

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA Y ESPECIALIDADES CLÍNICAS**ENFERMEDADES POCO FRECUENTES EN MEDICINA****PROGRAMA****ENFERMEDADES POCO FRECUENTES EN MEDICINA****Asignatura Optativa****Carga Horaria total: 50 horas, semanal 4 hs con una 50% de carga práctica. – Cuatrimestral****Cuarto y Quinto año de la Carrera de Medicina****Año 2022****Equipo Docente**

- Titular: Porf. Dr. Martín R Salazar.
- Adjunto: Prof. Claudia C Corti.
- Jefe de Trabajos Prácticos: Méd. César A Crespi.
- Ayudante Ad-Honorem: Méd. María Emilia Marra.
- Personal Administrativo: Virgina E Milanesio.

Fundamentación

A lo largo de los últimos años el campo de las Enfermedades Raras (EERR) o Enfermedades poco frecuentes (EPF) ha evolucionado desde lo que constituía un grupo limitado de entidades desconocidas, sin diagnóstico y a menudo fatales, hacia una serie de enfermedades que pueden ser diagnosticadas y en algunos casos son tratables. Dada la gran diversidad y baja frecuencia de cada una de las EPOF, la accesibilidad al diagnóstico resulta dificultosa.

Las EPF son aquellas enfermedades cuya prevalencia es menor o igual a 1 caso en 2000 personas. Se incluyen más de 6000 entidades y si se consideran en su conjunto, son mucho más frecuentes de lo que se piensa. Se estima que solo en Argentina las padecen más de 4 millones de personas de las cuales el 40% se encuentra en la provincia de Buenos Aires. Además de este número necesario para entender el origen del término, varios países tienen una lista por orden alfabético en la que se incorporan las EERR aceptadas ya que puede variar la frecuencia de una enfermedad en diferentes poblaciones debido a que muchas de estas entidades tienen base genética. En nuestro país estamos confeccionando actualmente el listado Nacional de EPF.

En muchos casos se desarrollará la enfermedad sin llegar a identificarse como tal, dado que no estamos aun totalmente preparados para reconocerlas. Además, a menudo son erróneamente diagnosticadas o no diagnosticadas, lo que lleva a una significativa morbimortalidad. Algunas de ellas tienen tan baja prevalencia individual que se necesitan esfuerzos especiales y combinados para detectarlas y tratarlas.

Las EERR pueden ser enfermedades abrumadoras y a veces letales, que implican cargas familiares y sociales muy importantes y conllevan un elevado consumo de recursos sanitarios debido a las demandas al sistema de salud. Estas enfermedades suelen ser graves y ponen en serio riesgo la vida de los pacientes si no se las diagnostica a tiempo ni se las trata de forma

adecuada. La esperanza de vida está reducida en dos tercios de ellas; en un 30% los pacientes fallecen antes de los 10 años y un 20% entre los 10 y 30 años. La mayoría de los fenotipos compatibles con una supervivencia prolongada están asociados a discapacidades, que limitan el acceso a la escolarización y a un empleo. Para algunas de las EPF se posee en este momento un tratamiento específico eficaz, para el resto el diagnóstico precoz permite el adecuado asesoramiento familiar y la instauración de un tratamiento de sostén; en ambos casos podremos mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes, retrasar el avance de la enfermedad o a veces detenerla.

Diagnosticar una EERR es difícil ya que hay numerosos factores que dificultan tanto su reconocimiento clínico como la realización de exámenes complementarios. Entre ellos, la gran heterogeneidad genética, que es una de las bases de la variabilidad clínica y bioquímica. La gran mayoría de los afectados deben recorrer un largo camino hasta llegar al diagnóstico y el tratamiento (odisea diagnóstica): un peregrinar por diversos consultorios y especialistas durante períodos a veces de varios años, sin que se llegue al diagnóstico correcto. Este tiempo perdido a veces se traduce en daños irreversibles para el enfermo.

Los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, en la infancia o en la vida adulta. Muchas veces los primeros síntomas son comunes y se confunden con los de enfermedades más conocidas. Rara vez tienen signos específicos y generalmente se las sospecha cuando se suman síntomas aparentemente no relacionados entre sí, o cuando la respuesta inicial a los tratamientos comunes no es la esperable. Existe en general en la comunidad médica una escasez de conocimientos sobre este tipo de patologías. Esto lleva asociado un inevitable retraso en el diagnóstico y, por lo tanto, la instauración de tratamientos inadecuados hasta que se arriba al diagnóstico final. Es importante señalar que muchas EERR son compatibles con una vida normal si el diagnóstico y/o el tratamiento llegan a tiempo. Muchos de los afectados se sienten aislados, sin saber a dónde ni a quién acudir. Esto se debe a la *falta de especialistas, protocolos y centros integrales* donde encontrar una respuesta completa e integral a su patología.

La provincia de Buenos Aires, a través de su Ministerio de Salud, fue pionera en iniciar acciones en pos de las EPF, con la promulgación de la ley 14.239 en diciembre de 2010. Esta declara de Interés Provincial el diagnóstico, seguimiento e investigación de las denominadas enfermedades raras y crea el Centro de Referencia de Enfermedades Raras a nivel Ministerial.

En Argentina, el 29 de junio de 2011, se sancionó la ley nacional 26.689 que trata la "promoción del cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes". En el marco de esta ley, el primer objetivo que se plantea es el de "promover el acceso al cuidado de la salud de las personas con EPOF, incluyendo las acciones destinadas a la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y recuperación, en el marco del efectivo acceso al derecho a la salud para todas las personas". Otros de los objetivos de la ley 26.689 son "promover el desarrollo de centros y servicios de referencia regionales especializados en la atención de las personas con EPF, promover el desarrollo y fortalecimiento de centros de asesoramiento, atención e investigación de enfermedades de origen genético que incluyan servicios de diagnóstico para los estudios complementarios pertinentes, promover estrategias y acciones de detección de EPOF, en las consultas de seguimiento y de atención por otras problemáticas de salud más frecuentes, estableciendo la importancia del incremento de los criterios de sospecha del diagnóstico, jerarquizando la perspectiva de los usuarios". Ambas Leyes se encuentran actualmente Reglamentadas.

Es precisamente, en estas enfermedades, donde los servicios de referencia cobran mayor sentido, al tratarse de patologías que precisan de cuidados de elevado nivel de especialización y que requieren la concentración en un número reducido de centros, para que la experiencia, las técnicas o procedimientos preventivos, de diagnóstico y terapéuticos puedan garantizar la calidad, la seguridad y la eficiencia asistencial.

Las autoridades están cada vez más concientizadas y el desarrollo de centros para la atención integral de estos pacientes es un paso inicial que debemos llevar a cabo en conjunto los profesionales de la salud junto con las autoridades sanitarias.

En nuestro país es la primera vez que una Facultad cuenta con una oferta de grado en ésta área de la salud lo cual representa una oportunidad para comenzar a desarrollar de manera integral esta formación, estimular un recurso humano muy necesario que se encuentra en clara escasez y ampliar los horizontes de la capacitación en Medicina.

La principal vía inicial de acceso de las EERR es sin duda la Atención Primaria de la Salud (APS), en coordinación con la asistencia especializada con múltiples enfoques e interdisciplinaria, generando una red de atención. Esto hace necesario el desarrollo de centros especializados basados en el concepto de "Atención Centrada en el Paciente" (ACP). El término "ACP" significa, en síntesis, organizar la atención a la salud pensando en los pacientes más que en los que la facilitan.

La **Atención Centrada en el Paciente**, supone un cambio cultural significativo, añadiendo a la evidencia y la eficiencia, la consideración de la efectividad y la autonomía del paciente respecto a sus preferencias, como factores determinantes de la toma de decisiones.

Intenciones educativas

Propósitos

- Capacitar acerca de los conocimientos actuales y la problemática de las EERR en nuestro país y en el mundo, y comprender a las EERR como un problema de Salud Pública
- Otorgar herramientas básicas para la sospecha oportuna de las EPF y el manejo adecuado fomentando la interdisciplinaria
- Brindar las herramientas básicas de manejo en pacientes con las EERR más frecuentes y en pacientes con Enfermedades de Difícil Diagnóstico (padecimientos no diagnosticados)

Objetivos

- Conocer sobre EERR y la problemática actual en nuestro país y en el mundo.
- Comprender a las EERR como un problema de Salud Pública
- Conocer las herramientas básicas para la sospecha oportuna de las EPF y el manejo adecuado fomentando la interdisciplinaria
- Adquirir las herramientas básicas de manejo en pacientes con las EERR más frecuentes y en pacientes con Enfermedades de Difícil Diagnóstico (padecimientos no diagnosticados)

Contenidos

- ◆ **Generalidades en EERR.** Definiciones. Prevalencia de EERR general y en poblaciones especiales. "Nichos de pacientes", agrupación por determinantes genéticos. Concepto "temporal" de EERR y la importancia de "sospecharlas". Las Enfermedades

prevalentes en los pacientes con EPOF. La importancia que el médico general conozca esta área de la salud. ¿Los inicios de una nueva especialidad?. La Transición de la Atención médica desde la Pediatría a la adultez. Dificultades con las EERR

- ◆ **El diagnóstico en Medicina aplicado a las EERR y EED.** El arte del diagnóstico en Medicina. Historia, algoritmos, guías, protocolos. Áreas que influyen en el "diagnóstico médico" (creencias, formación académica, estudios, conocimientos, práctica, historia, religión, sociedad y cultura, psiquis). El error diagnóstico en Medicina. "Etiquetar" a los pacientes. Diagnóstico erróneo. La duda y el autorreconocimiento de no saber. Autopsias como herramienta diagnóstica. Historia y actualidad
- ◆ **Lo Orgánico y lo Funcional.** Lo orgánico y lo funcional. Las fronteras de la Medicina. Fibromialgia. Síndrome de Intestino Irritable. Enfermedades Psicosomáticas. Similitudes con la Medicina de siglos pasados
- ◆ **Las EEDD.** El paciente sin diagnóstico. Enfermedades de Dificultoso Diagnóstico (EEDD), definición. Enfermedades por descubrir. Policonsulta, Incertidumbre. Responsabilidad de los pacientes y de los profesionales. Planteo de casos problemáticos y posibles soluciones. Porqué debemos pensar en las EERR?, Cuándo pensarlas? El signo/síntoma guía como "orientador" en las Enfermedades de Dificultoso Diagnóstico. Análisis de las enfermedades con etiología desconocida como disparador en las EEDD
- ◆ **Abordaje de las EERR. Modelos de Atención.** Estrategias de Abordaje. Ejemplo de desarrollo del CERyD (Centro de Referencia en Enfermedades Raras y de Dificultoso Diagnóstico del HIEA y C San Juan de Dios de La Plata). Programa provincial y nacional de EPOF. Proyecto Redes Educativas (RED) como ejemplo de capacitación y trabajo en red en la provincia de Buenos Aires. Desde los Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS) hasta la Alta Complejidad. La imposibilidad de tener todo lo necesario para la atención de las EERR en una sola Institución. Abordaje de Casos Clínicos. Desde de la Entrevista y la Semiología hasta los exámenes complejos. Análisis biológico, de la problemática y del impacto social y familiar. Razonamiento lógico y creativo
- ◆ **Salud Pública y EERR.** Las EERR como problema de Salud Pública. Generalidades, Definición, Epidemiología. Listado de EERR en Argentina. Leyes regulatorias. Concepto temporal de EERR. "Atención Centrada en el Paciente" como modelo de Atención de las Enfermedades Crónicas aplicado a las EERR. El Registro en EERR. Problemática mundial y latinoamericana. Utilidad para la Gestión y Nominalización. Desde el paciente como individuo hasta las políticas públicas en EERR
- ◆ **Impacto económico de las EERR.** Enfermedades Catastróficas. Nuevas Terapias y costos excesivos, una problemática que excede las fronteras. Estrategias de abordaje y posibles soluciones
- ◆ **Interdisciplina en EERR.** La importancia del Trabajo Social en las EERR. Discapacidad y EERR. Medicamentos y Obras Sociales, Prepagas, cobertura a través de la Salud Pública. Derecho a la salud vs posibilidad de dar respuestas a las demandas. La importancia de la Nutrición en las EERR. La Interdisciplina. Importancia de la

“dosificación” del especialista. Ejemplos en la atención de pacientes. La diferencia con la Multidisciplina

- ◆ **Metodologías diagnósticas especiales.** Métodos de Diagnóstico especiales. Bioquímica compleja, biología molecular, proteómica, metabolómica, genética, enzimología, cultivos celulares)
- ◆ **Farmacología en EERR.** Medicamentos Huérfanos. Medicación de Alto Costo (MAC). Enfermedades Catastróficas. ANMAT, EMA. Visión desde el Ministerio de Salud. Abordaje de la temática en otros países. Medicamentos Huérfanos. Medicamentos de Alto Costo (MAC). Uso compasivo de medicamentos. Terapias complejas. Oligonucleótidos antisentido. Terapia génica. Terapia con ARNi y ARNm. Terapia con Stem Cells. Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- ◆ **Asociaciones de pacientes.** Las Asociaciones de pacientes. Contactos. Importancia de su participación en la odisea diagnóstica de los pacientes. Apoyo en la realización de estudios y en la contención. Federación Argentina de EPOF. EURORDIS
- ◆ **Investigación en EERR.** Biobanco. Aplicaciones investigacionales y terapéuticas. La importancia de la Investigación en EERR. Las diferencias con las enfermedades prevalentes. Dificultades con la implementación bioestadística. El Registro de datos como herramienta fundamental. Relatividad de los datos estadísticos.
- ◆ **Medios de comunicación en Salud aplicado a las EERR.** La importancia de la Difusión. Medios de comunicación y EERR.
- ◆ **Análisis Bibliográfico en EERR y EEDD.** Análisis bibliográfico en EERR. Búsqueda de Información en Internet. Bases de datos de EERR. Orphanet, EURORDIS, FEDER, NORD, etc
- ◆ **Enfermedades Específicas.** Errores Innatos del Metabolismo (EIM). Un área inexplorada y sin especialistas en la medicina del adulto. La importancia de la Nutrición en los EIM. Ejemplos específicos de EERR. Amiloidosis, Anomalías Congénitas/Hereditarias, Miopatías, Neuropatías periféricas, Trastornos Hereditarios del Tejido Conectivo, Metales Pesados, Inmunodeficiencias, Enfermedades Autoinflamatorias, Infecciones poco frecuentes, Neoplasias poco frecuentes, Enfermedades no clasificables (síndrome TEMPI, RS3PE). Existen enfermedades no definidas aún?. EERR en psiquiatría

Propuesta Metodológica

- ◆ Clases Teórico-Prácticas (Actividad Obligatoria)
- ◆ Discusión de Casos Clínicos (Actividad Obligatoria)
- ◆ Análisis de Videoconsultas (Actividad Obligatoria)
- ◆ Análisis de Ateneos (Actividad optativa)
- ◆ Asistencia de pacientes en el CERyD (Hosp San Juan de Dios)

- ◆ Resolución de casos online. Aprendizaje basado en problemas. El recorrido del paciente en busca del diagnóstico
- ◆ Asistencia de pacientes a través de Videoconsultas
- ◆ Trabajo articulado con Instituciones Pediátricas
- ◆ Entrevista Médica filmada en vivo de pacientes

- ◆ Actividades de enseñanza y ámbitos donde se desarrolla

Nº*	Actividades de enseñanza	Ámbitos donde se desarrolla
	◆ Clases Teórico-Prácticas	HIEA y C San Juan de Dios
	◆ Discusión de Casos Clínicos	HIEA y C San Juan de Dios
	◆ Análisis de Videoconsultas	HIEA y C San Juan de Dios
	◆ Análisis de Ateneos Clínicos y Clínico-Patológicos	HIEA y C San Juan de Dios

Cronograma Tentativo

- Generalidades de las Enfermedades Poco Frecuentes –EPF- ó Enfermedades Raras –EERR-
Las Enfermedades de Difícil Diagnóstico –EDD-
Transición de Pediatría a la Adulthood, la problemática en las EPF
El Diagnóstico en Medicina como un Arte - El Error Médico

Definiendo Salud - Enfermedad – Medicina – **Caso Clínico**

- Lo Orgánico y Lo Funcional. Enfermedades Psicosomáticas?
Las Autopsias como una Herramienta diagnóstica. Experiencia en el Hospital San Juan de Dios
Teorías Evolucionistas. Como nos ayuda este conocimiento para la práctica de la Medicina?

Caso Clínico

- Abordaje de los pacientes con EPF - Abordaje de los pacientes con EDD
Empatía en Medicina. Curar y Sanar.

Caso Clínico

Cuándo comienza la Enfermedad? Placebo y Nocebo.

- EPF en Neurología.

Casos Clínicos

Remisión Espontánea.

Caso Clínico - Videoconsulta en Vivo (EDD)

- Políticas Públicas en EPF (Locales, Provinciales, Nacionales, Regionales, Globales)

Modelos de Atención.

Enfermedades Catastróficas. Principios de las Estrategias de Abordaje. Terapias de Alto Costo/Precio.

Caso Clínico - Video consulta

Primer Parcial

- Interdisciplina como Herramienta Fundamental de abordaje de las EPF y EDD.

Medicamentos Huérfanos. Uso Compasivo.

Enfermedades Lisosomales y Metodologías Diagnósticas Especiales. **Caso Clínico**

- Diagnóstico Genético – Herramientas Disponibles e Indicaciones - Stem Cells – Biobanco – Terapias Génicas. Asociaciones de Pacientes

Casos Clínicos. La mirada del paciente

-EPF en Osteología

EPF en Dermatología

Casos Clínicos.

- Intervención del Trabajo Social en EPF. **Casos Clínicos**

- Estrategias para búsqueda bibliográfica en Internet

Bases de Datos Especiales (OMIM, Orphanet, ClinVar, Reactome, The Human Protein ATLAS, Orphanet etc). **Casos Clínicos**

- Medio Interno y EPF. Errores Genéticos del Metabolismo 1.

Casos Clínicos

- Errores Genéticos del Metabolismo 2.

Casos Clínicos

Segundo Parcial

- Las Amiloidosis. **Casos Clínicos**

- Trastornos Hereditarios del Tejido Conectivo. Caso Clínico - Videoconsulta en Vivo.

- Cuestionando Preceptos Médicos. Integración.

Presentación de Trabajos Finales

Evaluación

◆ Criterios de evaluación de la asignatura:

Exámenes Parciales: Se utilizará el formato de Evaluación escrita a través de plataforma Moodle y con examen de opción múltiple en primera y segunda oportunidad. A partir de Tercera oportunidad examen oral (presencial).

Examen Final: Examen Oral (presencial)

- ◆ Trabajo Final: Evaluación del trabajo por los docentes. Esta tarea consiste en desarrollar un tema acotado y problemático del área de las EPF y exponerlo con el grupo y los docentes. Será realizado por todos los alumnos independientemente de la instancia de promoción. Se integrará la nota al promedio con los exámenes parciales, y el examen final si correspondiese.

- ◆ Desarrollo de conceptos teóricos
- ◆ Resolución de Casos Clínicos
- ◆ Enfoque de EEDD
- ◆ Aprobación de 2 (dos) exámenes parciales y eventualmente 1 (un) examen final según Criterios de promoción de la asignatura previamente desarrollados
- ◆ Aprobación de Trabajo Final

Acreditación

- ◆ Criterios de promoción de la asignatura:
80% de aprobación de las actividades obligatorias.
Sin examen final: aprobar los parciales con nota 7 (siete) o mayor
Con examen final: aprobar los parciales con nota 4 (cuatro) o mayor

Bibliografía.

Obligatoria:

- ◆ *Crespi, César A, Szarazgat Diana. Con los Oídos de la prudencia. Enfermedades poco frecuentes: Estrategias de articulación del Sistema de Salud e impacto sociosanitario en el hallazgo del diagnóstico. Acercándonos Ediciones. 2023 (en proceso de edición).*
- ◆ *Tobar Federico. Respuesta a las Enfermedades Catastróficas. Fundación CIPPEC. Buenos Aires, 2014.*
- ◆ *Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. Am J Med Genet A. 2018 Apr;176(4):773-783.*
- ◆ *Boycott KM, Lau LP, Cutillo CM, Austin CP. International collaborative actions and transparency to understand, diagnose, and develop therapies for rare diseases. EMBO Mol Med. 2019 Apr 12. pii: e10486.*
- ◆ *Entrevista en el Portal de Educación Médica "IntraMed". Centro de Referencia en Enfermedades Raras. César A Crespi. <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=87758>. Septiembre de 2015. La Plata, Buenos Aires, Argentina.*
- ◆ *Crespi CA, y col. Atención de pacientes con Enfermedades Poco Frecuentes en un Centro de Referencia de La Plata. Revista Médica del Hospital Julio de Vedia. Año 3, Num. 10, Mayo 2015: 16-19.*
- ◆ *Isabel Solares, et al. Diagnosis and Management of Inborn Errors of Metabolism in Adult Patients in the Emergency Department. Diagnostics 2021, 11, 2148.*

- ◆ Jean-Marie Saudubray, et al. *Inborn Errors of Metabolism Overview Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. Pediatr Clin N Am* 65 (2018) 179–208.
- ◆ Caren G. Solomon. *Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med* 2018;379:1050-9.
- ◆ Fransisca Malfait, et al. *The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 175C:8–26 (2017).
- ◆ Morie A. Gertz, et al. *Amyloidosis. Best Practice & Research Clinical Haematology* Vol. 18, No. 4, pp. 709–727, 2005.

Opcional:

- ◆ Weid T, Emmert M, Schöffski O. *Impact of Catastrophic Expenses as a Threat to Self-employed Families in the Metropolitan Area of Mexico City. Aten Fam* 2014; 21 (4)
- ◆ EURORDIS. *Rare Diseases: understanding this Public Health Priority. November 2005.*
- ◆ Valdez Rodolfo, et al. *Public Health and Rare Diseases: Oxymoron No More. Prev Chronic Dis.* 2016; 13: E05.
- ◆ Baynam G, et al. *Improved Diagnosis and Care for Rare Diseases through Implementation of Precision Public Health Framework. Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:55-94.
- ◆ Maroilley T, et al. *Uncovering Missing Heritability in Rare Diseases. Genes (Basel).* 2019 Apr 4;10(4). pii: E275.
- ◆ Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. *NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research , Diagnosis and Treatment. Curr Med Chem.* 2018 Jan 30;25(3):404-432..
- ◆ Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. *Health Technology Assessment and Appraisal of Therapies for Rare Diseases. Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:221-231.
- ◆ *Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and 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): http://europa.eu.int/eurlex/pri/en/oj/dat/1999/l_155/l_15519990622en00010005.pdf*
- ◆ Pronovost P, Holzmueller C. *Embracing Family in Patient Care. Disponible en: <http://www.hopkinsquality.com/CFI/inside/update/>*
- ◆ Aibar Remón C, Aranáz Andrés JM. *La comunicación del riesgo: compartiendo decisiones con los pacientes. Disponible en: www.seguridaddelpaciente.es/.../9_Comunicacion_riesgo.ppt*
- ◆ Jovell A. *La historia natural de la profesión médica vista por un paciente. Monografías Humanitas* 2003: 7 23-32.
- ◆ *Organización Panamericana de la Salud. Cuidados innovadores para las condiciones crónicas: Organización y prestación de atención de alta calidad a las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas. Washington, DC: OPS, 2013.*



- ◆ *Organización Panamericana de la Salud. Mejora de los cuidados crónicos a través de las redes integradas de servicios de salud. Washington, D.C.: OPS, 2012.*
- ◆ *Jorge Colina. Propuesta para un sistema de cobertura de Enfermedades Catastróficas en Argentina. 2008. Fundación MAPFRE.*