regular.

Un peligro potencial de esta aproximación a la evaluación traslacional es ligar estos marcadores a un reducido número de indicadores ligados a resultados específicos: como sucede en todos los ámbitos de la evaluación de la investigación, estos indicadores pueden pasar a convertirse en el objetivo de las políticas públicas, desviándolas de lo que debería ser su objetivo principal,<sup>2,3</sup> en este caso, la mejora de la calidad asistencial de las enfermedades raras.

Nuestra investigación sugiere que este tipo de aproximación a la evaluación de la investigación clínica en enfermedades raras puede pasar por alto un importante número de los retornos asistenciales—en forma de rutinas, estructuras organizativas y redes informales— de la investigación clínica realizada en los CE. En este sentido, los CE son fuentes de potenciales *innovaciones ocultas*, esto es, mejoras no

capturadas por las medidas habituales de la actividad innovadora.<sup>4</sup> La naturaleza de estas mejoras parece aconsejar la utilización de otro tipo de paradigma evaluativo, más abierto al contexto específico en el que se lleva a cabo la investigación clínica y que no se limite al uso de un reducido número de indicadores: los resultados preliminares de nuestro proyecto apuntan a las aproximaciones cualitativas como metodologías especialmente capacitadas para aprehender las diversas, sutiles e indirectas vías potenciales de retorno asistencial de la investigación clínica.

### ► Los Centros de Expertos como nueva forma organizativa: amenazas y oportunidades

La segunda de nuestras consideraciones se refiere a la importancia de los CE como nueva forma organizativa capaz de hacer frente a los numerosos retos que plantea el ámbito de las enfermedades raras.

Como hemos visto, los CE compendian, en una única forma organizativa, la investigación y la práctica clínica, maximizando así los retornos asistenciales indirectos procedentes de la investigación. Pero a pesar de su importancia, en la actualidad los CE europeos se enfrentan a importantes amenazas. Tal vez la mayor de ellas sea la sostenibilidad económica. Como ya hemos mencionado, en muchos países europeos los CE todavía no tienen reconocimiento oficial y cuentan como único respaldo con su reputación entre los pacientes de enfermedades raras y colegas profesionales. Esta reputación atrae a los CE a un inusual número de pacientes que muy frecuentemente requieren terapias extremadamente caras, lo que provoca graves problemas presupuestarios en el hospital o estructura asistencial de nivel superior que acoge al CE en cuestión. Solamente un proceso de designación oficial acompañado de recursos específicos pueden asegurar la continuidad de estos CE.

En España este proceso ya ha comenzado, y durante 2013 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha iniciado el proceso para la designación de los primeros CE dedicados a enfermedades raras denominados CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud), elaborando los procedimientos para los primeros grupos nosológicos de enfermedades raras.

Pero los CE en enfermedades raras no son solo cruciales para los sistemas de salud nacionales: también poseen una importante dimensión europea. La baja prevalencia provoca que la escasez de conocimiento sobre estas enfermedades sea de tal magnitud que, especialmente en los países más pequeños, las fronteras nacionales pueden suponer un obstáculo para que pacientes y profesionales accedan a los recursos y la experiencia necesarios para garantizar la calidad de la asistencia.

Como respuesta a estas necesidades, la Directiva del Parlamento Europeo del 4 de abril de 2011 estableció la creación de una serie de Redes Europeas de Referencia (*European Reference Networks*, ERN) que enlazarán los centros de expertos nacionales especializados en enfermedades raras, de manera que «los valores de solidaridad, acceso a una asistencia de calidad, igualdad y solidaridad (...) sean respetados (...) y que todos los pacientes sean tratados por igual según sus necesidades asistenciales, y no según su pertenencia a un Estado miembro o a otro».<sup>5</sup>

Este fragmento de la Directiva ilustra la magnitud del reto de las enfermedades raras y la importancia de los valores europeos compartidos para garantizar la atención sanitaria a estos enfermos mediante las redes europeas de centros de referencia. La Comisión, de hecho, ha impulsado ya la creación de varias ERN piloto que próximamente cubrirán numerosas patologías de baja prevalencia. Los resultados preliminares de nuestro proyecto confirman en cuanto al centro lo que el análisis de EUCERD de estas ERN piloto<sup>6</sup> ha mostrado en un nivel organizativo superior, el de las redes de centros: la actividad clínica y de investigación de ambas estructuras organizativas (centros y redes) se beneficia de numerosas sinergias que, en último término, maximizan el retorno social de la investigación en el ámbito de las enfermedades raras al mejorar la calidad asistencial. La gestión de esas sinergias en las futuras ERN contribuirá a dar forma al futuro de las enfermedades raras en Europa. #

.....  
**David Barberá-Tomás**  
 INGENIO (CSIC-UPV),  
 INSTITUTE OF INNOVATION AND  
 KNOWLEDGE MANAGEMENT,  
 UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

### Francesc Palau

CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS (CIBERER), ISCIII, VALENCIA

### África Villanueva

INGENIO (CSIC-UPV),  
 INSTITUTE OF INNOVATION AND  
 KNOWLEDGE MANAGEMENT,  
 UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

### Richard Woolley

INGENIO (CSIC-UPV),  
 INSTITUTE OF INNOVATION AND  
 KNOWLEDGE MANAGEMENT,  
 UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

### ► Bibliografía y notas

- Ministerio de Sanidad y Política Social: *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud*, 2009: p.19. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>.
- Véase en este mismo número de la revista *SEBBM*: Llopis O. y D'Este, P.: Investigación traslacional e innovación médica: el caso de las redes CIBER. *SEBBM* 2014; 180: 13.
- Molas-Gallart J., D'Este P., Llopis O. y Ráfols I.: Towards an alternative framework for the evaluation of translational research initiatives. *INGENIO (CSIC-UPV) Working Papers* 2014, No. 201403.
- Los Estudios de Innovación han apuntado a los hospitales como origen de numerosas «innovaciones ocultas». Véase: Lander B. y Atkinson-Grosjean J.: Translational science and the hidden research system in universities and academic hospitals: A case study. *Social Science & Medicine* 2011; 72 (4): 537-44.
- La cita completa de la Directiva en inglés es como sigue: «The overarching values of universality, access to good quality care, equity, and solidarity have been widely acknowledged in the work of various Union institutions. Therefore, Member States should also ensure that these values are respected with regard to patients and citizens from other Member States, and that all patients are treated equitably on the basis of their healthcare needs rather than on the basis of their Member State of affiliation».
- EUCERD Report: *Preliminary analysis of the experiences and outcomes of pilot European Reference Networks for rare diseases*, mayo 2011. Disponible en: [http://www.eucerd.eu/?page\\_id=163#CEERN](http://www.eucerd.eu/?page_id=163#CEERN).