

## Artículo de revisión

### Enfermedades raras (ERs)

Dra. Silvia Castillo

Profesor Asociado Facultad de Medicina Universidad de Chile  
Sección Genética Hospital Clínico Universidad de Chile  
Sección Citogenética  
Departamento Laboratorio Clínico, Banco de Sangre e Histopatología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: scastillotaucher@gmail.com

#### Resumen

Las enfermedades raras (ERs) son un grupo heterogéneo de enfermedades con baja frecuencia, que afecta a 1 de cada 2.000 personas. Hay cerca de 7.000 patologías, el 80% sería de origen genético. La mayoría son poco conocidas por el personal de salud lo que origina errores y dificultades en el diagnóstico. Algunas tienen un tratamiento farmacológico específico, los medicamentos "huérfanos", que son terapias exclusivas de alto costo. En Chile existe poca información sobre frecuencia y distribución de ERs, alguna ha sido recolectada por agrupaciones de pacientes.

#### Abstract

Rare diseases (ERs) are a heterogeneous group of diseases with low frequency, which affects 1 in 2,000 people. There are about 7,000 pathologies, 80% may be of genetic origin. Most are little known by the health staff which causes errors and difficulties in

the diagnosis. Some have a specific pharmacological treatment, "orphan" drugs, which are costly targeted therapies. In Chile there is little information on frequency and distribution of ERs, some has been collected by patients associations.

#### Introducción

Una enfermedad rara es aquella que afecta a 1 en 2.000 o más personas según la Organización Mundial de la Salud. Las ERs son muchas y afectan al 7% de la población. Aproximadamente 7.000 ERs afectan a millones de personas en el mundo y son responsables de inmensos gastos en términos de salud física y salud mental. En Chile, se estima un número de afectados en torno al millón de pacientes. El 80% de las ERs tendría un origen genético, lo que equivale a un 3% o 4% de los nacimientos. Otras causas de origen son infecciosas, inmunológicas, degenerativas u oncológicas.

**Tabla 1.** Enfermedades Raras listadas en búsqueda por la letra B ([http://rarediseases.org/?s=B&post\\_type=rare-diseases](http://rarediseases.org/?s=B&post_type=rare-diseases))

- |  |  |
|--|--|
| • Babesiosis                           | • Björnstad Syndrome                                     |
| • Balantidiasis                        | • Bladder Exstrophy-Epispadias-Cloacal Exstrophy Complex |
| • Baller Gerold Syndrome               | • Blastomycosis  |
| • Balo Disease                         | • Blepharophimosis, Ptosis, Epicanthus Inversus Syndrome |
| • Banti's Syndrome                     | • Bloom Syndrome   |
| • Barakat Syndrome                     | • Blue Diaper Syndrome                                   |
| • Bardet Biedl Syndrome                | • Blue Rubber Bleb Nevus syndrome                        |
| • Barrett Esophagus                    | • Börjeson-Forsman-Lehman Syndrome                       |
| • Barth Syndrome                       | • Botulism   |
| • Bartonellosis                        | • Bowen Disease  |
| • Bartter's Syndrome                   | • Bowen Hutterite Syndrome                               |
| • Batten Disease                       | • Bowenoid Papulosis                                     |
| • Beckwith Wiedemann Syndrome          | • Brachial Plexus Palsy                                  |
| • Behçet's syndrome                    | • Branchio Oculo Facial Syndrome                         |
| • Bejel                                | • Branchio Oto Renal Syndrome                            |
| • Bell's Palsy                         | • Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia          |
| • Benign Essential Blepharospasm       | • Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)                       |
| • Benign Paroxysmal Positional Vertigo | • Brown Séquard Syndrome                                 |
| • Bernard-Soulier Syndrome             | • Brown Syndrome   |
| • Berylliosis                          | • Brucellosis  |
| • Best Vitelliform Macular Dystrophy   | • Brugada Syndrome                                       |
| • Beta Thalassemia                     | • Budd Chiari Syndrome                                   |
| • Bile Acid Synthesis Disorders        | • Buerger's Disease                                      |
| • Binder Type Maxillonasal Dysplasia   | • Bullous Pemphigoid                                     |
| • Binswanger's Disease                 | • Burning Mouth Syndrome                                 |
| • Biotinidase deficiency               |  |
| • Birt-Hogg-Dubé Syndrome              |  |

Se reconoce una enorme carga para ellos mismos, sus familias, las comunidades, el sistema de salud y el sistema de financiación de la sanidad. Existe una brecha entre las necesidades de los pacientes y nuestra incapacidad individual y colectiva para satisfacerlas. Muchos pacientes con ERs tienen dificultades para encontrar proveedores con la experiencia y los recursos necesarios para diagnosticar y tratar sus condiciones. Cada ER tiene sus necesidades particulares.

Existe la equivocada idea que las ERs son costosas, sin embargo, se desconoce que sólo un 1,8% de ellas requiere drogas huérfanas (según la Unión Europea drogas huérfanas son aquellas que se destinen a esta-

blecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil; al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo), que el 3,5% utiliza medicamentos convencionales y el 95% no requiere tratamiento. De ese 1,8% que necesita medicamentos huérfanos, un 51% corresponde a drogas oncológicas, un 13% a inmunológicas, y un 12% cada uno a las enfermedades neurológicas, metabólicas y cardiorrespiratorias (Fonte: Dossiê de doenças raras e drogas orfãs: entendendo a situação brasileira no contexto global (IMS Health – Junho de 2012).

Una meta primaria del Proyecto del Genoma Humano (HPG) era una mejor comprensión de las enfermedades del humano al conocer más sobre los alrededor de 19.000 genes codificantes de proteínas. Se ha logrado identificar las consecuencias de las mutaciones germinales en 2.900 genes; estas mutaciones asociadas a enfermedad ligan a variantes infrecuentes del ADN a función o dosis alterada de proteína y a fenotipos humanos, transformando nuestros conceptos básicos de biología del desarrollo y homeostasis fisiológica en salud y enfermedad. Estos descubrimientos han contribuido a la identificación de nuevas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas para un número creciente de enfermedades raras y comunes <sup>(1)</sup>.

Una coordinación nacional, e idealmente mundial, para planificar y comenzar de forma sistemática a implementar nuevas estrategias para hacer frente a las necesidades de los pacientes con ERs es una consideración oportuna. El liderazgo de esta planificación y el esfuerzo de implementación, así como los mecanismos para su mantención, presentan inmensos desafíos con el compromiso con los pacientes y sus familias, grupos de apoyo, responsables políticos, empresas, investigadores, y otros. Es importante catalizar el pensamiento y la acción que beneficiará a miles de personas con ERs y de ese modo contribuir a la salud general del país. La Tabla 2 muestra una propuesta de avance en relación a las ERs.

**Tabla 2.**

### Elementos de una estrategia nacional integrada para acelerar la investigación y desarrollo de productos para las enfermedades raras

- Participación activa y colaboración de una amplia gama de intereses públicos y privados, incluidos organismos gubernamentales, empresas comerciales, instituciones académicas e investigadores y grupos relacionados
- Aplicación de los avances de la ciencia y tecnología que permitan que la investigación y productos para las ERs tengan un desarrollo más rápido y menos costoso
- Estrategias creativas para compartir los recursos de investigación e infraestructura para hacer uso adecuado y eficiente de los fondos escasos, conocimientos, datos, muestras biológicas, y la participación en la investigación de las personas con enfermedades raras
- Organizaciones y recursos adecuados, incluido el personal con experiencia en ERs, a los organismos públicos que financian y regulan el acceso al diagnóstico, medicamentos y dispositivos médicos
- Mecanismos para generar prioridades para el diagnóstico de ERs y el desarrollo de productos, el establecimiento de colaboración, así como los objetivos específicos de la organización, y evaluar el progreso hacia estas metas en una estrategia integrada. Es desafiante lograr coherencia debido a que muchos participantes con diferentes perspectivas y prioridades están involucrados. La colaboración y la evaluación continua son particularmente difíciles dado el número y la diversidad de las ERs.

### Perfil de las enfermedades raras

Tener una ER muchas veces significa tener una condición sin diagnóstico por años, en que médicos interesados que nunca antes la han visto plantean hipótesis diagnósticas que se van modificando ante la aparición de nuevos síntomas o signos. Una vez diagnosticado, no existen muchos profesionales con experiencia en su manejo o tratamiento. En particular, cuando una condición es extremadamente rara, los pacientes y sus familias deben trasladarse para consultar a los pocos expertos. Aunque las características de cada ER pue-

den diferir grandemente, los efectos son a menudo similares y son emocionalmente y financieramente devastadoras para los individuos afectados y sus familias. Generalmente se sienten aislados y solos, y frente al desafío de la búsqueda de información útil, y trazar su propio cronograma. Muchas son de origen genético o tienen un componente genético. Otras surgen de la exposición a infecciones o toxinas, a partir de respuestas inmunes defectuosas, o de vez en cuando de las respuestas adversas a las intervenciones terapéuticas para otras condiciones. Para muchas ERs, las causas

son frustrantemente difíciles de alcanzar. Las ERs pueden afectar a cualquiera, a cualquier edad. Pueden ser agudas o crónicas. Muchas son debilitantes y presentan un riesgo de muerte permanente. Algunas son inevitablemente fatales con las opciones médicas actuales. Existen terapias aprobadas que están disponibles para el tratamiento de varios cientos de estas condiciones, pero la mayoría no tienen actualmente una terapia que cure o modifique la propia enfermedad. Para las condiciones más raras, la literatura puede consistir en un solo informe publicado que describe unos pocos individuos con un síndrome genético previamente no identificado.

Para otras condiciones, como algunos tipos de cáncer, la investigación ha generado una base de conocimiento que puede abarcar la epidemiología (incluidos los estudios de historia natural), la genética, mecanismos de la enfermedad, pruebas diagnósticas, biomarcadores, tratamientos eficaces, y directrices basadas en la evidencia para los servicios clínicos. Existen alianzas como la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) y la Genetic Alliance en Estados Unidos, EURORDIS (Organización Europea de ER) y Orphanet en Europa, en Latinoamérica la Fundación Geiser y en Chile CEMINER (Centro de Manejo Integral de Pacientes con Enfermedades Raras) de apoyo e información acerca de una condición y de los recursos disponibles, creada en 2005 y accesible a través de [ceminer@hcuch.cl](mailto:ceminer@hcuch.cl).

### Ley Ricarte Soto

El 1 de junio de 2015 se promulgó en Chile la Ley del Sistema de Protección Financiera para el Diagnóstico y Tratamientos de Alto Costo. Esta ley pasa a formar parte del régimen general de garantías en salud y procura un sistema de salud que brinde una atención adecuada y oportuna, y busca alcanzar una cobertura universal en salud, entendiendo la Salud como un Derecho. Incorpora plazos de atención y de acceso a diagnóstico y tratamientos que los usuarios podrán exigir a la autoridad. Es una ley ciudadana, un logro conjunto de organizaciones de la sociedad civil y asociaciones de pacientes. Considera los tratamientos basados en medicamentos, dispositivos médicos y alimentos de alto costo con efectividad probada. La efectividad de los tratamientos se evaluará desde el punto de vista científico, económico y social. Se incorporarán al fondo sólo aquellos que sean efectivos y seguros para los pacientes.

Actualmente se financia el tratamiento de aproximadamente 2 mil personas que sufren ERs de alto costo. Con este nuevo fondo en régimen, se espera llegar a cubrir el tratamiento a cerca de 20.000 personas (esta cifra no dista del estimado 1,8% de pacientes con ERs que requeriría drogas huérfanas en Chile). Las personas cuyo tratamiento se encuentre cubierto por esta ley, serán notificadas del beneficio por su médico tratante. Los tratamientos serán entregados a través de una red de prestadores de salud aprobados por el Ministerio de Salud de acuerdo a su calidad técnica. Los medicamentos, dispositivos y alimentos de alto costo serán evaluados técnica y científicamente, considerando aspectos médicos, económicos, sociales y su seguridad. Se evaluarán aquellos que no se encuentren cubiertos por los sistemas de seguridad social en salud actualmente, y que cumplan con los requisitos ya mencionados. La recomendación para la incorporación de un nuevo tratamiento al sistema, se realizará a través de una Comisión, en la que participarán los representantes de las organizaciones de pacientes. La ley contempla varias instancias de participación social y de transparencia. El sistema será vigilado y supervisado por una Comisión Ciudadana. El Ministerio de Salud analizará todos los casos que se le informen requiriendo un tratamiento de alto costo y entregará una respuesta pública al respecto. El fondo se financiará con aporte fiscal directo. El beneficio es universal (<http://web.minsal.cl/leyricarte>).

### Epidemiología de ERs

La definición y contabilización de las ERs no es sencilla, contribuyen las dificultades para obtener diagnósticos definitivos, al igual que las limitaciones en los sistemas de notificación y seguimiento. Por lo tanto, la determinación de la prevalencia (el número de personas afectadas en un momento dado), la incidencia (número de casos nuevos en un año determinado), y los patrones de la enfermedad (por ejemplo, distribución de edad) en la población es inexacta. Si un tratamiento es eficaz, pero no curativo, puede convertir una ER en una común, la prevención eficaz puede, por el contrario, a su vez volver una condición común en una ER. Este es el caso de muchas infecciones comunes de la infancia gracias a los programas de vacunación infantil, como las paperas y el sarampión. La prevención de las consecuencias negativas para la salud del sentimiento anti-vacunación implica utilizar conocimientos de salud

pública, investigación en ciencias sociales, habilidades de comunicación, y respuestas de política pública.

Los objetivos de la investigación epidemiológica de las ERs incluyen la determinación de la medida, la distribución, y la carga de estas enfermedades en la población y ayudar a identificar los factores que pueden causar o contribuir a su desarrollo. Para los trastornos congénitos, la estadística reportada es la proporción de nacimientos (por ejemplo, en Chile, fenilketonuria 1 en 18.916 recién nacidos, hipotiroidismo congénito 1 en 3.163 recién nacidos) afectados por la condición <sup>(2)</sup>. Las estimaciones pueden incluir desgloses por edad, sexo, raza o etnia, lugar de residencia, y otros factores que pueden ofrecer pistas sobre la causalidad. Los responsables políticos también pueden considerar la información epidemiológica en la combinación de cargas en la prevalencia y la enfermedad con factores científicos, políticos, económicos, éticos y otros, en la toma de decisiones sobre la asignación de recursos para el tratamiento. Las decisiones sobre el gasto a veces favorecen condiciones raras relativamente más comunes, como el cáncer de ovario o la neurofibromatosis.

Los estudios de la historia natural son otro de los pilares de la investigación epidemiológica sobre enfermedades raras. Estos estudios siguen el curso de una enfermedad, identifican variables demográficas, genéticas, ambientales, y otras que se correlacionan con su desarrollo y los resultados en ausencia de tratamiento. Estos análisis también han generado información importante acerca de la variación clínica (y fenotípica) y han ayudado a identificar los subtipos de trastornos raros que se pueden producir por diferentes genes o factores epigenéticos que influyen en los efectos de un gen.

Muchos datos epidemiológicos de las enfermedades raras provienen de estudios de enfermedades individuales; registros de pacientes; estudios de vigilancia especiales; y programas de cribado en el recién nacido. Chile participa en el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) que ha aportado información valiosa en su campo <sup>(3)</sup>. En los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los programas sobre enfermedades infecciosas y defectos de nacimiento reportan datos de varias condiciones raras. Conocer la evolución en otros

también es crucial para los afectados y sus familias, permite enfrentar en forma realista la condición y utilizar las estrategias conocidas de manejo y prevención de complicaciones.

Priorizar la utilización de los recursos para atención de salud en forma explícita, justa y razonable está en sus inicios también en Europa. Los resultados de una reunión consenso multidisciplinaria en noviembre 2012 reveló puntos interesantes respecto a los criterios de uso de servicios de exámenes genéticos. Claves fueron considerados la evidencia de beneficio clínico para el individuo a ser estudiado, beneficio para planificar su propia vida, beneficio para otros familiares, probabilidad de tener la condición y oportunidad temporal para obtener el beneficio, requerimientos de salud según severidad y progresión de la enfermedad y costos del examen. Estos criterios deben ser vistos como puntos de partida para futuras discusiones hacia un consenso armónico y considerado respecto a los servicios genéticos <sup>(4)</sup>.

En la investigación biomédica, se hace cada vez más evidente la necesidad de correlacionar la información genómica con una detallada caracterización fenotípica para darle sentido. Punto aparte merecen la ERs causadas por formas no tradicionales de herencia (oligogénico, de novo, mosaicismo somático, disomía uniparental, etc.) para explicar su contribución a las enfermedades humanas.

## Referencias

1. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. *Am J Hum Genet* 2015; 97:199–215.
2. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S301–S306.
3. Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995–2008. *Rev Méd Chile* 2011;139:72–78.
4. Severin F, Borry P, Cornel MC, et al. Points to consider for prioritizing clinical genetic testing services: a European consensus process oriented at accountability for reasonableness. *European Journal of Human Genetics* 2015;23: 729–735.