



Artículos de revisión

Papel del pediatra de atención primaria en el cuidado del niño con una enfermedad rara

Dr. Francesc Palau

Director del Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Investigador del Institut de Recerca Sant Joan de Déu y CIBERER. Consultor del Hospital Clínic. Profesor Visitante de Pediatría. Universitat de Barcelona. Barcelona

Resumen

Las enfermedades raras (ER) constituyen un problema de salud en las sociedades modernas, en las que las patologías crónicas condicionan gran parte de la actividad asistencial. Por sí solas son poco frecuentes, pero en conjunto conforman un amplio abanico del modo de enfermar. El pediatra de atención primaria puede encontrarse ante el caso de un niño o adolescente que padece una ER, de la que probablemente tendrá una escasa experiencia. Los aspectos que cabe contemplar sobre el tratamiento de estas enfermedades son los siguientes: a) orientar el proceso diagnóstico para establecerlo de la forma más precoz posible; b) participar en el equipo de atención primaria para mejorar la capacidad diagnóstica, ofrecer un seguimiento y manejar el plan terapéutico del paciente, así como el registro de ER del área de salud; c) mantener una relación cercana con la unidad de referencia del hospital universitario, y d) ser conocedor de las pruebas genéticas practicadas y el diagnóstico genético, la herencia y el riesgo de recurrencia familiar.

Palabras clave: Atención primaria, pediatra, enfermedades raras, enfermedad no diagnosticada, circuito asistencial, análisis genético.

Las funciones del pediatra en la atención primaria (AP) de los niños y adolescentes se enmarcan en la atención integral de la persona durante el crecimiento y el desarrollo en su ciclo vital, desde la vida fetal hasta la edad de adulto joven. Estas funciones afectan a la asistencia sanitaria, la prevención, la acción social comunitaria y rehabilitadora, la formación continuada y la docencia, la investigación de diferentes aspectos de la pediatría y la participación en la gestión del área de proximidad que le afecta^{1,2}. Sin embargo, el ámbito de acción de la AP pediátrica está cambiando en las sociedades que han ido mejorando su bienestar. La epidemiología de la infancia y adolescencia en las sociedades occidentales es cambiante. No se aprecian grandes variaciones en la incidencia de enfermedades agudas, aunque los avances en su tratamiento, junto con un mejor control de la salud infantil, han propiciado que se produzcan menos hospitalizaciones y menos días escolares perdidos por causas agudas de enfermedad. Por el contrario, las afecciones crónicas dan cuenta actualmente de una amplia proporción de admisión en los hospitales y de un elevado número de días de hospitalización. Las tasas de hospitalización y de muerte infantil están concentrándose más continuamente en los niños con una enfermedad crónica³. ¿Cómo afecta esta situación a la actividad y el quehacer diario del pediatra de AP? ¿Cuál es su papel en la atención del niño con una enfermedad crónica? Si bien no cambia la atención cercana, próxima, que es fundamental y propia de la AP, se requiere aumentar el tiempo que el pediatra y el equipo de enfermería emplean en la consulta programada, para dedicarlo al manejo del niño afectado por una enfermedad crónica (que puede tener episodios de agudización), con actividades de rehabilitación, educación sanitaria, resolución de problemas psicosociales y acciones de intervención comunitaria, con el apoyo del equipo de asistencia social.

Las enfermedades raras (ER), minoritarias o poco frecuentes, se reconocen a partir de su baja prevalencia, con menos de 5 afectados por 10.000 habitantes, según la definición operativa de la Unión Europea. Pero más allá de su frecuencia, las ER se caracterizan por ser habitualmente crónicas e invalidantes; muchas de

ellas se inician en la edad pediátrica, lo que afecta a la totalidad o casi totalidad del desarrollo del individuo y a su proceso vital^{4,5}. Las ER son, además, un conjunto de muchas enfermedades de gran complejidad nosológica, clínica, fisiopatológica, diagnóstica y terapéutica. Tal diversidad y complejidad se ve reflejada en los portales específicamente dedicados a ellas: con fecha de 28 de marzo de 2017, Orphanet, el portal de ER y medicamentos huérfanos, recoge 5.856 ER, y en el catálogo OMIM, compendio de genes humanos y fenotipos genéticos, se refieren 5.956 fenotipos para los que se conoce su base molecular⁶.

El manejo de niños con una ER requiere un plan eficiente de continuidad en el cuidado, en el que se deben incluir visitas regularizadas que permitan la reevaluación, el desarrollo de una relación de confianza y la identificación por parte del niño/adolescente con una actitud del pediatra orientada a la promoción de un estatus de salud. El pediatra ayuda al niño o adolescente a entender su enfermedad, le facilita la comprensión de su propia competencia y el papel activo en el manejo de la enfermedad, le prepara para aquello que puede venir o acontecer en el futuro, promueve su identidad positiva y le ayuda a mantener una visión optimista¹. En la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud se indica que la principal vía de acceso de las ER a la atención sanitaria es la AP, por lo que en estas patologías es fundamental la coordinación entre la asistencia primaria y la especializada, con la concurrencia de múltiples enfoques y de una atención multidisciplinaria⁷. El objetivo general establecido en dicha Estrategia es «proporcionar una atención integral continuada y coordinada entre los diferentes niveles asistenciales, con el objetivo de prestar unos cuidados integrales y de calidad a los pacientes con ER». Es evidente que en los dos aspectos básicos propuestos, la atención integral y la coordinación entre los diferentes niveles de atención del sistema de salud, la AP desempeña un papel fundamental en el manejo del paciente con una ER; en este modelo, el pediatra de AP es la piedra angular en el cuidado del niño, desde el nacimiento hasta el final de la segunda década de la vida, y participa activamente en la transición niño-adolescente-adulto joven.

En este contexto, se plantean dos preguntas en el marco de la AP que conviene contestar, esto es, ¿cuál debería ser la estructura asistencial de proximidad que permita la mejor atención por parte del pediatra a los niños con este tipo de enfermedades? y ¿cuál es el papel del pediatra en la atención de un niño afectado por una ER? La primera pregunta requiere un planteamiento que tenga en cuenta dos aspectos en el quehacer de los centros de AP, o centros de salud: a) la actividad en equipo de médicos/enfermería, con participación de pediatras y médicos de familia, en el manejo integral de las necesidades del niño y de su desarrollo vital, que tendría en cuenta la transición hacia la vida adulta, y b) la actividad de proximidad sobre el territorio del equipo de AP, con información y registro de los niños y adolescentes afectados por una ER que residen en el área de salud y son atendidos en el centro, ofreciendo una aproximación compartida para todos y cada uno de ellos, indistintamente de la enfermedad que padezcan. Vayamos por partes:

1. El pediatra, y también el médico de familia integrado en el equipo de atención a adolescentes y adultos jóvenes, debe considerar 4 puntos para que la asistencia sea adecuada desde el momento en que se presentan los primeros síntomas o signos de la enfermedad, o «casi» desde el principio cuando aparece el problema de salud «poco frecuente»: a) trabajar para establecer un diagnóstico precoz, lo que requiere tener conciencia de las ER y su complejidad clínica y nosológica, así como mantener una actitud de sospecha permanente; b) mantener un contacto continuado con los servicios y centros de referencia especializados en el manejo de niños con ER, participando activamente en el seguimiento clínico y terapéutico del paciente; c) trabajar en equipo con el resto de profesionales médicos, personal de enfermería, psicólogos y servicios sociales del centro de AP, para lograr un manejo global e integrado de los niños con ER del área de salud que corresponda al centro médico, y d) fomentar y establecer un censo y un registro activo de pacientes con diagnóstico o sospecha de una enfermedad minoritaria, para que en todo momento se pueda ofrecer información sobre el estado de salud de la población infantil y juvenil afectada por estas enfermedades en el territorio, así como anticipar problemas clínicos o sociales de cualquier paciente controlado y registrado.
2. No cabe duda de que para implementar este punto anterior y dar apoyo al resto de los aspectos comentados, es fundamental la codificación de cada niño (y adulto) afectado por una ER. Para ello, una herramienta de primer orden es codificar los diagnósticos de los pacientes, pero no sólo con CIE-9 o CIE-10, sino también asignando un número Orpha⁶ que permita una codificación más específica y un registro proactivo. La asignación de un número Orpha permite establecer una relación más adecuada entre el proceso de enfermar del niño, el diagnóstico y la categorización fisiopatológica y sistémica de la enfermedad. En el caso de que haya sospecha de una ER o una enfermedad no diagnosticada (ENoD) –muchas de ellas ocultan una ER tras la falta de diagnóstico^{8,9}–, se puede asignar un código operativo que ayude a mantener la alerta sobre el niño que indique que éste aún no tiene un diagnóstico de certeza. La codificación ofrece un apoyo básico al registro activo de pacientes sobre el conjunto de la población atendida por el centro de AP. Este registro debería estar acoplado al manejo profesional de la historia clínica electrónica según el modelo puesto en marcha en cada sistema autonómico de salud, siempre garantizando la compatibilidad entre todos ellos para beneficio de los pacientes con un trastorno poco frecuente, que no entiende de límites ni fronteras administrativas.

Respecto a la segunda cuestión planteada, sobre el papel de los pediatras de AP en el manejo y cuidado de los pacientes afectados por una ER o una ENoD, al hilo de lo comentado en el punto anterior, creemos que éstos deberían considerar las siguientes medidas: a) establecer un diagnóstico u orientación diagnóstica lo más pronto posible en cuanto se presenta la enfermedad, reduciendo el periodo de incertidumbre que se puede generar mientras tanto en la familia; b) participar en el manejo clínico y el seguimiento cotidiano de estos pacientes, teniendo en cuenta que la mayoría de los casos son trastornos crónicos y multisistémicos, y c) estar al tanto del plan terapéutico, manejar los tratamientos que le correspondan y conocer los que se implementan por su dificultad o necesidades tecnológicas en los centros especializados o de referencia. Ello requiere una actitud activa por parte del pediatra en el seno del equipo de AP, ser conocedor de la población de niños y adolescentes (y por qué no, también de adultos) con ER en su área de salud, y mantener una comunicación continua con los equipos de atención especializada o de centros de referencia ubicados habitualmente en hospitales de tercer nivel o universitarios. Ni que decir tiene que esta actitud ha de ser compartida por los profesionales de estos centros de referencia. La comunicación permite hacer partícipes a todos los profesionales en el manejo adecuado de los niños con ER y atender las necesidades de los padres y familias.

El diagnóstico es la principal cuestión que debe resolverse ante un niño con sospecha de ER. La gran mayoría de ER son de índole genética (se estima en un 80%), y el empleo de pruebas genéticas es fundamental para establecer el diagnóstico genético y clínico. En la medicina actual, y en el ámbito de la llamada *medicina personalizada o de precisión*, la genética y la genómica están definitivamente presentes. Sin embargo, esta realidad contrasta con la escasa formación de médicos y pediatras en genética humana y clínica. En nuestro país no se ha puesto todavía en marcha la formación posgrado y especializada (MIR) en genética clínica, ni está reconocida la figura profesional del asesor genético (existe un máster oficial en asesoramiento genético por parte de la Universitat Pompeu Fabra, y hay algunos cursos de posgrado en genética clínica como títulos propios en diferentes universidades), por lo que no hay suficientes servicios clínicos de genética ni profesionales sanitarios que puedan atender de una manera exhaustiva las necesidades de la población, especialmente los pacientes con una ER o ENoD. No obstante, se indican y practican pruebas genéticas y se ofrece diagnóstico y consejo genético en muchos de los centros hospitalarios del país.

No obstante, la tecnología genómica y las aplicaciones en el análisis genético están cambiando a pasos agigantados, lo que hace difícil la formación y adaptación del profesional de AP. Sabemos que la variación genética y epigenética de nuestro genoma, en interacción con el ambiente, condiciona el modo de enfermar de las personas. En el marco de las ER genéticas, el pediatra de AP ha de formarse, conocer y aplicar las indicaciones de los estudios genéticos, o comprender las pruebas genéticas indicadas por otros colegas en los centros de referencia. Aunque no lo parezca, el primer aspecto de la utilización clínica de las pruebas genéticas es fácilmente solucionable: realizar una historia familiar completa y, sobre todo, dibujar en la historia clínica el árbol genealógico o familiar, indicando los diagnósticos y los problemas de salud de los progenitores, hermanos, hijos y otros familiares. Tras esta prueba fundamental, realizada tan sólo mediante preguntas, papel y lápiz, las pruebas genéticas suponen un mundo complejo, aunque necesario. A continuación se exponen algunos aspectos que pueden ayudar al pediatra de AP a comprender mejor el estado de la cuestión de la moderna genética humana.

El estudio genético debe realizarse en el contexto de una sospecha clínica, esto es, una hipótesis diagnóstica⁹, que puede plantearse tanto por el pediatra hospitalista como por un experto en una unidad de referencia o el pediatra de AP. Según el cuadro clínico, el pediatra puede generar un diagnóstico diferencial basado en datos objetivos, sobre todo si éstos tienen un elevado grado de especificidad, o bien, si los síntomas son vagos o incompletos, realizar una aproximación diagnóstica inductiva basada en principios generales relacionados con la fisiopatología subyacente. También es posible proponer un diagnóstico para aplicar criterios clínicos establecidos que permitan deducir si los síntomas y signos se ajustan a una enfermedad concreta, como puede ser el caso de la neurofibromatosis tipo 1 o la ataxia de Friedreich. Sin embargo, ante una ER o una ENoD, todas estas opciones en muchas ocasiones no funcionan, ya sea porque las manifestaciones clínicas no ofrecen un signo guía, las pruebas de laboratorio o de imagen no ofrecen un biomarcador evidente o los criterios no son verdaderamente específicos ni sensitivos. En estas condiciones, y ante la sospecha de una enfermedad hereditaria, las pruebas genéticas son una opción clara para lograr el diagnóstico. El análisis genético se puede realizar de diversas maneras. Los estudios dirigidos a un único gen están cada vez menos indicados, dada la realidad de la heterogeneidad genética de muchos fenotipos clínicos, como es el caso de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth¹⁰; en cambio, la fibrosis quística sería un ejemplo de «una enfermedad, un gen». Por esta razón, se ha ido implementando la aplicación de paneles de genes, y desde hace pocos años se emplean las tecnologías de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]), que permiten estudiar un gran número de genes (concretamente sus regiones codificantes, o exones) en un único procedimiento^{8,9}. Sin embargo, el panel puede estar diseñado de modo que no todos los posibles genes que se puedan asociar al fenotipo clínico del paciente estén incluidos en él. En ese caso, se puede emplear

la misma tecnología NGS para secuenciar toda la región codificante del genoma, esto es, el exoma (*whole exome sequencing* [WES]), o incluso el genoma completo (*whole genome sequencing* [WGS]).

No obstante, estas modalidades de análisis genómico tienen sus problemas. En primer lugar, generan dificultades en la toma de decisiones: la enorme variación genética que nos ofrece el exoma del individuo (un 1,5% del genoma total), con variantes patogénicas pero otras «probablemente patogénicas», o «variantes de significado incierto», añade incertidumbre y dificultades diagnósticas. En segundo lugar, los estudios genómicos tienen todavía un elevado coste, incluido el WES, aunque se puede reducir realizando un panel dirigido al conjunto de genes reconocidos como patológicos o asociados a alguna enfermedad, lo que conocemos como *exoma clínico* (*clinical exome sequencing* [CES]); en este sentido, el panel *TruSight One* de exoma clínico que ofrece la compañía Illumina analiza 4.813 genes. Sea como fuere, el pediatra de AP puede encontrarse ante el informe de un estudio genético de esta índole, y ha de poder reconocerlo, qué diagnóstico genético se indica o se sugiere, cuál es el tipo de herencia con la que segregan las mutaciones que condicionan la enfermedad del paciente, y cómo manejar el consejo genético a los padres y familiares. De nuevo, resulta imprescindible el trabajo en equipo en el seno de la AP y tener la capacidad (tanto los pediatras como el resto del equipo de profesionales) de formar parte del circuito de atención integral del paciente con una ER. Este modelo de trabajo tal vez sea un desiderátum, pero afecta al correcto manejo de los niños/adolescentes con una ER, una realidad que también está ahí.

Puntos clave

- **Fomento de la sospecha y diagnóstico precoz de una ER. Ser consciente de que puede tratarse de un trastorno genético que requiere un diagnóstico y un consejo genéticos.**
- **Trabajo integrado del pediatra en el seno del equipo de AP para ofrecer un buen manejo clínico y terapéutico del niño/adolescente con una ER, y fomentar el registro del conjunto de estas enfermedades en el ámbito del área de salud.**
- **Participación en el circuito asistencial en contacto y colaboración cercana con los equipos de especialistas y profesionales de la unidad de referencia, en centros hospitalarios o centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) para el manejo integral del paciente.**

Bibliografía

1. Green M. Ambulatory care: present and future. En: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD, eds. *Oski's pediatrics: principles & practice*, 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 106-109.
2. Malmierca Sánchez F, Pellegrini Belinchón J. Pediatría de atención primaria. En: Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L, eds. *Cruz tratado de pediatría*, 11.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014; 52-57.
3. Wise PH. The future pediatrician: the challenge of chronic illness. *J Pediatr*. 2007; 151: 6S-10S.
4. Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134: 161-168.
5. Palau F. La relevancia de las enfermedades raras. *Investigación y Ciencia*. 2016; 481: 62.
6. Orphanet, portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos (<http://www.orpha.net>); online mendelian inheritance in man (<http://www.omim.org>) [revisado el 28 de marzo de 2017].
7. Estrategia en enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/plancalidadSNS/docs/enfermedadesraras.pdf>
8. Gahl WA, Adams DR, Markello TC, Boerkoel NF, Tiffit CJ. Genetic approaches to rare and undiagnosed diseases. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, eds. *Nelson's textbook of pediatrics*, 20.ª ed. Filadelfia: Elsevier, 2016; 629-633.
9. Kliegman RM, Bordoni BJ, Basel D, Norton JJ. How doctors think. Common diagnostic errors in clinical judgment: lessons from an undiagnosed and rare disease program. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64: 1-15.
10. Sivera R, Sevilla T, Vilchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology*. 2013; 81: 1.617-1.625.