









# Enfermedades Huérfanas

## Orphaned Diseases

 Juan Viteri;  Alex Morales Carrasco;  Maribel Jácome;  Gabriela Vaca;  Irvin Tubón;  Valeria Rodríguez;  María Fernanda Morales;  David Vinuesa

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Genética, Genómica y Medicina de Precisión, Grupo de Investigación Biomédica, Carrera de Medicina, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Provincia de Tungurahua, Ecuador.

<sup>2</sup>Médico Residente. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital IESS Ambato. Ecuador.

<sup>3</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Proyecto de investigación: "Epidemiología perinatal, neonatal y materna en América Latina y el Caribe".

<sup>4</sup>Grupo de Investigación Biomédica, Carrera de Medicina, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Provincia de Tungurahua, Ecuador.

<sup>5</sup>Centro de Investigación en Genética, Genómica y Medicina de Precisión, Grupo de Investigación Biomédica, Carrera de Odontología, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Provincia de Tungurahua, Ecuador.

<sup>6</sup>Grupo de Investigación GITAFEC, Escuela de Bioquímica y Farmacia, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Ecuador.

<sup>7</sup>Grupo de Investigación Biomédica, Carrera de Enfermería, Universidad Regional Autónoma de los Andes, Provincia de Tungurahua, Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Juan Viteri, MD, Centro de Investigación en Genética, Genómica y Medicina de Precisión, Grupo de Investigación Biomédica. Universidad Regional Autónoma de los Andes, Provincia de Tungurahua, Ecuador. Teléfono: 0982120970 Correo electrónico: juan\_beto77@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2020 Accepted/Aceptado: 07/15/2020 Published/Publicado: 09/07/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4263347

### Resumen

De acuerdo a la Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), actualmente se han descubierto alrededor de 10.000 enfermedades genéticas denominadas también como enfermedades huérfanas, que afectan aproximadamente al 7% de la población a nivel mundial de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, porcentaje que equivale a alrededor de 500 millones de personas. Las anomalías congénitas o trastornos congénitos afectan a 1 de cada 33 recién nacidos vivos y causan 3,2 millones de discapacidades al año a nivel mundial y son la segunda causa de muerte en los niños menores de 28 días de nacidos, siendo las más frecuentes el Síndrome de Down, defectos del tubo neural y anomalías cardíacas. En el Ecuador existe poca información epidemiológica de la prevalencia de enfermedades genéticas que afectan a nuestra población, por lo que la siguiente revisión evalúa la información epidemiológica que sirva de base para futuras investigaciones en el campo de la genética con el fin de establecer estrategias de intervención, control, consejería y terapia génica con el propósito de que el abordaje de estos pacientes sea más efectivo.

**Palabras clave:** Enfermedad genética, enfermedad rara, prevalencia, anomalías congénitas.

### Abstract

According to the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), currently around 10,000 genetic diseases have been discovered, also known as orphan diseases, which affect approximately 7% of the world population according to data from the World Health Organization, a percentage that is equivalent to around 500 million people. Congenital anomalies or congenital disorders affect 1 in 33 live newborns and cause 3.2 million disabilities a year worldwide and are the second leading cause of death in children younger than 28 days old, the most frequent being Down syndrome, neural tube defects, and heart abnormalities. In Ecuador, there is little epidemiological information on the prevalence of genetic diseases that affect our population, so the following review evaluates the epidemiological information that serves as the basis for future research in the field of genetics in order to establish intervention strategies, control, counseling, and gene therapy in order to make the management of these patients more effective.

**Keywords:** Genetic disease, rare disease, prevalence, birth defects.

## Introducción

Las enfermedades huérfanas (genéticas o raras) han estado presentes a lo largo de la historia de la humanidad, desde la enfermedad de Kohler II que padecía el Faraón egipcio Tutankamón (1341 a.C. – 1323 a.C.), la fibrosis quística padecida por el compositor Frédéric Chopin (1810-1849), el Síndrome de Marfán padecido por Abraham Lincoln (1809-1865) y hasta la Reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) quien era portadora de los alelos responsables de la hemofilia, enfermedad que fue desarrollada en 3 de sus 9 hijos<sup>1</sup>.

Es a partir de finales del siglo XX, que las enfermedades genéticas o aquellas que tienen componentes genéticos constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Sin embargo, la definición de enfermedades “raras” se introdujo por primera vez en Estados Unidos a mediados de la década de los 80, al mismo tiempo que se le relacionó con la idea de medicamentos “huérfanos” debido a la deficiente investigación y producción, lo que deriva en que aquellos que padecen estas enfermedades tengan limitadas alternativas de tratamiento y por ende muchas dificultades para la resolución de su patología; con ese antecedente se estimaría que alrededor de 4.000 de estas enfermedades no tienen tratamiento curativo<sup>2</sup>.

Las enfermedades raras y los síndromes genéticos son trastornos que tienen su origen en la alteración de uno o varios genes y se les denomina raras porque son enfermedades que tienen una baja prevalencia, pero son altamente graves, siendo responsables de altas tasas de mortalidad principalmente infantil. De acuerdo a la OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) actualmente se han descubierto alrededor de 10.000 enfermedades genéticas denominadas también como enfermedades huérfanas, que afectan aproximadamente al 7% de la población a nivel mundial de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, porcentaje que equivale a alrededor de 500 millones de personas<sup>3</sup>.

En Latinoamérica, el sub-diagnóstico y sub-registro de enfermedades genéticas no han permitido contar con información específica de la prevalencia de este tipo de trastornos. Sin embargo, de acuerdo al Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, se conoce que en la región las enfermedades raras se ubican entre el segundo y quinto lugar en índices de mortalidad en niños menores de 1 año, lo cual corresponde al 2 - 27%<sup>4</sup>.

Es importante reconocer el impacto psicológico, social y sanitario que se produce a consecuencia de las enfermedades raras, tanto para quien las padece, sus familiares, la sociedad e instituciones gubernamentales y sanitarias, pues el grado de dependencia es elevado tanto a nivel económico, social y de salud por lo que se vuelve imprescindible la creación de centros de atención especializada de estas enfermedades en donde la posibilidad de errar en el diagnóstico sea mínima, que la detección sea temprana, se amplíen las coberturas sanitarias y favorezcan a la investigación y desarrollo de nuevas terapias<sup>5</sup>. Por ello, el objetivo de esta revisión fue evaluar los aspectos epidemiológicos de las enfermedades huérfanas en el mundo, Latinoamérica y especialmente en Ecuador.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de diferentes fuentes bibliográficas disponibles que contienen información conceptualizada, histórica, epidemiológica e informativa de enfermedades huérfanas a nivel mundial de manera general y diferenciada.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Idioma: artículos en inglés y español.
- Fecha de publicación: publicaciones realizadas a partir del año 2014.
- Publicaciones en revistas médicas indexadas.
- Estudios transversales, analíticos, de tipo observacional.
- Información recopilada de profesionales en genética que hayan realizado estudios en base al tema de la presente revisión.
- Libros y compendios digitales.
- Información registrada en base a atenciones médicas del Ministerio de Salud Pública de Ecuador.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Editoriales.
- Información no verificada.
- Información publicada en documentos no científicos.
- Páginas de internet comunicacionales.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 30 documentos específicos publicados en Elsevier, Scielo, Orphanet, Dialnet, Arbor, Revista Mexicana de Pediatría, revistas médicas como Genotipia, Revista universitaria de UNAM, las mismas que son indexadas a Latindex, Scielo y SCOPUS; libros, compendios digitales que pertenecen a la Universidad de Medicina de Camagüey – Cuba y de la Universidad de Valladolid, así como también se ha recopilado información procedente de la Organización Panamericana de la Salud. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: “Enfermedades huérfanas” o “Enfermedades raras” o “Enfermedades genéticas” o “Medicina de precisión” y “epidemiología”. En conjunto, todos los documentos han proporcionado datos epidemiológicos a nivel mundial, Europa, Latinoamérica y Ecuador (Tabla 1).

Tabla 1. Fuentes bibliográficas consultadas.

|                          | Palabras Clave de La Publicación                                         | Revista o Editorial                                           | Cuartil                                                             | Fecha de Publicación                                                                                                       | Nombre de la Publicación / Acceso                                                                                             |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Revistas de Alto Impacto | Integrated model from care to epidemiology and research.                 | ORPHANET<br>JOURNAL OF RARE DISEASES                          | Q1                                                                  | Noviembre de 2014                                                                                                          | The french national registry for rare diseases                                                                                |
|                          | Enfermedades genéticas heterogéneas                                      | ELSEVIER                                                      | Q1                                                                  | Julio de 2015                                                                                                              | Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva |
|                          | Enfermedades raras. Diagnóstico genético                                 | ELSEVIER                                                      | Q1                                                                  | Julio de 2015                                                                                                              | Las enfermedades raras.                                                                                                       |
|                          | Rare disease database                                                    | ORPHANET                                                      | Q1                                                                  | Junio de 2017                                                                                                              | Clinical long-time course n, RD-rap: beyond rare disease patient registries d, a review of Trisomy X                          |
|                          | Enfermedades Huérfanas                                                   | ORPHANET                                                      | Q1                                                                  | Abril de 2019                                                                                                              |                                                                                                                               |
|                          | Rare genetic diseases.                                                   | COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS                           | Q1                                                                  | Octubre 2018                                                                                                               | Diagnosing rare diseases after the exome.                                                                                     |
|                          | Terapia genica. Medicina de precisión.                                   | ARBOR                                                         | Q2                                                                  | Julio de 2018                                                                                                              | Terapias avanzadas en enfermedades raras                                                                                      |
|                          | Enfermedades hereditarias                                                | ARBOR                                                         | Q2                                                                  | Julio de 2018                                                                                                              | Investigación multidisciplinaria y traslacional de enf. Raras.                                                                |
|                          | Medicamentos huérfanos                                                   | ARBOR                                                         | Q2                                                                  | Septiembre de 2018                                                                                                         | La sociedad civil y las enfermedades raras                                                                                    |
|                          | Iniciativa de Medicina de Precisión.                                     | SciELO                                                        | Q3                                                                  | Abril de 2019                                                                                                              | Enfermedades raras en la era de la genómica y la medicina de precisión.                                                       |
|                          | Genética. Enfermedades raras. Epidemiología.                             | SciELO                                                        | Q3                                                                  | Julio de 2016                                                                                                              | Frecuencia de enfermedades huérfanas en Cartagena de indias, Colombia                                                         |
|                          | Atención primaria en salud, diagnóstico de enfermedades raras            | SEMERGEN                                                      | Q3                                                                  | 2014                                                                                                                       | ¿Se pueden diagnosticar enfermedades raras en atención primaria?                                                              |
|                          | Impacto social. Derecho a la salud. Calidad de vida.                     | PRISMA SOCIAL                                                 | Q3                                                                  | Diciembre de 2016                                                                                                          | Las enfermedades raras en España. Un enfoque social                                                                           |
|                          | Registros de mortalidad. Enfermedades raras.                             | SciELO                                                        | Q3                                                                  | 2018                                                                                                                       | Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013                                                                  |
|                          | Medicamentos huérfanos                                                   | REVISTA MEXICANA DE PEDIATRÍA                                 | Q4                                                                  | Julio de 2015                                                                                                              | Enfermedades raras                                                                                                            |
| Enfermedades olvidadas   | SALUD UNINORTE                                                           | Q4                                                            | 2017                                                                | Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: características y factores asociados a la mortalidad. |                                                                                                                               |
| Revistas Regionales      | Enfermedades raras                                                       | Revista Digital Universitaria UNAM / Latindex                 | No aplica                                                           | Octubre de 2018                                                                                                            | Espacios digitales y enfermedades raras                                                                                       |
|                          | Investigación en Medicina Traslacional                                   | Medicina / Latindex Google Académico Hinari Imbiomed REDIB    | No aplica                                                           | Junio de 2018                                                                                                              | La atención clínica de las enfermedades raras: un reto para la educación médica.                                              |
|                          | Ley Estatutaria de enfermedades huérfanas.                               | Medicina / Latindex Google Académico Hinari Imbiomed REDIB    | No aplica                                                           | Septiembre de 2019                                                                                                         | Epidemiología y consecuencias de las enfermedades huérfanas/raras.                                                            |
|                          | Enfermedades huérfanas                                                   | Horizonte Médico / SciELO Perú Latindex Google Scholar        | No aplica                                                           | Abril de 2018                                                                                                              | Enfermedades raras o huérfanas, en Perú más huérfanas que raras                                                               |
| Libros Digitales         | Nombre Del libro                                                         | Autor                                                         | Editorial                                                           | Año de la publicación                                                                                                      |                                                                                                                               |
|                          | Compendio: Enfermedades Raras                                            | Moraima Wilson Donet. Ofelia Mayo García. Aldo Scrich Vázquez | Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay" Camagüey – Cuba. | 2014                                                                                                                       |                                                                                                                               |
|                          | Enfermedades raras. Contribuciones a la investigación social y biomédica | Castro Piedras I, Coca J.                                     | CEASGA-Publishing Universidad de Valladolid.                        | 2019                                                                                                                       |                                                                                                                               |

## Resultados

A nivel mundial, se han identificado alrededor de 10.000 enfermedades huérfanas<sup>6</sup>, las cuales afectan aproximadamente a 500 millones de personas en el mundo, de estos, 42 millones de personas afectadas se encuentran en Iberoamérica, en Europa 5 de cada 10.000 personas, en Brasil 65 de cada 100.000, y en Colombia 1 de cada 5000; que padecen alguna de las 10.000 enfermedades genéticas identificadas, las más frecuentes se mencionan en la Tabla 2.

Para enero de 2019, de acuerdo a información recopilada por Orphanet, la prevalencia de enfermedades de origen genético se presenta en valores referenciales por cada 100.000 nacidos vivos a nivel mundial<sup>7</sup>. Entre las enfermedades huérfanas más prevalentes en los EE.UU se encuentran el Sí-

drome de Down, Labio Leporino y Agenesia Renal Unilateral, mientras que en la Unión Europea se registran casos más prevalentes de Anomalías del Tubo neural, Paladar Hendido, Síndrome 47, XYY, Iniencefalia, entre otras. (Tabla 3 y 4)

En Latinoamérica, a pesar de que el sub-registro de enfermedades huérfanas representa la principal limitante para la evaluación epidemiológica, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas ha dado a conocer que las enfermedades raras se ubican en el segundo y quinto lugar en índices de mortalidad en niños menores de 1 año. De esta manera, la epidemiología de las enfermedades huérfanas de manera general se encuentra subregistrada en nuestra región, esto en virtud de que no existe suficiente información validada acerca del número total de personas afectadas.

**Tabla 2. Enfermedades raras más frecuentes**

| Enfermedad               | Frecuencia       | Gen                                                                      | Fenotipo                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acondroplasia            | 1:25.000         | <i>FGFR3</i>                                                             | Talla baja, acortamiento rizomélico, macrocefalia, hipoplasia medio facial.                                                                                                         |
| Angelman                 | 1:15.000         | <i>UBE3A</i>                                                             | Retraso mental, microcefalia, ataxia, ausencia de lenguaje, alteraciones electroencefalográficas, risa inmotivada.                                                                  |
| Bardet Biedl             | 1:125.000        | <i>BBS1</i>                                                              | Retraso mental, obesidad, retinitis pigmentaria, polidactilia, hipogonadismo.                                                                                                       |
| Esclerosis tuberosa      | 1:6.000          | <i>TSC1/TSC2</i>                                                         | Rabdomiomas cardiacos, angiofibromas, nódulos subcutáneos, manchas hipocromas, quistes renales, túberes corticales, convulsiones.                                                   |
| Fenilcetonuria           | 1:10.000         | <i>PHA</i>                                                               | Retraso mental, microcefalia, hipopigmentación de piel y fanereos, convulsiones, trastornos de conducta.                                                                            |
| Fibrosis quística        | 1:10.000         | <i>CFTR</i>                                                              | Bronquiectasias, infecciones pulmonares crónicas, insuficiencia pancreática, infertilidad (hombres).                                                                                |
| Neurofibromatosis tipo 1 | 1:3.000          | <i>NF1</i>                                                               | Manchas café con leche, pecas axilares/inguinales, gliomas, neurofibromas, displasia esfenoidal, nódulos de Lisch.                                                                  |
| Prader Willi             | 1:25.000         | <i>15q11.6 (SNRPN, MAGEL2, NDN, OCA2, SNORD115, SNORD116)</i>            | Hipotonía neonatal, dismorfia facial, obesidad, hiperfagia, hipogonadismo, alteraciones conductuales.                                                                               |
| Rett                     | 1:12.000 mujeres | <i>MECP2</i>                                                             | Retraso mental progresivo, microcefalia secundaria, bruxismo, hiperventilación, escoliosis, estereotipias de las manos, conductas autistas, trastorno del sueño.                    |
| Sotos                    | 1:50.000         | <i>NSD1</i>                                                              | Problemas de aprendizaje, macrosomía, macrocefalia, megalencefalia, manos y pies grandes, trastorno de coordinación.                                                                |
| Williams                 | 1:8.000          | <i>Del 7q11.2 (ELN, BAZ1B, CLIP2, GTF2, GTF2URD1, LIMK1, RFC2, TBL2)</i> | RCIU, facie dismórfica, hipercalcemia, hiperacusia, estenosis aórtica supraválvular, estenosis pulmonar periférica, alteraciones conductuales, trastorno de integración visomotora. |

Fuente: Cortes F. LAS ENFERMEDADES RARAS (6).

**Tabla 3. Prevalencia de enfermedades genéticas a nivel mundial**

| ENFERMEDAD                                          | PREVALENCIA |
|-----------------------------------------------------|-------------|
| Síndrome de Down                                    | 95.0        |
| Labio Leporino/ Paladar Hendido                     | 80.0        |
| Agenesia Renal Unilateral                           | 50.0        |
| Síndrome de Deleción 22q11.2                        | 37.5        |
| Tetralogía de Fallot                                | 34.0        |
| Neurofibromatosis Tipo I                            | 33.3        |
| Síndrome X Frágil                                   | 32.5        |
| Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico          | 24.0        |
| Trisomía 18                                         | 16.7        |
| Microtia                                            | 15.5        |
| Síndrome de Marfan                                  | 15.0        |
| Hemofilia A                                         | 11.25       |
| Corazón univentricular                              | 7.5         |
| Retinoblastoma                                      | 6.0         |
| Acondroplasia                                       | 4.0         |
| Síndrome de Meckel                                  | 4.0         |
| Trastorno del desarrollo sexual 46 XX ovotesticular | 2.5         |
| Síndrome del varón XX                               | 2.5         |
| Monosomía 18q                                       | 2.5         |
| Trisomía 12p                                        | 2.0         |
| Cromosoma en anillo                                 | 2.0         |
| Hemofilia B                                         | 1.665       |
| Sirenomelia                                         | 0.98        |
| Mucopolisacaridosis tipo 2                          | 0.68        |
| Enfermedad de Tay – Sachs                           | 0.28        |

Fuente: Orphanet

En el caso de Ecuador, no dispone de información epidemiológica real (o bien la poca información que existe también se encuentra desactualizada y sub registrada) que permita sentar una base de datos a partir de la cual se instauren estudios de investigación genética o se puedan establecer políticas de salud que vayan encaminadas a la mejora de las condiciones de vida y de salud de esta población. Sin embargo, patologías como: Microtia (que suele presentarse hasta 6 veces más en la ciudad de Quito en comparación con las demás ciudades capitales de Latinoamérica), la Paraparesia Espás-

tica Hereditaria e Ictiosis (en la provincia de Manabí) o el síndrome de Laron (en la provincia de Loja), han hecho que Ecuador sea considerado como la capital mundial de enfermedades raras. Según datos del Ministerio de Salud Pública, se han registrado únicamente 156 enfermedades raras, no obstante; en uno de los hospitales más grandes del país se han diagnosticado aproximadamente 400 casos. En la Tabla 5 se muestran las enfermedades huérfanas en 5 cantones de la provincia de Cotopaxi entre 2013-2018.

Tabla 4. Prevalencia de enfermedades genéticas en países europeos

| ENFERMEDAD                                               | PREVALENCIA |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| Anomalías del tubo neural                                | 91.05       |
| Paladar hendido                                          | 53.6        |
| Síndrome 47, XYY                                         | 50.0        |
| Ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes | 50.0        |
| Iniencéfalia                                             | 50.0        |
| Trisomía X                                               | 42.5        |
| Hipotiroidismo congénito                                 | 38.0        |
| Anencefalia                                              | 35.0        |
| Transposición de las grandes arterias                    | 31.7        |
| Sindactilia tipo 1                                       | 25.0        |
| Craneosinostosis                                         | 24.3        |
| Gastrosquisis                                            | 23.7        |
| Neurofibromatosis tipo 1                                 | 21.3        |
| Hipotiroidismo congénito por anomalía del desarrollo     | 21.3        |
| Espina bífida aislada                                    | 18.6        |
| Ictiosis recesiva ligada a X                             | 16.6        |
| Atresia del intestino delgado                            | 16.0        |
| Distrofia muscular de Duchenne                           | 15.1        |
| Mucopolisacaridosis tipo 4 A                             | 15.0        |
| Ectopia tiroidea                                         | 14.3        |
| Holoprosencefalia                                        | 13.4        |
| Triploidia                                               | 12.6        |
| Onfalocele                                               | 11.7        |
| Neuroblastoma                                            | 11.0        |
| Síndrome de Rett                                         | 10.0        |
| Mucopolisacaridosis tipo 2                               | 10.0        |
| Fenilcetonuria                                           | 10.0        |
| Atresia duodenal                                         | 9.0         |
| Atresia coanal                                           | 8.6         |
| Hendidura laringotraqueoesofágica                        | 7.5         |
| Fibrosis quística                                        | 7.4         |
| Hiperplasia suprarrenal congénita                        | 6.7         |
| Síndrome de microdelección 17q21.31                      | 6.25        |
| Poliposis adenomatosa familiar                           | 6.0         |
| Síndrome de Turner                                       | 5.5         |
| Tetrasomía 12p                                           | 4.0         |
| Síndrome de duplicación/delección invertida 8p           | 3.9         |
| Trisomía 13                                              | 3.7         |
| Síndrome de Beckwith – Wiedemann                         | 3.5         |
| Síndrome del corazón derecho hipoplásico                 | 3.3         |
| Síndrome de Prader – Willi                               | 3.1         |
| Hemofilia A grave                                        | 2.8         |
| Síndrome de X frágil                                     | 2.4         |
| Síndrome de Treacher - Collins                           | 2.0         |
| Galactosemia                                             | 2.0         |
| Agnesia traqueal                                         | 2.0         |
| Síndrome de Alport                                       | 2.0         |
| Síndrome de Klippel – Feil aislado                       | 2.0         |
| Monosomía 18 p                                           | 2.0         |
| Síndrome 48, XXYY                                        | 1.9         |
| Hemofilia B                                              | 1.7         |
| Agnesia renal bilateral                                  | 1.7         |
| Síndrome de Angelman                                     | 1.3         |
| Ictiosis ligada al X sindrómico                          | 1.3         |
| Síndrome de Ehlers – Danlos                              | 0.9         |
| Mucopolisacaridosis tipo 3                               | 0.87        |
| Síndrome 49, XXXXY                                       | 0.55        |
| Enfermedad de Niemann – Pick tipo B                      | 0.4         |
| Enfermedad de Niemann – Pick tipo B                      | 0.25        |

Fuente: Orphanet



Tabla 5. Enfermedades huérfanas identificadas en 5 cantones de la provincia de Cotopaxi – Ecuador, entre los años 2013 – 2018.

| ENFERMEDAD HUÉRFANA                                                                                                       | Nº DE PACIENTES ATENDIDOS |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Síndrome de ovario poliquístico                                                                                           | 337                       |
| Síndrome de Down no especificado                                                                                          | 152                       |
| Otras malformaciones congénitas de la lengua                                                                              | 55                        |
| Estrabismo                                                                                                                | 43                        |
| Microtia                                                                                                                  | 42                        |
| Polidactilia no especificada                                                                                              | 24                        |
| Distrofia muscular                                                                                                        | 20                        |
| Microcefalia                                                                                                              | 17                        |
| Conducto arterioso persistente                                                                                            | 10                        |
| Hipotiroidismo congénito sin bocio                                                                                        | 8                         |
| Acondroplasia                                                                                                             | 8                         |
| Otras malformaciones congénitas de los testículos y del escroto                                                           | 8                         |
| Catarata congénita                                                                                                        | 7                         |
| Trisomía 21, por translocación                                                                                            | 6                         |
| Labio leporino bilateral                                                                                                  | 6                         |
| Hipotiroidismo congénito con bocio difuso                                                                                 | 6                         |
| Neurofibromatosis (no maligna)                                                                                            | 6                         |
| Enfermedad de Huntington                                                                                                  | 6                         |
| Estenosis y estrechez congénitas del conducto lagrimal                                                                    | 6                         |
| Ausencia y aplasia del testículo                                                                                          | 6                         |
| Fibrosis quística                                                                                                         | 6                         |
| Síndrome de Turner, no especificado                                                                                       | 5                         |
| Fisura del paladar blando                                                                                                 | 5                         |
| Rinon porquistico                                                                                                         | 5                         |
| Autismo en la niñez                                                                                                       | 5                         |
| Malformación congénita de las cámaras cardíacas y sus conexiones, no especificada                                         | 4                         |
| Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino unilateral                                                | 4                         |
| Distrofia hereditaria de la retina                                                                                        | 4                         |
| Bielarotropía congénita                                                                                                   | 4                         |
| Defecto del tabique auricular                                                                                             | 4                         |
| Labio leporino línea media                                                                                                | 4                         |
| Hernia riatal congénita                                                                                                   | 4                         |
| Talipes equinovarus                                                                                                       | 4                         |
| Labio leporino unilateral                                                                                                 | 3                         |
| Cardiomiopatía, no especificada                                                                                           | 3                         |
| Ausencia congénita del pabellón de la oreja.                                                                              | 3                         |
| Sindactilia no especificada                                                                                               | 3                         |
| Fisura del paladar duro con labio leporino unilateral                                                                     | 3                         |
| Esclerosis múltiple                                                                                                       | 3                         |
| Otras gangliosis                                                                                                          | 2                         |
| Agnesia renal, unilateral                                                                                                 | 2                         |
| Craneosinostosis                                                                                                          | 2                         |
| Glaucoma congénito                                                                                                        | 2                         |
| Malformación congénita del oído no especificada                                                                           | 2                         |
| Fisura del paladar duro                                                                                                   | 2                         |
| Ausencia congénita de la mano y el (los) dedo(s)                                                                          | 2                         |
| Osteocondrodisplasia con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral, sin otra especificación | 2                         |
| Malformación congénita del sistema osteomuscular, no especificada                                                         | 2                         |
| Defecto del tabique ventricular                                                                                           | 2                         |
| Malformaciones congénitas del cuerpo caloso                                                                               | 2                         |
| Fisura del paladar duro con labio leporino bilateral                                                                      | 2                         |
| Estenosis hipertrófica congénita del píloro                                                                               | 2                         |
| Dedo(s) supernumerario(s) del pie                                                                                         | 2                         |
| Macrocefalia                                                                                                              | 2                         |
| Seno y quiste preauricular                                                                                                | 2                         |
| Autismo atípico                                                                                                           | 2                         |
| Senoquistia o quiste de la membrana branquial                                                                             | 2                         |
| Hidrocefalo congénito                                                                                                     | 2                         |
| Trisomía 21, por falta de disyunción meiótica                                                                             | 1                         |
| Trisomía 21, trisómico (por falta de disyunción mitótica)                                                                 | 1                         |
| Síndrome de Marfan                                                                                                        | 1                         |
| Síndrome de Patau no especificado                                                                                         | 1                         |
| Síndrome de Potter                                                                                                        | 1                         |
| Enfermedad de Hirschsprung                                                                                                | 1                         |
| Hipoplasia cerebral                                                                                                       | 1                         |
| Microtarbia                                                                                                               | 1                         |
| Malformación congénita del tabique cardíaco no especificada                                                               | 1                         |
| Malformación congénita de miembro(s), no especificada                                                                     | 1                         |
| Osteopetrosis                                                                                                             | 1                         |
| Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros                                            | 1                         |
| Otras anomalías de los cromosomas.                                                                                        | 1                         |
| Hipotonía congénita                                                                                                       | 1                         |
| Malformaciones congénitas de los labios no clasificadas en otra parte                                                     | 1                         |
| Espina bífida, no especificada                                                                                            | 1                         |
| Síndrome congénito de deficiencia de todo tipo neurológico                                                                | 1                         |
| Entropión congénito                                                                                                       | 1                         |
| Coloboma del iris                                                                                                         | 1                         |
| Fisura del paladar con labio leporino bilateral sin otra especificación                                                   | 1                         |
| Fisura del paladar duro y del paladar blando                                                                              | 1                         |
| Hipospadias no especificada                                                                                               | 1                         |
| Otras malformaciones congénitas de los ovarios                                                                            | 1                         |
| Puigar(es) supernumerario(s)                                                                                              | 1                         |
| Fusión de los dedos del pie                                                                                               | 1                         |
| Ausencia congénita de la pierna y del pie                                                                                 | 1                         |
| Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja                                         | 1                         |
| Mucopolisacaridosis tipo I                                                                                                | 1                         |
| Hipoplasia renal unilateral                                                                                               | 1                         |
| Duplicación del ureter                                                                                                    | 1                         |
| Ausencia congénita de la mama con ausencia del pezón                                                                      | 1                         |
| Cardiomiopatía dilatada                                                                                                   | 1                         |
| Síndrome de Arnold-Chiari                                                                                                 | 1                         |
| Ectopia testicular                                                                                                        | 1                         |
| Hidronefrosis congénita                                                                                                   | 1                         |
| Gastroquisis                                                                                                              | 1                         |
| Síndrome de Gilbert                                                                                                       | 1                         |
| Otras malformaciones congénitas de la arteria renal                                                                       | 1                         |
| Malformación del Urao                                                                                                     | 1                         |
| Mama supernumeraria                                                                                                       | 1                         |
| Gangliosis GM1 2                                                                                                          | 1                         |

## Discusión

De acuerdo a los datos epidemiológicos, ciertas patologías como: Síndrome de Down, Labio leporino/paladar hendido y agenesia renal unilateral, se encuentran entre las 3 enfermedades raras más predominantes a nivel mundial con prevalencias entre 90 y 50%, respectivamente. En contraste patologías como: Microtia, Síndrome de Marfan, Acondroplasia, entre otras, tienen prevalencias menores a 15%<sup>8,9</sup>.

En Ecuador, específicamente en la provincia de Cotopaxi, entre los años 2013 y 2018 según información de las unidades de atención médica del Ministerio de Salud Pública, alrededor de 100 enfermedades raras de las 156 registradas a nivel nacional han sido atendidas, y de ellas, las 6 enfermedades más frecuentes fueron: Síndrome de Ovario Poliquístico, Síndrome de Down, Malformaciones Congénitas de la lengua, Esfingolipidosis y Microtia.

Los cantones de Latacunga, Pujilí, Saquisilí, Salcedo y La Maná de la provincia de Cotopaxi, para los años 2013 – 2018, tenían en promedio una población de 408.797 habitantes, de los cuales y de acuerdo a datos estadísticos de atención en salud, las 6 enfermedades raras más frecuentes detectadas en las instituciones del Ministerio de Salud Pública, presentarían las siguientes prevalencias: SOP: 0.08%; Síndrome de Down: 0.04%; Malformaciones congénitas de la lengua: 0.01%; Esfingolipidosis: 0.01% y Microtia: 0.01%. A partir de los datos anteriores, se destaca que 923 personas padecen una de las 100 enfermedades raras detectadas en las instituciones del Ministerio de Salud Pública, esto quiere decir que en Cotopaxi aproximadamente 11,3 de cada 5.000 personas padecen una enfermedad genética o rara.

Es importante recordar que en Ecuador habría alrededor de un millón de personas afectadas con una enfermedad huérfana, esto quiere decir que para el año 2018 con una población de 17.096.789 habitantes, el porcentaje de enfermedades raras correspondería aproximadamente al 5,8% de los habitantes. Al compararlo con la información de otros países de Latinoamérica, en Chile con una población de 17 millones de habitantes, es el único país que supera a Ecuador con un porcentaje de enfermedades raras de aproximadamente 6-8%, considerando que su población es menor. Mientras que México, supera por mucho a estos 2 países, pues este tendría alrededor de 7 millones de personas afectadas<sup>6,10,11</sup>.

La información obtenida de estos 5 cantones nos demuestra la importancia que tiene el crear un registro real y actualizado tras la detección de este tipo de patologías, y el gran impacto que generaría para la sociedad, comunidad científica e instituciones gubernamentales, al identificar la gran población que se encuentra al margen de las políticas de salud, de los avances científicos, de las posibilidades de alcanzar una mejor calidad de vida, así como también la necesidad de investigar potenciales estrategias terapéuticas para estas enfermedades a través de nuevos métodos y técnicas en el campo de la genética. De esta manera, se estaría cumpliendo la normativa planteada por las instituciones ecuatorianas para el abordaje de este tipo de enfermedades<sup>12,13</sup>.

## Conclusiones

1) Desde el punto de vista clínico, las enfermedades huérfanas se caracterizan porque comprometen la calidad de vida de los afectados, causando discapacidad intelectual, física o ambas de forma severa. De la misma manera, es muy frecuente el carácter progresivo de estas enfermedades que podrían derivar en una muerte precoz.

2) La causa de la mayoría de enfermedades raras se debe a una disfunción de un solo mecanismo fisiopatológico, producto de la presencia de un gen defectuoso, por lo que conocer el factor genético desencadenante es un paso esencial para las entidades de salud, no solo por la afectación de la calidad de vida de los enfermos y sus familias, sino también por el factor económico y social que implica la desatención a este grupo vulnerable de la sociedad.

3) La labor del médico pediatra como parte del equipo multidisciplinario para intervenir en estos casos es considerada como una pieza clave pues el profesional es el encargado de transmitir información útil e interpretar adecuadamente las pruebas diagnósticas que permitan a los pacientes acceder a nuevas opciones de tratamiento y a oportunidades que deriven de políticas gubernamentales de atención en beneficio de los pacientes con enfermedades raras y de sus familias.

4) La información epidemiológica que posea un país en cuanto a las enfermedades huérfanas es tan importante como las medidas que se adopten para su prevención, diagnóstico y tratamiento. La epidemiología debe ir de la mano de la genética, la investigación y la política debido a que todas estas disciplinas deben ser aprovechadas en beneficio de la sociedad.

## Referencias

1. Huyard C. How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Sociol Health Illn*. 2009;31(4):463-77.
2. Scheindlin S. Rare diseases, orphan drugs, and orphaned patients. *Mol Interv*. 2006;6(4):186-91.
3. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Unidos para combatir las enfermedades raras. 2012. Disponible: <https://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>
4. Organización Panamericana de la Salud. Registros de defectos congénitos se expanden en América Latina. 2019. Disponible: [https://www.paho.org/clap/index.php?option=com\\_content&view=article&id=577:registros-de-defectos-congenitos-se-expanden-en-america-latina-3&Itemid=215&lang=es](https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=577:registros-de-defectos-congenitos-se-expanden-en-america-latina-3&Itemid=215&lang=es).
5. Ríos-Leal JA, Labbé-Atenas TP. Enfermedades raras en la era de la genómica y la medicina de precisión. *Rev. méd. Chile*. 2019;147(4): 530-531.
6. Cortés MF. Las enfermedades raras. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(4):425-431.
7. Informes Periódicos de Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Prevalencia, incidencia o número de casos publicados por orden alfabético de enfermedades. 2020(1). Disponible: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabético.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia%20de%20las%20enfermedades%20raras%20por%20orden%20alfabetico.pdf).

8. Estrán B, Iniesta P, Tagle P, et al. Las malformaciones congénitas. Influencia de los factores socioambientales en las diferentes comunidades autónomas. 2018. Disponible: [https://www.unav.edu/documents/4889803/17397978/67\\_Orvalle\\_Enfermedades+cong%C3%A9nitas.pdf](https://www.unav.edu/documents/4889803/17397978/67_Orvalle_Enfermedades+cong%C3%A9nitas.pdf)
9. Malambo D, et al. Frecuencia de enfermedades huérfanas en Cartagena de Indias, Colombia. Rev. salud pública 2016;18(6): 858-870.
10. Gonzales L, et al. Enfermedades huérfanas en pediatría: a propósito del día mundial de las enfermedades raras. Rev. méd. Chile. 2013; 141: 270-271.
11. Carbajal L. Enfermedades raras. Rev Mex Pediatr 2015; 82(6); 207-210.
12. Ley Orgánica de Salud de Ecuador. [Internet]. Lexis.com.ec. 2017 [cited 23 December 2019]. Disponible: <http://www.lexis.com.ec/wp-content/uploads/2018/07/LI-LEY-ORGANICA-DE-SALUD.pdf>.
13. Posada M. Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud. Revista de Administración Sanitaria Siglo XXI. 2008; 6(1):157-178.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

**Indices y Bases de Datos:**

- OPEN JOURNAL SYSTEMS
- REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
- SCOPUS de Excerpta Medica
- GOOGLE SCHOLAR
- Scielo
- BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)
- LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
- Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
- LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
- PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
- REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
- SABER - UCV
- EBSCO Publishing
- PROQUEST