

LAS ENFERMEDADES RARAS: NATURALEZA, CARACTERÍSTICAS E INTERVENCIÓN BIOPSIICOSOCIAL

RARE DISEASES: NATURE, CHARACTERISTICS AND BIOPSYCHOSOCIAL INTERVENTION

ANÍBAL PUENTE-FERRERAS, M^a JOSÉ BARAHONA-GOMARIZ, M^a PAZ FERNÁNDEZ-LOZANO
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. ESPAÑA

RESUMEN

La definición estándar de enfermedad no es aplicable a las enfermedades raras, entre otras, por las siguientes razones: a) Existe una dificultad notable a la hora de clasificar estas enfermedades, b) Presentan inconvenientes metodológicos importantes cuando se investiga con muestras tan reducidas de sujetos, y c) Existe una variabilidad significativa de síntomas clínicos que dificulta el diagnóstico. Las enfermedades raras forman un conjunto amplio y variado de trastornos que afecta a un reducido número de personas. Mayoritariamente son genéticas, hereditarias, graves, incurables, degenerativas y con alta tasa de mortalidad. Un porcentaje alto cursa con retraso mental y alteraciones severas en el lenguaje y la cognición. La calidad de vida suele estar comprometida con pérdida de autonomía y representa una carga socio-sanitaria para las familias y el Estado, por ello se hace imprescindible la atención biopsicosocial, con la integración del/la trabajador/a social en las distintas fases de la intervención.

PALABRAS CLAVES

Enfermedades raras. Enfermedades Genéticas. Incurables. Medicamentos huérfanos. Alteraciones cognitivas. Modelo de gestión de casos. Rol de defensa.

ABSTRACT

The standard definition of disease does not apply to rare diseases for the following reasons: a) there is a notable difficulty in classifying these diseases, b) there are significant methodological disadvantages in investigating small samples of subjects, and c) there is a significant variability of clinical symptoms, which makes diagnosis difficult. Rare diseases are a broad and varied group of disorders that affect a small number of people. Most of them are genetic, hereditary, serious, incurable, degenerative and with a high mortality rate. A high percentage presents mental deficiency and severe disorders in language and cognition. Quality of life is often related to loss of autonomy and represents a socio-sanitary burden for families and the State. Therefore, biopsychosocial care is essential together with the integration of social workers in the different stages of intervention.

KEYWORDS

Rare diseases. Genetic Diseases. Incurable. Orphan drugs. Cognitive disorders. Case Management. Advocacy rol.

Recibido: 2010.07.19. Revisado: 2010.10.01. Aceptado: 2011.03.09. Publicado: 2011.04.29.

Correspondencia: Aníbal Puente-Ferreras. Escuela de Trabajo Social y Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Campus de Somosaguas. 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid. Tfno.: (00-34) 689294327. E-mail: apuente@psi.ucm.es

INTRODUCCIÓN

Las llamadas enfermedades raras (ER) representan un problema de salud pública. No consta, a nivel mundial, una única definición aceptada de enfermedades raras. La mayoría de ellas son desconocidas por la ciudadanía, afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas vivas y por eso se denominan raras. Algunas son frecuentes en una parte del mundo pero infrecuentes en otras partes. Como es fácil de imaginar, hay ER que afectan a un reducido número de personas en el mundo, pero de manera conjunta aquejan a más de 30 millones de ciudadanos de la UE (Eurordis, 2008) y a un número similar en EEUU (NORD, 2010) y América Latina, lo cual les convierte en una de las patologías más frecuentes. La red epidemiológica de investigación en enfermedades raras (REpIER) incorporó a la definición la presencia de al menos una de las siguientes características: escaso conocimiento etiológico, cronicidad, falta de tratamiento curativo o de baja accesibilidad, importante carga de enfermedad o limitación de la calidad de vida.

En muchos casos la causa exacta de la enfermedad es desconocida. En otros, se debe a mutaciones de un gen único (Espinós & Palau, 2008; Palau & Espinós, 2009). Los genes no son los únicos causantes de ER. Los factores medioambientales, como la dieta, el tabaco o la exposición a ciertos agentes químicos juegan también un papel importante en su aparición. Entre las enfermedades raras relacionadas con factores medioambientales hay algunas formas de anemia causadas por dietas deficientes en vitaminas o por algunas medicaciones (Posada, Martín, Ramírez, Villaverde & Abaitua, 2003). Las ER también pueden ser inducidas por agentes infecciosos. En la mayoría de los casos los síntomas de las enfermedades raras aparecen al nacer o durante la infancia; en otros casos, los síntomas se hacen visibles cuando el individuo es ya adulto. Con frecuencia las ER no tienen curación y cerca del 30% de los niños con enfermedades raras mueren antes de cumplir los cinco años, pero si se diagnostican de forma temprana y son tratadas correctamente es posible mejorar tanto la calidad como la expectativa de vida.

Identificar las causas, comprender la fisiopatología y desarrollar tratamientos eficaces para los miles de ER existentes en el mundo, es uno de los retos más formidables a los que se enfrenta la investigación biomédica en el siglo veintiuno. La tarea acumula muchas dificultades que se concretan en las siguientes: a) No existe una definición precisa de ER

en términos epidemiológicos, b) El sistema de clasificación es demasiado laxo para muchas de ellas, c) Los perfiles y características de bastantes está todavía por definir debido a la diversidad fenotípica; d) Las investigaciones de algunas son muy escasas. Los objetivos que nos planteamos son: en primer lugar, dilucidar algunos de los aspectos más problemáticos en cuanto a la naturaleza y características de las enfermedades raras; en segundo lugar, promover el intercambio de información entre profesionales y centros de investigación; en tercer lugar, señalar la necesidad de la integración de el/la trabajador/a social en los equipos de atención a pacientes y familiares, así como la definición de los roles y competencias de los/las mismos/as; y en cuarto lugar, sensibilizar y concienciar a las comunidades científica y profesional y asociaciones de pacientes sobre la magnitud de este problema así como sobre las dificultades del diagnóstico y tratamiento.

NATURALEZA

PROBLEMAS DE DEFINICIÓN

La definición general de enfermedad implica una deficiencia de salud o un estado de funcionamiento anormal. Se puede hablar, por ende, de una condición patológica de una parte, órgano o sistema de un organismo resultante de varias causas, tales como una infección, un defecto genético, o estrés medioambiental que se caracteriza por un conjunto de signos identificables o síntomas. En el terreno de ER, nos encontramos con algunos problemas relacionados con la definición, la metodología de clasificación y las características clínicas. Hasta hace poco tiempo, la definición de lo que es una entidad clínica se basaba en el análisis de las distintas evoluciones clínicas; es decir, en variantes fenotípicas con pronósticos diferenciados. Sin embargo, la aparición de la nueva medicina genómica viene produciendo una proliferación de hallazgos genéticos (mutaciones puntuales de un gen o diferente expresión genotípica) sobre la base de una supuesta diferencia del fenotipo (Sanjurjo, Baldellou & Aldámiz, 2008). La práctica pediátrica en este milenio requerirá un gran conocimiento de los nuevos factores de morbilidad (mutaciones ocasionadas por diversos factores), así como las alteraciones asociadas a los cambios sociales y de conducta (Haggerty, 1995). El problema es

que en la mayoría de los casos no existe una completa convicción de que podamos estar ante enfermedades con orígenes y causas diferentes, aunque se asume que cada uno de los hallazgos son sinónimos de nuevas entidades clínicas (Petersen, 2006).

El segundo aspecto problemático es la metodología para recoger información epidemiológica sobre ER. El hecho de que sea difícil reclutar pacientes no implica que los afectados por ER deban ser sometidos a ensayos precarios, con bajo poder predictivo, o pobremente controlados (Llera, 2008). Con las tecnologías de comunicación existentes hoy en día y la disposición de trabajar en red, los pacientes con ER necesitan estudios clínicos aleatorios (Candia, Letelier & Randa, 2006) y controlados por enfermedad y por esquema terapéutico que sirvan de apoyo científico (Peñaloza & Candia, 2004). De muy poco sirve que se desarrollen varios estudios de grupos aislados; la necesidad de estudios multicéntricos es en estos casos esencial (Killen, Grady, Folkers & Fauci, 2002; Lagakos, 2003). Los propios criterios del manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) utilizados para la clasificación de enfermedades pueden no ser adecuados para ER concretas por falta de especificidad, obligando a clasificarlas en la categoría de “otras”. Además, muchas de estas enfermedades pueden no presentarse en el momento del nacimiento sino durante el primer o segundo año de vida, por lo que sería necesario hacer estudios de seguimiento desde el momento de nacimiento para conocer la auténtica prevalencia. Según la base de datos The Orphanet (2010), de las 5,863 ER que es posible identificar clínicamente, solo 250 tienen un código en CIE-10. Es necesaria, por ende, una clasificación y codificación apropiada de todas las enfermedades poco comunes para darles la visibilidad y el reconocimiento necesarios en los sistemas sanitarios nacionales (Sánchez & García, 2008).

A los problemas de definición y metodología, se añaden otros de carácter clínico no menos preocupantes. Se trata de enfermedades de difícil diagnóstico, graves, crónicas y con un alto grado de invalidez (Sánchez & García, 2008; Zurynski, 2007). Los retrasos diagnósticos contabilizados en años (no tolerados en patologías frecuentes), el desconocimiento médico de la evolución y pronóstico, la dificultad para probar hipótesis (debido a la imposibilidad de obtener muestras adecuadas) (Lilford, Thornton & Brauholtz, 1995), eran y siguen siendo, entre otras, las claves que hicieron nacer el concepto inglés de “Rare Diseases”, (The Orphan, 1983) que en otros

países se han denominado enfermedades huérfanas. En España, tras un prolongado debate entre sociedades científicas y asociaciones de afectados se consensuó la denominación de ER, si bien otros términos como el de infrecuentes, minoritarias, poco comunes o de baja prevalencia definirían el problema de igual manera (Nogales, 2004; González, Lozano & García, 1998).

El término «ER» se introdujo en la década de los 80 cuando diversos autores llamaron la atención, especialmente en el campo de las enfermedades metabólicas hereditarias, sobre los problemas comunes que presentaban estos trastornos poco frecuentes, aún manifestando una gran diversidad entre ellos (NORD, 2005). Las ER son un problema de salud y de interés social. A pesar de la baja prevalencia, en la mayoría de los casos se trata de trastornos inveterados y complicados, que aparecen unos de forma temprana y otros en la edad adulta. Este cuadro de trastornos confiere a las personas que los padecen unas características comunes que hacen que pensemos en ellas como un colectivo social (Avellaneda, Layola, Izquierdo, Guilera, Badia et al., 2007).

CONCEPTOS ASOCIADOS

Comprender las ER implica, para comenzar, aclarar tres conceptos asociados: “enfermedades poco frecuentes”, “medicamentos huérfanos” y “enfermedades olvidadas”. Las enfermedades poco frecuentes son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica y baja incidencia, menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes (Decisión N° 1295/1999/EC; Posada, Martín, Ramírez, Villaverde & Abaitua, 2008). No se conoce el número total de afectados por este tipo de enfermedades; sin embargo, existen estimaciones aproximadas de diversos organismos internacionales de América y Europa. La Organización Europea para ER, EURORDIS (2008), estima que en la Unión Europea las ER afectan a entre el 6% y el 8% de la población, es decir, a entre 24 y 36 millones de individuos. En España, los datos de la Federación Española de ER, FEDER (2010), apuntan que estas enfermedades afectan alrededor de tres millones de personas.

Algunas fuentes recientes (La Vanguardia, 28/02/2010) plantean que existen alrededor de 7000 ER, de las cuales el 80% son de origen genético y se calcula que en Estados Unidos existen entre 10 y 20 millones de afectados. De la mayoría de ER existe escaso conocimiento y poca información, lo que origina retraso o falta de diagnóstico, y terapéutica problemática, compleja o inexistente (Steiner, 2005;

Griggs, Batshaw, Dunkle, Gopal-Srivastava, Kaye et al., 2009). Estudios por parte de la Organización Nacional de los Estados Unidos para ER (NORD, 2005) observaron que para un tercio de los afectados fueron necesarios entre 1 y 5 años para llegar a un diagnóstico correcto, y que el 15 % estuvo sin diagnosticar durante seis o más años.

La utilización del criterio de prevalencia para definir una enfermedad como rara representa un problema al no existir estandarización internacional de normas sobre el punto de corte a emplear en la tasa de prevalencia y, además, es frecuente que no existan estudios epidemiológicos de muchas de estas enfermedades. También existen dificultades para utilizar herramientas como los registros de enfermedades. En España, aunque escasos, existen algunos registros sanitarios con información que identifican las carencias de ciertas áreas temáticas (Consejería de Sanidad y Dependencia Junta Extremadura, 2009; FEDER, 2002). Algunos autores consideran que es necesario continuar los esfuerzos para mejorar la información disponible sobre ER (Zurriaga, Martínez, Arizo, Sánchez, Ramos, García et al., 2006).

La falta de registros adecuados impide realizar una valoración cuantitativa del problema con absoluta objetividad. Hay que tener presente que todos y cada uno de nosotros es, estadísticamente hablando, un portador entre 6 y 8 anomalías genéticas, que son, generalmente pero no siempre, recesivos en su transmisión (Palau, 2010). Estas anomalías comúnmente no tienen consecuencias, pero si dos individuos portadores de la misma anomalía genética tienen hijos, estos pueden verse afectados. Estar afectado por ER supone padecer desde el nacimiento o desde muy corta edad una enfermedad crónica, severa y progresiva que genera un grado variable de discapacidad sensorial, motora o intelectual, para la que no se suele disponer a corto plazo de ningún tratamiento curativo y de la que con demasiada frecuencia, resulta difícil obtener información (Avellaneda et al., 2007).

Un “medicamento huérfano” es aquel que, siendo de elevado interés terapéutico y científicamente viable, no está disponible para atender problemas de salud en un paciente y que posee una o ambas de las siguientes características: no se comercializa (como producto industrializado) en el ámbito nacional y/o no está oficialmente aprobado su uso (indicación) para el problema de salud específico (Fontana, Uema & Mazzieri, 2005). La comercialización es un punto importante puesto que más del 90% de los medicamentos comercializados provienen de la in-

dustria farmacéutica, la cual antes de invertir en I+D de una nueva terapia, debe calcular si podrán recuperarse mediante ventas dicha inversión. Los organismos competentes y la industria farmacéutica deberían comprometerse a asegurar el acceso equitativo a los tratamientos y a establecer iniciativas de disponibilidad de los mismos (Decisión Unión Europea, Comisión de Regulación, [EC] N° 141/2000).

La situación de un medicamento huérfano hace en sí misma que productos muy necesarios para pequeños colectivos afectados sean abandonados en el olvido (Martínez, 2001). Consciente de ello, la UE aprobó un Reglamento (CE, N° 1901/2006) donde definió legalmente los requisitos que debía cumplir un medicamento para obtener la declaración de huérfano: a) Que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de 5: 10.000 casos; b) Que se destine al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo. Los criterios para que un medicamento reciba la calificación de medicamento huérfano, según países, son: a) Estados Unidos: útil para tratar una enfermedad con menos de 200,000 pacientes/año, correspondiente a una prevalencia de 7,5: 10,000 habitantes; b) Japón menos de 50,000 pacientes/año, correspondiente a 4: 10,000 habitantes; c) Australia: menos de 2,000 correspondiente a 1,1: 10,000 habitantes; d) Unión Europea: 5,0: 10,000 habitantes, correspondiente a 185,000 pacientes/año.

El criterio de dar en exclusividad de mercado a un medicamento huérfano para incentivar a la industria farmacéutica a la inversión en este tipo de tratamientos se está aplicando desde 1983 en Estados Unidos tras la aprobación de The Orphan Drug Act (1983), y se puede afirmar que ha sido la pieza clave del éxito de la norma ya que desde entonces la proliferación de medicamentos huérfano no ha dejado de crecer y se han beneficiado más de 8 millones de americanos, de los cuales 1 millón son niños. Pero no hay que olvidar que el verdadero motor de la industria farmacéutica han sido las asociaciones de afectados, el colectivo que sufre este tipo de enfermedades, que en su mayoría son de gran padecimiento y coste y al que se le une la incertidumbre del desconocimiento por el mundo médico y la escasez de otras personas que los padecen (Fishman & Porter, 2005).

Por enfermedad olvidada debemos entender aquella enfermedad que está olvidada por la industria farmacéutica; como no es una prioridad para la

salud pública se realiza poca investigación para esta enfermedad. Las enfermedades olvidadas no son por tanto ER. Las enfermedades huérfanas incluyen tanto las ER como las enfermedades olvidadas. “Están huérfanas” de atención por parte de la investigación y de interés del mercado, así como de las políticas de salud pública. La atención farmacéutica debería brindar un marco adecuado para planificar el suministro desde una doble perspectiva, orientada tanto al medicamento como al paciente. La dispensación activa, la educación sanitaria, la promoción del uso racional de medicamentos y el seguimiento son servicios clínicos de atención farmacéutica que puede recibir y utilizar el paciente que necesita un medicamento huérfano (Planas & Lagos, 2003).

Salomone (2007) señala que únicamente 13 de los 1.223 fármacos desarrollados desde 1975 se destinan a enfermedades de las llamadas ‘olvidadas’. Las “enfermedades olvidadas” son aquellas enfermedades infecciosas frecuentes en los países subdesarrollados, pero poco frecuentes en nuestro medio. ¿Por qué se denominan ‘olvidadas’? ¿Es sólo cuestión de invertir más dinero en investigar sobre ellas, o hay más factores en juego? Varios artículos abordan el problema (Aronson, 2006; Haffner, Whitley & Moses, 2002; Joppi, Bertele & Garattini, 2006) y una de las conclusiones a que llegan es que falla el proceso de extrapolación de los resultados de la investigación académica a fármacos concretos. También, basándose en encuestas a expertos de varias áreas, se propone un modelo para estimar el éxito de las biotecnologías aplicadas a la salud en el Tercer Mundo. Los analistas plantean que se podría conseguir mucho más en este terreno si se revisaran algunos de los modelos de actuación tradicionales en la investigación en universidades y centros públicos.

Una vía para abordar el problema es reconsiderar qué se entiende por un resultado de investigación exitoso. Ginsberg y Spigelman (2007) en un trabajo sobre el desarrollo de fármacos contra la tuberculosis, resaltan que en la cultura actual no se premia el esfuerzo por parte de los investigadores para acercar sus resultados a la clínica, porque es un trabajo que no genera publicaciones en revistas científicas de prestigio. También se cuestiona la naturaleza competitiva de la investigación académica y del sistema de recompensa basado en publicaciones que puede conducir a una innecesaria duplicación de esfuerzos, y dificulta el intercambio de información científica. Las universidades y centros públicos de investigación deberían revisar la política de patentes. En varias universidades, como la Universidad

de California (Berkeley, EEUU), ya se ha producido un cambio de política sobre hallazgos que implican fines humanitarios.

Por todo lo anteriormente expuesto, señalamos que la realidad que se pretende abarcar con el término ER requiere una definición amplia y operativa para la medicina y la sanidad del siglo XXI (Sánchez & García, 2008) que contemple los diversos aspectos que se ven alterados en quien padece una enfermedad de este tipo. En este sentido, la definición ha de contemplar las ER como un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar cada una de ellas a un número reducido de personas, ser crónicos y discapacitantes, presentar una elevada tasa de morbi-mortalidad y para los cuales los recursos terapéuticos son, en general, limitados. Sin embargo, hay muchas enfermedades comunes que también son crónicas e invalidantes, tienen una alta tasa de morbilidad y mortalidad, y no siempre disponen de un arsenal terapéutico que sea eficaz para la mayoría de los pacientes. El estudio de ER es un reto y una oportunidad para la ciencia y para el logro del bienestar de los afectados y sus familias (Griggs et al., 2009).

CARACTERÍSTICAS

GENÉTICAS

El 80% de las ER son genéticas, mayoritariamente monogénicas que siguen las leyes de la herencia mendeliana (Hamosh, Scott, Amberger, Bocchini, Valle, McKusick, 2002). Esto significa que la causa primera subyacente es una mutación genética en los casos autosómicos dominantes, ligados al cromosoma X y mitocondriales; y dos mutaciones en los casos autosómicos recesivos (Scheuner, Yoon & Khoury, 2004).

Un hecho propio de estas enfermedades es, pues, que las personas enfermas muestran la expresión clínica de mutaciones deletéreas que son compartidas por el conjunto de la población. Esto es especialmente evidente para las mutaciones recesivas. Las personas portadoras en heterocigosis de una única mutación recesiva suelen ser sanas y desconocen su condición de portadoras a no ser que tengan un hijo afectado con una pareja que también sea portadora de una mutación en el mismo gen. Y, sin embargo, tales mutaciones recesivas no son algo propio de ellos sino que están compartidas con el subconjunto de la población (Brinkman, Dubé, Roulaeu, Orr & Samuel, 2006).

METABÓLICAS HEREDITARIAS

El concepto de ER está fuertemente asociado a las enfermedades metabólicas hereditarias. Una de las características que comparte casi todas las ER es que en general, son enfermedades hereditarias que habitualmente se inician en la edad pediátrica (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009). Un ejemplo de ER hereditaria es la Distrofia Muscular de Duchenne. Se trata de una neuromiopatía (degeneración de los músculos) que afecta a todas las etnias, siendo uno de los tipos más frecuentes de distrofia muscular. Existen otras variantes de distrofia, todas ellas con alteración del volumen y peso de un órgano, caracterizadas por ser enfermedades hereditarias que comienzan en su mayoría en la edad infantil. En general no se limitan a los músculos y son enfermedades progresivas que terminan con la muerte o con graves limitaciones. El número de ER hereditarias es muy amplio y a título de ejemplo podemos mencionar, entre otras, las siguientes enfermedades: Creutzfeldt Jakob, Insomnio Familiar Fatal, Hipoplasia Dérmica, Cistinuria, Hunter, Fabry, X-Frágil, Ela, Fibrosis Quística, Variantes de Porfiria, Huntington, Variantes de Ictiosis, etc. (Izquierdo & Avellaneda, 2004).

Una característica propia de las enfermedades monogénicas es el riesgo que hay de recurrencia familiar, variable según el tipo de herencia, pero siempre elevado, pudiendo oscilar entre el 25% y el 50% en cada gestación. En algunos casos, como son las malformaciones o 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 no siendo 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 pacientes y familias tengan acceso a servicios de diagnóstico genético y de consejo genético (Seligman & Darling, 1997).

TRATAMIENTOS TERAPÉUTICOS

Las opciones terapéuticas son escasas y poco eficaces. El desarrollo de medicamentos huérfanos presenta aspectos y complicaciones propios que conviene destacar, siendo el mayor desafío la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos o terapias en quienes padecen una ER. En los ensayos clínicos podemos detectar varios problemas, siendo uno de los más significativos, el reclutamiento de pacientes con diagnósti-

co correcto y en número adecuado. En general, no existen remedios para curar ER. Actualmente sólo existen tratamientos disponibles para manejar los síntomas y los pocos que existen se orientan a modificar la evolución de la enfermedad. Del total de ER, sólo 50 dispone de un tratamiento apropiado a su patología, según A. Villegas del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Un tratamiento genérico para muchas ER es la fisioterapia, que aunque no cura, puede prevenir y sobre todo mejorar las condiciones de salud y de vida de muchas personas con ER a través de una amplia gama de tratamientos fisioterapéuticos, como la masoterapia, el ejercicio terapéutico, la magnetoterapia o la electroterapia, entre otros, como lo señala P. Borrego, presidente del Consejo General de Colegios de Fisioterapeutas de España. Estas terapias benefician principalmente las ER de tipo neuromuscular, posturales y neuromotoras. Además también mejora el estado de pacientes con alteraciones congénitas y morfológicas. Se ha comprobado científicamente que benefician aspectos relacionados con la piel y el pulmón. Los tratamientos fisioterapéuticos se encuadran dentro del servicio asistencial de estas enfermedades, por lo que hay que facilitar el acceso de las personas con ER a la fisioterapia de manera uniforme en toda España, siempre y cuando éstas sean tratables.

DIVERSIDAD

Existe un gran número y amplia diversidad de desórdenes y síntomas, que varían no sólo de enfermedad a enfermedad, sino también dentro de la misma enfermedad. La misma condición puede tener manifestaciones clínicas muy diferentes de una persona afectada a otra. Para muchos desórdenes, hay una gran diversidad de subtipos de la misma enfermedad. Las ER afectan de manera distinta a los pacientes en sus capacidades físicas, habilidades mentales y en sus calidades sensoriales y de comportamiento. Muchas minusvalías pueden coexistir en una persona determinada, y ésta es definida entonces como paciente con minusvalías múltiples. La variabilidad geográfica de las enfermedades infecciosas, claramente relacionadas con factores históricos, sociales y ambientales, muestran la paradoja de que algunas de ellas son muy frecuentes en países del tercer mundo mientras que son de baja frecuencia para el mundo occidental.

El reconocimiento de la heterogeneidad genética y alélica, así como la variabilidad fenotípica o clínica de ER es un hecho perfectamente contrastado

(Palau, 2010). Un ejemplo de esta heterogeneidad, como se ha mencionado, son las mutaciones del gen de la distrofina que pueden producir fenotipos muy variables que van desde la forma clásica grave de la distrofia muscular de Duchenne, a cuadros más severos como la distrofia muscular de Beckeroel (Espínos & Palau, 2008). Otro ejemplo que demuestra la gran heterogeneidad nosológica y fisiopatológica son los trastornos del sistema neurosensorial como las hipoacusias congénitas. En efecto, 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 (Claramunt, Pedrola, Sevilla, López, Berciano et al., 2005). 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 (Palau, 2010).

GRAVEDAD

Otra característica se refiere a la diferencia amplia en términos de gravedad. En términos estadísticos, la esperanza de vida de los pacientes de ER se reduce significativamente. La mayoría de ER es de origen genético. Según la literatura médica existen estimaciones (Asociación Sierra Solidaria, 2009) de los mecanismos genéticos participantes: 26,6% son autosómicas dominantes; 28,1% autosómicas recesivas; 7% ligadas al cromosoma X; y 10% se transmiten de diversos modos. Otras ER, sin embargo, son causadas por infecciones (bacteriales o víricas), o alergias, o se deben a causas degenerativas, prolíficas o teratogénicas (productos químicos, radiaciones, etc.) (28,3%). Algunas son derivadas de mutación de novo gen o de una anomalía cromosómica. Pero para la mayoría de las ER, los mecanismos etiológicos son todavía desconocidos debido a la falta de investigación para encontrar la fisiopatología de la enfermedad.

El peso de los factores genéticos representa un grave problema debido a la imposibilidad actual de revertir el curso de la enfermedad y sus graves consecuencias. Una de las consecuencias tiene que ver con la esperanza de vida: el 37,5% presenta una esperanza de vida normal o casi normal; 25,7% suele morir antes de los 5 años; y 36,8% ve reducida su esperanza en función de la gravedad, penetrancia y tipo (infantil, juvenil o adulto) de la enfermedad. Estas estimaciones fluctúan en función de las fuentes

de información y los cambios constantes que se suceden según los progresos científicos para cada una de las enfermedades.

Las ER afectan a la capacidad física, mental, habilidades, comportamientos y capacidades sensoriales, y generan discapacidad. Varias discapacidades a menudo coexisten, con muchas consecuencias funcionales. Estas discapacidades aumentan la sensación de aislamiento y son una fuente de discriminación y de difícil acceso educativo, profesional y social, así como de oportunidades. El 75% de ER afecta a niños y niñas en su cuidado y la búsqueda de atención especializada, recayendo en un 70% en sus madres, imposibilitándolas su desarrollo profesional y personal (Asociación Sierra Solidaria, 2009).

EXPRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existe también una gran diversidad en la edad de aparición de los primeros síntomas de ER. Los síntomas de algunas ER pueden aparecer en el momento de nacimiento o durante la primera infancia. Ejemplos de estas son la Atrofia Espinal Infantil, la Neurofibromatosis, la Osteogénesis Imperfecta, la Cardioplastia, o el síndrome Rett. Otras son específicas de la edad adulta, mientras que muchas enfermedades que causan síntomas en la niñez, es posible que estos síntomas no se traduzcan durante años en un diagnóstico de ER específica. Algunos ejemplos de ER adulta son: Huntington, Crohn, Charcot-Marie-Tooth, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Sarcoma de Kaposi o Cáncer Tiroideo (Fundación Geiser, 2010).

Finalmente, conviene destacar como algo característico que determinadas condiciones relativamente comunes pueden ocultar ER subyacentes, por ejemplo, el autismo (en el Síndrome Rett, X-Frágil, Angelman...) o la epilepsia (síndromes Shokeir, Feigenbaum Bergeron Richardson, Kohlschutter Tonz, Dravet...). Para muchas condiciones descritas en el pasado como deficiencia mental, parálisis cerebral, autismo o psicosis, ahora se sospecha o se ha descrito un origen genético. De hecho, una enfermedad rara puede estar enmascarada en una multitud de otras condiciones, lo que puede conducir a un diagnóstico equivocado.

LA NECESIDAD DE LA ATENCIÓN BIOPSIOSOCIAL: LA INTEGRACIÓN DEL/LA TRABAJADOR/A SOCIAL Y EL RECONOCIMIENTO DE SUS ROLES Y COMPETENCIAS

Las ER, tomadas como conjunto, son enfermedades crónicas con etiología orgánica o funcional, con

frecuencia degenerativas que obliga tanto al enfermo como a su entorno a modificar su vida y, requieren cuidados especializados y prolongados. Producen, con frecuencia, discapacidad y dependencia en las personas afectadas. Las ER, como enfermedades crónicas, requieren de una atención persistente, ya que *“impacta sobre la vida física, emocional y social del paciente”* (Mizrahi & Davis, 2008, pág. 289).

Una característica común, pero externa a la propia etiología y evolución de la enfermedad diagnosticada como rara, es la dispersión geográfica de las personas afectadas, aún en un mismo territorio geográfico, como puede ser un país, por ello, a la escasa prevalencia se añade la dispersión como elemento que dificulta la situación de los y las pacientes en relación a su atención y seguimiento.

El Trabajo Social (TS), es una disciplina y profesión que forma parte de las llamadas “de ayuda” pero, como rasgo diferenciador, el TS se dirige a las interacciones de los individuos con su entorno, con su medio social, a la observación integral de la persona en situación, y es, precisamente, sobre este rasgo donde se apoya la necesidad de la integración de los trabajadores sociales en la intervención con los pacientes de ER ya que no sólo la enfermedad afecta al individuo enfermo sino también en/a sus interacciones con su entorno, de manera directa a sus familiares quienes facilitan los cuidados y a quienes también hay que cuidar pero, también, a otros sistemas como trabajo/estudio, economía, relaciones sociales, vivienda/territorio residencial, ocio o red formal. Las personas afectadas por ER requieren de la valoración, planificación de la intervención, seguimiento y evaluación biopsicosocial.

Señalamos la atención biopsicosocial, como superación de la hasta ahora centrada en la enfermedad, atención exclusivamente médica, y sin observar los aspectos sociales derivados de la misma. Así, proponemos una atención centrada en la persona y no en la enfermedad, donde la valoración integral, holística, es realizada por un equipo interdisciplinar, bien intrainstitucional o bien interinstitucional, con especial atención a la pérdida de autonomía del paciente (discapacidad y dependencia) y sus consecuencias (familiares, económicas, laborales o educativas, afectivas/relacionales,).

En general, entendemos que la característica más generalizada, que no única, del TS en el ám-

bito de la salud, concretamente de las ER, es que el tipo de intervención es prestacional, asistencial, es decir, la gestión y administración de recursos, que, como señalan Minahan y Pincus (1977), no son valiosos en sí mismos, son útiles si pueden ser usados para resolver un problema o alcanzar un objetivo, pudiendo ser los recursos tangibles o intangibles, de uso directo o como medio para obtener otro recurso. Esta característica la señalamos como crítica reflexiva de la intervención de los y las profesionales del trabajo social enmarcada, precisamente, en la ausencia de integración en los equipos, que no participación, y en la falta de reconocimiento de sus roles y competencias. Crítica de construcción interna profesional derivada de una causalidad externa.

El uso de recursos no queda limitado a los proporcionados por los sistemas formales, por los sistemas de protección social, sino que también incluyen a los denominados informales o naturales pero, en este caso, nos centramos en los primeros, en los recursos ofertados por los sistemas de protección social que es donde de manera directa, por pertenencia, o indirecta, por relación, se encuentra inserto el o la trabajador o trabajadora social. Es en esta “relación”, la interacción del cliente con el sistema formal, cuando podemos detectar, como profesionales del TS, problemas que guían parte de nuestra intervención al ser objetivos de nuestra práctica. Así, podemos encontrar situaciones que se derivan en unos casos de la persona y en otras de los recursos pero, en el caso que nos ocupa, las ER, se reducen exclusivamente a los problemas derivados del sistema de protección social, que siguiendo a Pincus y Minahan (1973) podemos concretarlos como:

1. Los recursos pueden no existir o no existir en suficiente cantidad para proporcionar un adecuado servicio para todas aquellas personas que los necesiten
2. Un recurso o servicio puede existir pero no ser geográficamente, psicológicamente o culturalmente accesible a aquellas personas que los necesitan
3. Un recurso necesitado puede existir pero las personas no saben cómo usarlo, especialmente si la obtención de ayuda requiere tratar con burocracias complicadas
4. Incluso si las personas están usando uno o más de los recursos del sistema societal, hay acciones de estos sistemas

que pueden crear nuevos problemas o agravar los existentes

5. Si las personas están vinculadas a más de un servicio estos pueden trabajar en objetivos opuestos

Estas cinco áreas de problemas con respecto a la “relación” de los afectados de ER con los sistemas de protección social recogen las dificultades expresadas por las organizaciones de enfermos de ER: escasez o ausencia de recursos humanos, económicos y materiales; la dispersión geográfica de los afectados por ER dificulta la accesibilidad de los recursos disponibles; no hay coordinación y cooperación entre los servicios usados por los afectados.

Señalamos la información recogida por las organizaciones de afectados por ER y familiares porque ante la ausencia o escasez de respuesta de los sistemas de protección social, el movimiento asociativo, y las redes de apoyo informal, *“en todo el mundo han jugado un papel importante en el desarrollo de acciones orientadas a la mejora asistencial y de investigación en las ER (...). En particular en la UE es de resaltar el papel de apoyo organizativo y estratégico que EURORDIS (European Organization for Rare Diseases) presta, de forma permanente, a las federaciones y alianzas nacionales de todos los países miembros”*. (Avellaneda et al., 2007, págs. 181-182).

Con la situación expuesta proponemos una intervención biopsicosocial ejecutada en cualquiera de las “fases” de la enfermedad, dentro del modelo de gestión de caso.

La gestión de caso, como señala Rothman (1991), es un medio para proporcionar un cuidado extenso y continuo a pacientes crónicos. En este mismo sentido, Moxley define la gestión de caso como *“una estrategia a nivel del cliente para proporcionar la coordinación de los servicios humanos, oportunidades y beneficios”* (Huxley, 1993, pág. 368). El objetivo de la gestión de caso es asegurar un cuidado continuo en o entre servicio/instituciones/organizaciones en el tiempo, a través de la participación en un sistema coherente de todos los servicios necesarios con las necesidades específicas, múltiples y complejas de la persona. Así, la gestión del caso, la podemos entender como la coordinación de servicios humanos, siendo éste un objetivo desde el nacimiento del TS observado tanto en las Charity Organizations Societies (COS) como en los Settlement Movements, como refiere Hall et al (2002), la coordinación en el ca-

sework es una temprana conceptualización de la gestión de caso.

El modelo de gestión de caso se revela como una solución para la fragmentada atención, entre los distintos profesionales y servicios, a los pacientes de ER y sus familiares, en la coordinación de la atención, los servicios y las responsabilidades. Los principales componentes del modelo de gestión de caso son: 1) valoración de las necesidades del cliente; 2) desarrollo de un plan de cuidado e intervención; 3) intervención directa e indirecta; 4) monitorización y valoración de los servicios; 5) evaluación y seguimiento, realizado por un equipo interdisciplinar intra o interinstitucional.

Atendiendo a la diferenciación respecto a la procedencia institucional de los servicios participantes en la intervención y de los profesionales, es decir en función de la organización de los servicios, podemos definir dos modelos de la gestión de caso, siguiendo la denominación de Huxley (1993), el modelo individual y el modelo de equipo.

En el modelo individual de gestión de caso los servicios pueden ser intra o interinstitucionales pero lo que lo define es que los servicios y profesionales implicados en la intervención con las personas afectadas por ER configuran un equipo *ad hoc*, para esa persona y caso en concreto, con intervención individualizada por parte de cada profesional implicado. En el modelo de equipo de gestión de caso se concreta en una atención fundamentalmente intrainstitucional y un equipo permanente para el conjunto de personas y casos en atención, realizando una intervención interdisciplinar en cooperación y coordinación.

El papel del profesional del TS en el modelo de gestión de caso es la atención social a nivel micro y macro, es decir, a la persona y sus interacciones con su medio social, gestionando los recursos para el logro de los objetivos propuestos o la eliminación del problema(s) de las personas afectadas con ER pero, como hemos indicado anteriormente, nos encontramos con dificultades tanto en el sistema formal como informal para encontrar recursos existentes y accesibles para las necesidades específicas, múltiples y complejas que tienen, que en el TS vienen determinadas por el tipo de ER, la persona/paciente, la vivencia de la persona/ paciente y su medio/ entorno.

La gestión de caso puede ser usada, como manifiestan Rothman (1991), como una medida de presión sobre el sistema formal o societal para la toma de conciencia de la situación y la creación de polí-

ticas que den respuesta a estas necesidades ya que son a la vez necesidades individuales y grupales. Sería un instrumento para abogar por el paciente.

Con independencia de la institución y el tipo de intervención que realice el trabajador o trabajadora social en la atención a pacientes de ER y familiares, un rol clave del profesional del TS es la “defensa” del cliente ante, como indican Schneider y Lester (2001), sistemas injustos o no respondientes a las necesidades. No podemos olvidar que desde el origen del TS, este se desarrolla en una doble dirección complementaria, la causa y el caso o, como tradicionalmente se ha denominado, la reforma y la función, es decir, la atención sobre la persona/familia/grupo/comunidad y sobre la estructura. En el caso de las ER, se concreta en el cliente/familia del servicio/institución/organización -caso/función- y sobre el sistema formal o societal por su falta de respuesta –causa/reforma-, como refiere Beckett (2006) el apoyo de una casusa y la representación de un individuo o un grupo.

Analizando noventa definiciones del término “defensa” en la literatura de TS, Schneider y Lester (2001) la definen como la exclusiva y mutua representación de un cliente(s) o una causa en un fórum, intentando sistemáticamente influir en la toma de decisiones en un sistema no justo o no respondiente. Así, tenemos una definición clara, medible, orientada a la acción y centrada en lo que uno hace como defensa y no en los resultados.

Sosin y Caulum (2003) señalan que la defensa es una de las actividades centrales del trabajador o trabajadora social que la distingue, junto con el énfasis en el individuo y el medio, de otras profesiones de ayuda. La defensa es un intento de defender un cambio en nombre de un cliente. En este mismo sentido, Litzelfelner y Petr (1997) señalan que la profesión de TS considera la defensa del cliente como una responsabilidad ética y una función primaria de la práctica del TS. Es una obligación profesional.

McLaughlin (2009) recoge como muchos estudios han explorado la conexión entre justicia social y la defensa habiendo acuerdo, entre distintos autores que la defensa es un poderoso instrumento para retar a la injusticia social. En este sentido, Hoefler (2006) define la defensa en TS como una parte de la práctica donde el trabajador o trabajadora social realiza una acción de una forma sistemática y decidida para defender o representar a nivel grupal, organizacional o comunitario, para promover la justicia social. Así entendida, la defensa responde

a la reforma ya que recoge la información, la analiza y la devuelve en forma de “denuncia” siendo el trabajador o la trabajadora social la voz del o los afectado/s.

Hemos reflejado el rol de “defensa” del trabajador social por estar íntimamente relacionado con la situación experimentada por las personas afectadas por ER y recogidas por la organizaciones de afectados/as y familiares pero este no es único rol de el/la trabajador/a social, queremos destacar el de agente, mediador, negociador, asesor, consejero, analista de políticas de bienestar social e investigador, entre otros.

Todo lo anteriormente señalado debe partir de una formación especializada de los profesionales, sólo sabiendo “qué” podremos acercarnos al “cómo” para mejorar la atención bio-psico-social.

Para el “qué”, es decir, para la elaboración del juicio profesional, sugerimos el sistema de clasificación PIE (Person-in- Environment) cuyos autores lo justifican por la necesidad de usar descriptores comunes, entre los/as trabajadores/as sociales en la observación e integración de la relación entre la persona en/y su medio, es decir, la observación de la conducta humana como resultante de las fuerzas intrapersonales e interpersonales en una interacción dinámica, con el reconocimiento expreso de las fortalezas y debilidades (Karls & Wandrei, 1992). El sistema PIE describe, clasifica y codifica los problemas de la persona de acuerdo a su duración, severidad y habilidad de las personas para resolverlos o hacerlos frente en la atención a cuatro factores: problemas de funcionamiento social, problemas del medio, problemas de salud mental y problemas de salud física, derivándose los dos últimos del DSM y del CIE. (Karls & Wandrei, 2001)

En definitiva, es un instrumento para recoger y ordenar la información relevante que puede producir una valoración comprensiva de los problemas de las personas para la atención biopsicosocial.

CONCLUSIONES

A pesar de las diferencias descritas en la red epidemiológica de investigación en enfermedades raras y la gran diversidad que presentan estas patologías, existen una serie de rasgos comunes de gran significación para el conocimiento de la enfermedad y la intervención socio-sanitaria: a) Son enfermedades mal conocidas, lo que origina falta de información adecuada a los pacientes y sus familias y retrasos en el diagnóstico; b) Existe una notable falta de sensibilización social respecto a estas patologías por el

desconocimiento que hay en torno a ellas; c) En el 50% de los casos en los que se diagnostica una ER el pronóstico vital está en riesgo; d) Un 80% de estas enfermedades son de origen genético y la mayoría se inician en la edad pediátrica; e) El 65% de las patologías son graves, altamente discapacitantes, afectan a la autonomía del paciente e implican un déficit motor, sensorial o intelectual en la mitad de los casos; f) Adolecen la falta de tratamiento efectivo y de fármacos eficaces para la mayoría de ellas (patologías huérfanas); g) Existe una gran dificultad para realizar estudios epidemiológicos, diagnósticos clínicos, terapéuticos y cualitativos; h) Se requiere una estrecha coordinación entre todos los dispositivos de atención sanitaria; i) Las personas afectadas por enfermedades raras necesitan medidas que atiendan sus necesidades especiales en materia educativa, laboral y social, lo que representa un alto coste socio-sanitario para el Estado y las Comunidades Autónomas; j) Un alto porcentaje de pacientes cursan con retardo mental, alteraciones del lenguaje y otras discapacidades cognitivas; k) Carga social: el sufrimiento de los pacientes y de sus familias se agrava con la desesperación psicológica, la falta de perspectiva terapéutica, y ausencia o escasez de recursos sociales que aporten una ayuda para la vida diaria; l) Incapacidad: la calidad de vida de los pacientes está comprometida con pérdida de la autonomía.

Una concepción integral de las enfermedades raras debe contemplar todos los aspectos (prevención primaria, atención precoz, asistencia integral, sistemas de información, formación, investigación, participación y coordinación), que pueden y deben ser abordados desde el Sistema Sanitario Público con el concurso de otras instituciones.

La atención debe ser biopsicosocial dentro del modelo de gestión de caso, dando así respuesta a las necesidades específicas, múltiples y complejas de la persona afectada por una ER y su entorno. La gestión de caso no sólo se debe centrar en la respuesta a la necesidad individual, sino que además, debe ser usada como instrumento de difusión para la toma de conciencia sobre el problema/situación del conjunto de individuos, afectado por ER y sus familias/cuidadores, para la creación de políticas públicas sanitarias y sociales.

REFERENCIAS

- Aronson, J. K. (2006). Rare diseases and orphan drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 243-245.
- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02617>
Asociación Sierra Solidaria (2009). Enfermos sin igual. Recuperado el 18 de marzo, de 2010 de <http://www.sierrasolidaria.org>.
- Avellaneda, A., Layola, M., Izquierdo, M., Guilera, M., Badia, X. & Ramón, J. R. (2007). Impacto socio-sanitario en pacientes con ER (estudio ERES). *Medicina Clínica*, 129, 646-651
- Beckett, C. (2006). *Essential theory for social work practice*. London: SAGE Publications.
- Brinkman, R. R., Dubé, M. P., Roulaeu, G. A., Orr, A. C. & Samuel, M. E. (2006). Human monogenic disorders: a source of novel drug targets. *Nature Reviews Genetics*, 7, 249-260.
- <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1828>
Candia, R., Letelier, L. M. & Randa, B. (2006). Estudios randomizados interrumpidos precozmente por beneficio: ¿Muy buenos o muy malos? *Revista Médica de Chile*, 134 (11), 1470-1475.
- Claramunt, R., Pedrola, L., Sevilla, T., López de Munain, A., Berciano, J., Cuesta, A. et al. (2005). Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: Mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *Journal of Medical Genetics*, 42, 358-65.
- <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.022178>
Conserjería de Sanidad y Dependencia Junta Extremadura (2009). Calidad de vida en pacientes con enfermedades raras en Extremadura. Badajoz: DGSPSES.
- Decisión N° 141/2000 CE Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 155/1*.
- Decision N° 1295/1999/EC of the European Parliament of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003). Recuperado el 10 de marzo de 2010 de http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/1999/l_155/l_15519990622en00010005.pdf.
- Espinós, C. & Palau, F. (2008). Genética de las enfermedades neurológicas. En: J. Pascual (Ed), *Tratado de Neurología Clínica* (pp. 1-29). Barcelona: Ars XXI Clínica.
- European Organization for Rare Diseases (EURODIS, 2005). *Enfermedades Raras: el conocimiento de esta prioridad de la salud pública*.
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS, 2010). What is a rare disease? Recuperado el 10 de diciembre en: http://www.eurordis.org/article.php?id_article=473.

- EURORDIS (2008). Position paper on the «centralised procedure for the scientific assessment of the therapeutic added value of Orphan Drugs». Recuperado 01 de febrero de 2010 de <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/position-paper-EURORDIS-therapeutic-added-value-ODFeb08.pdf>.
- EURORDIS (20/03/2008). Rare diseases Europe. Federación Española de enfermedades raras (FEDER). Día europeo de las enfermedades raras: un día único para personas únicas. Dossier de prensa recuperado el 20 de marzo de 2010 de <http://redaccionmedica.com>
- FEDER ESPAÑA (2002). Los medicamentos huérfanos al servicio de pacientes afectados de enfermedades raras (PAR 1). Madrid: Obra Social Caja Madrid.
- FEDER ESPAÑA (2010). ¿Qué son las enfermedades raras? Recuperado el 05 de marzo de 2010 de <http://www.feder.org>.
- Fishman, M. C. & Porter, J. A. (2005). Pharmaceuticals: A new grammar for the drug discovery. *Nature*, 437, 491-493.
<http://dx.doi.org/10.1038/437491a>
- Fontana, D., Ueman, S. & Mazzieri, M. R. (2005). Medicamentos huérfanos: Una definición. *Acta Farmacológica Bonaerense*, 24(3), 449-152.
- Fundación Geiser (2010). ERs. Recuperado el 08 de enero de 2010, de <http://www.funaciongeiser.org>
- Ginsberg, A. & Spigelman, M. (2007). Challenges in tuberculosis drug research and development. *Nature Medicine*, 13 (3), 290-294.
<http://dx.doi.org/10.1038/nm0307-290>
- González, D., Lozano, M. J. & García, M. (1998). Enfermedades complejas de baja prevalencia en pediatría. *Boletín de Pediatría*, 38, 213-216.
- Griggs, R. C., Batshaw, M., Dunkle, M., Gopal-Srivastava, R., Kaye, E., Krischer, J., et al (2009). Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Molecular Genetics and Metabolism*. 96, 20-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.10.003>
- Haggerty, R. J. (1995). Child health 2000: New in the changing environment of children's needs in the 21st century. *Pediatrics*, 96, 804- 812.
- Hall, J., Carswell, C., Walsh, E., Huber, D., & Jampoler, J. (2002). Iowa Case Management: Innovative social casework. *Social Work*, 47 (2), 132-141
- Hamosh, A., Scott, A. F., Amberger, Bocchini, C., Valle, D. & McKusick, V. (2002). Online mendelian inheritance in man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*. 3 (1), 52-55.
<http://dx.doi.org/10.1093/nar/30.1.52>
- Haffner, M. E, Whitley, J. & Moses, M. (2002). Two decades of orphan product development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1(10), 821-825.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd919>
- Hoefer, R. (2006). *Advocacy practice for social justice*. Chicago: Lyceum Books Inc.
- Huxley, P. (1993). Case management and care management in community care. *British Journal of Social Work*, 232 (2), 365-381.
- Izquierdo, M. & Avellaneda, A. (2004). ER: un enfoque práctico. Madrid: Instituto de Investigación de ER (Instituto de Salud Carlos III). Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/pdf/er_libro.pdf .
- Joppi, R, Bertele, V. & Garattini, S. (2006). Orphan drug development is progressing too slowly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 355-360.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02579.x>
- Karls, M. & Wandrei, K. (2001). *Person-in-environment system: the PIE classifications system for social functioning problemas*. (6th ed.). Washington: NASW Press.
- Karls, J.M. & Wandrei, K. (1992). PIE: a new lenguaje for social work. *Social Work*, 37 (1), 80-85
- Killen, J., Grady, C., Folkers, G. K., Fauci, A. S. (2002). Ethics of clinical research in the developing world. *Nature Reviews*. 2, 210-215.
<http://dx.doi.org/10.1038/nri745>
- Lagakos, S. W. (2003). Clinicals trials and rare diseases. *New England Journal of Medicine*, 348, 2455-2456.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe030024>
- La Vanguardia (28/02/2010). Las enfermedades raras afectan a 3 millones de personas en España. Barcelona: Europa Press.
- Lilford, M. Thornton, J. G. Brauholtz, D. (1995). Clinical trials and rare diseases: a way out of the conundrum. *British Medical Journal*, 311, 1621-1625.
- Litzelfelner, P, & Petr, C. (1997). Case advocacy in child welfare. *Social Work*, 42 (4), 392-402.
- Llera, V. A. (2008). ERs en osteología: Función del profesional asistencial, del investigador y del “decisor” de políticas sanitarias. *Actualizaciones en Osteología*, 4(1), 36-40.
- McLaughlin, A. (2009). Clinical social workers: advocates for social justice. *Advances in social work*, 10 (1), 51-68.
- Martínez, M. (2001). Medicamentos huérfanos y enfermedades metabólica. *Revista de Neurología*, 33, 220-226.

- Minahan, A., & Pincus, A. (September de 1977). Conceptual framework for social work practice. *Social Work*, 22 (5) 347-352.
- Ministerio de Sanidad y Política Social (2009). Estrategia en ER en el sistema nacional de salud. Madrid: MSPS.
- Mizrahi, T., & Davis, L. (Edits.). (2008). *Encyclopedia of social work*. (20 th ed., Vols. 1 (A-C)). NASW Press. Oxford University Press.
- National Organization of Rare Disorders (NORD, 2005). Recuperado el 18 de febrero de 2010 de <http://www.rare diseases.org/>
- National Organization for Rare Disorders (NORD, 2010). Recuperado 10 de diciembre de 2010 en: <http://www.rare diseases.org/info/about.html>.
- Nogales A. (2004). ER: Un nuevo capítulo de la Medicina. *Anales de la Real Académica de Medicina*, 121, 139-151.
- Orphanet (2010). Prevalencia de las ER: datos bibliográficos. Listado por orden alfabético de enfermedades. Informes periódicos de Orphanet. Serie ER. Portal de información sobre ERS. Recuperado el 10 de marzo de 2010 de: <http://www.orpha.net>.
- Palau, F (2010). ER: Un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Medicina Clínica*, 134(4), 161-168.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.06.038>
- Palau, F & Espinós, C. (2009). Consejo genético en las enfermedades neurológicas. *FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 16, 92-102.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1134-2072\(09\)70292-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-2072(09)70292-0)
- Peñaloza, B. & Candia, R. (2004). Por qué vale la pena randomizar en un estudio de terapia. *Revista Médica de Chile*, 132, 1007-1014.
- Petersen, A. (2006). The genetic conception of health: is it as radical as claimed? *Health*, 10(4), 481-500.
- Pincus, A. & Minahan, A. (1973). *Social work practice: model and method*. Illinois: Peacock Publishers, Inc.
- Planas, C. G. & Lago, V. G. (2003) *Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos*. Madrid: Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital.
- Posada, M., Martín, C., Ramírez, A., Villaverde, A. & Abaitua, I. (2008). ER. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31 (Supl. 2), 9-20.
- Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico
- Rothman, J. (1991). A model of case management: towards empirically based practice. *Social Work*, 36 (6), 521-528.
- Salomone, M. (20/09/2007). ¿Por qué no hay fármacos contra enfermedades olvidadas? *Consumer Eroski*.
- Sánchez, F, & García, M. (2008). ER: El reto de la medicina en el siglo XXI Century. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31 (16), (sup. 2), 5-8.
- Sanjurjo, P. Baldellou, A. & Aldamiz, K. (2008). Los errores del metabolismo como ER con un planteamiento global específico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, Supl 2, 55-73.
- Scheuner, M. T., Yoon, P. & Khoury, M. J. (2004). Contribution of mendelian disorders to common chronic disease: Opportunities for recognition, intervention, and prevention. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 12C(1), 50-65.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30008>
- Schneider, R., & Lester, L. (2001). *Social work advocacy: a new framework for action*. Stanford: Brooks.
- Seligman, M., Darling, R. B. (1997). *Ordinary families, special children: A systems approach to childhood disability*. 2 ed. New York: Guilford
- Steiner, R. D. (2005). Evidence based medicine in inborn errors of metabolism: Is there any and how to find it. *American Journal of Medical Genetics*, 134, 192-197.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30594>
- Sosin, M., & Caulum, S. (2003). A advocacy: a conceptualization for social work practice. *Social Work*, 28, 12-17.
- The Orphan Drug Act (1983). Public law, 4, 97-414
- Zurriaga, O., Martínez, C., Arizo, V., Sánchez, M. Ramos, J. M., García, M. J. et al (2006). Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las ERs en España. *Revista Española de Salud Pública*, 80 (3), 249-257.
- Zurynski, Y. A., Peardon, E., Bower, C., & Elliot, E. J. (2007). Impacts of national surveillance for uncommon conditions in childhood. *The Journal of Paediatrics and Child Health*, 43, 724-731.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01216.x>