

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 22 de agosto de 2018
 Aceptado: 10 de octubre de 2018
 Publicado: 19 de noviembre de 2018

IMPLEMENTANDO UN REGISTRO POBLACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA: LA EXPERIENCIA DE NAVARRA^(*)

Esther Vicente (1,2,3), Marcela Guevara (1,3,4), María J. Lasanta (5), María A. Ramos-Arroyo (2,3,6) y Eva Ardanaz (1,3,4)

(1) Sección del Observatorio de la Salud Comunitaria. Servicio de Promoción de la Salud Comunitaria. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona. España.

(2) Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona. España.

(3) Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. España.

(4) Centro de Investigación Biomédica En Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. España.

(5) Servicio de Ciudadanía Sanitaria, Aseguramiento y Garantías. Dirección General de Salud de Gobierno de Navarra. Pamplona. España.

(6) Servicio de Genética Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

(*) Financiación: Convocatoria de 2011 de propuestas de Proyectos Colaborativos (Expresiones de Interés) del Instituto de Salud Carlos III en el marco del International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC). Proyecto nº 25 "Spanish Rare Disease Registries Research Network (Spain-RDR)".

RESUMEN

En 2012 se consolidó la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (Spain-RDR) con el objetivo de crear un Registro poblacional español de Enfermedades Raras. Para conseguirlo, cada Comunidad Autónoma tenía que desarrollar su propio registro autonómico con una metodología común consensuada. El Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra se creó en 2013 y, desde entonces, se está desarrollando su implementación. Navarra asumió el listado consensuado dentro de la Red, que incluye 934 códigos de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (modificación clínica). Inicialmente, la principal fuente de información utilizada para la captación de casos fue el Registro de Morbilidad Asistida de Navarra, que recoge el Conjunto Mínimo Básico de Datos de las altas hospitalarias (de centros públicos y privados) de la Comunidad Foral. Posteriormente se fueron añadiendo nuevas fuentes de información y desarrollando continuos estudios de validación de los casos captados. Los registros poblacionales de enfermedades raras son fundamentales para el estudio y cuantificación de este tipo de enfermedades ya que los sistemas de clasificación y codificación utilizados en los actuales sistemas de información sanitaria son muy inespecíficos. El análisis y cruce de datos entre múltiples fuentes es esencial para maximizar la capacidad de detección de casos. Al tratarse de enfermedades muy poco prevalentes, una tasa alta de falsos positivos entre los casos detectados afecta en gran medida la estimación de indicadores epidemiológicos, lo que hace necesario validar los casos verificando los diagnósticos.

Palabras clave: Enfermedades raras, Registros, Sistemas de información, Epidemiología, Prevalencia.

ABSTRACT

Implementing a population-based rare diseases registry in Spain: Navarre's experience

In 2012, the Spanish Rare Disease Registries Research Network (Spain-RDR) was consolidated with the aim of creating a Spanish population-based Rare Diseases Registry. In order to achieve this, each of the 17 Spanish Regions had to develop its own regional registry with a common agreed methodology. The Population-based Rare Disease Registry of Navarre was created in 2013 and, since then, its implementation is being carried out. Navarre assumed the agreed list within the Spanish Network, which included 934 codes of the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification. Initially, the main data source used to capture cases was the Assisted Morbidity Registry of Navarre, which includes the Minimum Basic Data Set of every regional hospital discharges (both public and private). New data sources were added and ongoing validation studies of captured cases were developed. Population-based rare diseases registries are fundamental for the study and quantification of this type of diseases since the classification and coding systems used in the current healthcare information systems are very nonspecific. The analysis and cross-referencing of data among multiple data sources is essential to maximize case detection capacity. Due to the low prevalence of these diseases, a high false positive rate among the detected cases greatly affects the estimation of epidemiological indicators, which makes it necessary to validate the cases by verifying the diagnoses.

Key words: Rare diseases, Registries, Information systems, Epidemiology, Prevalence.

Correspondencia:

Dra. Esther Vicente

Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
 C/ Leire 15

31003, Pamplona, España
 evicente@navarra.es

Cita sugerida: Vicente E, Guevara M, Lasanta MJ, Ramos-Arroyo MA, Ardanaz E. Implementando un registro poblacional de enfermedades raras en España: La experiencia de Navarra. Rev Esp Salud Pública. 2018;92:19 de noviembre e201811082.

INTRODUCCIÓN

Marco conceptual en Europa. En el marco de la Unión Europea (UE), se define enfermedad rara (ER) como aquella que presenta una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes⁽¹⁾. La complejidad de estas enfermedades y las demandas específicas que presentan los colectivos de pacientes que las sufren, suponen un reto para los sistemas de salud clásicamente orientados al cuidado de las enfermedades de alta prevalencia⁽²⁾.

Durante la última década se han llevado a cabo diversas acciones europeas orientadas al abordaje de las enfermedades raras (EERR), siendo uno de los mayores logros el desarrollo de la denominada *Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. “Enfermedades Raras: un reto para Europa”*, publicada en noviembre de 2008⁽³⁾. El objetivo de esta Comunicación era establecer una estrategia comunitaria global para apoyar a los Estados miembros a fin de dar reconocimiento, prevención, diagnóstico, tratamiento, cuidados e investigación eficaces y eficientes a las EERR en Europa. Dicha Comunicación señala los “Registros y bases de datos” como instrumentos clave en el conocimiento y la investigación de las EERR, y fue complementada con la promulgación de la Propuesta de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las EERR, aprobada en 2009⁽⁴⁾. Así, los Estados miembros de la UE acordaron que para el año 2013 todos deberían tener un plan de acción nacional o una estrategia en EERR.

Antecedentes en España. En este contexto, el 22 de abril de 2009, el Ministerio de Sanidad y Política Social de España presentó la Estrategia Nacional sobre Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS),

aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS el 3 de junio de 2009⁽⁵⁾. Esta Estrategia, revisada en 2012⁽⁶⁾ y actualizada el 11 de junio de 2014⁽⁷⁾, puso en evidencia la necesidad de estimar, de modo apropiado, la incidencia y prevalencia de cada ER, así como de mejorar el conocimiento sobre la historia natural de las EERR con el fin de adaptar las actuaciones en materia de atención sanitaria y poder realizar un mejor seguimiento de las mismas.

Paralelamente se puso en marcha desde el punto de vista práctico el Registro de Enfermedades Raras y Banco de Muestras, creado oficialmente y declarado ante la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) en el año 2005 por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)⁽⁸⁾. Se trata de un registro de pacientes en el que cualquier persona afectada por una ER puede inscribirse de forma voluntaria.

En 2011 el ISCIII se adhirió al Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras, más conocido como IRDiRC por sus siglas en inglés (International Rare Diseases Research Consortium). Dicho consorcio pretende promover la investigación facilitando la cooperación internacional en todas las áreas de interés para estas enfermedades, siendo una de las más estratégicas la constituida por los Registros de Enfermedades Raras (RER). El ISCIII se sumó a estas iniciativas con una convocatoria interna y estratégica del IRDiRC para España, donde finalmente se consolidó la “*Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (Spanish Rare Disease Registries Research Network, Spain-RDR)*”. Este proyecto consiguió financiación para un período de 3 años (2012-2015) y en él trabajaron los Departamentos o Consejerías de Salud de las 17 Comunidades Autónomas (CC. AA.), coordinados y liderados por el IIER.

El objetivo principal de Spain-RDR fue crear un RER de base poblacional en España, reuniendo los registros poblacionales autonómicos así como registros específicos de pacientes. Para poder alcanzarlo, cada Comunidad Autónoma (CA) debía poner en marcha, en coordinación con el resto, su registro propio poblacional en base a una metodología común consensuada. Una vez finalizado el proyecto Spain-RDR (junio de 2015), el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) decidió darle continuidad con la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), vigente en la actualidad.

Registros de enfermedades raras. Los registros sanitarios son una herramienta muy valiosa, y más aún en el caso de las EERR debido a su baja prevalencia, a la dispersión de la información y al grado de desconocimiento de las mismas⁽⁶⁾. Así, uno de los principales objetivos de la Estrategia en EERR del SNS es, precisamente, la creación de un Registro Poblacional de Enfermedades Raras en España con el objetivo de favorecer la investigación etiológica y clínica, al mismo tiempo que contribuir a la planificación de los recursos que los servicios de salud deben proveer para la atención de las personas afectadas y sus familias. Este registro proporcionaría adecuada información para facilitar el desarrollo de políticas sociales y de salud, tales como prevención, diagnóstico y tratamiento, al mismo tiempo que impulsaría la investigación en EERR. El propósito final es proporcionar mayor calidad de vida y aumentar las posibilidades de intervención sobre las personas afectadas, facilitando asimismo las estrategias preventivas, el diagnóstico precoz y, si es posible, también su curación. Además, las asociaciones de afectados llevaban mucho tiempo reclamando que se hicieran estos registros (tanto a nivel autonómico como nacional) para poder realizar estudios epidemiológicos que permitan saber cuántos enfermos hay, donde están, planificar la asistencia e investigar⁽⁹⁾.

Los retos a los que se enfrenta un RER poblacional son numerosos, siendo uno de los más importantes la gran dificultad de establecer un listado cerrado de EERR, lo que es debido a diversos factores:

- La definición de ER no es universal ya que cada país utiliza distintos límites de prevalencia⁽¹⁰⁾.
- Se estima que hay descritas entre 6.000 y 8.000 EERR distintas (o más), siendo entre el 75 y el 80% de ellas de origen genético, y continuamente se están descubriendo nuevas mutaciones en el genoma humano cuyas consecuencias clínicas se van investigando y dan lugar a la descripción de nuevas entidades clínicas en la literatura científica^(2,11).
- Los distintos niveles de especificidad utilizados para clasificar una entidad clínica también afectan al número de EERR⁽¹²⁾.
- Los tratamientos efectivos pero no curativos para una ER pueden conseguir que esta aumente su prevalencia y pase a ser una “enfermedad común”; y al contrario, unas medidas de prevención efectivas o tratamientos curativos pueden dar lugar a que una enfermedad común reduzca su prevalencia y se “convierta” en enfermedad rara⁽¹³⁾.
- La utilización masiva de nuevas tecnologías de alta resolución están generando nuevos datos científicos que tienen como resultado la subdivisión y clasificación como enfermedades diferentes de una gran cantidad de fenotipos clásicos⁽¹⁰⁾.

A modo de ejemplo, el inventario de EERR del portal europeo Orphanet pasó de tener 7.786 fenomas en 2010 a recoger 9.799 fenomas distintos en 2015, incluyendo: enfermedades, síndromes malformativos, anomalías morfológicas, anomalías biológicas, síndromes clínicos,

situaciones clínicas particulares en una enfermedad o síndrome, grupos de fenomas, subtipos etiológicos, subtipos clínicos y subtipos histopatológicos⁽¹⁴⁾.

Otras dificultades a las que se enfrentan los registros poblacionales de enfermedades raras son: la “invisibilidad” de este tipo de afecciones en los Sistemas de Información Sanitaria (SIS) clásicos, que en muy pocas ocasiones asignan códigos específicos a estas enfermedades⁽¹⁰⁾, quedando muchas veces aglutinadas en códigos inespecíficos^(15,16,17,18); y la trazabilidad de los casos registrables, debido tanto a la necesidad de identificación unívoca de las personas afectadas, como a la utilización de distintos sistemas de clasificación de enfermedades en los diferentes SIS que pueden aportar los casos⁽¹⁹⁾.

El objetivo del presente trabajo fue describir la implementación del Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra (RERNA) dentro de la *Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (Spain-RDR)*.

METODOLOGÍA

El grupo de trabajo de Spain-RDR consideró los siguientes aspectos metodológicos para el diseño de los registros poblacionales autonómicos de EERR: definición de caso, codificación de EERR, listado y conjunto mínimo de datos. Todos estos aspectos, entre otros, están recogidos en un manual de procedimientos que se elaboró en consenso dentro de la Red.

Definición de caso. Spain-RDR asumió la definición de ER establecida por la UE, que es también la utilizada por la Estrategia de EERR del SNS: enfermedad de baja prevalencia (menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes), que a su vez resulta crónica, debilitante y supone una gran amenaza para la vida⁽¹⁾. Por tanto, cualquier persona afectada por alguna enfermedad

así definida debe ser considerada un caso justificado de registro.

Listado y codificación de Enfermedades Raras.

Como se ha mencionado en la introducción, es muy difícil establecer una lista cerrada de EERR, por lo que el listado que asuma un registro de este tipo de alteraciones tendrá que ser flexible y adaptarse con el tiempo para ir incluyendo las futuras recomendaciones de consorcios internacionales y del grupo de trabajo de EERR de la OMS relativas a nuevos sistemas de clasificación y codificación.

El sistema de clasificación de enfermedades inicialmente trabajado en Spain-RDR para la codificación de EERR fue la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), tanto la modificación clínica de su novena edición (CIE9MC) como la décima edición (CIE10).

Por otro lado, se analizaron también los diagnósticos renales relacionados con EERR de la European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) y la extensión CIE10-BPA de la British Paediatric Association. Además se estudiaron las correlaciones de códigos entre los distintos sistemas de clasificación mencionados así como con los números ORPHA (códigos propios de Orphanet).

Conjunto Mínimo de Datos. En el seno de Spain-RDR se diseñó un Conjunto Mínimo de Datos (CMD) teniendo en cuenta los objetivos de la Estrategia de EERR del SNS y adoptando las definiciones estandarizadas de cada una de las variables contenidas en los SIS. De esta forma, todos los registros poblacionales autonómicos, así como los registros de pacientes afiliados a la red Spain-RDR, tenían que incluir como mínimo las variables del CMD consensuado, si bien podían incluir además otras complementarias que respondieran a objetivos específicos de cada registro. El CMD recoge

información relativa a datos sociodemográficos, diagnóstico clínico y seguimiento de los pacientes.

Cobertura legal. Los registros de enfermedades contienen información altamente sensible que debe estar adecuadamente custodiada. Los sistemas de información tienen que cumplir con la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal⁽²⁰⁾, estar avalados por toda la normativa relativa al tratamiento de datos personales y sanitarios^(21,22,23,24,25) y, además, los ficheros correspondientes deben inscribirse en la AEPD.

RESULTADOS

Población de estudio. El RERNA recoge los casos de personas residentes en la Comunidad Foral de Navarra que padecen una enfermedad rara de las incluidas en el listado consensuado.

Definición de caso. Se considera que una persona es susceptible de ser incluida en el RERNA cuando padece una enfermedad cuya prevalencia sea inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes y reside en la Comunidad Foral de Navarra, sea cual sea su edad, sexo, región o país de procedencia.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Constar fecha de fallecimiento del sujeto anterior al día 1 de enero de 2010.
- Tratar de una persona que, aun habiendo sido diagnosticada en Navarra y/o formando parte de alguna base de datos de la Comunidad Foral, tenga establecida su residencia fuera de Navarra.
- Carecer de información mínima para su correcta e inequívoca identificación: número de DNI/NIF/NIE; o número de la Seguridad

Social; o número de tarjeta sanitaria (autonómica o nacional).

Se considera “caso” cada uno de los diagnósticos de ER padecidos por las personas registrables.

Listado de enfermedades raras. Para comenzar con el RERNA, se asumieron los listados de 934 códigos de CIE9MC y 1.370 códigos de CIE10 consensuados en la segunda mitad de 2012 en el seno de Spain-RDR. La lista completa resultante permitía explorar los códigos elegidos en varias bases de datos sanitarias.

Diseño de la estructura de la información registrada. El RERNA recoge un conjunto de variables relacionadas con datos personales y sociodemográficos de los individuos y otro bloque de variables relacionadas con la enfermedad rara. De éstas últimas se registran: nombre de la ER; observaciones al nombre (otros nombres sinónimos); fecha de diagnóstico; fecha de detección (en caso de no disponer de la de diagnóstico); bases del diagnóstico; fuente de información; y los códigos de distintos sistemas de clasificación (CIE9MC; CIE10; CIE10-BPA; CIE-O; SNOMED-CT; ORPHA; OMIM; ERA-EDTA; otros).

Cobertura legal. Cuando comenzó el proyecto de Spain-RDR, en España no existía un marco legal que regulara la creación de registros poblacionales de EERR, por lo que el primer paso que se tuvo que dar en Navarra para poder crear e implantar su registro autonómico fue la redacción y publicación de la normativa correspondiente. Así, en el Boletín Oficial de Navarra (BON) número 130, de 9 de julio de 2013 se publicó la “*Orden Foral 69/2013, de 19 de junio, de la Consejera de Salud, por la que se crea y regula el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra y se crea el fichero de datos de carácter personal*”

correspondiente⁽²⁶⁾, aportando la cobertura legal que necesitaba el RERNA para su puesta en marcha e implementación.

Una vez finalizado el proyecto Spain-RDR, el MSSSI publicó en el Boletín Oficial del Estado (BOE) número 307, de 24 de diciembre de 2015, el “*Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras*”⁽²⁷⁾. Según este Real Decreto, los registros autonómicos, coordinados por el MSSSI, tienen el compromiso de suministrar información de sus casos validados al ReeR.

Identificación de fuentes de información. Los registros poblacionales precisan de una búsqueda sistemática y activa de casos. Por esta razón, una de las primeras actividades que se propuso en el seno de la red Spain-RDR fue el estudio de las diferentes fuentes de información que podrían aportar casos a los registros poblacionales autonómicos de EERR. En base a ese primer análisis, en Navarra se identificaron las siguientes fuentes de datos⁽²⁸⁾:

- Tarjeta Individual Sanitaria (TIS), para datos demográficos⁽²⁹⁾.
- Registro de Morbilidad Asistida de Navarra (REMA), que recoge el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta de hospitales públicos y privados⁽³⁰⁾.
- Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias de Navarra (RACEHNA), del Servicio de Genética Médica del Complejo Hospitalario de Navarra⁽³¹⁾.
- Detección precoz de metabolopatías congénitas⁽³²⁾.
- Estadística de Mortalidad de Navarra⁽³³⁾.
- Registro de Cáncer de Navarra.

- Registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDOs).

- Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria (HCI-AP).

Navarra no dispone de un registro específico de medicamentos huérfanos ni de un sistema de información de medicamentos de uso compasivo pero tras este trabajo se estudió la incorporación de nuevas fuentes con las que ya trabajaban otras CCAA como:

- Sistemas de información de farmacia hospitalaria y prescripciones (receta electrónica).

- Registro de Enfermos Renales Crónicos de Navarra⁽³⁴⁾.

Además, durante el período de implementación del RERNA se está comprobando la importancia de añadir otras fuentes de información tales como:

- Registro de Incapacidad Temporal de Navarra (RITA)^(35,36).

- Bases de datos asistenciales de los Servicios de Atención Hospitalaria de Navarra.

Recogida y evaluación de datos. Los datos son obtenidos de las bases de datos administrativas (descritas en el apartado anterior) y de la historia clínica (HC) del paciente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O), y de las bases de datos facilitadas por los centros y establecimientos sanitarios privados de la Comunidad Foral de Navarra.

El proceso por el cual se recogen y evalúan los datos registrados en RERNA incluyen las siguientes etapas: extracción de casos de las distintas fuentes de información (en función de los códigos correspondientes y según el listado acordado por Spain-RDR), eliminación

de duplicados, validación de los diagnósticos y revisión del estado vital.

Estudio de implantación de un sistema informático de gestión. Una parte importante de la implantación del RERNA tiene que ver con el soporte informático que recoge los datos y que precisa un alto nivel de seguridad. Para tal cometido, se realizó un estudio preliminar que valoró las necesidades que debe cubrir el programa. Entre otras tareas, se definió la necesidad de integración con varios SIS de Navarra para obtener datos de enfermedades, pacientes y casos, aplicando reglas de cruce y validación para su volcado al RERNA. Dichas reglas especifican cómo debe realizarse el traspaso de información de las distintas fuentes, la validación de los datos demográficos y la detección de casos duplicados.

DISCUSIÓN

Gracias al proyecto Spain-RDR se pudo llevar a cabo la creación e implementación del RERNA siguiendo la misma metodología y simultáneamente a la de otros registros españoles de EERR de base poblacional autonómica⁽³⁷⁾. Actualmente el RERNA se está adaptando a la estructura del ReeR, que fue creado a finales de 2015 por el MSSSI tras finalizar Spain-RDR.

En una primera revisión de las fuentes de información con las que podía contar el RERNA se identificaron 8 de las 12 propuestas por los distintos nodos de la Red⁽²⁸⁾. Posteriormente se incorporaron 2 más a esa lista y se buscaron bases de datos alternativas (las de las farmacias hospitalarias y de prescripciones) a los registros específicos de medicamentos huérfanos y de uso compasivo que disponen en otras CCAA. Además, se está trabajando con una nueva fuente no identificada en otros nodos como es el Registro de Incapacidad Temporal de Navarra⁽³⁶⁾ y se está estudiando la incorporación de la Base de Datos de Personas con

Discapacidad con la que ya ha trabajado la Región de Murcia⁽³⁸⁾.

Otras fuentes de información propuestas por la Red que ninguna CCAA identificó fueron las bases de datos de las asociaciones de pacientes. En Navarra se está comenzando a trabajar en este sentido: se han iniciado los contactos con algunas asociaciones regionales para estandarizar los datos necesarios para tal objetivo así como preparar la redacción de los documentos de consentimiento informado de las personas afectadas, imprescindibles para que las asociaciones puedan ceder la información al RERNA.

Existen muchos registros de EERR a nivel mundial, pero muy pocos son de base poblacional y la gran mayoría son específicos para una enfermedad o un grupo concreto de enfermedades⁽³⁹⁾. Cabría destacar el registro de EERR de la región de Veneto (Italia), creado en el año 2000, único registro regional ya instaurado en Italia antes de la publicación en 2001 del Decreto Ministerial por el que se establecía el registro nacional italiano de EERR (Registro Nazionale Malattie Rare), que consiguió la total cobertura del territorio italiano en 2011^(19,40).

De entre los registros europeos, la estrategia del registro italiano es la más parecida a la del registro español aunque la metodología difiere bastante⁽⁴¹⁾. En ambos, el registro nacional se nutre de los registros de las distintas regiones que componen el país; en el caso de Italia, fue una normativa de ámbito nacional la que impulsó la creación paulatina de los registros regionales mientras que en España todos los registros regionales han comenzado su andadura más o menos a la vez, impulsados por el proyecto Spain-RDR, si bien no contaban con una normativa de ámbito estatal y cada región ha tenido que publicar la suya propia.

Por otro lado, tanto la estrategia italiana como la española plantean la importancia de

compilar información de múltiples fuentes de datos, aunque reconocen que no todos los registros regionales consiguen alcanzar este objetivo. En el caso concreto de Navarra, además de ir incorporando nuevas fuentes de información, también se ha visto la importancia de extender lo máximo posible el período de búsqueda en dichas fuentes para detectar el mayor número de casos prevalentes y mejorar así la sensibilidad del RERNA.

En Europa existe otro registro general de EERR (no de enfermedades o grupos específicos), y también de ámbito nacional, cuya metodología de implementación es totalmente distinta: se trata del sistema de información de enfermedades raras francés, conocido como CEMARA (CEntres MALadies RAres). Este sistema está basado en una red consolidada de 131 centros de experiencia que registran electrónicamente sus pacientes con EERR. La red fue establecida gracias al primer plan nacional francés de enfermedades raras (2005-2008), aunque por el momento los pacientes registrados provienen de 62 centros de experiencia^(41,42,43). Algo similar podría conseguirse en España si se estableciera un sistema para que los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) que tratan pacientes afectados por EERR registraran los casos que diagnostican o a los que realizan un seguimiento.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este trabajo pretende dar a conocer la metodología utilizada por el proyecto Spain-RDR para la implementación de un registro español de enfermedades raras de base poblacional. Una de las grandes fortalezas de Spain-RDR fue que consiguió la creación, más o menos en paralelo, de los registros poblacionales de las CCAA, consensuando una metodología común y, además, facilitó la estandarización de otros registros ya existentes que se unieron a la red. Así, Spain-RDR reunió

y coordinó la información del registro nacional de pacientes, la de los registros poblacionales autonómicos y la de registros más específicos de distintos ámbitos territoriales implementados por sociedades médicas, investigadores científicos, asociaciones de pacientes, industria farmacéutica, etc. La metodología descrita es totalmente novedosa, ya que combina dos estrategias: la de los registros de pacientes (más enfocados a la investigación) con la de los registros poblacionales (con enfoque epidemiológico y de gestión sociosanitaria). De esta forma, aporta un gran valor añadido a otro tipo de propuestas desarrolladas con anterioridad como son los modelos italiano y francés, más centrados en el ámbito clínico. Además, el listado de códigos que se propuso vigilar es el más ambicioso hasta la fecha, si bien no es por el momento tan exhaustivo y específico como el directorio de Orphanet.

Entre las limitaciones de este trabajo estaría la trazabilidad, tanto de los pacientes atendidos en diferentes centros sanitarios como de los códigos utilizados en los distintos SIS, para evitar casos duplicados. Además, la disponibilidad de acceso a las fuentes de información identificadas en las que se pueden detectar posibles casos no es igual en todas las CCAA, ni en cuanto a número de fuentes ni en lo referente a períodos de recogida de datos, lo que limita mucho la comparabilidad. La trazabilidad de pacientes no es una limitación en Navarra ya que el número de historia clínica está unificado para toda la red pública sanitaria desde hace muchos años y además el 97% de la población residente dispone de la TIS con un Código de Identificación Personal de Navarra (CIPNA) y otro Código de Identificación Personal del SNS (CIP-SNS), que es asignado a los pocos días de nacer, y que recogen tanto el CMBD como otros SIS que son fuentes del RERNA.

Por otro lado, tratar de estimar la prevalencia de EERR utilizando tan sólo bases de datos

administrativas puede dar lugar a indicadores erróneos porque la información obtenida puede estar sesgada: por inespecificidad de algunos códigos, por errores de codificación, por diagnósticos descartados y por la parcial cobertura de población que puede presentar la fuente, entre otras razones^(44,45).

Para tratar de paliar estas limitaciones habría que, por un lado, ampliar lo más posible el período de recogida de información y las fuentes de identificación de casos para aumentar la sensibilidad de detección y no infraestimar las cifras; y, por otro lado, es importante validar la información de los casos identificados para no sobreestimarlos, ya que la inespecificidad de las clasificaciones de enfermedades utilizadas en los SIS españoles⁽⁵⁾ y los posibles errores de codificación pueden dar lugar a casos redundantes o falsos positivos^(46,47). En Navarra, se han tenido en cuenta todos estos aspectos para poder mejorar la calidad del RERNA: se están incluyendo datos prospectiva y retrospectivamente (el período actual de trabajo es 2000-2017), se han ampliado las fuentes de información que alimentan el registro^(18,36) y se están desarrollando, por grupos de enfermedades, continuos estudios de validación de los casos identificados, utilizando algunas de estas dos vías^(48,49,50,51,52):

- 1) Cruce de los pacientes identificados en RERNA con los de otros registros específicos que sólo recogen casos validados.
- 2) Revisión de los diagnósticos clínicos de los pacientes implicados, en colaboración con los servicios de atención especializada correspondientes.

Estos trabajos son muy importantes para que el RERNA pueda aportar información específica e indicadores válidos, y van en consonancia con las directrices marcadas actualmente por el Reer⁽²⁷⁾. Además, los estudios de validación permiten determinar la sensibilidad y el valor

predictivo positivo de las distintas fuentes para cada uno de los códigos revisados⁽⁵³⁾.

En este sentido, una importante ventaja del RERNA con respecto a otros RER autonómicos es que Navarra dispone de 2 registros específicos que no están implantados a nivel estatal y que además cuentan con una amplia trayectoria y experiencia: el Registro de Cáncer de Navarra, muy valioso para la recogida de tumores raros⁽⁵⁴⁾ y el Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias de Navarra^(18,31), que incluye síndromes genéticos manifestados en la infancia, casi todos ellos muy poco prevalentes y por tanto “raros”. Sin embargo, el programa de detección precoz de metabolopatías congénitas, que sí está implantado en todo el territorio nacional pero de forma heterogénea, en Navarra identifica casos de las 7 EERR endocrino-metabólicas consensuadas en 2014 para todo el país^(55,56), aunque hasta 2016 tan sólo se cribaban fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito⁽³²⁾; mientras que en otras CCAA sus programas de cribado neonatal incluyen incluso más de una veintena de errores congénitos del metabolismo, todos ellos incluidos en el grupo de las EERR^(57,58,59).

CONCLUSIONES

Los registros poblacionales de enfermedades raras son fundamentales para el estudio y cuantificación de este tipo de enfermedades ya que los sistemas de clasificación y codificación utilizados en los actuales sistemas de información sanitaria son muy inespecíficos. El análisis y cruce de datos entre múltiples fuentes de información es fundamental para maximizar la capacidad de detección de casos (sensibilidad). Al tratarse de enfermedades muy poco prevalentes, una tasa alta de falsos positivos entre los casos detectados afecta en gran medida la estimación de indicadores epidemiológicos, lo que hace necesario validar los casos verificando los diagnósticos.

La notificación de los clínicos especialistas (tanto de hospitales regionales como de los CSUR) y la disponibilidad de otros registros específicos de algunas EERR, hospitalarios o poblacionales, facilitan la validación de los casos detectados a través de las búsquedas masivas en los SIS ya que, el resto de casos tendrán que ser revisados uno a uno para su incorporación en el RER.

La implementación de códigos y descriptores específicos para EERR en los SIS, así como la formación en codificación de los profesionales implicados, ayudarían a mejorar la especificidad y sensibilidad de los SIS existentes como fuentes de identificación de casos de EERR.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que han participado en la Red Spain-RDR por el trabajo compartido y al Instituto de Salud Carlos III por la financiación del proyecto IR11/RDR-18 (2012-2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. European Commission. Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003). 1999.
2. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(Supl 2):9-20.
3. Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges. Brussels: 2008.
4. Council of the European Union. Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. Luxembourg: 2009.
5. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2009 [consultado 09-10-2018]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>

6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de Seguimiento de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Resumen ejecutivo [Internet]. 2013. [consultado 09-10-2018]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Informe_Seguimiento_Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS.pdf

7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Actualización [Internet]. 2014. [consultado 9-10-2018]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf

8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/1730/2005, de 31 de mayo, por la que se crean y suprimen ficheros de datos de carácter personal gestionados por el Departamento. Boletín Oficial del Estado número 138; 10 de junio de 2005: 19987-9.

9. Abaitua Borda I. Los profesionales escriben: Registro de Enfermedades Raras [Internet]. 15 marzo 2011 [consultado 09-10-2018]. En: Newsletter nº 7 del Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER). Disponible en: http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/documentacion/boletindigitalcreer/2011/febrero/profesionalesescriben_feb/index.htm

10. Posada de la Paz M, Villaverde-Hueso A, Alonso V, János S, Zurriaga Ó, Pollán M, et al. Rare Diseases Epidemiology Research. En: *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 686. Dordrecht Heidelberg London New York: Springer, 2010: 17-39.

11. Cortés F. Las Enfermedades Raras. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015;26:425-31.

12. Orphanet. Acerca de las Enfermedades Raras [Internet]. 24 octubre 2012 [consultado 09-10-2018]. Disponible en: https://www.orphanet/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ES

13. Institute of Medicine (IOM). Rare Diseases and Orphan Products: accelerating research and development. Washington, DC: The National Academies Press;2010.

14. Orphanet. Informe de Actividad 2015 [Internet]. 2016 [consultado 09-10-2018]. Disponible en: https://www.orphanet/orphacom/cahiers/docs/ES/ActivityReport2015_ES.pdf
15. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Ayme S. Representation of rare diseases in health information systems: the Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat.* 2012;33:803-8.
16. Sollie A, Sijmons RH, Lindhout D, van der Ploeg AT, Rubio Gozalbo ME, Smit GP a, et al. A new coding system for metabolic disorders demonstrates gaps in the International Disease Classifications ICD-10 and SNOMED-CT, which can be barriers to genotype-phenotype data sharing. *Hum Mutat.* 2013;34:967-73.
17. Vicente E, Bengoa-Alonso A, Guevara M, Nuin-Villanueva MA, Lasanta MJ, Álvarez N, et al. Epidermólisis bullosa: enfermedad rara e invisible en los sistemas de información sanitarios. *Gac Sanit.* 2016;30(Esp Cong):159.
18. Vicente E, Casado I, Díaz JA, Bengoa-Alonso A, Guevara M, Álvarez N, et al. Complementariedad del registro de enfermedades raras y el de anomalías congénitas y enfermedades hereditarias de navarra. *Gac Sanit.* 2015;29(Esp Cong):164.
19. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:37.
20. Jefatura del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boletín Oficial del Estado* número 298; 14 de diciembre de 1999: 43088-99.
21. Jefatura del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado* número 274; 15 de noviembre de 2002: 40126-32.
22. Ministerio de Justicia. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado* número 17; 19 de enero de 2008: 4103-36.
23. Jefatura del Estado. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. *Boletín Oficial del Estado* número 240; 5 de octubre de 2011: 104593-626.
24. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Reglamento (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. *Diario Oficial Unión Europea* número 119; 4 de mayo de 2016: 1-88.
25. Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Corrección de errores del Reglamento (UE) 2016/679. *Diario Oficial Unión Europea* número 127; 23 de mayo de 2018: 3-7.
26. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Orden Foral 69/2013, de 19 de junio, de la Consejera de Salud, por la que se crea y regula el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra y se crea el fichero de datos de carácter personal correspondiente. *Boletín Oficial de Navarra* número 130; 9 de julio de 2013: 7737-9.
27. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. *Boletín Oficial del Estado* número 307; 24 de diciembre de 2015: 121965-70.
28. Zoni AC, Domínguez-Berjón MF, Barceló E, Esteban-Vasallo MD, Abaitua I, Jiménez-Villa J, et al. Identifying data sources for a national population-based registry: the experience of the Spanish Rare Diseases Registry. *Public Health.* 2015;129:271-5.
29. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Orden Foral 117/2011, de 20 de octubre, por la que se modifica la Orden Foral de 31 de octubre de 1991, del Consejero de Salud, por la que se regula la tarjeta individual sanitaria. *Boletín Oficial de Navarra* número 231; 22 de noviembre de 2011: 16137-8.

30. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Decreto Foral 11/2003, de 13 de enero, por el que se regula el Conjunto Mínimo Básico de Datos en los centros y establecimientos sanitarios y se crea el Registro de Morbilidad Asistida en la Comunidad Foral de Navarra. Boletín Oficial de Navarra número 35; 21 de marzo de 2003: 2711-4.
31. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Orden Foral 56/2006, de 29 de mayo, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias de Navarra. Boletín Oficial de Navarra número 87; 21 de julio de 2006: 7829-30.
32. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Orden Foral 13/2003, de 10 de febrero, del Consejero de Salud, por la que se reordena el Programa de Detección Precoz de Metabolopatías Congénitas. Boletín Oficial de Navarra número 45; 11 de abril de 2003: 3513-4.
33. Moreno-Iribas C, Guevara M, Díaz-González J, Álvarez-Arruti N, Casado I, Delfrade J, et al. Exhaustividad de la Estadística de Mortalidad de Navarra. Rev Esp Salud Publica. 2013;87:651-7.
34. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Decreto Foral 132/2003, de 2 de junio, por el que se crea el Registro de Enfermos Renales Crónicos de Navarra. Boletín Oficial de Navarra número 79; 25 de junio de 2003: 6535-6.
35. Ancín-Ducay JM, Erce-López S, Extramiana-Cameno E, Izcue-Argandoña A. Correlación de códigos CIE-9-MC (8a edic) - CIAP-2 para la gestión de Incapacidad Temporal [Internet]. 2014 [consultado 09-10-2018]. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/E520399C-0612-4C75-A912-B16295014FC3/281429/codigosCIE_9_MC.pdf
36. Casado I, Vicente E, Díaz JA, Guevara M, Extramiana E, Fernández J, et al. Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra e Incapacidad Temporal. Gac Sanit. 2015;29(Esp Cong):164.
37. Posada M, Spain-RDR members. State of art and results of the National Registry of Rare Diseases [ponencia]. Reunión de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (Spain-RDR) [Internet]. 11-12 diciembre 2014; Madrid, España [consultado 09-10-2018]. Disponible en: https://spainrdr.isciii.es/es/Documents/Dic14SpainRDR/SESSION_1/SpainRDR_overview_MPosada_Dec_2014.pdf
38. Rojas-Nolasco RH, Moreno-López AB, Segura-Aroca M, Forcada-Navarro O, Palomar-Rodríguez JA. Uso de la base de datos de discapacidades para la obtención de casos de enfermedades raras. Gac Sanit. 2013;27(Esp Cong 2):58.
39. Orphanet. Rare Disease Registries in Europe [Internet]. Orphanet Report Series. 2018 [consultado 09-10-2018]. Disponible en: <https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
40. Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L. The Italian National Rare Diseases Registry. Blood Transfus. 2014;12(Suppl 3):s606-13.
41. Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, et al. National Registries of Rare Diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. Public Health Genomics. 2015;18:20-5.
42. Landais P, Messiaen C, Rath A, Le Mignot L, Dufour E, Ben Said M, et al. CEMARA an information system for rare diseases. Stud Health Technol Inform. 2010;160:481-5.
43. Choquet R, Landais P. The French national registry for rare diseases: an integrated model from care to epidemiology and research. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(Suppl 1):O7.
44. Ward MM. Estimating Rare Disease prevalence from administrative hospitalization databases [letters to editor]. Epidemiology. 2005;16:270-1.
45. Ward MM. Estimating disease prevalence and incidence using administrative data: some assembly required. J Rheumatol. 2013;40:1241-3.

46. Cáffaro Rovira M, Salom Castell MM. Prevalencia y mortalidad de la Enfermedad de Huntington a partir del Registro Poblacional de Enfermedades Raras de las Islas Baleares durante el periodo 2010-2013. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91(16 de febrero):e1-6.
47. Gimeno-Martos S, Perez-Riera C, Guardiola-Villarraig S, Cavero-Carbonell C. Epidemiología de la osteogénesis imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91(28 de noviembre): e1-10.
48. Vicente E, Casado I, Guevara M, Bengoa-Alonso A, García F, Valiente A, et al. Fibrosis quística en el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra: validación de fuentes de información. *Gac Sanit*. 2014;28(Esp Cong):112.
49. Casado I, Vicente E, Guevara M, Bengoa-Alonso A, Ramos MA, Álvarez N, et al. Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra: verificación de diagnósticos de Hemofilia A, 2003-2013. *Gac Sanit*. 2014;28(Esp Cong):113.
50. Vicente E, Mosquera-Gorostidi A, González-Benavides A, Naberan-Mardaras I, Vaquero-Iñigo I, Herrero-Varas A, et al. Validación del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria como fuente de identificación de errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediatr*. 2015;73(Supl):S70.
51. Vicente E, Guevara M, Bengoa-Alonso A, Ramos-Arroyo MA, Álvarez N, Nuin-Villanueva MA, et al. Síndrome de Marfan en el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra, 2000-2014. *Gac Sanit*. 2016;30(Esp Cong):159.
52. Vicente E, Bengoa-Alonso A, Ramos-Arroyo MA, Nuin-Villanueva MA, Lasanta MJ, Guevara M, et al. Atrofia Muscular Espinal en el Registro poblacional de Enfermedades Raras de Navarra, 2000-2015. *Gac Sanit*. 2017;31(Esp Cong):229.
53. Vicente E, Garcia-Amigot F, Gaston MI, Nuin-Villanueva MA, Hernandez B, Ardanaz E, et al. Prevalence of Huntington Disease in Navarra (Spain). Sensitivity and Positive Predictive Value of different sources of ascertainment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(Suppl1):A77.
54. Díaz JA, Vicente E, Casado I, Guevara M, San Román E, Burgui R, et al. Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra: validación de casos de Micosis Fungoide. *Gac Sanit*. 2015;29(Esp Cong):34.
55. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado* número 269; 6 de noviembre de 2014: 91369-82.
56. Departamento de Salud de Gobierno de Navarra. Orden Foral 83E/2016, de 17 de febrero, del Consejero del Departamento de Salud, por la que se establece el Programa de Detección Precoz de Metabolopatías Congénitas, se crea y regula el Registro Poblacional de Detección Precoz de Metabolopatías Congénitas de Navarra y se crea el fichero de datos de carácter personal correspondiente. *Boletín Oficial de Navarra* número 123; 27 de junio de 2016: 6871-2.
57. Serrano-Aguilar P, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L. Neonatal screening in Spain and cost – effectiveness. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3:971-4.
58. Pàmols T, Ramos FJ, Lapunzina P, Gozalo-Salellas I, Pérez-Jurado LA, Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Mol Genet Genomic Med*. 2016;4:376-91.
59. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los Programas de Cribado Neonatal y sus inicios en España. *An Sist Sanit Navar*. 2017;40:131-40.