



Artículo especial

## Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI

### Rare diseases, an emergent paradigm in the medicine of the XXI century

Francesc Palau

Instituto de Biomedicina de Valencia, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IBV-CSIC), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Valencia, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 25 de mayo de 2009

Aceptado el 15 de junio de 2009

On-line el 20 de septiembre de 2009

Las enfermedades raras (ER) son un problema de salud y de interés social<sup>1–3</sup>. A pesar de la baja prevalencia que presentan —con amplia variabilidad en la frecuencia que se observa entre ellas—, estas, enfermedades asocian a su carácter minoritario aspectos relevantes en la vida de los pacientes y en la historia natural del proceso que presentan, como son el hecho de que, en la mayoría de los casos, se trata de trastornos crónicos, graves, que aparecen en edades tempranas de la vida<sup>4</sup> y también afectan al adulto<sup>5</sup>. Todo ello confiere a las personas que las presentan unas características comunes que hacen que se piense en ellas como un colectivo social. La Unión Europea define como ER aquella que tiene un prevalencia de menos de 5 casos por 10.000 habitantes, lo que equivale a un 6–8% de la población europea. Este umbral de prevalencia varía algo según distintos lugares del mundo. En EE. UU. se considera como ER aquella que afecta a menos de 200.000 habitantes, lo que se corresponde con un 8,4% de la población. Pero la realidad que se pretende abarcar con el término ER requiere una definición más amplia en el siglo XXI<sup>6</sup>, que contemple diversos aspectos que se ven alterados en el ser humano por el hecho de estar afectado por una ER. En este sentido, podríamos definir las ER como un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar cada uno de ellos a un número reducido de individuos en la población, ser crónicos y discapacitantes, contar con una elevada tasa de de morbimortalidad, y para los que los recursos terapéuticos son, en general, escasos y poco eficaces.

Algunas cuestiones importantes que afectan a los pacientes y para las que éstos y las asociaciones que los representan —también algunos profesionales de la salud y autoridades sanitarias— reclaman atención son<sup>7</sup> la falta de conocimiento

científico sobre sus enfermedades, la dificultad para el acceso a un diagnóstico correcto, el retraso en el diagnóstico, la falta de cuidados y atención multidisciplinaria, la falta de información de calidad y de apoyo en el momento del diagnóstico, las consecuencias sociales adversas, la dificultad y la falta de equidad en el acceso al tratamiento, la rehabilitación y los cuidados, la pérdida de confianza en los servicios médicos y sociales, y cierto desinterés por parte de los profesionales de la salud.

Los asuntos que preocupan a los pacientes son claros y esto se ha visto reflejado recientemente en las encuestas realizadas por la EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) entre septiembre de 2003 y junio de 2006 sobre el retraso en el diagnóstico (EuroCare 2) y entre mayo de 2006 y abril de 2008 sobre las barreras en el acceso a los servicios médicos y sociales<sup>8</sup>. Resultan obvios los problemas que un retraso en el diagnóstico puede acarrear a un enfermo, como realizar múltiples visitas a diferentes médicos o recibir diagnósticos incorrectos que pueden conducir a tratamientos ineficientes. Sin embargo, desde la perspectiva de la medicina no se ha definido bien qué se entiende por ER.

Las ER representan un grupo heterogéneo de trastornos que, o bien afectan específicamente a un órgano o sistema del organismo humano, como es el caso de las hipoacusias congénitas o las enfermedades neuromusculares (p. ej., distrofia muscular de Duchenne), o bien son multisistémicas, como son las enfermedades metabólicas hereditarias (p. ej., enfermedad de Gaucher) o los defectos congénitos (síndrome de DiGeorge en el conjunto de los fenotipos asociados al síndrome de microdelección 22q11). A pesar de esta heterogeneidad, que se puede reconocer desde diversas aproximaciones, como la nosológica, la cronobiológica, la clínica (síntomatología, gravedad), la patológica o la etiológica, las ER representan un nuevo paradigma en la medicina clínica. En este artículo se utiliza el término paradigma para encuadrar conceptualmente algunos aspectos que son comunes al conjunto de las

Correo electrónico: [fpalau@ibv.csic.es](mailto:fpalau@ibv.csic.es)

ER y que no se han tenido suficientemente en cuenta en cada una de ellas cuando se han contemplado por separado en la historia de la medicina y en los sistemas de salud.

### Marco conceptual

Es obvio que las ER se caracterizan por su baja prevalencia, pero no conviene olvidar que muestran otros aspectos, como la presentación en cualquier edad de la vida (transversalidad) y la complejidad fisiopatológica de muchas de estas enfermedades. Los componentes sobre los que aquí se quiere reflexionar y plantear un marco conceptual para las ER como un paradigma emergente, relativamente nuevo, son los siguientes:

1. *El componente de salud pública.* El concepto de ER eleva a un conjunto de procesos, vistos bien aisladamente bien agrupados en grupos patológicos (p. ej., anemia de Fanconi frente a anemias congénitas), a la categoría de problema de salud pública. La esclerodermia o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), con una prevalencia en el extremo alto de la definición de ER (esto es 4,2 y 2,8 afectados por 10.000 habitantes, respectivamente), no se consideran per se un problema de salud pública que afecte a un colectivo amplio de la población. Sin embargo, la afectación grosso modo de 3 millones de personas con problemas de salud compartidos—y, claro está, con otros muchos no compartidos— en una población como la española tomada en su globalidad sí es una cuestión que requiere una aproximación sanitaria y científica desde los supuestos de la salud pública. Es lo que se ha denominado como la paradoja de la rareza. Se necesita conocer la extensión en la población de las ER, tener datos fiables acerca de la epidemiología de estas enfermedades y disponer de registros de éstas que nos informen de la carga poblacional que suponen en su conjunto y para cada una de ellas.
2. *Historia natural: diversidad y heterogeneidad.* En un conjunto de afecciones tan amplio como el de las ER, la diversidad es una característica intrínseca. La naturaleza de los procesos patológicos varía desde enfermedades que afectan a un único sistema orgánico hasta enfermedades que son multisistémicas. Es el caso de la retinosis pigmentaria y el conjunto de distrofias retinianas, donde el órgano diana es el ojo y los pacientes sufren un trastorno sensorial, o el caso de las distrofias musculares, en las que el músculo esquelético es la estructura afectada y ocasiona problemas locomotores al enfermo. Por otra parte, en enfermedades metabólicas como la enfermedad de Gaucher, un trastorno que afecta a diversos órganos, como el sistema hematopoyético, el sistema nervioso y los huesos, o en las enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso o la esclerodermia, los órganos involucrados son varios. La heterogeneidad de estas enfermedades se manifiesta en distintos perfiles de su historia natural, lo que condiciona la actuación clínica y preventiva de los servicios de salud. Estos perfiles hacen referencia a las causas de la enfermedad (etiología), a la edad de aparición y al desarrollo temporal de la enfermedad (cronobiología), a la expresión clínica (semiología y fisiopatología) y al grado de afectación (gravedad y pronóstico). Evidentemente, los perfiles de la historia natural son muy diversos y varían de una enfermedad a otra, de un enfermo a otro. En las enfermedades mendelianas, los perfiles pueden ser variables incluso en una misma familia. La distrofia miotónica es un ejemplo claro de esta heterogeneidad intrafamiliar. El fenómeno de anticipación asociado a esta distrofia muscular es la base de la heterogeneidad en los

perfiles que se observan entre los distintos miembros de una misma familia. La causa de la enfermedad en la distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una expansión del trinucleótido CTG·CAG en el gen *DMPK*. Éste es el gen mutante causante de la DM1; la expansión del triplete es variable y el tamaño de ésta muestra una correlación directa con la gravedad de la enfermedad e inversa con la edad de inicio. Las formas clínicas que se reconocen, clásica en el adulto joven o de mediana edad, congénita (muchas veces neonatal) y paucisintomática en adultos, ofrecen perfiles etiopatogénicos, cronobiológicos, clínicos y de gravedad diferentes en la historia natural de cada uno de los miembros de la familia, todos ellos portadores de la misma mutación<sup>9</sup>.

3. *Atención integral y multidisciplinaria.* Una ER suele ser crónica y discapacitante. En muchas ocasiones, el paciente con este tipo de enfermedades necesita una atención que vaya más allá de la asistencia clínica específica que se le ofrece desde un servicio especializado. Esta atención se debe plantear en el contexto del tratamiento global en el que participa el pediatra o el médico de familia en atención primaria, el especialista o los especialistas que entienden de los problemas clínicos específicos del enfermo, la atención de enfermería y fisioterápica, y los servicios sociales y el apoyo psicológico. Esta atención integral requiere para muchos pacientes, especialmente aquéllos en los que la enfermedad afecta a varios órganos o sistemas, un acercamiento desde múltiples perspectivas, con la participación de diversos especialistas con una única coordinación que los integre.
4. *El componente sociosanitario.* Muchas ER suponen un alto grado de dependencia y de carga social, sanitaria y económica<sup>10</sup>. Esto no es algo particular de las ER, pero hay aspectos que sí son específicos de ellas y que les confieren cierto grado de particularidad. En gran medida, esto tiene que ver con el hecho de que muchas de ellas muestran los primeros síntomas en la infancia o la adolescencia, lo que conlleva que la carga familiar y social sea prácticamente de por vida. La invalidez o la discapacidad física o psíquica aparecen pronto en la biografía del individuo, por lo que su historia vital se ve afectada desde muy temprano. Esto implica que la acción sanitaria, social, escolar y laboral deba ejercerse a lo largo de un período largo y requiera de acciones planificadas a largo plazo y de un modo continuo y continuado en el tiempo.
5. *La herencia genética.* Se estima que cuatro quintas partes de las ER son genéticas, mayoritariamente monogénicas, y siguen las leyes de la herencia mendeliana. Esto significa que la causa primera subyace en una mutación genética en los casos autosómicos dominantes, ligados al cromosoma X y mitocondriales, y en 2 mutaciones en los casos autosómicos recesivos. Un hecho propio de estas enfermedades es, pues, que los individuos enfermos muestran la expresión clínica de mutaciones deletéreas que comparte el conjunto de la población. Esto es especialmente evidente para las mutaciones recesivas. Los individuos portadores en heterocigosis de una única mutación recesiva suelen ser sanos y desconocen tal condición de portadores, a no ser que tengan un hijo afectado con una pareja que también es portadora de una mutación del mismo gen. Y, sin embargo, tales mutaciones recesivas no son algo propio de ellos, sino que están compartidas con un subconjunto de individuos de la población. Todos los individuos que forman parte de una población determinada comparten la carga génica de estas enfermedades. El conocimiento que se va teniendo de estas enfermedades, incluidos el conocimiento sobre la genética, las mutaciones, la variabilidad genética y las relaciones entre el genotipo y el fenotipo, hace técnicamente posible plantearse el estudio de la epidemiología genética de éstas en poblaciones concretas.

6. *Riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en las familias.* Una característica propia de las enfermedades monogénicas es el riesgo que hay de recurrencia familiar, variable según el tipo de herencia, pero siempre elevado, que puede oscilar entre el 25 y el 50% en cada gestación. En algunos casos, como son las malformaciones o los defectos congénitos que tienen un componente genético no mendeliano, este riesgo de recurrencia es menor y, aunque en muchas ocasiones no se puede establecer bien, los datos empíricos que se conocen indican que aunque no sea tan alto como el riesgo mendeliano, sigue siendo mayor que el de la población general. La causa genética y el riesgo de recurrencia requieren que estos pacientes y estas familias tengan acceso a servicios de diagnóstico genético y de consejo genético<sup>11</sup>.
7. *La dispersión geográfica.* La distribución de los enfermos y las familias por una geografía amplia es un fenómeno intrínseco a las ER. La distribución aleatorizada hace que pueda haber casos en cualquier lugar, sea un medio urbano o rural, sin que se concentren en ninguna área concreta, excepto en aquellas circunstancias en que haya un aislamiento de una población que haya supuesto un cuello de botella y un efecto fundador para las mutaciones que causan una enfermedad, con el consiguiente aumento de la tasa de portadores en esa población. Esta dispersión por la geografía hace que no sea fácil implementar actuaciones específicas orientadas a estas enfermedades por parte de la sanidad pública, especialmente en el medio rural. Esta situación, junto con la escasa información en general y en el medio sanitario en particular, hace que las personas afectadas y sus familias se sientan solas y aisladas.
8. *Oportunidades y desarrollo de tratamientos.* Las opciones terapéuticas son, en general, escasas y poco eficaces. El desarrollo de nuevos tratamientos y fármacos para estas enfermedades requiere esfuerzos dirigidos desde las administraciones públicas hacia el sector productivo biofarmacéutico, que hagan atractivos la investigación y el desarrollo de medicamentos para las ER. En este sentido, están orientadas las políticas sobre medicamentos huérfanos, entendiéndolos como aquellos medicamentos de cualquier índole —fármacos, tratamiento génico, tratamiento celular— orientados expresamente a tratar las ER. El desarrollo de medicamentos huérfanos presenta aspectos y complicaciones propios que conviene destacar, y el mayor desafío es la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos o tratamientos en los pacientes. En los ensayos clínicos se pueden detectar varios problemas: disponibilidad e interés por parte de investigadores clínicos, financiación de éstos y, sobre todo, selección de pacientes con diagnóstico correcto y en un número adecuado<sup>12</sup>.

## Visiones del modo de enfermar

Ahora bien, ¿por qué estos componentes de las ER hacen de ellas un paradigma nuevo en la forma de pensar acerca de la medicina y en una lógica de la enfermedad que se puedan desarrollar en los tiempos actuales y venideros para ofrecer una mejor atención al enfermo, a su familia y a la sociedad en general?

El pensamiento acerca de la enfermedad y del modo de enfermar ha tenido diversas aproximaciones en el siglo XX. La progresión del conocimiento biológico ha devenido en una visión de la enfermedad como trastorno orgánico, donde la molécula es el eslabón último y unificador. La enfermedad molecular ha compendiado las 3 grandes mentalidades del pensamiento ochocentista: la anatomoclínica, la fisiopatológica

y la etiopatológica. En un primer momento, se puede observar la enfermedad como trastorno del cuerpo, pero, además de ser un trastorno orgánico, la enfermedad humana es siempre y por esencia un modo de vivir<sup>13</sup>. Barton Childs, en su libro *Genetic Medicine. A Logic of Disease*<sup>14</sup>, centra el pensamiento del modo de enfermar del siglo XX en 2 actitudes que personaliza en 2 figuras de la medicina clínica: el norteamericano William Osler y el británico Archibald Garrod.

Osler y Garrod se aproximaron conceptualmente de una manera distinta al fenómeno aquí llamado modo de enfermar. La pregunta osleriana era ¿qué es una enfermedad?, y ofrecía una visión “esencialista” u “ontológica” de ésta; mientras que la pregunta que nace del pensamiento garrodiano es ¿qué entraña el nombre de una enfermedad?, es decir, ¿qué engloba un término más allá de su propio nombre que llevaría a una visión “nominalista” o “fisiológica” de la enfermedad? La visión esencialista está representada por el “caso clásico”, la individualidad del enfermo no es la suya propia, sino la de la clase a la que pertenece esa enfermedad; el paciente, aunque no resulta irrelevante para el médico, es en sí indiferente para realizar una actuación clínica. Se aplicarán las pautas estándar a seguir, los protocolos establecidos. La visión esencialista es la quintaesencia del pensamiento tipológico, esto es, tipos de enfermedad frente a individuos enfermos, la enfermedad como algo que tiene vida propia, que existe fuera del ser humano como un ente en sí mismo. Es la mentalidad del cuerpo como una máquina; cuando se tiene una enfermedad, es como si el cuerpo se hubiera roto. En la visión nominalista la enfermedad se representa como la respuesta de los individuos ante experiencias para las que los mecanismos adaptativos son inadecuados. Una expresión extrema de esta visión nominalista o fisiológica es que no hay enfermedades, sino personas enfermas. La individualidad que subyace a esta visión es que el enfermo, incluso al representar la clase de enfermedad según la visión esencialista, también se representa a sí mismo, y su enfermedad es su modo propio de enfermar. Osler se pregunta: “¿qué enfermedad tiene esta persona y qué puedo hacer para tratarla?”. Osler mira las causas próximas o inmediatas que justifican la enfermedad, dónde y cómo se ha “roto” el cuerpo-máquina. La posición nominalista presta atención a la individualidad humana biológica, social y conductual. Esta individualidad se manifiesta en cada persona en sus propios genes, su desarrollo prenatal y posnatal, y sus experiencias vitales. Garrod transforma la pregunta: “¿cómo y por qué este ser humano en particular está enfermo, qué tratamiento es apropiado para su peculiar constitución y qué diferencia a este paciente de otros de la población a la que pertenece?”; ve la enfermedad como consecuencia de la incongruencia entre la individualidad (unicidad) del paciente y sus condiciones de vida. Esta posición nominalista expresa un pensamiento poblacional en el sentido de que enfatiza la variación individual en la constitución biológica del enfermo y, sin renunciar a las causas inmediatas, busca su origen en las causas remotas derivadas de la historia biológica y cultural.

Hemos visto cómo la visión del individuo enfermo que propone Garrod se asienta en la individualidad genética (él habló de individualidad química) y la biografía como reflejo de la historia biológica y cultural, donde el componente evolutivo tiene una función primordial. ¿Qué representan, pues, en este contexto, las ER, teniendo en cuenta el marco conceptual que antes se ha propuesto aquí? ¿Por qué se plantea que representan un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI? Tanto Osler como Garrod hablan del individuo y ofrecen soluciones para el individuo enfermo. El planteamiento garrodiano introduce en el pensamiento médico la variación individual, la diversidad genética y molecular. En esta variación genética individual hay variantes patogénicas y su interacción con las variantes medioambientales y, por qué no, culturales, conduce a alteraciones de la homeostasis

**Tabla 1**

Elementos de síntesis comparativa entre las diferentes visiones de la enfermedad: conceptos

	Visión esencialista	Visión nominalista*	Visión sociopoblacional <sup>#</sup>
Objeto de interés	El cuerpo como máquina	Individuo	Conjunto de individuos (colectivo)
Causas	Próximas o inmediatas	Remotas	Compartidas
Pensamiento	Tipológico-reduccionista	El individuo de una población	El individuo en la población
Individualidad	Miembro de una clase	Uno mismo (unicidad)	El individuo social
Foco	Genotipos/órganos afectados	Fenotipos (modos de enfermar)	Modo de estar en la población
Tiempo	No histórico	Histórico/evolutivo	Histórico/evolutivo
Evolución	Irrelevante	Fundamento del individuo	Fundamento de la especie

\* Asume los postulados esencialistas.

<sup>#</sup> Asume los postulados nominalistas del individuo como parte de una población.**Tabla 2**

Elementos de síntesis comparativa entre las diferentes visiones de la enfermedad: consecuencias

	Visión esencialista	Visión nominalista	Visión sociopoblacional
Variación	Discreta	Continua	Compartida
Aproximación experimental	Analítica	Sintética	Holística
Relación con el ambiente	Genes frente a experiencia vital	Genes junto con experiencia vital	Genes junto con experiencia social y cultural
Aplicación	Especialización	General, atención primaria	Multidisciplinaria
Tratamiento	Terapéutico (curativo, paliativo)	Preventivo (concepto restringido)	Preventivo (concepto amplio)
Educación frente a entrenamiento	Entrenamiento	Educación (antropológica)	Educación (sociológica)
Coherencia	Dispersante	Unificadora	Integradora

individual, fruto de las cuales aparece la enfermedad como un proceso de incongruencia del organismo, su fisiología y su interacción con el medio ambiente. Sin embargo, la medicina actual y las acciones de un sistema público de atención sanitaria requieren una mayor presencia del componente poblacional y social en la comprensión del modo de enfermar de los individuos. Ante las 2 cuestiones de los autores anglosajones orientadas al individuo, cabría, pues, hacer la pregunta con claro componente poblacional: ¿qué necesidades específicas tiene el paciente que son comunes a otros enfermos y qué se puede hacer para integrarlos en el contexto social y ambiental? De la visión esencialista del enfermo como una máquina rota y de la visión nominalista del enfermo como ser único —expresión individual de la variación poblacional—, se pasa a la visión sociopoblacional del enfermo como ser único pero incorporado a un grupo de individuos con los que comparte problemas y necesidades comunes, no sólo en el plano sanitario, sino también en aspectos escolares, laborales y sociales. En las tablas 1 y 2 se ofrece una comparativa de los conceptos y las consecuencias de cada una de las 3 visiones. Estos problemas comunes, compartidos, requieren actuaciones y respuestas que tengan en cuenta los componentes que se han mencionado anteriormente.

### De la visión sociopoblacional al paradigma de las enfermedades raras

La visión sociopoblacional propuesta refleja un modo de pensar acerca de la enfermedad y del hecho de enfermar, y reclama un modo de actuar desde los sistemas de salud. ¿Cuáles son las posibles respuestas a las cuestiones planteadas en el marco conceptual que se han propuesto sobre las ER bajo el paraguas de la visión sociopoblacional? ¿Es lícito plantear estas preguntas y sus respuestas como un paradigma médico? ¿Es este paradigma generalizable a otros campos de la medicina del siglo XXI? Si se dirige la mirada hacia los componentes propuestos en el marco conceptual, es posible que las respuestas a estas preguntas sean afirmativas.

Es indudable que los sistemas de salud atienden a las personas afectadas por una ER, es decir, ofrecen a estos enfermos servicios clínicos, diagnósticos y terapéuticos, y algunos servicios de prevención. Sin embargo, la medicina preventiva entendida en sentido restringido tiene escasa incidencia sobre cada una de las ER debido a que la población afectada es pequeña y es difícil determinar los factores de riesgo que permitan una prevención primaria. Por el contrario, una medicina preventiva en sentido amplio, que actúe no sólo sobre el individuo sino también sobre la población o los colectivos de individuos, debe tener en cuenta al conjunto de ER como campo de actuación en los aspectos que comparten (componente 1). Es más, si se hace referencia a ER genéticas, se puede hablar de un ámbito de acción de la salud pública en 3 niveles de actuación poblacional (componentes 5 y 6): el nivel familiar y de parentesco cercano, el conjunto de la población diana y el conjunto de individuos como pertenecientes a una misma especie. Estos 3 niveles se pueden ilustrar con sendos ejemplos:

1. La enfermedad de Huntington es un ejemplo del primer nivel y aún la actuación desde los planos clínico y epidemiológico. Este trastorno neurodegenerativo está causado por una mutación dinámica por expansión del trinucleótido CAG·CTG en el gen de la huntingtina, en el cromosoma 4p16. La enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante y este patrón mendeliano dominante indica que ser portador de un alelo mutante es suficiente para desarrollar la enfermedad y que el riesgo de recurrencia en la descendencia es del 50% en cada gestación. El inicio de la enfermedad es variable, entre los 30 y 50 años de edad, pero hay individuos portadores que pueden presentar los primeros síntomas en edades más precoces (formas juveniles) y otros que comienzan tardíamente, más allá de los 60 años (formas tardías o seniles). Burguera et al determinaron una prevalencia de 5 por cada 100.000 habitantes en la Comunidad Valenciana<sup>15</sup>; estos autores estimaron que habría 3 pacientes en riesgo por cada caso, y se obtuvo un subconjunto de 635 individuos en riesgo

del 50% en la población valenciana. Sin embargo, la prevalencia resulta mucho más elevada (18/100.000 habitantes) en la comarca valenciana de la Marina Alta. Es muy probable que esta mayor tasa se deba a un efecto fundador en la región a partir del cual la mutación se fue distribuyendo por distintos lugares y pueblos de esta comarca y comarcas limítrofes desde el asentamiento del primer individuo portador en el neolítico, hace 4.700 a 10.000 años<sup>16</sup>. En este caso, la actuación desde la sanidad pública mediante un programa de prevención secundaria, utilizando las herramientas del consejo genético y del diagnóstico presintomático<sup>17</sup>, sería muy beneficiosa para la población concreta de estas comarcas. Un programa de esta índole constituye un modelo de acercamiento a las ER desde las premisas de la salud pública y la promoción de la salud, que actúa sobre individuos enfermos y familiares en riesgo de encontrarse en una situación de cierto grado de aislamiento social y dispersión geográficas, que ayuda a contrarrestar los efectos adversos personales, psicológicos y sociales de la enfermedad en estos individuos, y que reduce la incidencia de la enfermedad en un área geográfica concreta.

2. En relación con la actuación sobre una población diana, el ejemplo es el cribado, instrumento del que dispone la medicina clínica para realizar prevención secundaria de trastornos crónicos. Desde la perspectiva de la enfermedad, los criterios para implementar un cribado poblacional incluyen que la carga que ocasiona la enfermedad sea importante por frecuencia o gravedad, que haya un período preclínico detectable y que el tratamiento precoz mejore el pronóstico<sup>18</sup>. A esto hay que añadir que las pruebas de cribado cumplan con una serie de requisitos, como son que sean válidas, económicas, seguras y aceptables para la población. En el campo de las ER, el modelo sería el de las enfermedades metabólicas hereditarias. Desde hace 3 décadas, la detección precoz de la fenilcetonuria forma parte del cribado neonatal junto con el hipotiroidismo congénito. Hoy en día resulta pertinente plantear un programa de cribado poblacional neonatal para la detección de un gran número de enfermedades metabólicas hereditarias en los términos de actuación que aquí se están planteando desde las premisas de la salud pública.
3. Muchas de las mutaciones que causan enfermedades humanas son recesivas, y los portadores de ellas en heterocigosis no manifiestan ningún rasgo de la enfermedad. Las personas portadoras de estas mutaciones no son conscientes de ello ni nunca lo sabrán, a no ser que tengan un hijo con una enfermedad genética recesiva o sepan que tienen algún familiar afectado y, por tanto, una probabilidad mayor que la de la población general de ser portador. No obstante, el hecho de que las mutaciones recesivas se distribuyan por la población de un modo azaroso (salvo en etnias, poblaciones endogámicas o en aislados genéticos) hace que se pueda hablar de un acervo génico (*gene pool*) común en una población concreta, tenga ésta el tamaño que tenga. En cierto modo, también se puede plantear lo mismo para mutaciones dominantes, sobre todo aquellas que se manifiestan clínicamente en la edad adulta, cuando la oportunidad reproductiva del individuo no se ve afectada —de nuevo el caso de la enfermedad de Huntington— o tiene una penetrancia variable y hay individuos que no presentan la enfermedad a pesar de ser portadores de un alelo mutante dominante. La distonía de torsión por mutaciones del gen *DYT1*, la neurofibromatosis tipo 1 por mutaciones del gen *NF1* o el retinoblastoma por mutaciones del gen *RB1* serían ejemplos de estas mutaciones dominantes con penetrancia variable. No necesariamente, pues, ha de presentarse una ER genética o transmitirla a los descendientes para “ser partícipe” de las mutaciones que causan enfermedad y dolor a otras personas. Las personas comparten mutaciones distribuidas al

azar en los genomas que conforman la individualidad biológica. Y, en este sentido, una actuación desde la salud pública, desde la prevención y la promoción de la salud, afecta a todos de alguna manera. Tiene sentido, pues, pensar acerca de programas de epidemiología genética que puedan ir dando información sobre cuáles son los genes y las mutaciones causantes de ER en poblaciones concretas. Son cosas que pasan por pertenecer los seres humanos a la misma especie y ser cada uno una muestra individual de su evolución.

Un paciente, sea un niño o un adulto, que presenta una ER puede tener dificultades en tener un diagnóstico precoz, que no se retrase en el tiempo. En muchas ocasiones, la enfermedad es desconocida en su centro de atención primaria y, aun sabiendo de ella, la experiencia por parte de los servicios especializados es escasa. En este contexto, e incluso aunque el paciente tenga un diagnóstico de certeza, el tratamiento clínico y la aplicación de tratamientos o la participación en ensayos clínicos requiere poder acceder a expertos conocedores de la enfermedad que presenta. Estos expertos no están muchas veces al alcance, trabajan en lugares distantes y no es inmediato saber de su existencia. El sistema de salud debe responder ofreciendo información de los servicios y recursos disponibles, y facilitando el acceso a ellos. Se necesita un modelo integral (componente 3) de asistencia médica y sanitaria en el que participen atención primaria, atención especializada, centros de referencia con expertos de la enfermedad o grupo de enfermedades, sistemas de información y un circuito coordinado y asequible que permita al enfermo acceder a los profesionales, a las técnicas diagnósticas y a las estrategias terapéuticas disponibles y validadas científicamente (componente 8). Las ER son el prototipo de trastornos y de enfermos que necesitan un modelo de atención sanitaria integrador. Este modelo debe tener en cuenta la cuestión de la diversidad y la heterogeneidad que se ha comentado anteriormente (componente 2). Para abordar este aspecto fundamental es necesario, casi obligatorio, que la atención integral del enfermo se enmarque en un modelo multidisciplinario. Este abordaje multidisciplinario presenta características diferenciales en atención primaria y atención especializada del área de salud frente a los centros de referencia; se deben ofrecer estructuras de atención al conjunto de las ER que puedan tener los ciudadanos del área de salud, integrando la atención primaria y el hospital de área en una actuación conjunta. Por el contrario, los centros de referencia deben actuar con expertos sobre el grupo patológico del que son expertos (p. ej., enfermedades neuromusculares, enfermedades metabólicas hereditarias). Ambos niveles, área de salud (primaria y especializada) y centro de referencia (especialistas expertos), deben interrelacionarse en un circuito donde fluya la información y la comunicación en ambos sentidos.

La atención sociosanitaria del siglo XXI se plantea desde un modelo multidisciplinario fundamentado en la definición positiva de la salud y la concepción global de la persona humana. Este modelo debe interrelacionar la asistencia primaria, la asistencia hospitalaria y los servicios sociales; ser descentralizado, plural y participativo, dinámico, racional y social<sup>19</sup>. Esta aproximación sociosanitaria se ha desarrollado principalmente para atender a personas enfermas ancianas. Cabe preguntarse, pues, si el modelo se puede trasladar a otros colectivos, como el que representan las ER. La respuesta es afirmativa, si bien con algunas adaptaciones y un programa de salud específico que contemple aspectos propios de las ER (componente 4). Entre los aspectos diferenciales para tener en cuenta en un programa de atención sociosanitaria para ER destacan la cronobiología y las discapacidades. En el primer caso, hay que reseñar 2 puntos: a) la edad de inicio de la enfermedad, que abarca toda la cronobiología, desde el recién nacido al adulto, para el conjunto de las ER, y b) el perfil temporal

de la enfermedad; muchas de ellas son trastornos crónicos que, en los casos pediátricos, pueden suponer una biografía del individuo asociada desde siempre o casi siempre al estado de individuo enfermo. En el segundo caso, las discapacidades son diversas y variables, y afectan bien al área física, bien al área mental o al área sensorial.

Los individuos enfermos residen en cualquier lugar de la geografía. El ambiente puede afectar a la salud de la persona por vivir en un determinado lugar, pero esto ocurre a posteriori cuando la afectan los factores ambientales, no a priori por vivir en uno u otro pueblo, ciudad o medio rural. En cualquier sitio se puede enfermar de las enfermedades prevalentes, pero en el caso de una ER, a este efecto aleatorizado se une el efecto del aislamiento, es decir, el hecho de que no haya otras personas afectadas por la misma enfermedad. La repuesta del sistema de salud a sus necesidades específicas es, en muchas ocasiones, insuficiente por falta de recursos humanos y materiales. Sin embargo, el hecho de que la enfermedad sea rara puede conllevar el beneficio de actuaciones de la sanidad pública sobre los aspectos comunes de las ER o de grupos de ER que tengan necesidades compartidas (componente 7). De nuevo, es la cuestión de compartir problemas y la necesidad de soluciones comunes lo que hace que tener una ER pueda recibir una respuesta adecuada desde el sistema de salud que también valga para otras ER. Identificar las cuestiones y las necesidades compartidas debe ayudar a que se desarrollen programas específicos, que no serían realistas si se plantearan las enfermedades una a una y por separado. Un ejemplo es el tratamiento rehabilitador y la fisioterapia necesarios para los enfermos que presentan en mayor o menor grado problemas locomotores. Un programa integral, tanto en centros de atención primaria y hospitales generales de área como de atención domiciliaria, puede ser útil para enfermos con trastornos neuromusculares (distrofias musculares, neuropatías periféricas, enfermedad de motoneurona, ataxias cerebelosas), pero también para pacientes afectados por trastornos hereditarios del tejido conjuntivo (enfermedad de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta) o enfermedades de la piel (epidermolisis bullosa). Un programa de salud dirigido a las ER puede llevar a constituir un sistema de atención integral e integrada en un área de salud que permita ofrecer una asistencia y una logística a cualquier enfermo con un trastorno minoritario. Vistas en su conjunto, las ER pueden tener más y mejor atención en el lugar donde se vive o en sus cercanías. Contempladas enfermedad por enfermedad aisladamente, las distancias, la geografía, la orografía rural y urbana se convierten en un obstáculo difícil de superar, en muchas ocasiones, para el paciente y su familia. Desde el punto de vista de ER, el sistema de salud puede ofrecer respuestas a las necesidades compartidas y mejorar la situación de los enfermos.

### Enfermedades raras en el mundo académico y científico

La educación médica está orientada a ofrecer al estudiante de Medicina y al médico herramientas para ejercer la práctica clínica, herramientas que han de ser intelectuales e instrumentales en los campos de la prevención, diagnóstico y tratamiento. Cómo se piense acerca de la enfermedad y del enfermo condiciona la acción clínica. Antes se han expuesto 2 pensamientos, el esencialista y el nominalista, que han venido siendo la base, especialmente el primero, de la formación del médico en el siglo XX. Bien es cierto que progresivamente el pensamiento nominalista o fisiológico ha ido ganando terreno. Las ER requieren que se conozcan los modos de enfermar desde ambas perspectivas, pero también que se contemplen desde el pensamiento que aquí se ha convenido en denominar sociopoblacional. Desde todo este

conjunto, es importante que las ER, como un colectivo con problemas comunes y compartidos, se introduzcan en el currículo de la formación universitaria pregraduada, no sólo de Medicina, sino también de otras áreas sanitarias como Enfermería. La formación especializada y la formación continua deben también tener en cuenta esta aproximación global e integral de las ER. Los médicos residentes deberían tener la oportunidad de ver en los hospitales y centros de salud cómo funcionan los servicios dirigidos a orientar la atención de los enfermos y participar en aquellos servicios que son centros o unidades de referencia para determinadas ER. La sensibilidad adquirida en el período de residente debe tener continuidad en los centros donde se desarrolla la actividad profesional. La concienciación sobre el problema de las ER y la disponibilidad de estructuras, recursos y circuitos deben conducir a una clara mejora en la atención que reciben estos enfermos.

Uno de los aspectos en el que ha habido mayor interés en los últimos años ha sido el fomento y desarrollo de la investigación biomédica, sea básica, clínica o epidemiológica de estas enfermedades. Hay razones de diversa índole por las que tiene sentido investigar en ER. Éstas incluyen razones sociales, puesto que investigar es conocer y ofrecer esperanza y realidades a los enfermos. Hay también razones médicas, dado que la investigación abre nuevas oportunidades y ofrece nuevos instrumentos para mejorar la práctica clínica, especialmente en el campo del diagnóstico, pero también en relación con el desarrollo de nuevos tratamientos y con el reconocimiento de biomarcadores de utilidad en el seguimiento de la historia natural y de la respuesta terapéutica de los enfermos. Y, obviamente, hay interés científico en conocer los mecanismos de producción de la enfermedad y la fisiopatología del proceso, la definición de nuevas dianas moleculares y el desarrollo de fármacos dirigidos hacia estas dianas.

Dos ejemplos claros del interés científico y médico que tiene la investigación en ER lo ofrecen las enfermedades monogénicas<sup>20</sup> y los medicamentos huérfanos<sup>21</sup>. El estudio de las enfermedades monogénicas hereditarias ha contribuido enormemente a la comprensión de los mecanismos por los que actúan las mutaciones patogénicas en el desarrollo de la enfermedad y el papel de los genes en la fisiología celular y la homeostasis del organismo, así como en el desarrollo de herramientas diagnósticas útiles en la práctica clínica. Si se centra la atención en la contribución que el conocimiento de los genes mutantes y de las mutaciones que causan las enfermedades mendelianas y mitocondriales ha hecho en el campo del diagnóstico, se puede hablar del gran avance que ha supuesto el análisis genético para el diagnóstico de las enfermedades en los pacientes al aportar marcadores diagnósticos de los que no se disponía anteriormente y una nueva clasificación nosológica basada en el genotipo. Son muchas las enfermedades que se han visto beneficiadas de este conocimiento genético. Algunos ejemplos son la fibrosis quística, las hemofilias, la distrofia muscular de Duchenne/Becker y otras distrofinopatías, la neurofibromatosis o las enfermedades neurológicas debidas a mutaciones dinámicas por expansión de trinucleótidos, como son el síndrome del cromosoma X frágil, la enfermedad de Huntington o la ataxia de Friedreich. Entre las lecciones que se han aprendido a través del estudio de las enfermedades monogénicas, se pueden destacar las siguientes<sup>20</sup>:

- a) Descripción de nuevos mecanismos genéticos<sup>22</sup>, como consecuencia de los proyectos de cartografiado genético y clonación posicional, y hallazgo de muy diversos tipos de mutaciones puntuales o reordenamientos genómicos<sup>23</sup>. Mención especial merecen las mutaciones mencionadas anteriormente, que consisten en cambios en el número de copias de un

- trinucleótido, conocidas como mutaciones dinámicas por su inestabilidad genética tanto en la meiosis como en la mitosis<sup>24,25</sup>.
- b) El reconocimiento de la gran heterogeneidad genética y alélica, así como la enorme variabilidad fenotípica o clínica de las enfermedades monogénicas raras. Las mutaciones del gen de la distrofina pueden producir fenotipos muy variables que van desde la forma clásica grave de la distrofia muscular de Duchenne a cuadros de elevación de la concentración plasmática de creatinfosfocinasa aislada con o sin mioglobulinuria, con fenotipos intermedios como la distrofia muscular de Becker o el síndrome de mialgias-calambres<sup>25</sup>. Los más de 30 genes asociados a las distintas formas de neuropatías periféricas hereditarias condicionan una gran complejidad nosológica y fisiopatológica de estos trastornos del sistema nervioso periférico. Mutaciones de un mismo gen como *GDAP1*, que causan neuropatía de CMT, pueden dar lugar a fenotipos muy agresivos con herencia autonómica recesiva (*CMT4A* y *CMT4C4*)<sup>26</sup> o fenotipos más leves con herencia autonómica dominante (*CMT2K*)<sup>27</sup>. Esto también ocurre, incluso en mayor medida, en trastornos neurosensoriales como las hipoacusias congénitas y la retinosis pigmentosa. Hay muchos ejemplos que ilustran la variabilidad en la penetrancia, expresividad y gravedad de la enfermedad entre los portadores de mutaciones, incluso en miembros de una misma familia, fenómeno que apunta hacia la existencia de factores genéticos adicionales o genes modificadores. Estos ejemplos indican que los trastornos monogénicos, minoritarios en su frecuencia, al igual que las entidades complejas comunes, pueden reflejar un continuo en su distribución fenotípica.
- c) Las enfermedades monogénicas no pueden seguirse viendo como rasgos simples *sensu stricto*. Estos trastornos proveen ejemplos instructivos de herencia oligogénica, tal como la herencia digénica o las formas raras genéticas de enfermedades comunes, como es el caso de la enfermedad de Parkinson<sup>25</sup>. En este sentido, se puede hablar de un continuo desde los trastornos simples, frecuentemente raros, a los trastornos complejos. El punto de cruce en el camino entre lo simple y lo complejo está en la fisiopatología de los procesos de enfermar, donde un conocimiento generado por el estudio de una ER puede llevar a comprender mejor una enfermedad compleja o multifactorial. Cabe hablar de la complejidad de las ER, aun siendo monogénicas aquellas que son de índole genética.

En el plano de la investigación terapéutica, el estudio de las enfermedades monogénicas raras también ofrece un campo de enorme potencial<sup>28</sup>. En los últimos años se ha podido observar la reducción en el desarrollo y la aprobación de nuevos fármacos, resultado de la crisis en la identificación de nuevas dianas y su validación. Es aquí donde las enfermedades monogénicas pueden ofrecer un camino dirigido desde el conocimiento biológico, que supone el descubrimiento de la causa genética a partir de fenotipos concretos que se transmiten por herencia. Este conocimiento genético es el primer paso para estudios de los procesos fisiopatológicos y de las moléculas que intervienen en éstos. Estas moléculas son potencialmente dianas terapéuticas.

### Situación actual en Europa y en España

En los apartados anteriores se han propuesto las bases conceptuales de las ER y el interés de investigar sobre ellas y desarrollar programas de investigación básica y clínica específicos. No obstante, la realidad marca la necesidad de poner en marcha acciones concretas que mejoren la calidad de vida de los pacientes

y de sus familias, y sus perspectivas en el futuro próximo. Estas acciones, aunque en gran medida incipientes, ya están poniéndose en marcha en distintos niveles de actuación. Las acciones en Europa se iniciaron aproximadamente hace 10 años. En 1999, la Unión Europea aprobó el Plan de Acción para las Enfermedades Poco Comunes y algo más tarde el Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos con el objetivo de “establecer un procedimiento comunitario para designar medicamentos huérfanos y presentar incentivos para la investigación, el desarrollo y comercialización de dichos medicamentos, especialmente mediante la concesión de un derecho de exclusividad comercial de una duración de diez años”. Con acciones de carácter internacional, como las de la Unión Europea al constituir el Comité de Medicamentos Huérfanos por parte de la Agencia Europea del Medicamento y la introducción de las ER entre los objetivos del 7.º Programa Marco, la gestación de Orphanet -una iniciativa originalmente francesa que ha devenido en la mayor base de datos y sistema de información europeo, y de las más importantes en el mundo-, o la creación de EURORDIS, la federación europea de organizaciones de pacientes y personas activas en el campo de las ER dirigido por pacientes, Europa ha ido elaborando un tejido social de gran relevancia que está dando sus frutos al hacer visible las ER entre los ciudadanos, los agentes sociales y las autoridades. Entre las últimas iniciativas, cabe mencionar por su gran relevancia la Recomendación del Consejo de la Unión Europea de noviembre de 2008 relativa a una acción europea en el ámbito de las ER<sup>29</sup>. Entre las recomendaciones que se indican en este documento, figura la elaboración de planes nacionales sobre ER que deberían estar implementados en 2013.

En España, la Dirección General de la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Política Social está trabajando en la elaboración de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. En ella participan expertos de sociedades médicas científicas, asociaciones de pacientes y representantes de las comunidades autónomas. En el documento de la Estrategia se contemplan distintos aspectos para abordar por parte de la atención sanitaria dependiente de las consejerías de sanidad o salud de los gobiernos autónomos. Las cuestiones fundamentales que se abordan son los registros y la clasificación de las ER, el diagnóstico precoz y la prevención, la atención integral y multidisciplinaria (que hace referencia a la necesidad de la acreditación de centros, servicios o unidades de referencia), la atención sociosanitaria, el desarrollo de la investigación, la formación del personal sanitario y el desarrollo de sistemas de información. En un sistema de salud gestionado por 17 sistemas regionales de salud, interrelacionados, el desarrollo de planes autonómicos sería la fórmula más adecuada para que las cuestiones que interesan e importan a los pacientes, planteadas en el plano sanitario por la estrategia, puedan ir recibiendo respuestas que atiendan sus necesidades de hoy y del futuro.

Junto con estas iniciativas europeas y de los Estados miembros, el papel de los enfermos va siendo cada vez más crucial y relevante. Los individuos enfermos y las asociaciones de pacientes van ocupando un espacio en el terreno de la salud y el bienestar, e incrementando su capacidad para elegir y transformar sus elecciones en acciones y logros deseados, lo que viene reconociéndose con el término “empoderamiento”. La idea del “paciente experto” de su enfermedad, que hace del enfermo un usuario reflexivo que toma decisiones activas sobre su presente y su futuro, forma parte de este “empoderamiento”. Las organizaciones de pacientes y los grupos de apoyo inciden en todos los niveles, desde la financiación de proyectos de investigación a aspectos de regulación de los mercados de los medicamentos huérfanos (incluyendo formación y difusión para los propios pacientes y el público en general), y en el diseño de las políticas públicas<sup>30</sup>.

Para concluir, se puede afirmar que las ER están suponiendo un campo de acción de los pacientes y sus asociaciones, y de las administraciones públicas. No menos cierto es que, desde la vertiente del médico clínico (también investigador), las ER han de desempeñar un papel relevante tanto en la asistencia pediátrica como del adulto. Las ER constituyen un paradigma de cómo la medicina se debe orientar hacia la atención del enfermo como individuo, pero también como parte de la sociedad. La pediatría, la medicina interna y la medicina de familia, la atención primaria y la atención especializada tienen uno de sus campos de actuación más evidentes y actuales en las ER. La aproximación moderna de las ER y de las necesidades de los pacientes y de sus familias requiere asumir nuevas visiones e iniciativas por parte de los médicos. La perspectiva con que la atención sanitaria debe actuar necesita cambios estructurales, de formación y de tratamiento del conjunto de problemas que afectan a los pacientes con ER. Las cuestiones fundamentales a las que hay que prestar atención, y que aquí se han intentado estructurar en un marco conceptual, son las siguientes: a) reconocimiento temprano y diagnóstico precoz de las enfermedades; b) tratamiento clínico y psicológico de los pacientes desde servicios o unidades multidisciplinarias que, finalmente, puedan constituirse en centros de referencia y en los que se apliquen tratamientos que requieran de profesionales con experiencia y participación en ensayos clínicos; c) reconocimiento del impacto individual, familiar y social que supone la presencia de un niño o un adulto afectado en la familia —en ocasiones varios miembros de la familia—; d) generación de los recursos necesarios para dar apoyo personal, social y psicológico a las familias en el proceso de adaptación y en el desarrollo de una vida que necesariamente ha cambiado; e) ofrecimiento de sistemas vivos y útiles de información a los pacientes y a sus familiares, y f) ofrecimiento, especialmente en los muchos casos en los que la enfermedad tiene una base genética, asesoramiento genético y servicios de diagnóstico genético que contemplen las distintas situaciones clínicas: diagnóstico clínico de certeza o confirmatorio, asesoramiento y diagnóstico reproductivos, incluyendo diagnóstico prenatal y diagnóstico genético preimplantatorio, diagnóstico de portadores, diagnóstico presintomático y cribado neonatal. Los médicos y el conjunto del personal sanitario deben afrontar el desafío que supone participar en la organización de la atención sanitaria de estas enfermedades y participar en las estructuras que se van poniendo en funcionamiento para dar los servicios que demandan los pacientes con estas enfermedades, muchas de ellas de inicio en la infancia y, por su naturaleza, poco frecuentes.

## Financiación

El grupo de investigación del Dr. Palau está financiado por el Plan Nacional I+D+i del Ministerio de Ciencia e Innovación, el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Generalitat Valenciana. El CIBERER es una iniciativa del ISCIII.

## Agradecimientos

El autor de este artículo quiere expresar su gratitud al Dr. F. Cardellach por la lectura crítica, comentarios y sugerencias.

## Bibliografía

- Schieppati A, Henter J-I, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371:2039–41.
- Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfoque multidisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. *Med Clin [Barc]*. 2003;121:299–303.
- 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;31:9–20.
- González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades raras en pediatría. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:21–2.
- García-Ribes M, Ejarque I, Arenas E, Martín V. Nuevos retos: el médico de familia ante las enfermedades raras. *Aten Primaria*. 2006;37:369–70.
- Sánchez-Valverde F, García Fuentes M. Enfermedades raras: un desafío de la medicina en el siglo XXI. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:5–8.
- Rare diseases: Understanding this public health priority. Disponible en: URL: [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf).
- The voice of 12,000 patients. Disponible en: URL: [http://www.eurordis.org/article.php3?id\\_article=1960](http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=1960).
- López de Munain A, Cobo AM, Poza JJ, Navarrete D, Martorell L, Palau F, et al. Influence of the sex of transmitting grandparent in congenital myotonic dystrophy. *J Med Genet*. 1995;32:689–91.
- Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramón JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *An Sist Sanit Navar*. 2008;30:177–90.
- Palau Martínez F, Espinós Armero C. Consejo genético en las enfermedades neurológicas. FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2009;16:92–102.
- Buckley BM. Clinical trials orphan medicines. *Lancet*. 2008;371:2051–5.
- [13]. Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat Editores; 1978.
- Childs B. Genetic Medicine. A logic of disease. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
- Burguera JA, Solís P, Salazar A. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Huntington en la Comunidad Valenciana mediante el método de captura-recaptura. *Rev Neurol [Barc]*. 1997;25:1845–7.
- García-Planells J, Burguera JA, Solís P, Millán JM, Ginestar D, Palau F, et al. Ancient origin of the CAG expansion causing Huntington disease in a Spanish population. *Hum Mut*. 2005;25:453–9.
- Solís-Pérez P, Burguera JA, Palau F, Livianos L, Vila M, Rojo L. Resultados de un programa de diagnóstico presintomático en la enfermedad de Huntington: evaluación de un período de 6 años. *Neurología*. 2001;16:348–52.
- Domínguez García A, Salleras Sanmartí L. Cribado. In: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editors. Medicina Interna, 2 ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 529–39.
- Altamir Losada S, Cristófol Allué R. Asistencia sanitaria. In: Rozman C, editor. Medicina Interna Farreras-Rozman, 16 ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 51–3.
- Antonarakis SE, Beckmann JS. Mendelian disorders deserve more attention. *Nature Rev Genet*. 2006;7:277–82.
- Wästfelt M, Fadeel B, Henter J-I. A journey of hope: Lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med*. 2006;260:1–0.
- Cooper DN, Stenson PD, Chuzhanova NA. The Human Gene Mutation Database (HGMD) and its exploitation in the study of mutational mechanisms. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2006; Chapter 1:Unit 1.13.
- Stenson PD, Ball E, Howells K, Phillips A, Mort M, Cooper DN. Human Gene Mutation Database: Towards a comprehensive central mutation database. *J Med Genet*. 2008;45:124–6.
- Pearson CE, Edamura KN, Creary JD. Repeat instability: Mechanisms of dynamic mutations. *Nature Rev Genet*. 2005;6:729–42.
- Espinós Armero C, Palau Martínez F. Genética de las enfermedades neurológicas. En: Pacual J, editor. Tratado de Neurología Clínica. Barcelona: Ars XXI; 2008. p. 1–29.
- Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nature Genet*. 2002;30:22–5.
- Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T, López de Munain A, Berciano J, Cuesta A, et al. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: Mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet*. 2005;42:358–65.
- Brinkman RR, Dubé M-P, Rouleau GA, Orr AC, Samuels ME. Human monogenic disorders – a source of novel drug targets. *Nature Rev Genet*. 2006;7:249–60.
- Recomendación del Consejo de la Unión Europea relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras. Disponible en: URL: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_rec\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_rec_es.pdf).
- Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: Lessons from the rare diseases. *Lancet*. 2008;371:2048–51.