
CONFERENCIA

ENFERMEDADES RARAS. ENFOQUE PRÁCTICO PARA EL PEDIATRA

M. Marti

Hospital Universitario Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

En los últimos años, la medicina ha realizado avances muy importantes en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, pero todavía existe un amplio grupo de ellas, que se presentan con escasa frecuencia, cuyo abordaje continúa planteando grandes dificultades. A este grupo pertenece la mayor parte de las enfermedades raras.

La Unión Europea (UE) define a las enfermedades raras (ER) como aquellas que implican peligro de muerte o de invalidez crónica, y cuya frecuencia de presentación es inferior a 5 por cada 10.000 personas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las clasifica como tales cuando la condición patológica afecta entre 700 y 1.000 personas por millón de habitantes, lo que supone que entre un 6% y 8% de la población de un país puede padecerlas.

En la actualidad se conocen unas 7.000 entidades consideradas como raras; se estima que en Europa hay más de 20 millones de personas afectadas. En España se calcula una cifra de algo más de 3 millones. En el 80% de ellas la causa es genética, por mutación de algún gen, y es posible confirmar el diagnóstico a través del estudio molecular específico. El 20% restante tiene una causa infecciosa, autoinmune, tumoral o desconocida. En más del 50% de los casos van a ponerse en evidencia en la edad pediátrica, y en el resto, a partir de la primera o segunda década de la vida.

Las enfermedades raras, que también se conocen como huérfanas o minoritarias, presentan numerosos problemas no sólo en el campo de la medicina, sino también en el ámbito social, económico y político. Son afecciones de diagnóstico difícil, y muchas de ellas sin posibilidades de curación.

El Pediatra es el especialista que juega el papel más importante en el manejo inicial del paciente, dado que aproximadamente 3 de cada 4 enfermedades raras se ponen en evidencia durante la infancia. Es por ello que el pediatra debe conocer la sintomatología inicial, tenerla siempre presente para poderlas sospechar y disponer de las vías adecuadas de derivación a las Unidades Específicas, en las que existan los medios precisos para su diagnóstico y tratamiento.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Desde la perspectiva médica, las enfermedades raras están caracterizadas por el gran número y la amplia diversidad de signos y síntomas que presentan, y que son variables no ya sólo de una enfermedad a otra, sino en ocasiones, dentro de la misma enfermedad. El mismo proceso puede tener manifestaciones clínicas muy diferentes de un paciente a otro, y pueden existir numerosos subtipos de la misma enfermedad. La lista es interminable, demasiado extensa para exponerla en el texto; se puede adquirir información de calidad, tanto del listado de enfermedades como de la sintomatología más específica, en los textos, enciclopedias o los numerosos documentos on-line de los organismos oficiales (Orphanet, Siere, RareDisease, Feder, etc), confeccionados específicamente y puestos a disposición de todos los profesionales, de los afectados y de los familiares, con la información más importante sobre los distintos tipos de procesos y los signos más significativos de las enfermedades consideradas como raras (Anexo 1).

Puede que nunca hayamos oído hablar de algunas de las enfermedades incluidas en el listado, y otras, en cambio, no nos parecerán tan raras porque las conocemos y hemos tenido ocasión de ver algún paciente afecto. Así, por ejemplo, es posible que no conozcamos el Síndrome de Abercrombie, la Acrogiria familiar, el Síndrome de Pallister-Killian o el Síndrome de Passer; pero el Síndrome de Prader-Willi, el Síndrome de Patau, de Rett, la Glucogenosis o la Fibrosis Quística nos serán familiares, y no pasará una semana sin que veamos algún caso.

En las enfermedades raras pueden estar afectados todos los órganos y sistemas en conjunto, cuando ésta es de carácter sistémico, o bien pueden afectar aisladamente a un órgano, y de ello derivarse los síntomas. Existen unos síntomas o signos comunes a muchas de ellas, que constituyen el cuadro sindrómico. Aunque puede ser muy amplio y diverso, nos interesa mucho conocerlo para poder sospecharlas.

Nombraremos algunos de los síntomas más frecuentes, a modo de recordatorio, pues es imposible citarlos todos.

En este sentido, conviene recordar que los niños que presenten:

- ★ Anomalías externas, como dismorfias cráneo-faciales o corporales, macro o microcefalia, aspecto toscó...
- ★ Anomalías neurológicas, como retraso mental, alteraciones en la relación social o en la conducta, ataxia, convulsiones, alteraciones en el tono muscular, deterioro neurológico...
- ★ Anomalías cardiorrespiratorias, como malformaciones cardíacas con insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria, neumonías frecuentes, obstrucción bronquial, afectación intersticial...
- ★ Alteraciones digestivas con diarrea, estreñimiento, intolerancia alimentaria...
- ★ Alteraciones en el crecimiento, con retraso de talla, o talla alta para su edad, desproporción de segmentos corporales...
- ★ Anomalías esqueléticas, como malformaciones de miembros, ausencia o disminución de tamaño de algún miembro, poli o sindactilia...

- ★ Anomalías cutáneas con manchas hipo o hiperocrómicas, angiomas, varicosidades, verrugosidades, eczema, atrofia cutánea, piel elástica ...
- ★ Defectos sensoriales con disminución de la agudeza visual, ceguera, cataratas, hipoacusia, sordera, falta de sensibilidad...
- ★ Visceromegalia, con hepatomegalia, esplenomegalia, nefromegalia, megaencefalia... Alteraciones morfológicas en genitales, con hipo o hipergonadismo, pubertad retrasada o adelantada...
- ★ Anomalías dentales, con ausencia de dientes, coloración o forma distinta de los mismos...
- ★ Anomalías en el pelo y uñas con pelo escaso, abundante, ralo, ensortijado, uñas hipoplásicas o ausentes...
- ★ Anomalías renales, con insuficiencia renal, tubulopatía...
- ★ Alteraciones hematológicas, con anemia, trombocitopenia, coagulopatías, neutropenia...
- ★ Alteraciones inmunológicas, con inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes...
- ★ Alteraciones metabólicas, con hipoglucemia, acidosis, trastornos electrolíticos, aumento del cobre, del ácido úrico, hiperamonemia...
- ★ Alteraciones en el olor corporal y de la orina con olor a ratones, al jarabe de arce, a pies sudados...
- ★ Otras manifestaciones a veces poco significativas como fiebre prolongada, vómitos frecuentes, dolores articulares, astenia....

**TODOS PUEDEN PADECER
UNA ENFERMEDAD RARA**

Hay que conocer que todos estos procesos, por lo general, son de curso grave o muy grave, de carácter crónico, muchas veces progresivos y con serio peligro para la vida del niño. Muchas de estas enfermedades implican un grado importante de discapacidad física o psíquica y pérdida de la autonomía. Un 50% de ellas tienen síntomas neurológicos importantes que producen incapacidad, dificultad en la movilidad, deficiente comunicación y un nivel de dolor y sufrimiento elevado, tanto para el paciente como para la familia.

OTROS PROBLEMAS DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Las ER plantean muchos problemas, no sólo por la naturaleza del proceso en sí, sino derivados de todas las circunstancias que las rodean. Están producidos, en ocasiones, por el escaso conocimiento de las mismas por parte de los colectivos de profesionales, por la gran diversidad de manifestaciones clínicas y por la escasez de medios para su diagnóstico y tratamiento.

De forma esquemática, diremos que los pacientes y sus familias suelen vivir situaciones adversas derivadas de:

- El escaso número de profesionales entrenados en esta patología que conduce a una desinformación o desconocimiento de los procesos.
- El desconocimiento en muchas ocasiones de la naturaleza de la enfermedad, con desconcierto y desorientación inicial para el enfermo y su entorno.
- La desinformación sobre especialistas o centros médicos específicos adecuados para cada situación.
- La falta de datos sobre cuidados, posibles complicaciones y tratamientos.
- El aislamiento y falta de contacto con otras familias de afectados.
- La escasez de servicios educativos adaptados a sus problemas.
- El rechazo social, la desestabilización emocional y la pérdida de la autoestima.
- Las escasas ayudas económicas.
- La falta de medios eficaces de tratamiento.

De todo ello se deriva que, por ejemplo, puedan transcurrir muchos años desde que se presenta el primer síntoma hasta que se llega al diagnóstico. Según distintos autores, se estima que el 25% de los pacientes tarda entre 5 y 30 años en conocer su diagnóstico exacto, y que en un 33% de los casos se llega al diagnóstico en un tiempo que varía entre 1 y 5 años.

Igualmente, un 40% de los afectados sufre un diagnóstico erróneo, que les conduce a tratamientos

e intervenciones no indicadas, y en un 25% de las ocasiones los enfermos se ven obligados a desplazarse a otras unidades más específicas, o incluso al extranjero, ante la imposibilidad de obtener diagnóstico en su lugar de residencia.

Solamente un 17% de las familias cuyo proceso es de origen genético recibe asesoramiento para evitar la aparición de la enfermedad en futuras generaciones. En ocasiones la familia o el paciente se enfrentan a gastos económicos excesivos, dado que precisan medicamentos de precio elevado, y han de desplazarse a veces a lugares distantes de su residencia, para los estudios o para recibir tratamiento (en nuestro país, se supone que estos gastos estarían cubiertos, al menos en parte).

Y como estos problemas, existen otros muchos que caen en el vacío, y que en ocasiones producen más impacto que la propia enfermedad en sí. La sociedad no debe permitir que estos pacientes tengan que sufrir un largo peregrinaje para ser diagnosticados, ni que tras la consecución del diagnóstico, no se les ofrezca alguna posibilidad de tratamiento. Sus necesidades y demandas deben ser atendidas con el mismo interés que se despliega ante otras situaciones menos trascendentes.

Es por ello que las Sociedades Científicas Internacionales, a través de programas específicos, proyectos de investigación, fundaciones o asociaciones, y en colaboración con la Industria Farmacéutica, están asumiendo un gran protagonismo en la investigación del diagnóstico y tratamiento, proporcionando todos los medios posibles para enfrentarse a las enfermedades raras.

SOLUCIONES POSIBLES A LA PROBLEMÁTICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Partiendo de todo lo expuesto, es lógico que la comunidad científica intente afrontar la compleja problemática socio-sanitaria de las ER, con el claro convencimiento de que, si bien en los últimos años se ha recorrido mucho camino, aún queda mucho por hacer. Desde el ámbito social y sanitario se intenta conseguir que:

- Se fortalezca la investigación e información dentro de un marco técnico-asistencial.

- Se aumente el número de las unidades multidis-ciplinares, con todos los medios precisos, y se difunda la ubicación y funcionamiento de las unidades que ya existen.
- Se incluyan en la docencia pre y postgrado.
- Se creen protocolos de actuación.
- Se administre información a los Servicios de Urgencias para conocer las medidas que han de tomarse en una situación de emergencia.
- Se facilite la aplicación de las medidas terapéuticas existentes para cada proceso.
- Se incentive la comercialización de los medicamentos específicos para el tratamiento.
- Se aumenten las prestaciones sociales y se creen centros locales específicos de atención, de alivio o de ocio.
- Se facilite la información adecuada al enfermo y a sus familiares.
- Se realice un consejo genético eficaz.
- Se apliquen las medidas adecuadas para que la enfermedad no se presente o no se trasmita a otros miembros de la familia.

Esperamos que estos objetivos se lleven a la realidad en la mayoría de los países. Si en los últimos años se ha producido un profundo cambio en las expectativas del enfermo, es de desear que éstas sigan aumentando. Se debería conseguir para ellos y sus familiares una atención integral y digna, así como la implantación de las medidas adecuadas para la prevención, sin dejar actuar a la mala fortuna, pues, como dijo un paciente, «el día de mi concepción la fortuna no estaba de mi parte».

ASPECTOS PRÁCTICOS PARA LA ASISTENCIA PEDIÁTRICA

Todo lo referido nos lleva a la deducción que el Pediatra, en sus distintos lugares de ubicación, es un profesional que puede ser determinante en el curso y prevención de las ER.

Hemos de tener en cuenta que:

1. Aunque sean enfermedades consideradas como raras, en la infancia pueden ser frecuentes.

2. Es obligado tener presentes los síntomas sugestivos y conocer que cualquier niño con un proceso crónico, progresivo y de causa no aclarada puede estar afecto de una ER.
3. Se debe conocer y tener fácil acceso a las vías de información sobre las enfermedades raras.
4. Es preciso conocer los medios de coordinación entre los distintos niveles asistenciales, para una correcta derivación a las unidades específicas.
5. Es necesario conocer los protocolos de actuación en los procesos intercurrentes.
6. Se debe disponer de Centros de referencia provincial en los que se debe contar con las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas para cada proceso, y que exista un Pediatra experto en ER.
7. Se debe contar con unidades de apoyo social y psicológico.

Aplicación según el nivel de asistencia

Pediatra Atención Pediátrica	Hospitales Pediátricos	Urgencias
1,2,3,4,5,7	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,5

BREVE COMENTARIO SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Tras hablar de las enfermedades raras, no se puede obviar el comentario paralelo de los llamados medicamentos huérfanos, que son los productos destinados a su tratamiento. La denominación de huérfanos viene dada por la escasez de patrocinadores para su uso y desarrollo, dado que su producción no es rentable, porque es escaso el número de pacientes que pueden beneficiarse de su empleo.

En los últimos años, la Administración y la Industria Farmacéutica han hecho un esfuerzo conjunto para crear e incentivar programas de investigación de nuevas terapias específicas. Esta realidad la vivimos en la actualidad como una prometedora esperanza de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Anexo 1

El listado de las ER, así como los centros de referencia, las líneas de investigación en las que se

trabaja actualmente, las asociaciones existentes, etc, pueden consultarse en:

<http://www.orpha.net> u ORPHANET (en español)

<http://www.rarediseases.org> o NORD (en inglés)

ier.isciii.es/er/ o SIERE (en español)

www.enfermedades-raras.org/es/activ o FEDER (en español)

www.eurordis.org, EURORDIS (en español)

www.telegenetica.org

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Lamuño Leguina D, Lozano de la Torre M^a J, García Fuentes. Enfermedades complejas de baja prevalencia en Pediatría. Bol Pediatr 1998; 38:213-16.
2. Enfermedades Raras: Situación y Demandas Sociosanitarias. Edita: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaría General de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales. Madrid. Año 2001.
3. Campos-Castelló J, Ponsot G, Feillet F. Orphan drugs and orphan diseases. Eur J Pediatric Neurol 2000; 4:141-9.
4. Campos-Castelló J. Medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas. Rev Neurol 2001; 33(3):216-20.
5. Briones F. Enfermedades Minoritarias. Realidad Implacable. Asoc Madrileña SPW. Bol Inform Julio 2005.
6. El interés de las Enfermedades raras en la Pediatría actual. Pediatría Información. Boletín Informativo de la AEP. Dic 2003.