

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Estudio descriptivo sobre la atención a pacientes con enfermedades raras en la consulta de medicina interna de un hospital de segundo nivel

Autora:

Cristina Úbeda López

Directora:

Dra. Clara Sánchez Parra

Murcia, 22 de mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Estudio descriptivo sobre la atención a pacientes con enfermedades raras en la consulta de medicina interna de un hospital de segundo nivel

Autora:

Cristina Úbeda López

Directora:

Dra. Clara Sánchez Parra

Murcia, 22 de mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Úbeda López	Nombre: Cristina
DNI: 49793582-P	Grado: Medicina
Facultad: Ciencias de la salud	
Título del trabajo: Estudio descriptivo sobre la atención a pacientes con enfermedades raras en la consulta de medicina interna de un hospital de segundo nivel	

La Dra. Clara Sánchez Parra, tutora del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V.º B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo Fin de Grado.

En Murcia, a 19 de mayo de 2023



Fdo.: Clara Sánchez Parra

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mi tutora, la Dra. Sánchez Parra, Clara.

Por su profesionalidad, capacidad docente y ganas de enseñar.

Al Dr. Salmerón Martínez, Emilio por su colaboración en el proyecto de mejora.

A mi familia, por ser un ejemplo de esfuerzo y constancia, además de haber sido un apoyo incondicional y una gran ayuda.

Por último, a mis amigas, cuyas palabras de ánimo y motivación han sido un gran impulso para seguir adelante.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	13
RESUMEN.....	15
INTRODUCCIÓN.....	20
1. Definición.....	20
2. Prevalencia.....	20
3. Marco histórico.....	20
3.1 Internacional.....	20
3.2 Nacional.....	22
3.3 Región de Murcia.....	23
4. Fundamentos de diagnóstico.....	23
5. Fundamentos Terapéuticos.....	24
5.1 Medicamentos Huérfanos.....	24
5.2 Terapias avanzadas.....	25
OBJETIVOS.....	26
Objetivo principal.....	26
Objetivos secundarios.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
1. Estudio descriptivo.....	27
1.1 Diseño metodológico.....	27
1.2 Recogida de datos.....	27
1.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	27
1.4 Análisis estadístico.....	27
2. Revisión bibliográfica de las enfermedades minoritarias en seguimiento.....	28
3. Revisión de Guías Clínicas y propuesta de ampliación.....	29
RESULTADOS.....	30
1. Estudio descriptivo.....	30
2. Características demográficas.....	31
3. Edad del diagnóstico.....	31
4. Especialidad diagnóstica.....	32
5. Confirmación diagnóstica.....	32
6. Derivación a consulta enfermedades raras de MI.....	32
7. Tratamiento específico.....	32
8. Seguimiento multidisciplinar.....	33
9. Necesidad de atención hospitalaria urgente en el último año.....	33
10. Discapacidad.....	33
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	41
Conclusión principal:.....	41

Conclusiones secundarias:	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
TABLAS	47
FIGURAS	48
ANEXOS	52
Anexo 1.....	52
Anexo 2.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico circular de distribución según sexo.	48
Figura 2: Gráfico circular de edad del diagnóstico	48
Figura 3: Gráfico de columnas de especialidad diagnóstica.....	48
Figura 4: Gráfico de jerarquías de tratamiento.....	49
Figura 5: Gráfico de columnas de seguimiento multidisciplinar.....	50
Figura 6: Gráfico de dispersión de atención hospitalaria urgente	50
Figura 7: Gráfico de barras de discapacidad.....	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de pacientes según su enfermedad.....	30
Tabla 2: Clasificación de pacientes según características demográficas	31
Tabla 3: Diagnóstico de confirmación.....	47
Tabla 4: Especialidad diagnóstica	47

ABREVIATURAS

CIBERER	Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
COMP	Comité para los Medicamentos y Productos Huérfanos
EM	Enfermedad minoritaria
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ER	Enfermedad rara
EUCERD	Comité de Expertos de Enfermedades Raras de la Unión Europea
EURORDIS	Organización Europea de Enfermedades Raras
FEDER	Federación Española de Enfermedades Raras
GTER	Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras
ICV	Inmunodeficiencia Común Variable
IMAS	Instituto Murciano de Acción Social
INSERM	Instituto Nacional Francés de la salud y de la Investigación Médica
MI	Medicina Interna
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIER	Plan Integral de Enfermedades Raras
ReeR	Registro Estatal de Enfermedades Raras
REpIER	Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras
SIERrm	Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia
SIO	Servicio de Información y Orientación
SNS	Sistema Nacional de Salud
THH	Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing

RESUMEN

Las enfermedades minoritarias son aquellas que afectan a menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes, estimándose en España una prevalencia superior a 3 millones de personas. Debido a su escasa frecuencia de forma individual y al gran número de enfermedades que engloba este término, en muchas ocasiones son desconocidas por los profesionales médicos ajenos a este campo, originando inconvenientes como el retraso en su diagnóstico, ausencia de protocolos de actuación o falta de tratamientos específicos. No obstante, existe un interés creciente ante el modo de afrontar dichos problemas, donde el médico internista juega un papel determinante. Por este motivo, se ha decidido analizar la atención a pacientes con enfermedades minoritarias en una consulta específica de medicina interna. Para ello, se estudiaron diferentes características de los 46 pacientes atendidos en consulta desde el 12/2021 hasta el 03/2023: demografía; enfermedades en seguimiento; edad, especialidad y confirmación diagnóstica; derivación a consulta; tratamiento; seguimiento multidisciplinar; necesidad de atención hospitalaria urgente y discapacidad. Se concluyó que las principales EEMM atendidas en consulta eran malformaciones vasculares congénitas y trastornos autoinmunes, siendo igual la proporción hombre-mujer. De todos ellos, el 39,13% tenían confirmación diagnóstica y los medicamentos huérfanos eran empleados en un 13% de los pacientes. Además, se redactó el capítulo “Telangiectasia hemorrágica hereditaria” como propuesta de ampliación y mejora de la Guía para valoración de la discapacidad en EEMM de la Región de Murcia.

PALABRAS CLAVE

Enfermedades raras; enfermedades minoritarias; medicamentos huérfanos; Telangiectasia hemorrágica hereditaria; valoración de discapacidad.

ABSTRACT

Rare diseases are those that affect less than 5 cases per 10,000 inhabitants, with an estimated prevalence of more than 3 million people in Spain. Due to their low frequency individually and the large number of diseases that this term encompasses, they are often unknown by medical professionals outside this field, causing problems such as delay in diagnosis, absence of action protocols or lack of specific treatments. However, there is a growing interest in how to deal with these problems, where the internist plays a determining role. For this reason, it has been decided to analyze the care of patients with minority diseases in a specific internal medicine consultation. For this, different characteristics of the 46 patients seen in the consultation from 12/2021 to 03/2023 were studied: demographics; follow-up diseases; age, specialty and diagnostic confirmation; referral to consultation; treatment; multidisciplinary monitoring; need for urgent hospital care and disability. It was concluded that the main minority diseases treated in consultation were congenital vascular malformations and autoimmune disorders, the male-female ratio being the same. Of all of them, 39.13% had diagnostic confirmation and orphan drugs were used in 13% of patients. In addition, the chapter "Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia" was written as a proposal to expand and improve the Guide for assessing disability in Member States of the Region of Murcia.

KEY WORDS

Rare diseases; minority diseases; orphan drugs; Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia; disability assessment.

INTRODUCCIÓN

1. Definición

Enfermedad rara (ER), enfermedad minoritaria (EM), huérfana, de baja prevalencia... todos ellos son sinónimos de aquellas enfermedades que afectan a un número reducido de personas. Además, son enfermedades normalmente de base genética, degenerativas, discapacitantes, irreversibles, progresivas e incurables¹.

2. Prevalencia

En Europa, se considera EM a *“aquella que origina peligro de muerte o invalidez crónica, con una prevalencia tan baja (menor de 5 casos por 10.000 habitantes) que es necesario aunar esfuerzos especiales para evitar una morbimortalidad perinatal o precoz importante, o una disminución considerable de la calidad de vida o del potencial socioeconómico de la persona.”* Este término se introdujo a finales del siglo XX con el *Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003)*². Siguiendo esta definición, en España se estima una prevalencia superior a 3 millones de afectados. Esta cifra se ha podido conocer gracias a la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR)³ en el año 2015.

Sin embargo, en Estados Unidos se considera EM a aquella que afecta a menos de 200.000 personas (sin tener en cuenta la gravedad ni la afectación a la calidad de vida de la misma, a diferencia de la Unión Europea)⁴.

3. Marco histórico

3.1 Internacional

El término *enfermedad rara* surge por primera vez a mediados de los años 80 en Estados Unidos, estando estrechamente relacionado y desarrollándose en paralelo al concepto de medicamentos huérfanos⁵.

En 1997 se fundó la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS)⁶, siendo esta una alianza no gubernamental formada por pacientes y personal activo en el campo de enfermedades raras, que promueve la investigación y el desarrollo comercial de medicamentos huérfanos. Durante ese

mismo año, el INSERM (Instituto Nacional Francés de la salud y de la Investigación Médica) fundó Orphanet⁷, cuyo objetivo era mejorar el diagnóstico, atención y tratamiento de los pacientes con EEMM.

En abril de 1999 se aprobó en Europa el primer plan de Acción Comunitaria sobre las enfermedades poco comunes con el fin de *“garantizar un alto nivel de protección sanitaria contra las enfermedades poco comunes, mejorando los conocimientos sobre las mismas, en particular mediante el fomento de la creación de una red europea de información coherente y complementaria sobre las enfermedades poco comunes, y facilitando el acceso a la información sobre éstas, especialmente a los profesionales de la sanidad, los investigadores y las personas afectadas directa o indirectamente por estas enfermedades⁸”*.

Para poder llevar a cabo las acciones propuestas, se creó en 2004 el Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras (GTER) que en 2009 fue sustituido por el Comité de Expertos de Enfermedades Raras de la Unión Europea (EUCERD)⁸.

En 2008, la Comisión de la Unión Europea dictó una comunicación al Parlamento Europeo denominada “Las enfermedades raras: un reto para Europa”, cuya finalidad era *“aplicar un enfoque integrado, orientando con claridad las actividades actuales y futuras de la Comunidad en relación con estas enfermedades, para que los pacientes de la Unión Europea tengan un acceso más fácil y justo a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento⁸”*.

Entre 2008-2011 se creó el primer proyecto EUROPLAN⁹, siendo este un Proyecto Europeo para el desarrollo de Planes Nacionales para las EEMM. Estos se centraron en unificar su definición, codificación, y registro; formación e información de estas patologías; investigación de las mismas y creación de un modelo asistencial para las EEMM estableciendo Unidades de Referencia. La última conferencia de EUROPLAN tuvo lugar en Madrid (2012-2015).

En la actualidad, Orphanet colabora con EURORDIS (Federación Europea) y FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) formando equipos de apoyo multidisciplinares.

3.2 Nacional

La FEDER se creó en el año 1999 con el propósito de mejorar la calidad de vida de las personas con EEMM y sus familiares, así como defender, proteger y promover sus derechos. Además, forma parte de otras organizaciones internacionales relacionadas con las EEMM tales como EURORDIS, RDI, etc. Actualmente, a nivel nacional, cuenta con delegaciones en Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Murcia y País Vasco¹⁰. Además, colabora con el Servicio de Información y Orientación (SIO), siendo esta la única línea española de atención integral para personas con EEMM. A través de ella han establecido tres convenios¹⁰:

- Con el Instituto de Salud Carlos III para potencial el registro, ayuda en la identificación de ER y apoyo en consultas
- Con la Sociedad de Medicina Interna para mejorar la atención de consultas clínicas de adultos
- Con la Sociedad de Genética Clínica y Dismorfología para mejorar las consultas clínicas de Pediatría.

También España ha participado en la I y II conferencias de EUROPLAN (años 2011 y 14 respectivamente), promovido por EURORDIS, siendo uno de los 13 estados miembros de la Unión Europea que participan en este proyecto.

En el año 2003, el Instituto de Salud Carlos III creó la Red Epidemiológica de Investigación en EEMM (REPIER). De esta forma, se desarrolló el primer atlas de distribución geográfica de las mismas en España, comenzando por la Comunidad Andaluza y extendiéndose al resto de comunidades autónomas. Se evaluaron los registros existentes, se indicaron acciones sociosanitarias posibles y se planteó un marco de necesidades⁵.

En 2009 se aprobó la primera Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS), pasando a ser uno de los Estados Miembros pioneros en disponer de una estrategia nacional en dicho ámbito, cuyas medidas propuestas deberían ser reevaluadas periódicamente con el fin de mejorar el entorno familiar y personal de estos pacientes⁸.

En 2010, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) cooperó con Orphanet como estructura que unía distintos centros de investigación españoles. Se desarrollaron modelos de análisis de tendencia de mortalidad, métodos de estimación de prevalencia, caracterizaciones moleculares, etc ⁵.

3.3 Región de Murcia

Tras ser aprobada la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS, surge el Plan Integral de Enfermedades Raras (PIER) de la Región de Murcia en el año 2009. A partir de esta fecha, se comenzó a trabajar en dicho ámbito. Se diseñó un registro específico para conocer la magnitud del problema que suponía para Salud Pública y se planteó como objetivo mejorar la calidad de vida de las personas con EEMM actuando sobre su atención médica, coordinación entre profesionales, investigación sobre las enfermedades... ¹¹ Este se va evaluando anualmente, y en la actualidad contamos con la última edición del año 2021¹². Además, cuenta con la ayuda del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm) siendo *“un registro de base poblacional de uso administrativo, clínico y epidemiológico que integra la información disponible en diversas fuentes sobre pacientes con EERR, con el objetivo de mejorar su conocimiento^{11”}*.

Por otro lado, profesionales de los Equipos de Valoración y Orientación a personas con discapacidad del Instituto Murciano de Acción Social (IMAS), junto con médicos, psicólogos, trabajadores sociales y la FEDER crearon una Guía para la valoración de Discapacidad que causan las EEMM en el año 2016¹. Actualmente disponemos de la segunda edición (2021)¹³.

Además, la Universidad Católica de Murcia (UCAM) organiza anualmente un congreso internacional de EEMM, que en la actualidad (2023) ha alcanzado la 15 edición.

4. *Fundamentos de diagnóstico*

Pese a que la gran mayoría de estas enfermedades tienen una causa genética, no todas ellas debutan al nacimiento. Se estima que, aproximadamente la mitad se diagnostican en la edad adulta, bien por ser el momento en el que se

inicia la enfermedad, o por retraso de su diagnóstico. La causa de esta demora en muchas ocasiones se debe a que estas enfermedades pueden debutar de manera muy inespecífica, con sintomatología de carácter sistémico o, presentándose de forma fenotípicamente incompleta¹⁴.

La certeza diagnóstica supone realizar estudios genéticos tales como la secuenciación genómica masiva mediante paneles de NGS o el estudio completo del exoma (WES) o del genoma (WGS). Para que estas pruebas sean útiles, se requiere de profesionales especializados que sepan cuál es la de mayor rentabilidad en cada caso, y tras obtener los resultados, saber interpretarlos. Esto pone de manifiesto la importancia del genetista clínico en la atención de los pacientes con EEMM¹⁴.

En el año 2014 en Europa, la Sociedad Europea de Genética Humana comenzó a promover una acreditación para estos asesores genéticos cuyos requisitos eran realizar un máster en asesoramiento genético y formación universitaria en área de Ciencias ¹⁴ (similares a Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia...).

A pesar de todos estos intentos de mejora, existen todavía pacientes con EEMM sin diagnóstico. Por ello, el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, creó en 2003 un programa llamado SpainUDP, cuyo objetivo era ofrecer un diagnóstico genético mediante un abordaje clínico multidisciplinar utilizando distintas técnicas ómicas¹⁴.

5. Fundamentos Terapéuticos

5.1 Medicamentos Huérfanos

La primera Ley de Medicamentos Huérfanos tuvo lugar en Estados Unidos en 1983¹⁵, y en diciembre de 1999, el Parlamento Europeo y el Consejo declararon *medicamento huérfano* a aquel que se destinase “*al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de 5 personas por cada 10 000 en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud*”¹. Finalmente, en el año 2000 se creó el Comité para los Medicamentos y Productos Huérfanos (COMP) en la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹⁵.

5.2 Terapias avanzadas

Entendemos como “terapias avanzadas” a todos aquellos productos que intentan *“proporcionar soluciones terapéuticas a situaciones patológicas que carecen de tratamiento en la actualidad, o para mejorar los ya disponibles¹⁷”*. Este término engloba a los productos de terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Analizar y clasificar las diferentes EEMM de la consulta de Medicina Interna en el Hospital General Universitario Rafael Méndez de Lorca, Murcia.

Objetivos secundarios

1. Describir las características demográficas de estos pacientes.
2. Determinar los estudios genéticos realizados /solicitados.
3. Evaluar tratamientos específicos: medicamentos huérfanos.
4. Propuesta de Mejora: Ampliar la Guía para valoración de la discapacidad en EEMM de la Región de Murcia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder comenzar a realizar este estudio, fue necesaria su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Rafael Méndez de Lorca, lugar en el que se ha llevado a cabo el mismo (Anexo 1).

1. *Estudio descriptivo*

1.1 Diseño metodológico

Estudio descriptivo observacional retrospectivo que incluyó 46 pacientes atendidos en la consulta de enfermedades minoritarias desde el 12/2021 hasta el 03/2023. Se analizaron las características demográficas de los pacientes remitidos, enfermedades en seguimiento, edad de diagnóstico, estudio genético y procedencia.

1.2 Recogida de datos

Base de datos que incluía a los 46 pacientes vistos en consulta de EEMM desde diciembre 2021 hasta marzo 2023.

1.3 Criterios de inclusión y exclusión

1.3.1 Criterios de inclusión

- Haber dado el Consentimiento informado de forma verbal.
- Participar voluntariamente en la realización de dicho estudio, sin que medie interés alguno.
- Pertenecer al Área III de Salud de la Región de Murcia.

1.3.2 Criterios de exclusión

- No prestar Consentimiento informado

1.4 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos, usándose la media aritmética para las variables cuantitativas, y la distribución porcentual de frecuencias para las variables cualitativas. El análisis de los datos se realizó mediante Microsoft Office Excel 2022.

2. Revisión bibliográfica de las enfermedades minoritarias en seguimiento

La adquisición de material relevante para la realización de este estudio fue a través del buscador *Google Scholar*®, donde se introdujeron los términos “enfermedades raras situación actual”, “enfermedades minoritarias”, “enfermedades raras”. Se extrajeron artículos de Revistas científicas, documentos oficiales publicados en el BOE, comunicaciones de congresos sobre enfermedades raras y Guías Clínicas.

En Pubmed¹⁸ se realizó la búsqueda del término “rare diseases in Spain”, donde se obtuvieron 6.999 resultados. Se seleccionaron las revisiones sistemáticas, acotándolo a 125 resultados, y de ellos se eligieron los textos completos gratuitos, quedando un total de 75 artículos. Tras revisar título y abstracts, se eligieron 2 por considerarse de interés para el desarrollo de este trabajo. Además, se incluyó la búsqueda del término “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia”, donde se obtuvieron 4358 resultados. Se acotó la búsqueda a partir del año 2022 (240 resultados), texto completo (231), revisiones (46) y por último se redujo la fecha de publicación a 1 año, obteniendo un total de 30 artículos. De ellos, fueron 2 los que se consideraron relevantes para este estudio.

La base de datos Orphanet⁷ (última actualización el 4 de enero 2023), ha sido empleada tanto para la obtención de información sobre enfermedades raras, como de los medicamentos huérfanos, siendo esta la base de datos de referencia de los mismos.

El portal MurciaSalud¹², ha sido consultado para conocer datos actuales sobre las EEMM en la Región de Murcia, acotando la información a partir de 2009, año en el que se comenzó a poner en marcha la gestión sobre estas patologías. Dentro del mismo se encuentra el sistema de información sobre EERR en la Región de Murcia (SIERrm)¹⁹ donde se consultaron datos sobre prevalencias, discapacidades y enlaces relacionados.

La clasificación de las enfermedades raras se ha confeccionado siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11 edición (CIE-11)²⁰, ya que es la utilizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3. Revisión de Guías Clínicas y propuesta de ampliación

Para elaborar la propuesta de ampliación de la Guía Clínica de valoración de discapacidad de la Región de Murcia de 2021¹³, han sido revisadas y analizadas las últimas ediciones de las Guías clínicas sobre discapacidad más relevantes de nuestro país. Estas son:

- Guías para la valoración de la discapacidad en Enfermedades Raras. Región de Madrid: 4ª edición de 2016 y 5ª edición de 2020²¹.
- Guías para la valoración de la discapacidad en Enfermedades Raras. Junta de Andalucía: 2021²².
- Guías para la valoración de la discapacidad en Enfermedades Raras. Región de Murcia: 2016¹ y 2021¹³.

La información para la elaboración de la propuesta de ampliación de la THH (Anexo 2) ha sido extraída de los artículos publicados por Viteri-Noël A.²³ y Ángel CM.²⁴ a través de Pubmed.

Además, se contó con la colaboración de los enfermos y de doctores titulados por la Universidad Carlos III, con el máster en “Valoración médica de incapacidades, daño corporal y medicina del seguro”.

RESULTADOS

1. Estudio descriptivo

Tipo de enfermedad	Enfermedad	Sexo		Total	
		Hombre	Mujer	N	%
Neoplasias	Micosis fungoide	1	0	1	2
Alteraciones hematológicas	Síndrome hemofagocítico	1	0	1	4
	Drepanocitosis	1	0	1	
Inmunodeficiencias primarias	Inmunodeficiencia común variable	2	0	2	8
	Déficit IgA	0	2	2	
Trastornos autoinmunes	Síndrome antifosfolípido primario	0	1	1	17
	Síndrome antifosfolípido secundario	0	2	2	
	Sarcoidosis	2	1	3	
	CREST	0	1	1	
	Hiperfosfatasemia	0	1	1	
Enfermedades autoinflamatorias	SAPHO	0	1	1	2
Alteraciones de las glándulas suprarrenales	Von Hippel Lindau (Hiperfunción adrenomedular)	1	0	1	2
Metabolopatías	Fenilcetonuria (Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos)	0	1	1	6
	Gaucher (Depósito lisosomal)	1	0	1	
	Fabry (Depósito lisosomal)	0	1	1	
Alteración del tejido conectivo	Loeys-Dyetz	2	0	2	13
	Ehler Danlos	0	1	1	
	Neurofibromatosis tipo 1	0	3	3	
Malformaciones vasculares congénitas	Klippel-Trénaunay-Weber	0	1	1	19
	Telangiectasia Hemorrágica hereditaria	5	3	8	
Alteraciones del sistema linfático	Linfedema primario	0	1	1	2
Alteraciones cutáneas	Prurigo nodular	0	1	1	4
	Vogt-Koyanagi-Harada	0	1	1	
Alteraciones musculoesqueléticas	Still del adulto	0	1	1	8
	Polimialgia reumática	1	0	1	
	Displasia fibrosa	0	1	1	
Alteraciones neuromusculares	Distrofia miotónica de Steinert	2	0	2	8
	Miopatía neuromediada por estatinas	1	0	1	
Síndrome de sobrecrecimiento	Hemihipertrofia	1	0	1	2
Anomalías cromosómicas	Delección 22q11	1	0	1	2
Total				46	100

Tabla 1: Clasificación de pacientes según su enfermedad

En la Tabla 1 se clasifican y ordenan las enfermedades seguidas en consulta de Medicina Interna según el CIE-11, clasificación utilizada por la OMS. Por orden de frecuencia, predominan las malformaciones vasculares congénitas (19%) donde encontramos 8 pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) y 1 paciente con Kippel-Trénaunay-Weber. A estas, le siguen los trastornos autoinmunes (17%), 3 sarcoidosis, 2 síndrome antifosfolípido secundario, 1 síndrome antifosfolípido primario, 1 CREST y 1 hiperfosfatemia. A continuación, las alteraciones del tejido conectivo (13%), donde encontrábamos 3 pacientes con Neurofibromatosis tipo 1, 2 Loeys Dyetz y 1 Ehler Danlos. Un 8% correspondía a las inmunodeficiencias primarias, donde encontrábamos 2 pacientes con inmunodeficiencia común variable (ICV) y 2 con déficit de IgA. Dentro de las alteraciones musculoesqueléticas (8%), 1 paciente presentaba enfermedad de Still del adulto, 1 polimialgia reumática y 1 displasia fibrosa. Por último, incluidas en las alteraciones neuromusculares (8%) encontrábamos, 2 pacientes con Distrofia Miotónica de Steinert y 1 con miopatía neuromediada por estatinas. El resto de enfermedades aparecen con menos frecuencia y se pueden consultar en la tabla 1.

2. Características demográficas

		Nacionalidad		Total N (%)	Edad media (años)	Promedio
		Española	Extranjera			
Sexo	Hombre	21	1	22 (48%)	49	48
	Mujer	22	2	24 (52%)	47	

Tabla 2: Clasificación de pacientes según características demográficas

Participaron en el estudio un total de 46 pacientes. La edad media fue de 48 años, la moda 65 y la mediana 51, siendo 83 años la edad máxima y 16 la edad mínima. Del total, 24 (52%) eran mujeres, dos de ellas extranjeras y 22 (48%) hombres, uno de ellos extranjero. (Figura 1).

3. Edad del diagnóstico

La edad a la que se realizó el diagnóstico ha sido dividida según grupo etario en edad pediátrica (0-16 años), al cual pertenecen 9 pacientes (19.5%); adultos (17-65 años) donde encontramos 32 pacientes (69.5%) y por último ancianos (>65 años), donde encontramos 5 pacientes (11%). (Figura 2). La edad media del diagnóstico fue a lo 40 años, la mediana 42 y la moda 22.

4. Especialidad diagnóstica

Por lo que respecta a la especialidad diagnóstica, se han agrupado en los que fueron diagnosticados por Medicina Interna (MI) con 28 pacientes (60.8%), Pediatría con 4 (8.6%), Inmunología con 4 (8.6%), Cardiología con 3 (6.5%) y otras especialidades con 7 pacientes (15.2%) donde se incluyen Digestivo, Hematología, Reumatología y Dermatología (Figura 3).

5. Confirmación diagnóstica

En 18 de los 46 pacientes (39,13% del total) se ha llevado a cabo estudio genético, confirmándose el diagnóstico en 17 de ellos (37.7%), estando pendiente de la ampliación a un exoma completo de aquel que todavía no se ha llegado a su etiología genética.

En el resto, el diagnóstico se ha realizado mediante analítica o biopsia en 19 (42.2%) y cumpliendo criterios clínicos en 9 (20%) (Tabla 3).

6. Derivación a consulta enfermedades raras de MI

Por orden de frecuencia, la especialidad que más derivó a la consulta de EEMM fue Medicina Interna (otros compañeros del servicio), con un total de 16 (35%) pacientes, seguida de Atención Primaria 6 (13%) y Pediatría 5 (11%). Digestivo, Hematología y Oftalmología derivaron a la consulta 4 (8.5%) pacientes cada una. Especialidades como Cardiología y Neurología remitieron cada una a 2 pacientes (4%). Por último, tanto Endocrino, Dermatología como Reumatología derivaron a 1 paciente (2%) (Tabla 4).

7. Tratamiento específico

Los medicamentos huérfanos se emplearon en 6 (13%) de los pacientes. El medicamento usado en cuestión es el Bevacizumab, el cual es administrado por vía intravenosa a los pacientes con THH.

Los tratamientos específicos se emplearon en 14 (30.5%) pacientes. De ellos, 3 están tratados con inmunoglobulinas (21.5%); 1 con Infiximab (7%); 5 con inmunosupresores (35.5%); 3 con anticoagulantes (21.5%); 1 con Fabrazyme (7%) y 1 con Miglustat y Velaglucerasa (7%).

Los 26 pacientes restantes, es decir, el 56.5 % de ellos no tienen un tratamiento específico de su enfermedad, sino sintomático e incluso algunos de ellos no requiere ningún tratamiento (Figura 4).

8. Seguimiento multidisciplinar

De media, los pacientes son seguidos por 2 especialidades además de MI. De todas ellas, las mayormente implicadas son Digestivo y Neurología con un total de 15 pacientes cada una. Cardiología les sigue con 14 pacientes, Endocrino con 9, Reumatología y Oftalmología con 8, Hematología y Oftalmología con 7... El resto de las especialidades se pueden consultar en la figura 5.

9. Necesidad de atención hospitalaria urgente en el último año

La media de atención hospitalaria urgente en el último año es de 1.15 veces. En este caso, hay un valor extremo de 10 que dispersa los datos, por lo que se calcula la desviación típica que es 1.8 y la mediana es de 0 veces (Figura 6).

10. Discapacidad

Del total de los 46 pacientes, solo 1 de ellos tenía concedida la discapacidad, 2 se encuentra solicitada y 43 de ellos no la han solicitado (Figura 7).

DISCUSIÓN

La consulta de EEMM del Hospital Rafael Méndez de Lorca fue creada en el año 2021 con el fin de proporcionar una atención lo más centralizada posible a aquellos pacientes que las presentasen. Aunque es bien sabido que en Hospitales de Tercer Nivel existen consultas monográficas, hay pocos datos publicados a nivel hospitalario sobre el seguimiento de pacientes con EEMM. Únicamente constan los establecidos en el informe ReeR³ tanto a nivel nacional como de comunidades autónomas. El Hospital General Universitario de Elche tiene una consulta monográfica de enfermedades raras desde hace 5 años (2017). Esta atiende pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, enfermedades por depósito lisosomal, mastocitosis sistémica... entre otras²⁵. Así mismo, el Hospital de Navarra creó su consulta en el año 2020 con el fin de valorar enfermedades sin diagnóstico, metabólicas y patologías multiorgánicas (enfermedades neurocutáneas, colagenopatías, síndromes genéticos, patologías de malformación vascular y vinculadas a inmunodeficiencias)²⁶. El Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, fue designado en 2019 Centro de Referencia a nivel nacional para pacientes con enfermedades metabólicas y errores innatos de metabolismo²⁷. La reciente apertura de estas consultas pone de manifiesto la necesidad de una atención más especializada, centralizada y multidisciplinar.

Para poder agrupar a los enfermos con dichas patologías, se utilizó la clasificación CIE-11 (ICD-11)²⁰, siendo esta una clasificación por niveles, además de ser la norma internacional para el registro, notificación, análisis, interpretación y comparación de datos¹⁷. En la consulta, el grupo de enfermedades con mayor número de pacientes son las malformaciones vasculares congénitas (THH y Klippel-Trénaunay-Weber), esto lo podría explicar el carácter autosómico dominante de la THH, dado que de los ocho pacientes que son seguidos en consulta, 5 de ellos pertenecen a una misma familia. El segundo grupo más frecuente son los trastornos autoinmunes, el cual es el trastorno más prevalente seguido en la consulta de EEMM del hospital de Elche²⁵. Si contrastamos estos datos con los recogidos en el año 2019 en la Región de Murcia¹⁹, el grupo de mayor prevalencia era el de anomalías

cromosómicas (30.64%), ocupando las malformaciones vasculares el quinto lugar.

Por lo que respecta a las características demográficas de los pacientes afectados por EEMM, no se apreciaron diferencias notables entre sexos, ya que el porcentaje de hombres afectados era de 48%, y de mujeres 52%. Dichos resultados fueron muy similares a los recogidos por el SIERm¹⁹ en el año 2019, donde se contabilizaron un total de 44.696 (49%) hombres y 46.746 (51%) mujeres.

Como se puede observar en los resultados obtenidos, casi un 70% de los pacientes atendidos en consulta han sido diagnosticados en la edad adulta, poniendo de manifiesto el posible retraso en el diagnóstico de muchas de estas enfermedades, puesto que se calcula que el 70% de estas debutan en edad pediátrica. Si bien es cierto que el diagnóstico es complejo (clínica sistémica e inespecífica), se considera retraso diagnóstico de una enfermedad minoritaria conocida cuando el mismo se demora más de un año²⁸. En España se calcula que más de la mitad de afectados han sufrido retraso en su diagnóstico, siendo 6 años el tiempo de demora promedio, según los datos del Registro de pacientes de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III²⁸. Para poder hacer frente a estos problemas, la Consejería de Salud de la Región de Murcia ha elaborado el PIER¹¹, que pretende abordarlas desde distintas perspectivas (sanitaria, social, educativa, laboral y asociativa). En los datos recogidos en la última actualización (2021) no se encontraron diferencias significativas respecto a los de 2020 en el ámbito de prevención, detección precoz y diagnóstico, cuyos objetivos eran entre otros¹²:

1. *“Mejorar los programas de cribado neonatal de enfermedades raras.”*
2. *“Mejorar el diagnóstico y asesoramiento genético.”*
3. *“Mejorar el diagnóstico de sospecha de enfermedades raras en niños en el ámbito de atención primaria.”*

Como resultado de este análisis, se ha ampliado el número de enfermedades raras a detectar en el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas, añadiendo a la cartera de servicios comunes del SNS cuatro nuevas enfermedades: déficit de biotinidasa, enfermedad de la orina con

olor a jarabe de arce, homocistinuria e hiperplasia suprarrenal congénita. Además, se ha avanzado un 90% en el segundo objetivo planteado anteriormente, otorgando la acreditación a otras pruebas genéticas y genómicas (NGS, espectrometría de masas en tándem, actividad de biotinidasa y determinación de hemoglobinopatías). Por último, el tercer objetivo presenta un nivel de cumplimiento del 100% debido a la ampliación del Programa de Atención al Niño y al Adolescente de la Región de Murcia¹².

El 60% de los pacientes seguidos en consulta fueron diagnosticados por el servicio de MI. El papel del Internista se considera fundamental no solo en el diagnóstico de estas enfermedades, sino también en el seguimiento de las mismas actuando *como “interlocutor entre los médicos de familia y los distintos especialistas hospitalarios”*²⁹. La segunda especialidad que más las ha diagnosticado ha sido Pediatría (8.6%). Los pacientes con EEMM genéticas, son seguidos de manera multidisciplinar desde su diagnóstico en la infancia, requiriendo una continuidad asistencial en su etapa de transición a adulto, donde la MI es un pilar fundamental. Para que esta continuidad sea posible, autores como Riera-Mestre A.¹⁴ en su artículo “Las enfermedades minoritarias en España: una mirada hacia adelante” resaltan la importancia de la creación de circuitos establecidos en la transición de edad pediátrica a edad adulta, como ya ocurre en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. El objetivo de estos protocolos es conseguir una *“atención hospitalaria ininterrumpida, coordinada, adecuadamente desarrollada, psicológicamente apropiada y que sea debidamente comprendida”*²⁹. Además, cada vez adquiere mayor importancia, ya que con el paso del tiempo se ha ido avanzando significativamente en los tratamientos y cada vez más niños con EEMM alcanzan la edad adulta (85%)²⁹. Así mismo, debería promoverse también la “transición inversa” de los hijos de los pacientes adultos con EEMM a unidades pediátricas especializadas¹⁴. En el caso de la THH, se ha realizado el estudio genético a los hijos de uno de los pacientes seguidos en consulta, pero en este caso no fue necesaria la transición inversa puesto que los hijos superaban los 16 años.

Al tratarse de enfermedades multisistémicas en su mayoría, son muchas las especialidades que derivan los pacientes a esta consulta ante la posible sospecha de una EM. En nuestro caso, fueron los propios compañeros del

servicio de MI los que más derivaciones realizaron, así como atención primaria, pediatría, digestivo, oftalmología, hematología... En el hospital de Navarra, por ejemplo, la consulta de EEMM se coordina con el Servicio de Pediatría y el de Dietética y Nutrición. Las especialidades que más derivan enfermos son pediatría, neurología, nefrología y oftalmología²⁶. Una vez que han sido remitidos a dicha consulta, continúan en contacto con otros especialistas. El promedio de especialidades en seguimiento es 2. Neurología y Digestivo son las que más pacientes siguen de esta consulta. Es tal la importancia del abordaje multidisciplinar, que actualmente en el Hospital Virgen del Rocío, los residentes de especialidades tales como Nefrología, Neurología, Dermatología y Reumatología rotan de forma obligatoria por la Unidad de EEMM²⁷.

El seguimiento multidisciplinar de numerosas enfermedades es tan variado, que supone una falta de regulación en cuanto a qué especialidades médicas deben de implicarse de forma directa en su seguimiento. Por ejemplo, la Comunidad de Madrid atiende el mayor porcentaje de casos con THH en los Hospitales La Paz y Ramón y Cajal. Sin embargo, las especialidades que mantienen el seguimiento de estos enfermos en el Hospital la Paz implican los Servicios de Neurología, Cardiología y Digestivo; mientras que en el H. Ramón y Cajal su seguimiento depende del Servicio de MI³⁰. Esta cuestión no se plantea en otras enfermedades tradicionalmente clasificadas, como pueden ser las Neurológicas (ej. Esclerosis lateral amiotrófica) o las Hematológicas (ej. Hemofilia).

No existen protocolos genéricos documentados que incluyan la indicación de estudios genéticos, aunque ante la sospecha de determinadas enfermedades se realicen de forma sistemática. No obstante, la indicación de dichos análisis se vincula al consejo genético. Esto permite a los pacientes un mejor manejo de su enfermedad, además de *“valorar el riesgo de recurrencias o trastorno de base genética e informar sobre el tipo de herencia, la posibilidad de prevención o tratamiento y la disponibilidad y accesibilidad de recursos”*¹⁷.

Se debe solicitar el consentimiento informado previamente a la realización de cualquier análisis genético, tras explicar su validez, utilidad clínica, beneficios y consecuencias derivadas de realizarlo. Una vez que este se ha aceptado, se

comienza identificando la presencia o ausencia de las mutaciones patogénicas más frecuentes mediante secuenciación Sanger. Si está presente, se confirma el diagnóstico, y en caso contrario se siguen buscando otras mutaciones en el mismo gen o en otros genes³¹. De los enfermos participantes en el estudio, casi un 40% tiene confirmación diagnóstica. Esto ha permitido a muchos de ellos estudiar la presencia de enfermedad en su descendencia, sobre todo en aquellas de carácter dominante. En el caso del paciente con displasia fibrosa todavía no se ha podido hallar la etiología específica de su enfermedad.

El tratamiento específico de ciertas EEMM permite evitar complicaciones graves con secuelas irreversibles. En algunos tipos de errores congénitos del metabolismo, el pilar fundamental de su tratamiento son las modificaciones dietéticas, como ocurre en el caso del paciente seguido en consulta con fenilcetonuria (error congénito del metabolismo de los aminoácidos), cuyo tratamiento consiste en una dieta baja en fenilalanina³². En otros casos, el tratamiento se basa en la toma de fármacos tales como inmunosupresores (sarcoidosis, Still del adulto, Vogt Koyanagi Harada, miopatía...), inmunoglobulinas (ICV, del 22q11), o fármacos que actúan como terapia enzimática sustitutiva²⁹ (enfermedad de Fabry y de Gaucher). El único medicamento huérfano usado en consulta es el Bevacizumab en los pacientes afectados de THH. El Fabrazyme, tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, no es considerado en Europa medicamento huérfano, sin embargo, en USA, Japón, Australia y Turquía sí⁷. La Velaglucerasa (medicamento usado en la enfermedad de Gaucher) actualmente no se considera medicamento huérfano en Europa ya que fue retirado del listado para pasar a formar parte de la ficha técnica del medicamento, a diferencia de EEUU donde todavía sigue siendo considerado como tal⁷. Por último, en algunas ocasiones el tratamiento se reduce a aliviar los síntomas²⁹, en el caso de que existiesen (Von Hippel Lindau, linfedema primario...). Aquellos pacientes cuya medicación se administre vía intravenosa (inmunoglobulinas, Velaglucerasa...), deben asistir periódicamente al Hospital de Día, afectando de forma directa a su calidad de vida. Para que esto no ocurra, algunos fármacos tales como el Fabrazyme, administrado también IV, se suministra en programa domiciliario gracias a la Industria Farmacéutica.

El valor promedio de atención hospitalaria urgente a causa de la enfermedad durante el último año es 1. Esto refleja el buen control general de las enfermedades, debido probablemente al exhaustivo seguimiento tanto en consulta, como en el Hospital de Día de los enfermos pertenecientes al Área III.

Del total de los 46 pacientes seguidos en consulta, destacamos que solo se le ha concedido la discapacidad al paciente con hemihipertrofia. Dos de ellos la han solicitado al IMAS (displasia fibrosa e hiperfosfatemia), y el resto (43 pacientes), o no la han solicitado o no se la han concedido. Si contrastamos estos datos con los del SIERm¹⁹ en el año 2019 (última actualización), un 32% de las personas con EEMM la tenían concedida en los Grados 3,4,5. Merece especial atención el escaso número de pacientes que poseen Grados de discapacidad, teniendo en cuenta que, según datos de FEDER, el 65% de estas enfermedades son de carácter grave e invalidante, con déficit motor, sensorial o intelectual, que en 1 de cada 3 casos ocasionan pérdida de autonomía personal¹⁰.

En las Guías clínicas consultadas, cada capítulo está redactado por diferentes autores. Estos describen y analizan las consecuencias funcionales de cada enfermedad. El índice de contenidos de todas ellas sigue un orden alfabético. En la Región de Murcia, las Guías fueron impulsadas por la Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades, concretamente por el Servicio de Valoración y Diagnóstico. La primera edición surgió siguiendo los preceptos de la Comunidad de Madrid, que fue pionera en elaborar una primera Guía ya en el año 2013. Posteriormente se han sumado otras comunidades autónomas, pero las más divulgadas son las que se contrastan en el presente estudio. Cada capítulo de estas Guías se corresponde con una enfermedad y se encuentra estructurado de una misma forma. El modo de redactar es muy esquemático, siguiendo un orden de contenidos similar. Dichos contenidos suelen incluir: códigos CIE, sinónimos, prevalencia, introducción, tipo, sintomatología, diagnóstico y tratamiento. Posteriormente, se consideran aspectos a tener en cuenta en la valoración de una posible discapacidad, donde se diferencia entre características médicas y psicológicas. La Guía de Madrid²¹ de 2016 describe 27 enfermedades, que amplía con 9 más en 2020. La única edición de la Junta de Andalucía²² incluye 14 patologías. La Guía de Murcia de

2016¹ describe 30 enfermedades y la de 2021¹³ describe 16 nuevas enfermedades distintas a las anteriores. Se comprueba que ciertas patologías se duplican en diferentes Guías, como es el caso de la Acondroplasia, la cual aparece tanto en la de Madrid como la de Murcia. Por otra parte, una entidad patológica de relevancia como la Neurofibromatosis, solo la incluyó la Guía andaluza en 2021. En ningún momento se establecen Grados de discapacidad, lo cual demuestra que se trata de una herramienta para consulta de aquellos profesionales y expertos cualificados en establecer el Grado según análisis personalizado de cada enfermo y aplicación del baremo correspondiente. Estas Guías se conciben como herramientas profesionales, por lo tanto, se considera que su acceso debería ser muy sencillo y de carácter universal, además de estar unificadas en una sola Guía nacional, donde los autores mantuviesen el compromiso de una puesta al día de carácter anual o bianual. De esta forma se evitarían duplicidades quizás innecesarias, u omisiones de enfermedades que alcancen cierta frecuencia. En ninguna de estas se ha incluido la THH y, debido a su prevalencia destacada en nuestra casuística, se ha considerado oportuno plantear un proyecto de mejora y ampliación, consistente en su inclusión en la próxima Guía que se plantee editar en la Comunidad de Murcia. Por ello, y siguiendo la misma metodología aplicada en la edición de 2021, se ha desarrollado el capítulo de “Telangiecasia hemorrágica Hereditaria” (Anexo 2).

CONCLUSIONES

Conclusión principal:

1. Las principales EEMM atendidas en consulta son malformaciones vasculares congénitas y trastornos autoinmunes.

Conclusiones secundarias:

1. La proporción hombre-mujer es equivalente (1:1).
2. Se han realizado estudios genéticos en el 39,13% de los pacientes.
3. Los medicamentos huérfanos se emplearon en el 13% de los pacientes.
4. Se redacta el capítulo “Telangiectasia hemorrágica hereditaria” como propuesta de ampliación y mejora de la Guía para valoración de la discapacidad en EEMM de la Región de Murcia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades, Servicio de Valoración y Diagnóstico. Guía para la valoración de la discapacidad en Enfermedades Raras [Internet]. Región de Murcia; 2016. Disponible en: <https://dspace.carm.es/jspui/handle/20.500.11914/1730>
2. European Comission. Programme of Community Action on Rare Deseases (1999-2003) [Internet]. Europa.eu. 1999 [citado el 15 de enero de 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/raredis_wpgm99_en.pdf
3. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Informe ReeR 2021. Situación de las Enfermedades Raras en 2010-2018 [Internet]. Gob.es. 2021 [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_reer_reducido_2021.pdf
4. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz E. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. Gac Sanit [Internet]. 2020;34(6):536–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.012>
5. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2008;31(2):9-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1137-66272008000400002>
6. EURORDIS. 2022 [citado 12 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/es/>
7. INSERM US14. Orphanet: Enfermedades [Internet]. Orpha.net. [citado el 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
8. Romero MBG, del Mar de la Peña Amorós M, editores. Cuestiones actuales de la prestación farmacéutica y los medicamentos. Dykinson; 2017.
9. Organización Médica Colegial de España. El proyecto EUROPLAN II, analiza la situación de las enfermedades raras en España con respecto a Europa [Internet]. Médicos y Pacientes. 2014 [citado 16 de febrero de 2023].

- Disponible en: <https://www.medicosypacientes.com/articulo/el-proyecto-europlan-ii-analiza-la-situacion-de-las-enfermedades-raras-en-espana-con>
10. Federación Española de Enfermedades Raras. Por un modelo sanitario para la atención a las personas con Enfermedades Raras en las Comunidades Autónomas. Estudio ENSERio2 [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.enfermedades-raras.org/sites/default/files/2021-12/estudio_enserio2_feder_def_1.pdf
 11. Consejería de Salud Región de Murcia. Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia [Internet]. Murciasalud.es. 2018 [citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2554&idsec=88
 12. Consejería de Salud de la Región de Murcia. Evaluación Plan Integral de Enfermedades Raras 2017-2021. Informe de situación 2021 [Internet]. Murciasalud.es. 2022 [citado 22 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/504823-EVA_PIER_2021_20220420.pdf
 13. Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades, Servicio de Valoración y Diagnóstico. Guía para la valoración de la discapacidad en Enfermedades Raras II [Internet]. Región de Murcia; 2021. Disponible en: <https://murciasocial.carm.es/documents/20182/25532/Gu%C3%ADa+para+valoraci%C3%B3n+de+la+discapacidad+en+enfermedades+raras+II/c1659a3a-ed22-472c-9103-7d39eb740e59>
 14. Riera-Mestre A. Las enfermedades minoritarias en España: una mirada hacia adelante. Med Clin (Barc) [Internet]. 2022;158(6):274–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.006>
 15. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Marco legal EERR [Internet]. Orpharsefh.es. 2018 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/orpharsefh/index.php/publicaciones-de-interes/normativa-marco-legal>
 16. Consejo de la Unión Europea. Recomendación del Consejo, de 8 de junio, relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras. Diario Oficial de la Unión Europea. 2009 /C 151/02/; Disponible en: <https://eur->

24. Angel CM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Diagnosis and management. J Clin Med [Internet]. 2022;11(16):4698. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11164698>
25. Gva.es. [citado el 16 de abril de 2023]. Disponible en: https://elche.san.gva.es/noticias/-/asset_publisher/w3Ai/content/la-consulta-de-enfermedades-raras-de-medicina-interna-del-hospital-general-de-elche-atiende-cerca-de-5-000-visitas-desde-su-puesta-en-marcha?redirect=http%3A%2F%2Felche.san.gva.es%2Fnoticias%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_w3Ai%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2%26p_p_col_count%3D1
26. La consulta multidisciplinar sobre enfermedades minoritarias del HUN ha atendido a 49 nuevos pacientes desde su puesta en marcha en 2020 [Internet]. Navarra.es. [citado el 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.navarra.es/es/-/la-nueva-consulta-multidisciplinar-sobre-enfermedades-minoritarias-del-hun-ha-atendido-a-49-pacientes-desde-su-puesta-en-marcha-en-2020>
27. H-tecnología. Los profesionales de la unidad de Enfermedades Minoritarias y Autoinmunes del Virgen del Rocío atienden unas 3.500 consultas de patologías raras al año - Hospital Universitario Virgen del Rocío [Internet]. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 2021 [citado el 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.hospitaluvrocio.es/historico-noticias/los-profesionales-de-la-unidad-de-enfermedades-inmunitarias-y-autoinmunes-del-virgen-del-rocio-atienden-unas-3-500-consultas-de-patologias-raras-al-año/>
28. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Ancochea-Díaz A, Aparicio-García A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic process in rare diseases: Determinants associated with diagnostic delay. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19(11):6456. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19116456>
29. Cardellach F, Ribes A. Medicina interna y enfermedades raras. Transición niño-adulto. Arbor [Internet]. 2018;194(789):460. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3002>

30. Enfermedades poco frecuentes. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Rendu-Osler-Weber) [Internet]. Comunidad de Madrid. 2017 [citado el 16 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/enfermedades-poco-frecuentes-telangiectasia-hemorragica-hereditaria-rendu-osler-weber>
31. Fanny Cortés M. Las enfermedades raras. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2015;26(4):425–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.020>
32. Sociedad Española de Medicina Interna. Enfermedades minoritarias en el adulto [Internet]. Fesemi.org. 2019 [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/enfermedades-minoritarias-adulto.pdf#overlay-context=pagina-principal>

TABLAS

	Estudio genético		Analítica/biopsia		Criterios clínicos	
	N	%	N	%	N	%
Diagnóstico	18	39.13%	19	42.2%	9	20%

Tabla 3: Diagnóstico de confirmación

ESPECIALIDAD	N (%)
MEDICINA INTERNA	16 (35%)
ATENCIÓN PRIMARIA	6 (13%)
PEDIATRÍA	5 (11%)
DIGESTIVO	4 (8.5%)
HEMATOLOGÍA	4 (8.5%)
OFTALMOLOGÍA	4 (8.5%)
CARDIOLOGÍA	2 (4%)
NEUROLOGÍA	2 (4%)
ENDOCRINO	1 (2%)
REUMATOLOGÍA	1 (2%)
DERMATOLOGÍA	1 (2%)

Tabla 4: Especialidad diagnóstica

FIGURAS

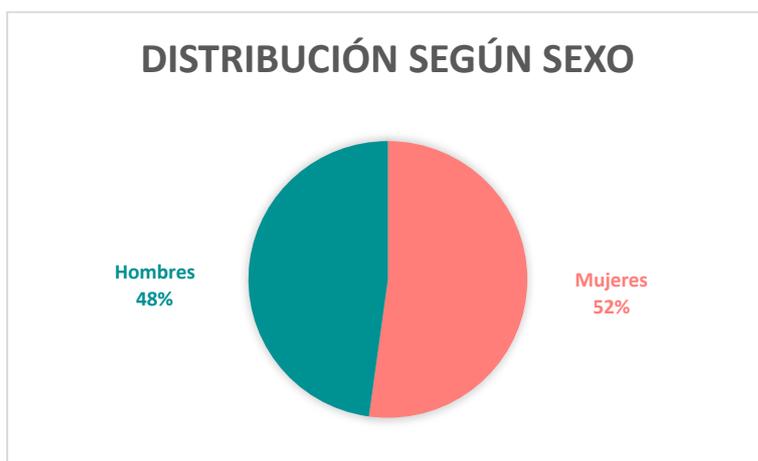


Figura 1: Gráfico circular de distribución según sexo.

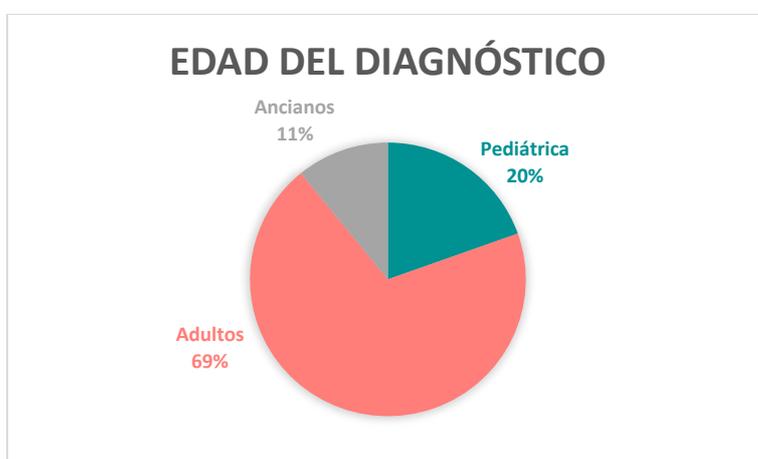


Figura 2: Gráfico circular de edad del diagnóstico

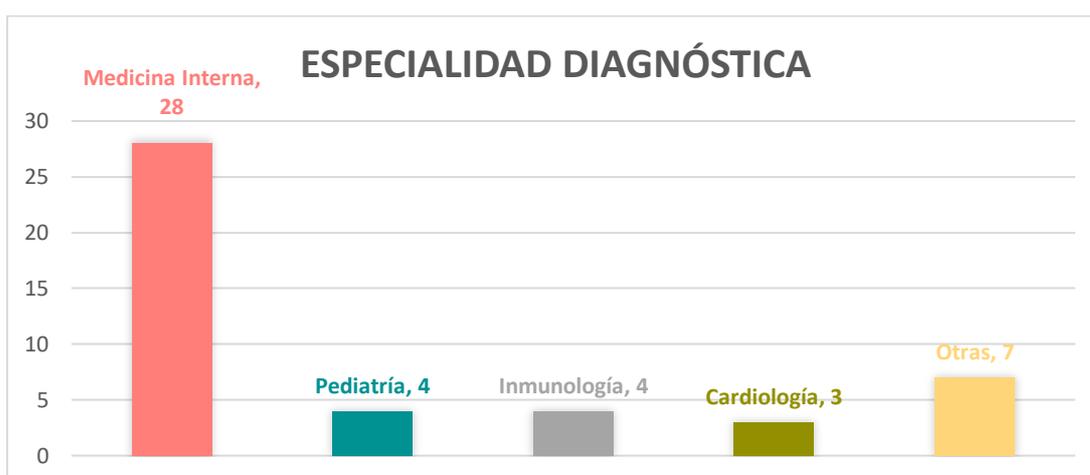


Figura 3: Gráfico de columnas de especialidad diagnóstica

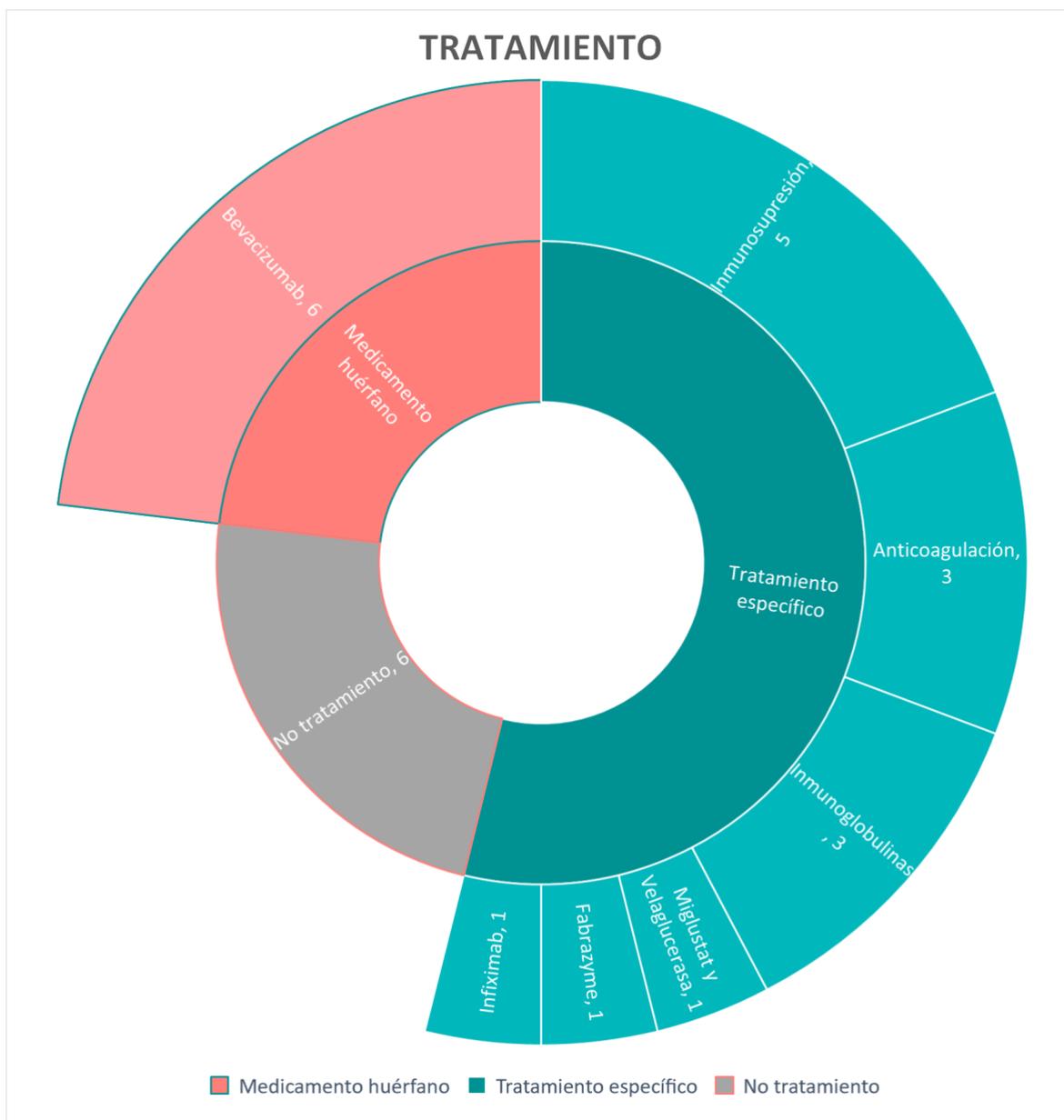


Figura 4: Gráfico de jerarquías de tratamiento

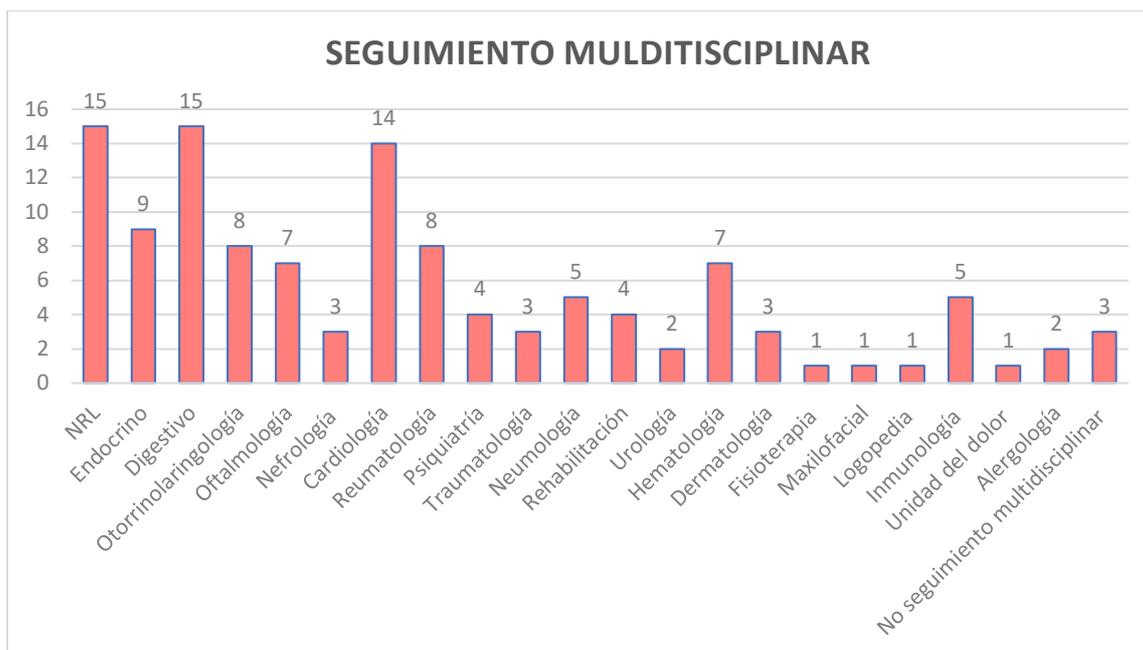


Figura 5: Gráfico de columnas de seguimiento multidisciplinar



Figura 6: Gráfico de dispersión de atención hospitalaria urgente



Figura 7: Gráfico de barras de discapacidad

ANEXOS

Anexo 1



Región de Murcia
Consejería de Salud



CONFORMIDAD DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN ÁREA III DE SALUD PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN.

D^a. Deseada Palma Sánchez, como Presidenta y D. Luis Francisco Sáenz Mateos, como Vicepresidente, del Comité de Ética de la Investigación del Área III de Salud de Lorca, visto el dictamen favorable del C.E.I. del Área III.

EXPONEN:

-Que conocen la propuesta realizada sobre el estudio de investigación:

“ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE LA ATENCIÓN A PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”,

Estudio a realizar por: D^a. CRISTINA ÚBEDA LÓPEZ.

Nº Registro: CEI-2022-11-39

-Que aceptan la realización de dicho estudio de investigación en este Centro.

Lorca, a 29 de Diciembre del 2022

PRESIDENTA DEL C.E.I. ÁREA III

Fdo: D^a Deseada Palma Sánchez



VICEPRESIDENTE DEL C.E.I. ÁREA III

Fdo: D. Luis Francisco Sáenz Mateos

*Anexo 2***TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA****1. CÓDIGOS CIE-10**

I78.0 (cie 11: LA90.00)

2. ABREVIATURA

THH

3. SINÓNIMOS

- Enfermedad de Rendu-Osler
- Enfermedad de Rendu-Osler-Weber

4. PREVALENCIA

1/5.000

5. INTRODUCCIÓN

Se trata de un trastorno hereditario en el que existen malformaciones vasculares. Se transmite de forma autosómica dominante, afectando a mujeres y hombres con la misma probabilidad.

6. ETIOLOGÍA. GENÉTICA

En más del 80% de los pacientes se han encontrado mutaciones, que pueden afectar a los siguientes genes:

- Disrupción del gen de la endogлина (ENG), encargada de codificar receptores para los factores de crecimiento transformantes beta-1 (TFG-beta1) y el beta-3, localizado en cromosoma 9 (9q3.3-q3.4).
- Mutación del gen ACVRL1, el cual es codificador de la cinasa (semejante al receptor de activina ALK1). Localizado en el cromosoma 12 (12q13).
- Mutación del gen MADH4, que codifica una proteína activa en la vía de señalización de TFG-beta, denominada SMAD4.

7. TIPOS

- La disrupción del gen ENG causa la THH tipo 1 (39-59%).
- La mutación del gen ACVRL1 causa la THH tipo 2 (25-57%).

- La mutación del gen MADH4 se ha identificado en un subconjunto de pacientes con THH y poliposis juvenil (2%).

8. SINTOMATOLOGÍA

Las más frecuentes:

Pequeñas telangiectasias de color rojo violeta en la cara, labios, mucosas nasobucal, y pulpejos de los dedos en manos y pies

Otras:

- Pequeñas telangiectasias distribuidas por toda la mucosa del tubo digestivo, que pueden provocar hemorragias digestivas recurrentes.
- Pequeñas telangiectasias nasales que se manifiestan con epistaxis recurrentes y en ocasiones profusas.
- Anemia crónica por déficit de hierro

Afectaciones viscerales graves:

- Malformaciones arteriovenosas pulmonares que pueden formar shunts arteriovenosos causando cortocircuitos derecha-izquierda. Esto provocaría fatiga, disnea, cianosis o eritrocitosis.
- Malformaciones vasculares cerebrales. Estos podrán formar émbolos que causen accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT), convulsiones, o incluso abscesos cerebrales si llegan a infectarse. La afectación medular grave puede llegar a ocasionar paraplejía.
- A nivel hepático, dichas malformaciones pueden conducir a una insuficiencia hepática, o insuficiencia cardiaca con gasto elevado.

9. DIAGNÓSTICO

Curaçao estableció 4 criterios para confirmar la enfermedad:

- Telangiectasias en localizaciones típicas
- Epistaxis espontánea y recurrente
- Malformaciones arteriovenosas viscerales documentadas
- Existencia de un familiar de primer grado ya diagnosticado.

La THH es definitiva si se cumplen 3 de los 4 criterios, y probable si se cumplen solo 2.

Pruebas complementarias

- Analítica
- TAC y/o RMN pulmonar, hepática y cerebral.
- Endoscopia diagnóstica
- Angiografía.

Cribado

- Ante la presencia de antecedentes familiares con afectación visceral, se recomienda realizar estudios de detección en la pubertad y adolescencia.
- Estudios genéticos para mutaciones de los genes ENG, ACVRL1 Y MADH4.
- Pruebas de imagen mediante TAC toracoabdominal y/o RMN cerebral.

10. TRATAMIENTO

Tratamiento Médico:

- Ferroterapia continuada como tratamiento de la anemia ferropénica
- Eritropoyetina recombinante inyectada de forma subcutánea o intravenosa.
- En los casos más graves podrán llegar a ser necesarias transfusiones sanguíneas reiteradas.
- Agentes antifibrinolíticos, tales como el ácido aminocaproico, o el ácido tranexámico.
- Agentes inhibidores de la angiogénesis pueden reducir el crecimiento vascular anómalo, interviniendo en la ruta del factor de crecimiento vascular (VEGF). En este grupo incluimos la Talidomida, Pazopanib, Pomalidomida, y Bevacizumab. El Bevacizumab se ha demostrado que reduce la incidencia de sangrado nasal y gastrointestinal.

Tratamientos Invasivos:

- Endoscopias nasales o digestivas pueden tratar las telangiectasias accesibles mediante ablación por láser.

- Embolizaciones en espiral o endovasculares, en localizaciones viscerales sintomáticas (pulmón y encéfalo).
- Resecciones quirúrgicas para tratar malformaciones arteriovenosas pulmonares graves.

Recomendaciones generales

- Vacunación contra la hepatitis B, sobre todo en aquellos enfermos que precisen transfusiones sanguíneas periódicas.
- Cuando se administren líquidos intravenosos, es conveniente hacerlo a través de filtros, con objeto de evitar la embolización paradójica de partículas hacia el cerebro, debido a los shunts arteriovenosos pulmonares.

11. ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN MÉDICA

Aplicación del Real Decreto vigente

Necesidad de tratamientos continuados

Ingresos hospitalarios

- Piel y mucosas
 - o extensión de las lesiones
- Alteración neurológica.
 - o Secuelas neurológicas por posibles hemorragias
- Sistema hematopoyético
 - o Grado de anemia
 - o Necesidad de transfusiones sanguíneas.
- Sistema respiratorio
 - o Epistaxis: escala HHT-ESS: escala de gravedad de la epistaxis de THH (frecuencia, tiempo de sangrado e intensidad del mismo, necesidad de atención médica, presencia de anemia o necesidad de trasfusión sanguínea). Escala de Bergler-Sadick para la epistaxis (grado I, II o III).
 - o Afectación pulmonar: disnea, insuficiencia respiratoria.
- Afectación cardiovascular
 - o Grado de insuficiencia cardiaca según la clase funcional N.Y.H.A.
 - o Cor pulmonale por trastorno pulmonar subyacente

- Disfunción hepática
 - Bioquímica hepática. Transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa.
- Aparato digestivo
 - Telangiectasias mucosas con episodios de sangrado. Número, duración y frecuencia de los brotes o crisis agudas. Crisis que precisen atención en centro de Salud. Respuesta al tratamiento endoscópico si lo hubiese.
- Sistema músculo esquelético
 - Valoración de la marcha. Déficit motor. Valorar posibles dificultades en la deambulación por la afectación del aparato locomotor asociado a astenia.
 - Pérdida de fuerza
 - Paraplejia
- Valoración psicológica
 - No se han descrito trastornos psiquiátricos específicamente asociados. Las alteraciones en el área psicológica de la THH se valorarán en función de la intensidad de la sintomatología, de la repercusión en la funcionalidad y en el nivel de adaptación personal, familiar y social de la persona afectada.
 - Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés: Trastornos adaptativos. Trastorno relacionado con traumas y factores de estrés.
 - Trastornos de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada. Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica.
 - Trastornos de síntomas somáticos: trastorno de ansiedad por enfermedad
 - Trastornos de sueño-vigilia: trastorno de insomnio.
 - Trastornos de la personalidad: trastorno de la personalidad evasiva. Cambio de la personalidad debido a otra afección médica.
 - Trastornos depresivos: depresión mayor. Distimia. Trastorno depresivo debido a otra afección médica.
 - Necesidad o no de apoyo psicológico.
- Afectación de las actividades de la vida diaria (AVD)

- La sintomatología se ha de valorar en función de su intensidad, repercusión en la vida diaria, y posibilidades de recuperación. Las limitaciones se encuentran condicionadas por la autopercepción y aceptación de la enfermedad.

