

Berenice Jiménez-Pérez^{1a}, Daniela Juárez-Melchor^{1b}, Tania Alejandra Guzmán-Santiago^{1c}, Azucena Sánchez-Ortega^{1d}, Aurea Vera-Loaiza^{1e}, Cuauhtémoc Flores-Martínez^{2f}, Israel Aguilar-Cózatl^{3g}

Resumen

Introducción: son enfermedades raras (ER) aquellas con baja prevalencia en la población; ≈80% tienen un origen genético, y para su diagnóstico pasan de 5 a 10 años y se requieren valoraciones de ≈10 especialistas. No hay un consenso internacional sobre la definición y el número de ER, lo que afecta la disponibilidad de recursos para su diagnóstico, tratamiento e investigación.

Objetivo: determinar la prevalencia de las ER en el Servicio de Genética Médica de un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Puebla, México.

Material y métodos: se revisaron los expedientes de los pacientes valorados por el servicio mencionado de enero de 2019 a junio de 2022. Se identificaron los pacientes con diagnóstico de alguna ER, y se obtuvo la prevalencia mediante la fórmula: número total de casos de la enfermedad/número de personas en la población en ese momento del tiempo.

Resultados: se revisaron un total de 798 expedientes y se obtuvo una prevalencia de ER del 27%. Se consideraron aquellas enfermedades con una prevalencia de un caso por cada 2000 habitantes, con 118 ER diferentes. Considerando solo las 20 ER registradas en México en el 2022, se detectaron 11 de estas, distribuidas en 35 pacientes, con una prevalencia de 4.3%.

Conclusión: la prevalencia de ER difiere según los criterios empleados. En México, muchas enfermedades que cumplen con la definición de ER con base en su prevalencia no eran consideradas como tales hasta el 2022, por lo que el reciente reconocimiento de las ER incluidas por la Organización Mundial de la Salud beneficiará a los pacientes afectados.

Abstract

Background: Rare diseases (RD) are those that have a low prevalence in the population; ≈80% have a genetic origin, and to diagnose them it takes from 5 to 10 years, and they require evaluations from ≈10 specialists. There is no international consensus on the definition and number of RDs, which affects the availability of resources for their diagnosis, treatment, and research.

Objective: To determine the prevalence of RDs in the Medical Genetics Service of a regional general hospital belonging to the Mexican Institute for Social Security (IMSS), in Puebla, Mexico.

Material and methods: The patients' records who were evaluated by the above-mentioned service from January 2019 to June 2022 were reviewed. Those patients with a diagnosis of a RD were identified, and the prevalence was obtained by using the formula: total number of cases of the disease/number of people in the population at that moment in time.

Results: A total of 798 medical records were reviewed and a prevalence of RDs of 27% was obtained. Those diseases with a prevalence of 1 case per 2000 inhabitants were considered, being 118 different RD. Considering only the 20 rare diseases registered in Mexico in 2022, 11 of these were detected, distributed in 35 patients, with an estimated prevalence of 4.3%.

Conclusion: The prevalence of RDs differs according to the criteria implemented. In Mexico, several diseases that fall within the definition of a RD based on their prevalence were not considered as such until 2022, so the recent recognition of rare diseases included by the World Health Organization will benefit affected patients.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Epidemiología. Puebla, Puebla, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-1872-0685^a, 0000-0001-9060-7241^b, 0000-0001-7332-1735^c, 0009-0000-7949-8005^d, 0000-0002-7834-3404^e, 0000-0003-3626-0704^f, 0000-0002-5184-0523^g

Palabras clave
Enfermedades Raras
Medicamento Huérfano
Prevalencia

Keywords
Rare Diseases
Orphan Drug
Prevalence

Fecha de recibido: 23/11/2023

Fecha de aceptado: 22/01/2024

Comunicación con:

Daniela Juárez Melchor

✉ aleinad_juarez@hotmail.com

☎ 222 434 9759

Cómo citar este artículo: Jiménez-Pérez B, Juárez-Melchor D, Guzmán-Santiago TA, *et al.* Enfermedades raras en un servicio de genética médica de población con seguridad social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(3):e5880. doi: 10.5281/zenodo.10998859

Introducción

El concepto de *enfermedad rara* es variable entre diferentes zonas geográficas. En general se refiere a aquellas enfermedades que tienen una prevalencia baja en la población.¹ En México se considera como enfermedad rara a aquella que afecta a no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes, de acuerdo con la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras,² que es el equivalente a la definición de la Comisión Europea de Salud Pública, que incluye a aquellas que afectan a menos de 1 de cada 2000 personas. Se estima que las enfermedades raras afectan a alrededor de un 7% de la población a nivel mundial y que aproximadamente 6,000,000 de personas en México padecen una enfermedad rara. Alrededor del 80% de las enfermedades raras tienen un origen genético, y transcurren entre 5 y 10 años para ser diagnosticadas, además de requerir valoraciones de aproximadamente 10 especialistas para su diagnóstico.³ Pocas de estas enfermedades cuentan con un tratamiento específico y solo el 6% de los pacientes reciben alguno de los medicamentos denominados *huérfanos*.⁴ La pluridiscapacidad reportada es de hasta el 80% y la tasa de mortalidad del 50%.³

En México, en 2017 se puso en funcionamiento el Registro Nacional de Enfermedades Raras, en donde se aceptaron un total de 14 enfermedades: histiocitosis, hemofilia, fibrosis quística, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, espina bífida, mucopolisacaridosis I Hurler, mucopolisacaridosis II Hunter, mucopolisacaridosis IV Morquio, mucopolisacaridosis VI Maroteaux-Lamy, enfermedad de Pompe y enfermedad de Gaucher tipos I, II, y III. En 2018 se agregaron a la lista el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria, la galactosemia, la hiperplasia suprarrenal congénita, la deficiencia de G6PD (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) y la homocistinuria.⁵ En mayo de 2023 se agregaron la amiloidosis hereditaria no especificada, la distrofia muscular de Duchenne y la atrofia muscular espinal.⁶ El 29 de junio de 2023 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el acuerdo por el que se reconocen las enfermedades raras incorporadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual incluye aproximadamente 5500 enfermedades raras.⁷

Material y métodos

El presente estudio se hizo en el Servicio de Genética Médica de la Unidad Médica de Atención Ambulatoria del Hospital General de Zona No. 20 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Puebla. El protocolo se sometió a revisión y registro por el Comité de Investigación y Ética Local. Después de su aceptación, se incluyeron los expedientes de pacientes que fueron valorados en la consulta de

Genética Médica entre enero de 2019 y junio de 2022. Se excluyeron aquellos que no contaban con diagnóstico o con la información sobre el tratamiento recibido.

Para el cálculo de tamaño de muestra se consideró un tamaño de la población de 1,991,655 adscritos al IMSS Puebla, y una prevalencia de las enfermedades raras en México del 7%, con un nivel de confianza del 95% y un error de muestreo (precisión) igual a 5%. Se utilizó el programa EPIDAT y se obtuvo una $n = 101$.

Se recolectaron los datos sociodemográficos, el diagnóstico de los pacientes, el tiempo transcurrido para llegar al diagnóstico, el método utilizado para el diagnóstico y el tratamiento otorgado. Se identificó a los pacientes que contaban con una enfermedad con prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes, y a los pacientes con algún diagnóstico incluido en las 20 enfermedades raras registradas a nivel nacional hasta ese momento. Se obtuvo la prevalencia de las enfermedades raras al considerar cada uno de estos criterios. Los datos se analizaron e interpretaron en el programa SPSS, versión 25.

Resultados

Se analizaron un total de 798 expedientes, de los cuales 442 fueron de mujeres (55.3%) y 356 de hombres (44.7%). La edad al momento del ingreso al Servicio de Genética Médica mostró una mediana y rango intercuartil (percentil 25-75) de 6.6 (0.6-24) años.

De los 798 expedientes revisados, 383 (48%) tuvieron un diagnóstico confirmado en el paciente, mientras que 285 (36%) no tuvieron un diagnóstico confirmado; 130 pacientes (16.2%) acudieron para recibir asesoramiento genético.

Con base en solo las 20 enfermedades raras registradas a nivel nacional, se detectaron 35 pacientes (4.3%) que incluyeron 11 enfermedades raras diferentes (**cuadro I**); sin embargo, al considerar a todos aquellos que presentaron alguna enfermedad con una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes se detectaron 217 casos (27%), con alguna de las 118 enfermedades raras diferentes. En el **cuadro II** se muestran las enfermedades que cumplen con el criterio de raras por su prevalencia; sin embargo, no estaban incluidas en la lista del Registro Nacional de Enfermedades Raras.

De los 217 pacientes con enfermedad de baja prevalencia o rara, 111 (51%) fueron hombres, mientras que 106 (49%) fueron mujeres. La edad al diagnóstico presentó una mediana con rango intercuartil (percentiles 25-75) de 4 (0.3-14.6) años.

Cuadro I Enfermedades Raras en el Servicio de Genética Médica, incluidas en el Registro Nacional de Enfermedades Raras

Enfermedad rara	CIE10	n (%)
Enfermedad de Fabry	E75.21	7 (0.8)
Síndrome de Turner	Q96.9	6 (0.7)
Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	D55	5 (0.6)
Mucopolisacaridosis IV, Morquio	E76.219	4 (0.5)
Hiperplasia suprarrenal congénita	E25	3 (0.3)
Fibrosis quística	E84	3 (0.3)
Mucopolisacaridosis II, Hunter	E76.1	2 (0.2)
Mucopolisacaridosis VI, Maroteaux-Lamy	E76.29	2 (0.2)
Galactosemia	E74.21	1 (0.1)
Espina bífida	Q05	1 (0.1)
Mucopolisacaridosis I, Hurler	E76.01	1 (0.1)

Se muestran las 12 enfermedades raras encontradas en el Servicio de Genética Médica de las 20 registradas en México, así como su código CIE 10 y el número de casos y porcentaje con respecto al total de expedientes analizados (798)

El diagnóstico de los pacientes con alguna enfermedad rara se realizó de manera clínica en 144 (66%) casos, mediante estudio molecular en 43 (20%) casos, cariotipo en 12 (6%) casos, determinación enzimática en 7 (3%) casos, y a través de otros estudios de laboratorio en 11 (5%) casos.

El tiempo que transcurrió para obtener el diagnóstico desde el inicio de los síntomas presenta una mediana con rango intercuartil (percentiles 25-75) de 12 meses (1.2-62.0 meses), con un mínimo de 0 meses, ya que algunos pacientes se lograron diagnosticar al nacimiento o antes del primer mes de vida, y un máximo de 48 años y 9 meses, esta última fue una paciente diagnosticada con neurofibromatosis tipo 1.

El tratamiento utilizado en 123 (56%) pacientes fue sintomático, 54 (25%) ameritaron algún fármaco, 26 (12%) requirieron alguna cirugía, 8 (4%) utilizaron medicamentos huérfanos y 6 (3%) solo recibieron seguimiento y vigilancia continua.

Si se toma la definición general de enfermedad rara en México con base en su prevalencia, la prevalencia de enfermedades raras en el Servicio de Genética Médica del IMSS en Puebla fue del 27%, al considerar el número total de casos de la enfermedad (217) entre el número de personas en la población de estudio (798). La prevalencia estimada fue de 4.3% al tomar en cuenta como número total de casos de la enfermedad (35) solo las 20 enfermedades raras listadas por el Consejo de Salubridad General hasta ese momento.

Discusión

La prevalencia de las enfermedades raras difiere considerablemente de acuerdo con la definición de enferme-

dad rara utilizada. Solo la prevalencia obtenida en nuestro estudio del 4.3% cuando se consideraron las 20 enfermedades raras publicadas en México hasta 2022 fue similar a la reportada a nivel poblacional entre 3.5 y 5.9%, que equivale a un rango entre 263 y 446 millones de personas afectadas en todo el mundo, cifra obtenida del 67.6% de las enfermedades raras prevalentes, a partir de la definición europea de 5 por 10,000, sin incluir los cánceres raros, enfermedades infecciosas e intoxicaciones.⁸ Se estima que en México un 7% de la población padece alguna enfermedad rara, lo que significa que en nuestra población existe un subdiagnóstico o un subregistro de estas enfermedades. La prevalencia encontrada fue de 27% cuando se consideran todas las enfermedades con prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes, mucho mayor a la reportada a nivel poblacional. Consideramos que este resultado puede deberse a que el Servicio de Genética Médica es un centro de referencia y concentración para pacientes con enfermedades raras, ya que el 80% de estas enfermedades son de origen genético,³ por lo que, a pesar de su baja prevalencia, en conjunto no son infrecuentes.

Ante la falta de consenso a nivel internacional sobre la definición de enfermedad rara, decidimos incluir en nuestro trabajo no solo las 20 enfermedades aprobadas en nuestro país hasta 2022, sino todas aquellas que presentan una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes, o menos de 1 por cada 2000 personas (cuadro II). La falta de acuerdos en la definición de enfermedad rara afecta la disponibilidad de recursos para los pacientes, para su diagnóstico y tratamiento, así como para la investigación sobre los mecanismos causales y las terapias potenciales.⁹ Tröster *et al.* proponen la identificación de diagnósticos raros con base en su frecuencia en grandes conjuntos de datos como una forma novedosa y accesible para estudiar enfermedades raras.¹⁰

Cuadro II Enfermedades raras en el Servicio de Genética Médica no incluidas en el Registro Nacional de Enfermedades Raras

Enfermedad rara	CIE10	n (%)	Enfermedad rara	CIE10	n (%)
Neurofibromatosis I	Q85.01	17 (2.1)	Acropaquias digitales aisladas autosómico recesivas	SC	1 (0.1)
Espectro facio-aurículo-vertebral	SC	7 (0.8)	Asociación MURCS	SC	1 (0.1)
Síndrome de Noonan	Q87.19	6 (0.7)	Anemia de Fanconi	D61.09	1 (0.1)
Síndrome de Silver Russell	Q87.19	4 (0.5)	Asociación VACTER	Q87.2	1 (0.1)
Distrofia muscular de Duchenne	G71.01	4 (0.5)	Ataxia espino-cerebelosa	G11.1	1 (0.1)
Esclerosis tuberosa	Q85.1	4 (0.5)	Atrofia muscular espinal	G12.1	1 (0.1)
Síndrome Moebius	Q87.0	4 (0.5)	Catarata congénita	Q12.0	1 (0.1)
Síndrome de Beckwith Wiedemann	Q87.3	3 (0.3)	Complejo OEIS	SC	1 (0.1)
Cardiomiopatía dilatada autosómico-dominante	SC	3 (0.3)	Deficiencia parcial de biotinidasa	Q81.810	1 (0.1)
Hipomelanosis de Ito	SC	3 (0.3)	Deleción del cromosoma 14	SC	1 (0.1)
Secuencia Poland	Q79.8	3 (0.3)	Dicinesia ciliar primaria	SC	1 (0.1)
Síndrome de Waardenburg	Q79.8	2 (0.2)	Displasia espondilometafisaria	Q77.7	1 (0.1)
Opitz GBBB tipo II	SC	2 (0.2)	Displasia frontonasal	SC	1 (0.1)
Poliposis adenomatosa familiar	SC	2 (0.2)	Displasia mandibuloacral con lipodistrofia tipo A	SC	1 (0.1)
Acondroplasia	Q77.4	2 (0.2)	Displasia metafisaria	SC	1 (0.1)
Albinismo	E70.3	2 (0.2)	Distrofia muscular de cinturas tipo 10	G71.039	1 (0.1)
Artrogriposis	Q68.8	2 (0.2)	Distrofia retiniana	H35.5	1 (0.1)
Síndrome de Edwards	Q91.3	2 (0.2)	Ectrodactilia tipo II	SC	1 (0.1)
Craneosinostosis	Q75	2 (0.2)	Encondromatosis	Q78.4	1 (0.1)
Cromosoma 21 en anillo	SC	2 (0.2)	Enfermedad de Von Hippel Lindau	Q85.83	1 (0.1)
Desorden del desarrollo sexual 46,XY	SC	2 (0.2)	Esquizencefalia	Q04.6	1 (0.1)
Enfermedad de Huntington	G10	2 (0.2)	Ictiosis congénita	Q80.9	1 (0.1)
Enfermedad de Stickler	SC	2 (0.2)	Lipofuscinosis cerioide neuronal tipo 6	E75.4	1 (0.1)
Síndrome Ehlers Danlos	Q79.60	2 (0.2)	Lipomeningocele	Q87.8	1 (0.1)
Síndrome de Prader Willi	Q87.11	2 (0.2)	Mielomeningocele	Q05	1 (0.1)
Ictiosis ligada al cromosoma X	Q80.1	2 (0.2)	Miopatía mitocondrial con acidosis láctica	G71.3	1 (0.1)
Picnodisostosis	SC	2 (0.2)	Síndrome de Goldenhar	Q87.0	1 (0.1)
Retinoblastoma	C69.2	2 (0.2)	Síndrome 3M	SC	1 (0.1)
Síndrome CLOVE	SC	1 (0.1)	Síndrome de Marfán	Q87.4	1 (0.1)
Síndrome Cornelia de Lange	Q87.19	1 (0.1)	Síndrome de Sturge Weber	Q85.89	1 (0.1)
Síndrome de Angelman	Q93.51	1 (0.1)	Síndrome de Toriello-Carey	SC	1 (0.1)
Síndrome de Apert	Q87.0	1 (0.1)	Síndrome de Usher	L10.4	1 (0.1)
Síndrome de Camurati-Engelmann	Q78.3	1 (0.1)	Síndrome de Watson	SC	1 (0.1)
Síndrome de Cowden	Q85.82	1 (0.1)	Síndrome de Wolf- Hirschhorn	Q93.3	1 (0.1)
Síndrome de depleción del DNA mitocondrial	SC	1 (0.1)	Síndrome Holt-Oram	Q87.2	1 (0.1)
Síndrome de Kallman tipo 2	E23.0	1 (0.1)	Síndrome Linfoproliferativo Tipo V	SC	1 (0.1)
Síndrome de Klippel-Feil	Q76.1	1 (0.1)	Translocación balanceada: 46, XY,t(10;18)(p12.1;q21.1)	SC	1 (0.1)
Síndrome de Loeys Dietz	SC	1 (0.1)	Trisomía parcial del cromosoma 12	SC	1 (0.1)

SC: sin código CIE-10

Se muestran las enfermedades que cumplen con el criterio de rara por su prevalencia, como aquella que afecta a no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes, de acuerdo con la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras en México; sin embargo, no estaban incluidas en la lista del Registro Nacional de Enfermedades Raras. Se refiere el % con respecto al total de expedientes analizados (798)

Las 118 enfermedades raras detectadas en la población de estudio cuando consideramos la definición por prevalencia es mucho mayor que las 20 reconocidas en México. No hay un consenso internacional sobre el número de enfermedades raras: el rango reportado va de 5000 a 8000. En el catálogo de desórdenes hereditarios OMIM (por sus siglas en inglés *Online Mendelian Inheritance in Man*) 2 terceras partes de sus entradas son de enfermedades raras.¹¹ El OMIM incluye 6739 fenotipos, con bases moleculares conocidas y 1744 fenotipos en los que se sospechan bases mendelianas (<https://www.omim.org/statistics/entry>, acceso el 9 de noviembre de 2023), mientras que Orphadata, que proporciona datos de Orphanet, incluye 10,839 entidades clínicas, con 8301 de etiología genética (<https://www.orphadata.com/>, acceso el 9 de noviembre de 2023).

Era importante reconocer e incrementar el número de enfermedades raras en nuestro país. La mayoría de las encontradas en nuestra población no habían sido consideradas como tales, entre estas la neurofibromatosis tipo 1, la cual es la enfermedad más frecuente en nuestra población con 17 casos registrados, y es considerada como una de las enfermedades autosómico-dominantes más frecuentes, con una prevalencia de 1 en 3164, según lo reportado por Lee *et al.* en un metaanálisis de 2023.¹²

En nuestra población, se encontró un solo caso en más de 60 enfermedades raras. Ante la baja prevalencia de estas enfermedades, el registro de pacientes es útil para aumentar el conocimiento sobre las enfermedades raras, realizar investigación y hacer evaluación de la atención médica.¹³ Es indispensable hacer una codificación adecuada de estas enfermedades en nuestro país, como sucede en varios países europeos mediante ORPHAcodes, para brindar una información más exacta sobre el número de pacientes con enfermedades raras hacia los sistemas de salud.¹⁴

Cuando consideramos solo las 20 enfermedades que incluía el Registro Nacional de Enfermedades Raras (cuadro I), no se reportaron en nuestra población pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I, enfermedad de Gaucher tipo II, enfermedad de Gaucher tipo III, enfermedad de Pompe, hemofilia, histiocitosis, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y homocistinuria; es de nuestro conocimiento que algunas enfermedades de las antes mencionadas sí están presentes en nuestra población, entre estas la hemofilia; sin embargo, los pacientes no son referidos a la consulta de Genética para recibir asesoramiento genético, lo que genera sesgo en su registro por nuestro servicio. La atención multidisciplinaria de estos pacientes contribuye de manera diferente y complementaria a su atención integral, por lo que la referencia con cada uno de los especialistas involucrados en estas enfermedades es primordial.

Se ha reportado que el promedio de tiempo para llegar al diagnóstico es de entre 5 y 10 años.³ En nuestra población al observarse una distribución libre de la variable se obtuvo la mediana con rango intercuartil, que mostró que en el 50% de los casos transcurrió menos de un año desde el inicio de los síntomas para llegar al diagnóstico, en el 25% transcurrió menos de un mes y en el 75% transcurrieron menos de 4.8 años. La referencia oportuna con los médicos especializados en la atención de las enfermedades raras disminuye el tiempo en el que establece el diagnóstico, lo cual es primordial en aquellas enfermedades en las que el inicio del tratamiento es decisivo para la evolución de la enfermedad. Willmen *et al.* detectaron que el diagnóstico correcto de las enfermedades raras sin la ayuda del experto solo se hizo en el 21% de los casos y la referencia con el experto tomó un promedio de 4 años.¹⁵ La expresividad variable de muchas de las enfermedades raras puede dar origen a casos con presentaciones mínimas que pueden pasar desapercibidas. Muchos pacientes diagnosticados en la etapa adulta fueron detectados después del diagnóstico de la misma enfermedad en uno de sus hijos en la etapa infantil.

Múltiples estrategias se han establecido para facilitar y favorecer el diagnóstico de estos pacientes. Un ejemplo de esto es el diseño de la nemotecnia *GENES de la familia*, desarrollada por un genetista de Estados Unidos, con la finalidad de alertar a los clínicos cuando el paciente pudiera tener una enfermedad rara. Cada una de las letras recalca aspectos asociados a estas enfermedades: G: grupo de anomalías congénitas; E: presentación extrema o excepcional de condiciones comunes; N: degeneración o retraso del neurodesarrollo; E: patología excepcional o extrema; S: valores de laboratorio sorprendentes. Existen también recursos para pacientes y profesionales de la salud. Algunos proporcionan apoyo para el diagnóstico y otros proporcionan información sobre enfermedades raras.¹⁶ La mayoría de los médicos tienen escasos conocimientos sobre estas enfermedades: el 40% de médicos generales y el 24% de los médicos especialistas no tienen disponibilidad de tiempo para trabajar en estos diagnósticos.¹⁷

El 69.9% de las enfermedades raras tienen inicio en la infancia.⁸ En nuestra población, la media de edad al diagnóstico fue de 4 años. Se ha reportado que 3 de cada 10 niños con una enfermedad rara mueren antes de cumplir los 5 años de vida.¹⁸ El momento de transición en la adolescencia es difícil debido a la dificultad de contar con médicos especialistas del adulto con conocimiento y experiencia en la atención de estas enfermedades. En un estudio sobre la vía de transición a la etapa adulta de pacientes pediátricos y adolescentes con alguna enfermedad rara, Grassemann *et al.* detectaron que más del 90% de los pacientes presentaron un déficit en el conocimiento de su propia enfermedad.¹⁹ En la mayoría de los casos, el aseso-

ramiento genético está dirigido hacia a los padres, quienes determinan la información que se proporciona a sus hijos; sin embargo, los pacientes pediátricos tienen derecho a recibir información clara y sencilla, y a participar en las decisiones sobre su salud siempre que sea posible.²⁰

Otra dificultad a la que se enfrentan los pacientes en la etapa adulta es la alta prevalencia de discapacidad laboral. El entendimiento de estas enfermedades es indispensable para que los sistemas de salud y bienestar favorezcan la inclusión y participación laboral, y exploren incluso las nuevas alternativas que la era digital ofrece.²¹

Se estima que 63,000 niños viven con una enfermedad rara en todo el mundo. En 2019 se inició un proyecto en Australia, como una iniciativa para considerar los derechos de los niños que viven con una enfermedad rara, en el contexto de la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño, con el objetivo de proporcionar un marco de referencia a nivel internacional. Algunos de los temas planteados por el proyecto son el derecho a la atención médica, la investigación de su enfermedad y el acceso a los medicamentos huérfanos cuando la enfermedad en cuestión lo tenga disponible.²⁰

El método de diagnóstico más utilizado fue clínico, ya que el 66% (144) de los casos se diagnosticaron mediante criterios clínicos diagnósticos estandarizados y avalados internacionalmente, como es el caso de la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Marfán, entre otras, lo cual evidenció la importancia de llevar a cabo una historia clínica que incluya un interrogatorio minucioso y una exploración física completa con enfoque dismorfológico, así como el uso oportuno de estudios de laboratorio y gabinete y la participación de todo un equipo multidisciplinario de médicos especialistas que contribuyan a la identificación de los criterios clínicos diagnósticos.

El 20% de los casos se diagnosticaron mediante estudios moleculares. Los síndromes más frecuentes en este grupo corresponden a la enfermedad de Fabry con 7 casos y el síndrome de Noonan con 6 casos. Los avances de la última década en la secuenciación del genoma completo han permitido el diagnóstico del 25-50% de pacientes que tenían un diagnóstico sin resolver.²² De las enfermedades raras diagnosticadas por medio de cariotipo, el síndrome de Turner es el más frecuente.

El diagnóstico de las enfermedades raras mediante pruebas genéticas tradicionales —incluidas aquellas con alta resolución como análisis de genes únicos, y otras de baja resolución como el estudio citogenético—, o el uso de técnicas más modernas como la secuenciación de nueva generación en la que se hace la secuenciación de múltiples

genes de manera paralela, permiten un mejor entendimiento de las bases genéticas de la enfermedad, del pronóstico, el manejo, la vigilancia, el asesoramiento genético y la investigación de nuevas terapias.²³ El alto costo de los estudios genéticos y su baja disponibilidad en las instituciones de salud son una limitante en la mayoría de los casos.

El tamiz metabólico neonatal en el IMSS permite identificar casos sospechosos de 6 de las 20 enfermedades raras registradas: el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria, la galactosemia, la hiperplasia suprarrenal congénita, la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y la fibrosis quística.²⁴ Un incremento en las enfermedades incluidas en este tamiz puede contribuir a la detección oportuna de enfermedades raras, sobre todo de aquellas que cuentan con algún tratamiento que puede modificar la historia natural de la enfermedad.

Se observó un leve predominio de pacientes del sexo masculino (51%) en comparación con el femenino (49%), similar a lo reportado por Jurca *et al.* en 2019, en un estudio sobre la experiencia en enfermedades raras de un Centro de Genética en Rumania, en el cual, de 1038 pacientes evaluados 567 (54.6%) fueron hombres y 471 (45.4%) del sexo femenino.²⁵ La mayoría de estas enfermedades presentan herencia mendeliana; las formas autosómico-dominante y autosómico-recesivas afectan a ambos sexos por igual, mientras que la forma ligada al cromosoma X tiene un predominio por los varones. Futuros estudios pudieran contribuir a esclarecer la influencia del modelo de herencia en la distribución por sexo de los afectados de enfermedades raras.

En cuanto al tratamiento otorgado, 8 (4%) pacientes reciben algún medicamento huérfano, incluidos pacientes con mucopolisacaridosis I, II, VI y con enfermedad de Fabry, similar a lo reportado por Mejía *et al.* en su estudio *Medicamentos huérfanos y enfermedades raras* del año 2020, en donde se reportó que solo el 6% recibe medicamentos huérfanos.⁴

Es necesario establecer estrategias en materia de educación y formación, con la participación de los profesionales de la salud, instituciones educativas, asociaciones, organizaciones de pacientes, autoridades y organismos políticos, para trabajar en conjunto en favor de los pacientes que tienen alguna enfermedad rara.²⁶ Las principales limitantes para los pacientes con alguna enfermedad rara se encuentran a nivel institucional y de políticas públicas, con insatisfacción en la atención debido a que las políticas sanitarias rara vez consideran programas de intervención para el bienestar de estos pacientes. Se requieren estrategias específicas para considerar la infraestructura y al personal de atención especializado para los pacientes con enfermedades raras.²⁷ El 29 de febrero de 2008 se cele-

bró por primera vez el Día de las enfermedades raras, y desde entonces tiene lugar cada año el último día del mes de febrero, con la finalidad de concientizar a la población en general y a los tomadores de decisiones sobre estas enfermedades y su impacto en la vida de los pacientes.⁴

Este estudio tiene la fortaleza de ser el primero en el Servicio de Genética Médica sobre enfermedades raras, lo cual permite tener un panorama general de la situación en el tema en el IMSS Puebla, ya que a nivel estatal somos el único Servicio de Genética Médica en la población con seguridad social que funge como centro de referencia.

Cabe mencionar que una de las debilidades de este estudio es que se llevó a cabo en tiempo de pandemia por COVID-19, en el cual disminuyó considerablemente el número de consultas en el Servicio de Genética Médica, así como las referencias por parte de otros médicos especialistas y se incrementó el ausentismo por parte de las familias en los servicios de salud por temor al contagio.

Este estudio tiene como objetivo dar a conocer la prevalencia de las enfermedades raras en el Servicio de Genética Médica del IMSS en Puebla, la cual es del 27% cuando se consideran todas aquellas enfermedades con una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes, y del 4.3% al considerar solo las 20 enfermedades raras registradas en México hasta el 2022, por lo que aporta datos que indican que había muchas enfermedades que requerían ser consideradas ante la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras en México.

Futuras investigaciones son necesarias para evaluar la prevalencia global de las enfermedades raras, incluidos los servicios de las diferentes especialidades médicas del Hospital General de Zona No. 20.

Conclusión

En el Servicio de Genética Médica del IMSS en Puebla hay una diferencia en la prevalencia de enfermedades raras, la cual depende de los criterios empleados. En México, un gran número de enfermedades que cumplen con la definición de enfermedad rara a partir de su prevalencia no habían sido consideradas por la comisión encargada de su registro. El reconocimiento en nuestro país de las enfermedades raras incorporadas por la OMS traerá beneficios importantes para los pacientes, sus familias y la población en general.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecemos a todos los pacientes que participaron en el estudio y al Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo otorgado para llevarlo a cabo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Carbajal-Rodríguez L. Enfermedades raras. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2015;82(6):207-10.
2. Reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras. México: Diario Oficial de la Federación; 2017. pp. 1-6.
3. Carbajal Rodríguez L, Navarrete Martínez JI. Enfermedades raras. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36:369-73.
4. Mejía Vázquez R, Salgado Schoelly H, Delgado Cruz FT. Medicamentos huérfanos y enfermedades raras. Ciudad de México: Secretaría de Salud de la ciudad de México; 2020. Disponible en: <https://salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/2018-2024/medicamentos/boletines2020/Boletin1feb2020.pdf>
5. Consejo de Salubridad General. Lista actualizada de las enfermedades que se han determinado como raras en México 2018. México: Consejo de Salubridad General; 14 de junio de 2018. p: 12. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/enfermedades-raras/Listado/Listado_Enfermedades_Raras_2018.pdf
6. Consejo de Salubridad General. Amplía Consejo de Salubridad General lista de enfermedades raras. México: CSG; mayo de 2023. Disponible en: http://csg.gob.mx/descargas/pdf/comunicados/CSG_Comunicado_N._2_26may23.pdf
7. Consejo de Salubridad General. Acuerdo por el que se reconocen las enfermedades raras incorporadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades emitida por la Organización Mundial de la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 29 de junio de 2023. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5693770&fecha=29/06/2023#gsc.tab=0
8. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28(2):165-73.
9. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-8.
10. Tröster TS, von Wyl V, Beeler PE, et al. Frequency-based rare diagnoses as a novel and accessible approach for studying rare diseases in large datasets: a cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol*. 2023;23(1):143.
11. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):885-92.
12. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review

- and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):292. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02911-2>
13. Hageman IC, van Rooij IALM, de Blaauw I, et al. A systematic overview of rare disease patient registries: challenges in design, quality management, and maintenance. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):106. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02719-0>
 14. Mazzucato M, Pozza LVD, Facchin P, et al. ORPHAcodes use for the coding of rare diseases: comparison of the accuracy and cross country comparability. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):267. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02864-6>
 15. Willmen T, Willmen L, Pankow A, et al. Rare diseases: why is a rapid referral to an expert center so important? *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):904. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-023-09886-7>
 16. Palmer E, Millis N, Farrar M, et al. Rare diseases New approaches to diagnosis and care. *Med Today.* 2023;24(1-2):69-75.
 17. Faviez C, Chen X, Garcelon N, et al. Diagnosis support systems for rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):94. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01374-z>
 18. Marimpietri D, Zuccari G. Development of Medicines for Rare Pediatric Diseases. *Pharmaceuticals.* 2023;16(4):513. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/4/513>
 19. Grasmann C, Höppner J, Burgard P, et al. Transition for adolescents with a rare disease: results of a nationwide German project. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):93. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02698-2>
 20. Matthews L, Chin V, Taliangis M, et al. Childhood rare diseases and the UN convention on the rights of the child. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):523. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02153-0>
 21. Velvin G, Dammann B, Haagensen T, et al. Work participation in adults with rare genetic diseases - a scoping review. *BMC Public Health.* 2023;23(1):910. Disponible en: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-15654-3>
 22. Larizza L, Cubellis MV. Rare Diseases: Implementation of Molecular Diagnosis, Pathogenesis Insights and Precision Medicine Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):9064. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/9064>
 23. Wright CF, Fitzpatrick DR, Firth H V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19(5):253-68.
 24. Rivera-Silva G, Treviño-de la Fuente F, Treviño-Alanis MG. Enfermedades raras en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):214-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457757174002/>
 25. Jurca-Simina IE, Chirita-Emandi A, Andreescu N, et al. Burden Of Rare Genetic Diseases-Experience Of Timis Regional Centre Of Medical Genetics, Romania. *Jurnalul Pediatriei- Year XXII.* 2019;22:85-6.
 26. Tumiene B, Peters H, Melegh B, et al. Rare disease education in Europe and beyond: time to act. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):441. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02527-y>
 27. Tsitsani P, Katsaras G, Soteriades ES. Barriers to and Facilitators of Providing Care for Adolescents Suffering from Rare Diseases: A Mixed Systematic Review. *Pediatr Rep.* 2023;15(3):462-82. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2036-7503/15/3/43>