

Enfermedades raras

Enfermedades raras

DEL DIAGNÓSTICO A LAS POLÍTICAS PÚBLICAS

CAMILO CASTAÑEDA-CARDONA

ANA HOLGUÍN ROMERO

DIEGO ROSSELLI

EDITORES ACADÉMICOS



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



FECOER
Federación Colombiana
de Enfermedades Raras



NEUROEconomix

Reservados todos los derechos

© Pontificia Universidad Javeriana
© De la edición académica,
Camilo Castañeda-Cardona,
Ana Holguín Romero y Diego Rosselli

Primera edición:

Bogotá, D. C., diciembre de 2019
ISBN (impreso): 978-958-781-411-8
ISBN (digital): 978-958-781-412-5
DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.9789587814125>
Número de ejemplares: 300
Impreso y hecho en Colombia
Printed and made in Colombia



Editorial Pontificia Universidad Javeriana
Carrera 7.ª n.º 37-25, oficina 1307
Edificio Lutaima, Bogotá-Colombia
Teléfono: 3208320 ext. 4752
www.javeriana.edu.co/editorial
Bogotá, D. C.

Corrección de estilo:

Eduardo Franco

Diagramación:

Carmen Villegas

Ilustración de cubierta:

Daniel Liévano

Diseño de cubierta:

La Central de Diseño SAS

Impresión:

Javegraf

Pontificia Universidad Javeriana | Vigilada
Mineducación.

Reconocimiento como Universidad: Decreto 1297 del
30 de mayo de 1964. Reconocimiento de personería
jurídica: Resolución 73 del 12 de diciembre de 1933
del Ministerio de Gobierno



Pontificia Universidad Javeriana. Biblioteca Alfonso Borrero Cabal, S. J.
Catalogación en la publicación

Castañeda Cardona, Camilo, editor académico

Enfermedades raras : del diagnóstico a las políticas públicas / editores académicos, Camilo
Cardona-Castañeda, Diego Rosselli, Ana Holguín Romero. Primera edición. -- Bogotá : Editorial
Pontificia Universidad Javeriana, 2019.

270 páginas : ilustraciones ; 24 cm

Incluye referencias bibliográficas.

ISBN : 978-958-781-411-8

1. Enfermedades raras 2. Prevalencia 3. Enfermedades - Prevención 4. Servicios de salud preventiva
5. Medicina preventiva 6. Políticas públicas de salud I. Rosselli, Diego, editor académico, autor II.
Holguín Romero, Ana, editora académica, autora III. Pontificia Universidad Javeriana IV. Federación
Colombiana de Enfermedades Raras. FECOER v. NeuroEconomix

CDD 616 edición 23

inp

30 / 07 / 2019

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, sin la autorización por escrito de la Pontificia Universidad Javeriana.
Las opiniones expresadas son responsabilidad exclusiva de los autores y no comprometen a la Pontificia Universidad Javeriana.

CONTENIDO

PRÓLOGO	9
<i>Ana Holguín Romero</i>	
INTRODUCCIÓN	11
<i>Juana Martínez</i>	
1. GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS	13
<i>Tatiana Pineda Buitrago</i>	
2. NEOPLASIAS RARAS	25
<i>María Zuluaga Patiño</i>	
3. ENFERMEDADES INFECCIOSAS RARAS	49
<i>Paula Restrepo</i>	
4. ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS RARAS	61
<i>Ana Holguín Romero</i>	
5. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	73
<i>Paula Restrepo</i>	
6. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	87
<i>Andrés F. Laserna</i>	
7. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA GENITOURINARIO	103
<i>Juan José Triana Guzmán</i>	
8. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA OSTEOMUSCULAR	113
<i>Julián Esteban Barahona-Correa</i>	

9. ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS RARAS	135
<i>Camila Vergara Bustamante</i>	
10. ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL	145
<i>Eduardo Cifuentes Cardozo</i>	
11. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA INMUNITARIO	159
<i>María Alejandra Chirveches Calvache</i>	
12. ENFERMEDADES OLVIDADAS	181
<i>Vanessa González</i>	
13. ENFERMEDADES METABÓLICAS RARAS	193
<i>Carolina García-Alfonso</i>	
14. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS	209
<i>Camila Vergara Bustamante</i>	
15. ENFERMEDADES RARAS EN PSIQUIATRÍA	219
<i>María del Pilar Otero</i>	
<i>Adriana Marcela Prada Ovalle</i>	
16. NECESIDAD DE PATRÓN EN LA FORMULACIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA ENFERMEDADES RARAS: EXPERIENCIA INTERNACIONAL Y DE COLOMBIA	225
<i>Ángela Patricia Chaves-Restrepo</i>	
<i>Carlos Daniel Chaves-Avellaneda</i>	
<i>Camila Quirland-Lazo</i>	
17. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS	253
<i>Ana Holguín Romero</i>	
18. ECONOMÍA DE LAS ENFERMEDADES RARAS	257
<i>Ana Holguín Romero</i>	
<i>Camila Quirland-Lazo</i>	
LOS AUTORES	265

PRÓLOGO

Ana Holguín Romero

Las enfermedades raras (ER), junto con las enfermedades olvidadas, que hacen parte del grupo de enfermedades huérfanas, se han convertido en un tema de creciente interés para los múltiples agentes de los sistemas de salud: Gobierno, agencias de evaluación de tecnologías de la salud, pagadores, compañías farmacéuticas, investigadores académicos, organizaciones defensoras de derechos y pacientes involucrados (1).

El interés alrededor del tema de las ER viene en aumento debido a la complejidad que rodea el diagnóstico, el tratamiento y la financiación de estos pacientes. Este grupo de patologías se ha convertido en un problema de salud pública que afecta entre el 6 y el 8 % de la población y cerca de treinta millones de personas en veinticinco países de la Unión Europea (UE), lo que significa que, siendo infrecuentes, aún afectan a muchos; esto es la *paradoja de la rareza* (2).

El padecimiento de una enfermedad rara genera un estigma social que puede llevar a la discriminación y exclusión, pero, sobre todo, a desigualdad de oportunidades y crear problemas a nivel psicológico y socioeconómico para los pacientes y sus familias (2). La poca información que existe sobre las ER ha generado inequidad desde el punto de vista de la investigación, el acceso, los métodos diagnósticos y los tratamientos. Esta gran problemática que hoy viven los gobiernos y sus sistemas de salud ha llevado a la necesidad de crear políticas públicas en torno al abordaje, el diagnóstico y, en especial, el tratamiento de estos pacientes, ya que los sistemas de salud cada vez entienden con mayor profundidad la necesidad de generar mecanismos específicos para evaluar los medicamentos huérfanos y crear estrategias que hagan viable desde el punto de vista económico la implementación de estas nuevas tecnologías (1). Las evaluaciones tecnológicas en salud de medicamentos huérfanos son un gran reto para todos los sistemas de salud, tanto

que se han planteado diferentes estrategias para su consideración, inclusión y financiación. Es nuestro deber hacer una descripción juiciosa de la población de pacientes colombianos con ER, desde sus aspectos clínicos más relevantes, su problemática socioeconómica y los problemas y avances que presenta nuestro sistema actual de salud frente a ellos.

REFERENCIAS

1. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, *et al.* Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: Report of the Ispor Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2018;21(5):493-500.
2. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas. 2011. Disponible en: https://www.academia.edu/5271337/ESTUDIO_ENFERMEDADES_RARAS_HUÉRFANAS_Y_OLVIDADAS

INTRODUCCIÓN

Juana Martínez

Individualmente, las enfermedades raras (ER) tienen muy baja prevalencia, pero, en su conjunto, terminan afectando una proporción elevada de la población, por lo que representan un serio problema para la salud pública. Según algunos estimados (1), las ER afectan, si todas ellas se reúnen, entre el 6 y el 8 % de la población. En veinticinco países de la Unión Europea (UE), se calcula que hay cerca de treinta millones de personas afectadas por enfermedades genéticas consideradas raras (1). Los datos de incidencia y prevalencia para Latinoamérica apenas se pueden inferir; en Argentina, hay aproximadamente tres millones de personas que padecen alguna ER (2), mientras que en Colombia se calcula que hay tres millones y medio de colombianos que padecen una ER (3).

Los pacientes con ER se enfrentan a diversos problemas, por lo que merecen una atención especial. Primero, los médicos, por desconocimiento de las afecciones, no aciertan en el diagnóstico o lo hacen de manera tardía. Muchas veces, los pacientes son sometidos a procedimientos innecesarios, que, sumados a la demora en el diagnóstico, provocan desconfianza en el sistema, además de avance en la discapacidad y el deterioro de la calidad de vida de los pacientes, que los afecta tanto social como físicamente, así como a sus cuidadores y familiares. Otro problema grave, provocado por las demoras en el diagnóstico, es que el 80 % de estas enfermedades son genéticas, por lo que existe la posibilidad de que nazcan más hijos afectados mientras se llega a un diagnóstico y se realiza consejería genética. La investigación en el campo de las ER es escasa, precisamente por la baja incidencia de cada enfermedad; por esto, hay muy poca información disponible, tanto para el personal de salud como para los pacientes y sus cuidadores, lo que genera una atención de baja calidad.

En los últimos años, los países han estado implementando leyes sobre ER que ponen en funcionamiento planes integrales para su atención, en el caso de Colombia, surgió la Ley 1392/2010 (4), que garantiza la protección social a estos pacientes por parte del Estado (3). La estigmatización social, el rechazo y la exclusión por parte de la sociedad son otros de los graves problemas que debe afrontar este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Eurodis, 2009.
2. Geiser Foundation.
3. Fecoeer, 2012.
4. Colombia, Congreso de la República. Ley 1392 de 2010, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores (2010 jul 2).

1. GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Tatiana Pineda Buitrago

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER) o enfermedades huérfanas son aquellas patologías que presentan una baja incidencia. Por ejemplo, en Europa, se definen como aquellas patologías que afectan menos de 1 en 2000 personas (1). En Colombia, las ER se definen como “aquellas enfermedades que sean crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas” (2). En la actualidad, no hay suficientes estudios o registros para establecer la incidencia exacta de las ER en el país; sin embargo, en 2013, se ejecutó el objeto del Decreto 1954/2012 (3), el cual reportó un primer censo de 13 168 pacientes con ER en Colombia (4). Existen más de 6000 ER reportadas en la literatura y en total pueden afectar 30 millones de personas en la Unión Europea (UE) (1).

La etiología de las ER es diversa, no obstante, los estudios han mostrado que la gran mayoría (80 %) tiene un origen genético. Las ER de origen genético pueden ser secundarias al daño en un solo gen (monogénicas) o en varios genes (poligénicas), y estos daños genéticos pueden transmitirse a las siguientes generaciones e impactar la salud de toda una familia. El resto de ER pueden ser secundarias a causas no genéticas, en las que se incluyen factores como el ambiente, las infecciones, la dieta, el cigarrillo y la exposición a químicos. Estos factores pueden ser causantes de enfermedad o interactuar con factores genéticos que causen o incrementen la severidad de la enfermedad (1).

Las ER se caracterizan por una amplia diversidad de signos y síntomas que varían entre las diferentes entidades e incluso entre los pacientes que padecen una misma enfermedad. En general, se presentan como enfermedades

crónicas y progresivas que comprometen severamente la salud y calidad de vida de los enfermos. El 75 % de las ER se presentan durante la infancia y el 30 % de los pacientes con ER mueren durante los primeros cinco años de vida, lo cual demuestra que el impacto de estas enfermedades no es solo para los pacientes y sus familias, sino para toda la sociedad en general (1).

La baja prevalencia de las ER trae como consecuencia un menor conocimiento de ellas por parte de los médicos, y esto implica que los diagnósticos sean más tardíos o incluso erróneos. Los estudios realizados en los Estados Unidos reportan que los pacientes con ER pueden visitar entre seis y trece médicos antes de lograr un diagnóstico definitivo, y frecuentemente se demora más de cinco años desde el inicio de los síntomas (5). Por lo anterior, los avances en el conocimiento profundo de estas enfermedades permitirán que los pacientes puedan acceder a un diagnóstico etiológico y certero de una manera más rápida, lo cual es fundamental para el tratamiento, el seguimiento y la prevención de las complicaciones del individuo afectado y el asesoramiento genético de las familias en riesgo (6). Este debe estar encaminado a que los individuos en riesgo de transmitir la enfermedad pueden tomar decisiones relacionadas con su futuro reproductivo como, por ejemplo, no tener hijos, acceder al diagnóstico prenatal o al diagnóstico genético preimplantatorio (*preimplantation genetic diagnosis* [PGD]) que puede brindar la posibilidad de tener hijos sin la enfermedad.

En este capítulo, se expondrán algunas ER de etiología genética, con el fin de ilustrar las bases para el diagnóstico etiológico, los mecanismos de herencia y la importancia de un adecuado asesoramiento genético.

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES RARAS DE ETIOLOGÍA GENÉTICA

Diagnóstico

El diagnóstico preciso es fundamental para establecer un manejo dirigido y un correcto asesoramiento genético a las familias, el cual debe comenzar con una historia clínica completa en la que se documenten los antecedentes personales y familiares del paciente, los signos y síntomas asociados, la edad de aparición y la posible progresión del cuadro clínico, lo que permitirá al clínico plantear diagnósticos diferenciales y realizar un examen físico completo y dirigido hacia los síntomas que presente el paciente. Posteriormente, se podrá realizar un diagnóstico presuntivo de la enfermedad y plantear las

estrategias de confirmación, las cuales incluyen frecuentemente el uso de múltiples paraclínicos, como estudios de laboratorio de rutina, imágenes diagnósticas y pruebas bioquímicas y moleculares especializadas. Dado que muchas de las ER tienen un compromiso multisistémico, se requerirá además el apoyo de varias especialidades médicas antes de poder llegar a un diagnóstico certero.

Las pruebas moleculares consisten en la aplicación de técnicas especializadas para el estudio de un gen, múltiples genes o regiones específicas en el ADN que puedan estar relacionadas con la enfermedad; estas técnicas han tenido un increíble avance y cada día tenemos la posibilidad de estudios más específicos, más sensibles y, por fortuna, a precios más accesibles. Inicialmente, el estudio se dirigía al análisis de genes candidatos o a estudios de ligamiento, sin embargo, en algunas enfermedades, el proceso de identificación del gen causal era difícil debido a mecanismos como la heterogeneidad de locus, el reducido número de pacientes o familias para estudiar y la disminución en la eficacia biológica (7). En la actualidad, el surgimiento de la secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing* [NGS]) ha permitido la identificación de los genes causantes a un ritmo mucho más acelerado (8). Gracias a la utilización de estas técnicas, se ha podido determinar la etiología de más de 3500 ER.

Ilustraremos este proceso diagnóstico al mencionar el ejemplo de la enfermedad de Pompe. La enfermedad de Pompe o glucogénesis tipo II es una ER de almacenamiento lisosomal, de herencia autosómica recesiva caracterizada por el acúmulo de glucógeno en el tejido muscular. La causa de esta miopatía metabólica es la deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (9). El proceso diagnóstico, como mencionamos arriba, comienza por una historia clínica completa y un examen físico dirigido en los que se evidencien los signos y síntomas característicos de la enfermedad. Los pacientes con la forma infantil de la enfermedad presentan hipotonía generalizada, debilidad muscular progresiva, cardiomegalia y compromiso respiratorio grave. La forma tardía se caracteriza por compromiso muscular progresivo después del año de edad y por compromiso respiratorio. En pacientes que presenten síntomas sugestivos, se deben revisar algunos paraclínicos, como la elevación de la creatincinasa, transaminasa y lactato deshidrogenasa (10), realizar electromiografía y espirometría (11). Ante la sospecha clínica, se debe efectuar el estudio bioquímico dirigido a analizar la actividad enzimática de la α -glucosidasa ácida en muestra de sangre en papel filtro; si el resultado es positivo, debe realizarse la confirmación

bioquímica con un estudio enzimático en linfocitos. Esta última prueba bioquímica es confirmatoria de la enfermedad; sin embargo, el estudio puede complementarse con la secuenciación del gen de la α -glucosidasa ácida para la identificación de mutaciones patogénicas. En la actualidad, se han descrito más de 350 mutaciones (10).

MECANISMOS DE HERENCIA EN LAS ENFERMEDADES RARAS

En esta sección, se mencionan ejemplos de ER para explicar los mecanismos de herencia y el correcto asesoramiento genético en cada caso. Se entiende por asesoramiento genético “el proceso de comunicación entre un paciente (consultante) y un médico (consejero o asesor) que trata de los múltiples problemas humanos asociados al riesgo de ocurrencia y recurrencia de una enfermedad genética en una familia” (10).

Herencia autosómica recesiva

Las afecciones de herencia autosómica recesiva son aquellas que se presentan cuando las dos copias del gen están alteradas y, por tanto, llevan a una disfunción celular suficiente para causar enfermedad (12,13). Se denomina herencia autosómica porque involucra genes localizados en los autosomas (cromosomas 1-22). Una persona con una enfermedad autosómica recesiva debe haber heredado una copia del gen defectuoso de cada padre; al tener las dos copias defectuosas, se denominan individuos homocigotos. Los padres que tienen solo una copia del gen defectuosa reciben el nombre de heterocigotos y son portadores del gen alterado, pero no padecen la enfermedad.

La anemia de Fanconi es un ejemplo de ER de etiología genética que la mayoría de veces tiene un mecanismo de herencia autosómico recesivo (12). Esta enfermedad se caracteriza por malformaciones congénitas en el 60-75 % de los individuos, falla progresiva de la médula ósea y aumento del riesgo de cáncer hematológico (leucemia mieloide aguda en el 10-30 % de los casos) y no hematológico (tumores sólidos de cabeza y cuello, piel, tracto gastrointestinal o genital en el 20-30 % de los casos). La presentación de las malformaciones congénitas es diversa, por lo que entre los hallazgos se pueden encontrar talla baja, malformaciones de los pulgares, alteraciones esqueléticas, oculares, renales, cardíacas, del sistema gastrointestinal, del sistema nervioso central, hipogonadismo, anomalías genitourinarias o retardo del desarrollo (14). Se han descrito aproximadamente quince genes

asociados con la anemia de Fanconi, entre ellos los más frecuentes son los genes FANCA y FANCC. Estos genes participan en una vía de reparación del ADN y, al mutarse, resultan en la acumulación de daños al ADN y en mecanismos anormales de muerte y división celular. El proceso anormal de muerte celular es el responsable de las anomalías congénitas y de la falla medular, mientras que la división celular descontrolada se asocia con predisposición a leucemia mieloide aguda y otros tipos de cáncer (15).

Asesoramiento genético

Para las enfermedades de herencia autosómica recesiva, el riesgo para los padres portadores de tener un hijo afectado es del 25 % con cada embarazo, el riesgo de tener hijos portadores sanos es del 50 % y el riesgo de tener hijos sanos no portadores es del 25 %. En el caso de un sujeto que padezca una enfermedad autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia dependerá del estado de portador de su pareja; si su pareja no es portadora de la enfermedad, el 100 % de los hijos serán sanos no portadores, mientras que, si la pareja es portadora, el riesgo de tener un hijo enfermo se eleva al 50 %. La figura 1.1 ilustra un árbol genealógico típico de una enfermedad de herencia autosómica recesiva, en la que no todas las generaciones están afectadas y los padres del individuo afectado suelen ser portadores sanos.

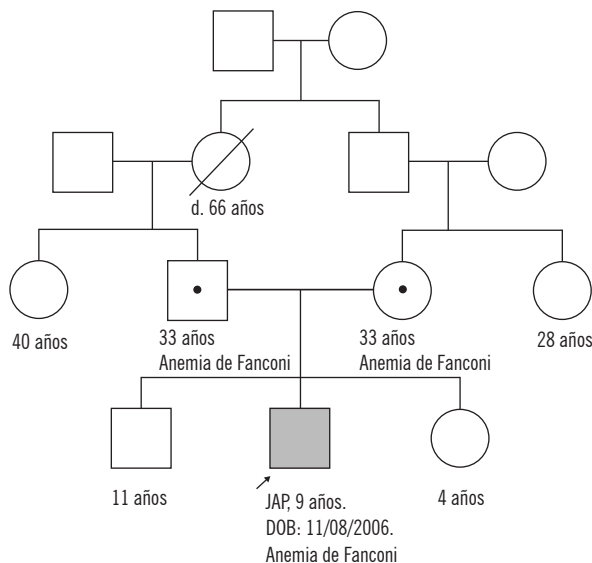


Figura 1.1. Herencia autosómica recesiva

Fuente: Elaboración propia.

Herencia autosómica dominante

En las afecciones de herencia autosómica dominante, basta con tener una sola copia del gen defectuosa para que se presente la enfermedad. Se denomina herencia autosómica, porque involucra genes localizados en los autosomas (cromosomas 1-22). Una persona con una enfermedad autosómica dominante puede haber heredado el gen defectuoso de un padre afectado o ser una presentación *de novo*, es decir, la mutación puede aparecer por primera vez en el individuo afectado.

La acondroplasia es un ejemplo de ER de etiología genética que presenta un mecanismo de herencia autosómica dominante. Esta displasia esquelética es la causa más común de talla baja desproporcionada, con una incidencia de 1:25 000 nacidos vivos. Los individuos afectados tienen extremidades cortas, macrocefalia y rasgos faciales característicos, como abombamiento frontal e hipoplasia mediofacial. Durante la infancia puede haber hipotonía y retraso en el desarrollo motor, sin embargo, la inteligencia y la expectativa de vida son normales (16). La etiología de la acondroplasia está relacionada con mutaciones en el gen FGFR3.

Asesoramiento genético

Tantos los hombres como las mujeres afectados con un trastorno de herencia autosómica dominante tienen la misma probabilidad de pasar la enfermedad a la descendencia, ya que estos individuos tienen una copia del gen mutada y una copia del gen normal, por lo que el riesgo de recurrencia en cada uno de sus hijos es del 50 % (17). En el caso de padres sanos con un hijo afectado por una enfermedad de herencia dominante, se considera secundario a mutaciones *de novo*, pero se debe tener en cuenta la probabilidad rara de un mosaicismo gonadal, por tanto, el riesgo de recurrencia en próximos embarazos es del 1 % aproximadamente.

La figura 1.2 ilustra un árbol genealógico típico de un trastorno de herencia autosómica dominante. Se puede observar que tanto las mujeres como los hombres pueden estar afectados, que el riesgo de recurrencia es del 50 % y por tanto las personas afectadas pueden tener hijos enfermos o hijos sanos y, finalmente, que estas afecciones en general no saltan generaciones.

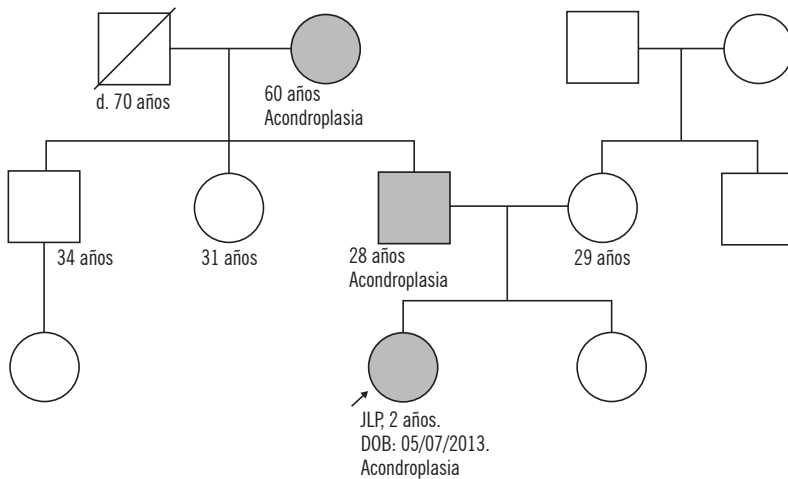


Figura 1.2. Herencia autosómica dominante

Fuente: Elaboración propia.

Herencia ligada a X

Las afecciones de herencia ligada a X son aquellas que se producen por la alteración en un gen que se encuentre localizado en el cromosoma X, por lo que las madres portadoras son las que transmiten la enfermedad a sus hijos varones. En general, solo los hombres padecen este tipo de afecciones, ya que tienen un solo cromosoma X. Las mujeres, al contrario, tienen dos copias del cromosoma X, de esta forma la copia del gen normal puede compensar la función de la proteína (18). Sin embargo, es importante aclarar que algunas mujeres pueden ser sintomáticas y expresar la enfermedad con una severidad variable.

La distrofia muscular de Duchenne es un ejemplo de enfermedad rara de etiología genética que presenta un mecanismo de herencia ligada a X. Esta enfermedad se caracteriza por un desgaste muscular progresivo con pseudohipertrofia de gastronemios, elevación de los niveles de creatina quinasa (CPK) en sangre y cambios miopáticos en la electromiografía. En general, comienza durante los cinco primeros años de vida y progresa rápidamente; la mayoría de los pacientes pierden la marcha antes de los 12 años y desarrollan complicaciones como insuficiencia respiratoria, falla cardíaca y muerte prematura alrededor de los 20 años (17, 18). La etiología de la distrofia muscular de Duchenne son las mutaciones en el gen DMD, que

codifica la proteína distrofina, la cual tiene como objetivo prevenir daños en la sarcómera. En la actualidad, no hay disponible una terapia curativa para la distrofia muscular de Duchenne; el manejo de estos pacientes consiste en controlar los síntomas y manejar las complicaciones (terapia física, apoyos ortopédicos y glucocorticoides); también hay disponibles terapias encaminadas a mejorar la expresión de la proteína distrofina y de esta forma modificar la historia natural de la enfermedad. Una de las terapias consiste en mejorar la expresión de la proteína DMD cuando hay una mutación *nonsense* (sin sentido) (19) y la otra terapia permite el salto exonal para mejorar la expresión de la proteína en casos de deleciones específicas (20).

Asesoramiento genético

Una madre portadora de una enfermedad ligada a X tiene un riesgo del 50 % de tener hijos varones afectados y un riesgo del 50 % de tener hijas mujeres portadoras. En el caso de un hombre afectado, el 100 % de sus hijas serán portadoras sanas y el 100 % de sus hijos serán sanos no portadores. En algunas raras ocasiones, la enfermedad puede presentarse *de novo* en un individuo afectado. La figura 1.3 ilustra un árbol genealógico típico de un trastorno de herencia ligada a X, en ella se observa que solo los hombres están afectados por la enfermedad y que es la madre quien la transmite.

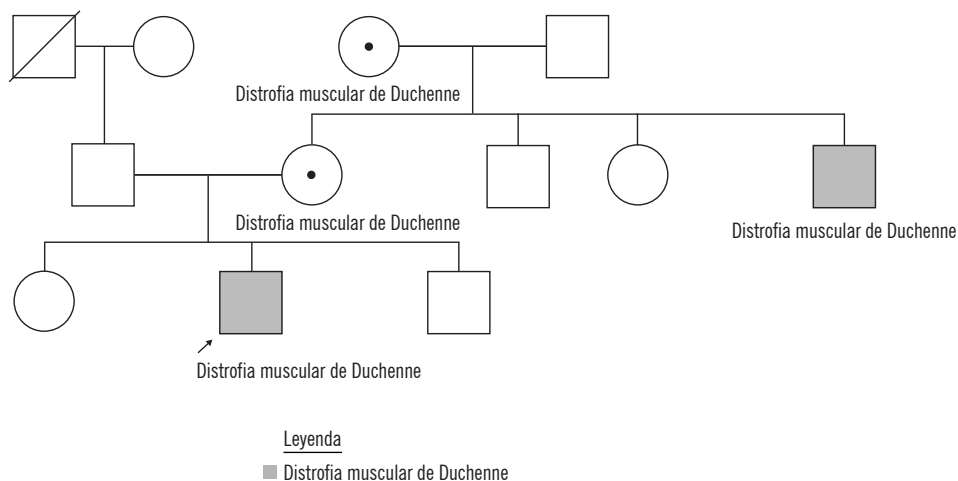


Figura 1.3. Herencia ligada a X

Fuente: Elaboración propia.

Herencia mitocondrial

Las afecciones de herencia mitocondrial son aquellas que se producen por la alteración en un gen que se encuentre localizado en el ADN mitocondrial, debido a que en el momento de la fecundación el óvulo es el que aporta el contenido citoplasmático con las mitocondrias, solo las mujeres pueden transmitir las enfermedades con este mecanismo de herencia. Esta afección la pueden padecer de igual manera hombres y mujeres.

El síndrome Melas (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías) es un ejemplo de ER de etiología genética que tiene un mecanismo de herencia mitocondrial. El Melas es un desorden multisistémico que en general se presenta en la niñez, en el que los pacientes tienen un desarrollo psicomotor normal y entre los 2 y 10 años pueden presentar síntomas como epilepsia generalizada, cefalea recurrente, anorexia y vómito frecuente. También presentan intolerancia al ejercicio, debilidad muscular y episodios similares a eventos cerebrovasculares que pueden ser recurrentes y dejar secuelas (19). En algunos casos, el inicio de los síntomas puede comenzar desde la infancia temprana y, en otros casos, presentarse en la edad adulta. No existe un tratamiento específico para el síndrome Melas, por lo que su manejo debe estar encaminado al control de los síntomas y de las complicaciones. La L-arginina se ha usado en algunos casos para los episodios similares a eventos cerebrovasculares y algunos pacientes se pueden beneficiar con el uso de la coenzima Q (20).

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético en las enfermedades de herencia mitocondrial es complejo. Estas afecciones son de transmisión materna, por lo que un hombre afectado no transmitirá la variante patogénica a ninguno de sus hijos. Usualmente, la madre tiene una variante patogénica en el ADN mitocondrial y puede o no tener síntomas; esta madre portadora transmitirá la variante patogénica a todos sus hijos, aunque la expresión de la enfermedad puede ser diversa (19). La expresión clínica de una enfermedad mitocondrial depende de tres factores: la heteroplasmia (presencia de una mezcla de ADN mitocondrial mutante y ADN mitocondrial normal), la distribución tisular del ADN mitocondrial mutante y el efecto umbral (la vulnerabilidad de cada tejido a un metabolismo oxidativo alterado) (19). Debido a estos factores, algunos pacientes pueden tener síntomas muy graves y de inicio temprano, mientras que en otros la enfermedad puede aparecer de forma más tardía y con una sintomatología atenuada. La figura 1.4 ilustra un árbol

genealógico de un trastorno de herencia mitocondrial. Se observa que la enfermedad tiene una transmisión exclusivamente materna y que una madre afectada transmitirá la variante patogénica a todos sus hijos.

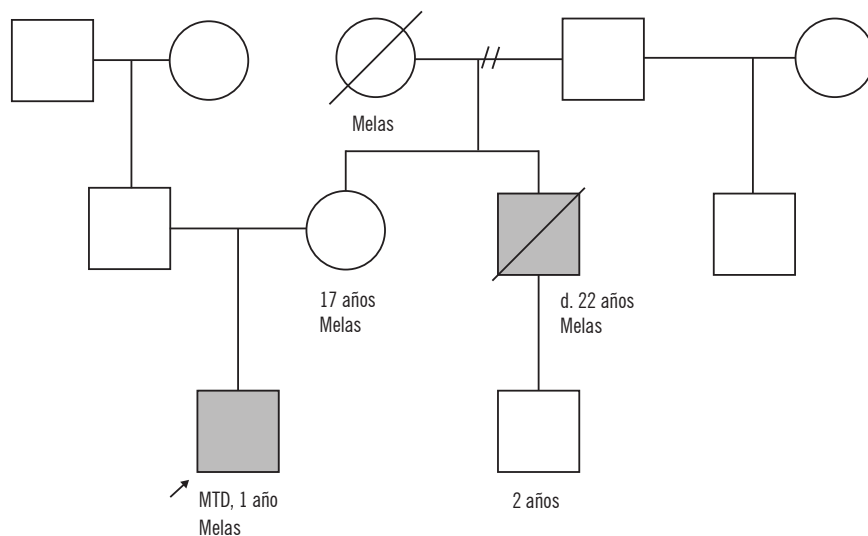


Figura 1.4. Herencia mitocondrial

Fuente: Elaboración propia.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES RARAS DE ETIOLOGÍA GENÉTICA

El manejo de los pacientes con ER debe estar dirigido por un grupo multidisciplinario y se debe enfocar en el manejo sintomático, la prevención de las complicaciones y los procesos integrales de rehabilitación. A pesar de que para muy pocas ER existe un tratamiento curativo, las investigaciones actuales han llevado al surgimiento de algunos medicamentos que pueden modificar la historia natural de ciertas patologías de manera efectiva y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para algunas enfermedades lisosomales, por ejemplo, se encuentran aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration [FDA]) nueve terapias de reemplazo enzimático, además de otros tratamientos para ER, conocidos como medicamentos huérfanos (21).

REFERENCIAS

1. Eurordis. About rare diseases [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases>
2. Colombia, Congreso de la República. Resolución 430, por la cual se define el listado de las enfermedades huérfanas (2013 mar 15).
3. Colombia, Congreso de la República. Decreto 1954, por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas (2012 sep 19).
4. Fecoer. Enfermedad rara en Colombia [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.fecoer.org/enfermedad-rara-en-colombia/>
5. NORD. The experience of the rare disorder community NORD survey [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://rarediseases.org/survey/>
6. Cortés MF. Las enfermedades raras. RM CLC. 2015;26(4):425-431.
7. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, *et al.* Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. Rev Neurol. 2012;54(8):497-507.
8. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. Nat Rev Genet. 2013;14(10):681-691.
9. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. Neurology. 2001;57(7):1290-1295.
10. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, *et al.* A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' task force report. J Genet Couns. 2006;15(2):77-83.
11. NHS. Single-gene conditions [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/modes-of-inheritance/single-gene-conditions/>
12. Mehta, PA, Tolar J. Fanconi anemia. 2018 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>
13. NORD. Fanconi anemia [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/fanconi-anemia/>
14. Pauli RM, Legare JM. Achondroplasia [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>

15. University of Leicester. Patterns of inheritance [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www2.le.ac.uk/projects/vgec/highereducation/topics/inheritancepatters>
16. Rahimov F, Kunkel LM. The cell biology of disease: Cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. *J Cell Biol.* 2013;201(4):499-510.
17. OMIM. Muscular dystrophy, Duchenne type; DMD [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/310200?search=DMD&highlight=dmd>
18. PTC. Ataluren (Translarna™) [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.ptcbio.com/en/pipeline/ataluren-translarna/>
19. Highlights of Prescribing Information. Full prescribing information [internet]. 2016. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206488lbl.pdf
20. DiMauro S, Hirano M. Melas [internet]. 2013 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>
21. National Institutes of Health. List of FDA Orphan Drugs [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/fda-orphan-drugs>

2. NEOPLASIAS RARAS

María Zuluaga Patiño

INTRODUCCIÓN

Aunque existen teorías que consideran que las enfermedades raras (ER) en general no se consideran una carga social para el sistema de salud, las neoplasias raras sí lo son, pues pueden llegar a representar el 25 % de la mortalidad por cáncer en países como los Estados Unidos (1). El panorama para pacientes con estas afecciones suele ser un horizonte sin respuestas, con múltiples visitas a especialistas y recursos técnicos y humanos mal utilizados.

En cuanto a la investigación sobre neoplasias raras, el país con mayor número de publicaciones es los Estados Unidos con 401, lo que casi triplica a los siguientes en la lista: Alemania, Francia, Japón, Italia y el Reino Unido, que tienen entre 131 y 154 publicaciones cada uno. En Latinoamérica, el dominio de publicaciones lo tiene Brasil con 30, seguido de Argentina con 6. En Colombia, únicamente se registran 4 publicaciones, de las cuales 2 son reportes de caso. En general, en la tendencia mundial, se nota un incremento en la investigación de neoplasias raras a partir del nuevo siglo, pero este incremento es lento en comparación con la investigación de otras ER, que se incrementó después del acta estadounidense de ER de 2002 (2). Independiente de una mejoría en la investigación y los avances en su tratamiento, existen problemas en cuanto al acceso a los nuevos medicamentos generados en los países en desarrollo, ya que estos no están disponibles o no están financiados por los sistemas de salud.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades raras no neoplásicas, que usualmente tienen un curso más crónico y mejor supervivencia, usan la prevalencia como medida apropiada, pero esta podría subestimar el número de casos de las enfermedades neoplásicas raras. Por esto, se toma la incidencia como la medida apropiada para identificar la frecuencia de las neoplasias raras debido a su baja supervivencia, clínica subaguda y variabilidad (3). El Congreso de los Estados Unidos definió como ER aquella que afecta a menos de 200 000 personas por año o que tiene una prevalencia de 64/100 000 personas. Sin embargo, no se ha obtenido un consenso en la definición para una neoplasia rara (4). En 2007, el programa de investigación de epidemiología y genética del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute [NCI]) y el Instituto Nacional de Enfermedades Raras (National Institute of Health's Office of Rare Diseases) determinó como neoplasia rara aquella con una incidencia menor de 15 casos por 100 000 personas o menor de 40 000 casos nuevos en un año en los Estados Unidos. También se puede considerar rara según la definición del Acta de Medicamentos Huérfanos emitida por el Congreso de los Estados Unidos en 2002 para todas las ER, según la cual el 27 % de los diagnósticos de las neoplasias en este país son raras y proporcionan el 25 % de todas las muertes por neoplasias (5). En Europa, las neoplasias raras componen el 22 % de todos los diagnósticos de cáncer (6). El Parlamento Europeo toma para su definición una prevalencia menor de 50 casos por 100 000 personas/año (7). Asimismo, otros proyectos con enfoque un poco más internacional, como la Comisión Europea en su programa de vigilancia de cánceres raros (Rarecare), han definido como neoplasias raras aquellas con incidencia de 6 por cada 100 000 personas por año (4).

También se considera rara una neoplasia causada por una variable histológica poco frecuente, con una mutación genética no habitual, si aparece en un lugar anatómico infrecuente o indeterminado, si hace parte de un subgrupo de neoplasias comunes difícil de estudiar o si se presenta en pacientes en los cuales la patología es inusual, como cáncer de seno en hombres (8). Igualmente, las neoplasias en población infantil son, en sí mismas, una entidad rara, menos del 1 % de los cánceres se presentan en menores de 20 años y además un 10 % de estos se consideran neoplasias raras. Según el grupo de estudio cooperativo europeo para tumores raros de la infancia, se definen por una incidencia menor de 2 casos por millón por año y porque los pacientes no sean considerados en ensayos clínicos. De hecho, del 10 %

mentado, el 75 % se presentan en individuos entre los 15 y 19 años, quienes no tienen una apropiada representación en ensayos clínicos (9). Por otro lado, el 20 % de los cánceres en población pediátrica se componen de cuatro enfermedades principales: retinoblastoma, tumores del hígado, tumores de células germinales y cánceres infrecuentes (10).

Los pacientes que presentan neoplasias raras en general son más jóvenes que aquellos con neoplasias comunes, tendencia que se mantiene hasta los 30 años, y su supervivencia a 5 años tiende a ser menor (47 %) con respecto a las neoplasias comunes (65 %) en todas las edades (6, 11). Se encontró que hasta los 70 años los hombres tienen una mayor probabilidad de padecer una neoplasia rara en comparación con las mujeres. Los hombres tuvieron mayor presentación de cáncer en cavidad oral, faringe, aparato respiratorio y sistema urinario, mientras que las mujeres una mayor prevalencia de cáncer anal, vesicular y de peritoneo. En cuanto a diferencias entre etnias, los estudios estadounidenses muestran que la población afroamericana, negra, asiática e hispanica tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticadas con una neoplasia rara en comparación con los caucásicos (12). Las mujeres que presentan neoplasias raras tienen mejores desenlaces que los hombres con la misma patología, y las personas mayores de 75 años en general tienen una menor supervivencia que aquellos más jóvenes (13).

El proyecto europeo Rarecare se creó con la intención de desarrollar información epidemiológica de poblaciones numerosas en 21 países europeos, basada en datos de cánceres raros desde 1978 hasta 2002. Dentro de las neoplasias raras, aquellas con la mayor prevalencia son los cánceres testiculares, con supervivencia a 5 años del 95 %; los sarcomas de tejidos blandos, con supervivencia del 56 %, y los carcinomas de órganos endocrinos, con supervivencia a 5 años del 85 % (4).

No se encuentra información epidemiológica específica sobre neoplasias raras en Colombia. Sin embargo, de acuerdo con la Federación Colombiana de Enfermedades Raras (Fecoer), para febrero de 2015, había alrededor de 1 100 000 colombianos que padecían una ER y, de estos, se reportaron 480 con policitemia vera, una neoplasia mieloproliferativa (14).

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Todas las neoplasias se organizan de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), que se basa en la ubicación anatómica de las malignidades, pero es más útil para la clínica la clasificación de las neoplasias raras según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) 3.^a ed., que tiene en cuenta tanto las características topográficas como las morfológicas de cada patología (4, 15). El código topográfico describe el sitio de origen de la neoplasia. Este mantiene las mismas categorías de tres y cuatro caracteres de la sección de neoplasias del capítulo II de la Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). El código morfológico describe las características de la neoplasia, que incluye tipo celular y actividad biológica (16).

A partir de las consideraciones presentadas, la iniciativa europea del proyecto Rarecare desarrolló una lista de neoplasias tanto comunes como raras basadas en la CIE-O 3.^a ed., disponible en la página principal del proyecto. Esta incluye prevalencias, incidencias y mortalidad de cada una de las enfermedades en la UE. La lista se puede encontrar en la página web de Rarecare Europa (17). La clasificación se desarrolló con tres niveles. El primer nivel es la familia tumoral o la agrupación de tumores con el mismo número de referencia en la clasificación CIE-O, el segundo nivel está contenido en el primero y se basa, principalmente, en la importancia clínica de la patología y su agrupación para la toma de decisiones clínicas. El tercero se compone de las enfermedades tumorales específicas identificadas por estudios genéticos y moleculares, y reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este caso, para clasificar un tumor como raro, se consideró el consenso internacional de una incidencia menor de 6 casos por 100 000 personas por año (4). Esta clasificación es importante, ya que la investigación reciente y los cambios en perfiles genéticos y moleculares de los subtipos de cánceres más comunes se hacen bajo la misma clasificación que está reconocida mundialmente.

Siguiendo la clasificación, y de acuerdo con las cifras de Rarecare, las neoplasias raras constituyen el 72 % de las neoplasias hematológicas, el 55 % de las neoplasias del tracto genital femenino, el 21 % de las neoplasias respiratorias, el 15 % de las neoplasias del tracto digestivo y menos del 10 % de las neoplasias en otros sitios (18). La tabla 2.1 muestra un esquema de la clasificación de Rarecare.

Tabla 2.1. Clasificación en contexto clínico

Lugares o agentes afectados	Tipos	
Mama	Cáncer de mama en hombres	
	De pezón y aréola	
Sistema nerviosos central	Meninges	
	Pares craneales y médula espinal	
	Endocrino intracraneal	
	SNC sin especificar/desconocido	
Niños (0-14 años)	SNC malignos	
	SNC no invasivos	
	Linfoma de Hodgkin	
	Riñón	
	Leucemia	Linfoblástica aguda
		Mieloide aguda
		Otras (excepto LMA y LLC)
	Linfoma no Hodgkin	
	Sarcoma de tejido conectivo y tejidos blandos	
Adolescentes y adultos jóvenes (15-24 años)	SNC maligno	
	SNC no invasivo	
	Cérvix	
	Colorrectal	
	Cáncer de mama femenino	
	Cabeza y cuello, tiroides	
	Linfoma de Hodgkin	
	Riñón	
	Leucemia	Linfoblástica aguda
		Mieloide aguda
		Otras (excepto LMA y LLC)
	Melanoma	
	Linfoma no Hodgkin	
	Ovario	
	Sarcoma del tejido conectivo y tejidos blandos	

Continúa

Colorrectal (cáncer anal)	Adenocarcinoma	
	Carcinoma basaloide y cloacogénico	
	Carcinoma de célula escamosa	
	Otros	
Ginecológicos	Cervicales	Neuroendocrino
		Adenoescamoso
		Adenocarcinoma
		Epitelial sin clasificar
		Otro epitelial
		Otro
	Ováricos	Borderline
		Carcinoma de célula clara
		Carcinoma endometroide
		Carcinoma mucinoso
		Tumores de célula germinal o del cordón estromal
		Epiteliales sin clasificar
		Otros epiteliales clasificados y tumores epiteliales estromales
		Misceláneos o sin especificar
	Uterinos	Carcinoma de célula clara y serosa papilar
		Epitelial mixto y tumor mesenquinal
		Otros carcinomas clasificados y sin clasificar
		Misceláneos y sin especificar
	Vulva	Carcinoma escamoso
		Adenocarcinoma
		Melanocítico
		Otros epiteliales clasificados y sin clasificar
		Misceláneos y sin especificar
	Vaginales	Carcinoma escamoso
		Adenocarcinoma
		Melanocítico
		Otros epiteliales clasificados y sin clasificar
		Misceláneos y sin especificar

Continúa

Hematológicos	Linfoma de Hodgkin	
	Leucemia	Aguda linfoblástica
		Aguda mieloide
		Crónica linfoblástica
		Crónica mieloide
		Tipos más raros
	Ganopatía monoclonal de significancia indeterminada	
	Síndromes mielodisplásicos	
Cuello y cabeza	Otros	
	Tumores óseos	
	Labio interno	
	Labio externo	
	Hipofaringe	
	Oído medio y canal auditivo externo	
	Cavidad nasal (que excluye oído medio)	
	Nasofaringe	
	Cavidad oral	
	Orofaringe	
	Paladar	
	Glándulas salivares	
	Senos	
	Tiroides	
	Otros sitios	
Pulmón	Mesotelioma	
	Carcinoide pulmonar	
	Tumores fibrosos de pleura solitarios	
	Timomas	

Continúa

Sarcomas	Óseos	Adamantinoma de huesos largos, adamantinoma tibial
		Rabdomiosarcoma alveolar
		Fibrosarcoma ameloblástico, sarcoma ameloblástico, fibrosarcoma odontogénico
		Ameloblastoma
		Osteosarcoma central
		Osteosarcoma condroblástico
		Condroblastoma maligno
		Cordoma condroide
		Condrosarcoma
		Cordoma
		Condrosarcoma de célula clara
		Condrosarcoma desdiferenciado
		Cordoma desdiferenciado
		Tumor desmoplástico de célula redonda pequeña
		Hemangioendotelioma epiteloide maligno
		Sarcoma epiteloide, sarcoma de célula epitelial
		Sarcoma de Ewing, tumor de Ewing extraesquelético
		Osteosarcoma fibroblástico
		Fibromixosarcoma
		Histiocitoma fibroso maligno, fibroxantoma maligno
		Sarcoma de célula gigante (excepto de hueso M9250/3), sarcoma de célula pleomórfica
		Tumor de célula gigante de hueso
		Hemangioendotelioma kaposiforme
		Hemangiopericitoma
		Hemangiosarcoma, angiosarcoma de tejido blando
		Fibrosarcoma infantil, fibrosarcoma congénito
		Tumor miofibroblástico inflamatorio, tumor miofibroblástico
		Osteosarcoma intraóseo bien diferenciado
	Tejidos blandos	GIST

Continúa

Tracto digestivo alto	Ampolla de Vater
	Cáncer de tracto biliar (o colangiocarcinoma intra o extrahepático)
	Cáncer duodenal
	Cáncer de vesícula biliar
	Primario de hígado (que excluye ducto biliar intrahepático)
Urológicos	No carcinoma transicional de vejiga
	Neoplasias paratesticulares (epidídimo y cordón espermático)
	Cáncer de pene
	Prostático de célula pequeña
	Testicular (subgrupo de células de Sertoli y de Leydig)
	De uréter y pelvis renal
	Cáncer ureteral

SNC: sistema nervioso central; LMA: leucemia mieloide aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; GIST: gastrointestinal stromal tumor.

Fuente: Modificada a partir de Gatta *et al.* (17) y Public Health England, Cancer 52 (19).

Otra manera de clasificar las neoplasias raras es en tumores de origen epitelial y aquellos de origen no epitelial:

Clasificación por tejido

Tumores epiteliales

- De la cavidad y senos nasales
- De la nasofaringe
- De glándulas salivares y tumores de tipo glándula salivar
- Hipofaringe y laringe
- Orofaringe
- Cavidad oral y labio
- Esófago
- Estómago
- Intestino delgado
- Colon
- Recto
- Canal anal
- Páncreas

- Hígado y tracto biliar intrahepático
- Vesícula y tracto biliar extrahepático
- Tráquea
- Pulmón
- Timo
- Mama
- Cuerpo uterino
- Cérvix uterino
- Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales del útero
- Del ovario y tubo de Falopio
- Vulva y vagina
- Próstata
- Pene
- Riñón
- Pelvis, uréter y uretra
- Vejiga
- Ojo y anexos
- Oído medio

Tumores no epiteliales

- Del ovario
- Trofoblástico de la placenta
- Testiculares y paratesticulares
- Mesotelioma maligno
- Melanoma maligno de la mucosa
- Melanoma maligno de la úvea
- Carcinoma de anexos de la piel
- Neoplasias embrionarias
- Tumores de células germinales extragonadales
- Sarcoma de tejidos blandos
- Sarcomas óseos
- Sarcoma estromal gastrointestinal
- Sarcoma de Kaposi
- Tumores neuroendocrinos
- Carcinoma de órganos endocrinos
- Tumores gliales del sistema nervioso central

- Tumores no gliales de sistema nervioso central y glándula pineal
- Meningeomas malignos
- Tumores gliales de pares craneales y sistema nervioso autónomo
- Tumores no gliales de nervios periféricos, sistema nervioso autónomo y paraganglia
- Linfomas
- Leucemia mieloide aguda y neoplasias precursoras relacionadas
- Neoplasias mieloproliferativas
- Síndrome mielodisplástico
- Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas
- Neoplasias de células histocíticas y dendríticas

Fuente: Listado modificado a partir de Gatta *et al.* (17).

La International Rare Cancers Initiative (IRCI), creada en 2011, ha desarrollado avances en cuanto a la investigación de los cánceres raros dividida en doce grupos principales:

1. Cáncer anaplásico de tiroides: representa menos del 2 % de los tumores de tiroides y es el subtipo más agresivo. En general, se presenta en adultos mayores con una edad media de 71 años, y, en su mayoría, los pacientes mueren al año del diagnóstico (20). También afecta a personas entre los 25 y 65 años, presentándose más en mujeres que en hombres. Estos tumores son poco diferenciados y comúnmente se asocian con radioterapia en la infancia para el tratamiento de enfermedades benignas como acné o el antecedente de bocio. El pronóstico es mejor en pacientes menores de 40 años. Por lo común, se trata con cirugía como primera línea de tratamiento y radioterapia adyuvante. Muy pocas veces se usa quimioterapia, ya que no responde a este tratamiento (21). A menudo, el tratamiento multimodal es el que obtiene mejores resultados, siendo su objetivo principal evitar la muerte por asfixia y prolongar la vida, pero usualmente la expectativa de vida son 6 meses después del diagnóstico. Este es un tumor de crecimiento rápido, por lo que todos se consideran estadio IV. Es sólido, con frecuencia causante de disnea, disfagia, disfonía y dolor cervical, y presenta diseminación extremadamente rápida por todas las vías (22).

2. Carcinoma hepatocelular fibrolamelar: de los carcinomas hepatocelulares, la variante fibrolamelar usualmente se presenta en adultos jóvenes (85 % menores de 35 años) y representa menos del 1 % de los tumores hepáticos. Su presentación clínica suele ser rara o asintomática, por lo que los hallazgos suelen ser casuales y en general con metástasis y afección ganglionar presentes en el momento del diagnóstico (23). Se presenta como una masa única, grande, no asociada a cirrosis (24). El tratamiento más recomendado es la cirugía, que es más efectiva en esta variante clínica que en otros carcinomas hepatocelulares (23).
3. Cáncer de la glándula salival: se presenta en general en edades avanzadas con síntomas como la sensación de masa o dificultad para tragar, sin embargo, también puede ser asintomático. Se diagnostica por medio de examen físico, estudios de imagen diagnóstica y se confirma por medio de una biopsia. Se usa radioterapia, cirugía y quimioterapia como tratamiento, y hay ensayos clínicos actuales para evaluar efectividad de radiosensibilizadores (25).
4. Cáncer de pene: es poco frecuente en países desarrollados, pero muestra mayor incidencia en países en desarrollo, en especial en lugares endémicos para el virus de papiloma humano (principalmente VPH 16), por lo que se piensa que existe una relación. En general, se presenta en la sexta o séptima década de vida. Tiene una muy buena respuesta al tratamiento en sus estadios tempranos. Se genera a partir de células escamosas y puede ser de subtipo verrugoso, condilomatoso o basaloide. En general, se aborda con cirugía o radioterapia y, cuando estos métodos fallan, la amputación del pene suele ser exitosa para reducir la mortalidad (26).
5. Tumor desmoplásico de célula redonda pequeña: fue descrito por primera vez en 1989 por Gerald y Rosai, por lo que es una patología bastante nueva. Afecta, principalmente, a hombres (con una relación 5:1 hombre:mujer desde la adolescencia hasta los 30 años, sobre todo en la cavidad abdominal y zonas adyacentes (pero también se ha descrito en región paratesticular y escroto, pleura, hueso temporal, órbita, ovario, riñón, huesos y tejidos blandos, páncreas, próstata, vejiga y uréteres). En general, e independiente de su lugar de origen, en el estudio histológico se

encuentran células pequeñas basófilas con crecimiento en nidos, reacción desmoplásica intensa y expresión para marcadores epiteliales, neurales y musculares. Su presentación clínica es muy variable, ya que depende del sitio de aparición. La mayoría de la información acerca de esta enfermedad proviene de casos clínicos dada su baja incidencia (27).

6. Sarcoma ginecológico o uterino: incluyen sarcomas de útero, ovario y tracto genital, y los más frecuentes son los del cuerpo uterino. El peor pronóstico es de los sarcomas de ovario y muy poca información existe acerca de los del tracto genital (vulva y vagina), en general a modo de reporte de caso. Los sarcomas uterinos se pueden dividir en tumores mixtos mullerianos, mixtos compuestos de adenocarcinoma y sarcoma, leiomiomas, sarcomas estromales endometriales, rhabdomyosarcomas y otros. Se ha identificado que estos son más comunes después de la menopausia (28) y en pacientes que han recibido radioterapia pélvica previa. También se ha asociado al uso de tamoxifeno, usado en cáncer de mama (29). Algunos casos pueden ser tratados con histerectomía total y salpingo-ooforectomía. También se usa radioterapia en los mixtos, y quimioterapia para los rhabdomyosarcomas y los leiomiomas, pero sin tener mucho éxito. Estas neoplasias se pueden clasificar como de bajo o alto grado y esto determinará su pronóstico. Un tercio de todos los diagnósticos son inoperables y se tratan con quimioterapia o con terapia hormonal (30, 31).
7. Cáncer de cerebro raro: en este grupo, se puede resaltar el meduloblastoma en adultos para el cual aún no se conoce un tratamiento específico (32).
8. Melanoma raro: dentro de esta categoría se incluye el melanoma ocular o melanoma maligno de la úvea. El tracto uveal incluye iris, cuerpo ciliar y coroides y, aunque es una patología rara, es la neoplasia intraocular más frecuente en adultos, con un pico a los 70 años, y es más frecuente en hombres. Como principal factor de riesgo, se identifican los fototipos de piel claros, ojos claros y ser caucásicos. Los estudios que buscan relacionar su aparición con la exposición a la luz solar no han demostrado resultados contundentes. El pronóstico depende de la ubicación de la lesión, y es mejor para los melanomas del iris por

su tamaño pequeño y lento crecimiento, y peor pronóstico para los del cuerpo ciliar. Sin embargo, la mayoría de los melanomas oculares se originan del coroides. En principio, estos melanomas son asintomáticos, pero con su crecimiento pueden presentar deformidad de la pupila, alteraciones de la agudeza visual o desprendimiento de la retina. Son difíciles de diagnosticar, ya que muchas veces se confunden con enfermedades benignas, en especial con los nevus. Se observa su crecimiento para confirmar el diagnóstico. Su pronóstico depende del tipo de melanoma, su ubicación y grado de cuerpo ciliar involucrado. No existe mucha información sobre esta patología, pero hay estudios clínicos en curso por parte de la National Institutes of Health (NIH) (33).

9. Cáncer anal metastásico o recurrente: en los cánceres anales, el pronóstico se basa en tres aspectos: el lugar, el tamaño y el estado ganglionar. Se estadifican con TNM, pero, en general, tienen un buen pronóstico. Está relacionado con ciertas prácticas sexuales como el coito anal y la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Se identifican dos variantes histológicas: los carcinomas escamocelulares como tumores primarios y los tumores de células basaloideas en transición. Su tratamiento se basa en resección y radioterapia en la mayoría de los casos. En cuanto al tipo recurrente o recidivante, hay estudios clínicos en curso y se recomienda tratarlos con tratamiento alternativo como una segunda resección quirúrgica (34). Algunos estudios muestran que el principal predictor para la recurrencia es el estadio en el cual es diagnosticado y el método de tratamiento (35).
10. Adenocarcinoma del intestino delgado: estos son los tumores malignos más frecuentes del intestino delgado junto con el linfoma, sarcoma y tumor carcinoide. En su mayoría, se encuentran en el duodeno distal y yeyuno proximal, y son más comunes en hombres mayores de 60 años. Su incidencia se incrementa cuando se asocia a enfermedades como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Lynch y el síndrome de Peutz-Jeghers. Además, se ha identificado que esta neoplasia suele aparecer en lugares de inflamación crónica intestinal como la presente en la enfermedad de Crohn. Presenta crecimiento anular que causa estenosis y ulceración. En general, se diagnostica con endoscopia con biopsia o tomografía computarizada. Su pronóstico no

es bueno, pues en un 80 % de los casos presentan diseminación metastásica en el momento del diagnóstico (36).

11. Timoma: también conocido como timoma tipo C, hace parte de los tumores epiteliales y la mayoría de las veces es de poca malignidad, pero, según su caracterización histológica, podría presentar algo de malignidad. Por esto, es importante evaluar su capacidad invasiva con la estadificación de Masaoka, aunque no predice de manera precisa el desarrollo de la enfermedad. Cuando presenta metástasis, suele ser a ganglios linfáticos regionales, hígado y pulmones. En general, se relaciona con miastenia gravis o con otras enfermedades autoinmunes de alteraciones de linfocitos T circulantes. También se ha identificado linfopenia de células B, hipogammaglobulinemia e infecciones oportunistas como enfermedades asociadas. Los timomas aparecen entre los 40 y 60 años. El diagnóstico puede ser coincidente por una radiografía simple de tórax o seguir a síntomas como tos, dolor de pecho y signos de obstrucción de vías respiratorias altas, y en un 50 % se diagnostica cuando aún está encapsulado. El tratamiento más común para estos pacientes es la resección cuando esta en estadios tempranos (I y II), ya sea únicamente del tumor, ya sea en bloque para evitar la aparición de tumores invasivos. Luego, se recomienda tener vigilancia por el resto de la vida, por su tendencia a generar otras neoplasias secundarias. Si se encuentra en estadios más avanzados (III y IV), se recomienda quimioterapia y radioterapia (37).
12. Sarcomas de tejidos blandos: son tumores malignos que se originan de células mesenquimatosas de las extremidades en un 50 %, en el tronco o peritoneo en un 40 % y un 10 % en cabeza y cuello. Estos son más frecuentes en pacientes con mutaciones en APC (síndrome de Gardner), PTC (síndrome de Grolin), p53, TSC1 o TSC2 (esclerosis tuberosa), NF1 (enfermedad de Von Recklinghausen) y WRN (síndrome de Werner). Es diagnosticado por medio de biopsia y estudio histológico, y el grado tumoral es lo que define su tratamiento (38). En general, estos tumores se presentan con una sensación de masa sólida o pueden ser asintomáticos, ya que los síntomas sistémicos son raros (39).

En la actualidad, existen más de 50 subtipos de neoplasias raras, que afectan alrededor de 12 000 personas en los Estados Unidos. En su mayoría, son tumores benignos y el 75 % de los pacientes se benefician de cirugía curativa. Puede darse radiación antes para reducir el tamaño del tumor o después para evitar su retorno. Los tumores estromales gastrointestinales bajo esta clasificación han mostrado una buena respuesta al medicamento imatinib (40).

En niños de 0 a 14 años, el sarcoma más común es el rabdomiosarcoma, que se origina de músculo estriado y compone el 3,5 % de los tumores en este grupo de edad (41). El resto se refieren como sarcomas de tejidos blandos no rabdomiosarcomatosos, que constituyen el 3 % de las afecciones tumorales en niños (39). Estos pueden ser de origen embrionario, alveolar, anaplásico, botiroide o no diferenciado, y aparecen más comúnmente en cabeza, tracto genitourinario y extremidades; los últimos son más de origen alveolar y con mayor tendencia a hacer metástasis. En general, los niños de 1 a 19 años tienen un mejor pronóstico que pacientes menores o mayores con la misma patología. Las principales opciones de tratamiento son cirugía, radioterapia y quimioterapia (41).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las neoplasias raras se lleva a cabo siguiendo los pasos que se usarían para diagnosticar cualquier otra neoplasia y está basado en el estudio histológico que se hace del tumor. Debe realizarse por parte de un patólogo experto, luego se hace un repaso clínico de imágenes inusuales o estudios diagnósticos, seguido de un estudio de la literatura de fuentes expertas. Se debe referenciar al paciente hacia un experto en el tema para obtener una segunda opinión y crear una relación de manejo con este especialista (42). Es importante resaltar, sin embargo, que los estudios histológicos aún están sujetos a muchos errores, que alcanzan del 25 al 40 % de error en condiciones de rutina (43, 44). Los errores se dan, principalmente, por la falta de experiencia de los profesionales dada la baja prevalencia de estas enfermedades y la alta complejidad biológica de los tumores, así como la variabilidad en la toma de las muestras, lo que interfiere con el tratamiento adecuado y genera mayores costos para el sistema de salud (44). Para mejorar en el diagnóstico de las neoplasias raras, se ha propuesto más educación y entrenamiento de los clínicos tratantes, el uso de la telepatología para

obtener consensos entre clínicos (45) y el empleo de sistemas de soporte de decisiones que usen la extracción de información del análisis de imágenes (46, 47) y hasta análisis de gráficos y actualización en tiempo real (44).

Por ejemplo, el sarcoma estromal gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumor* [GIST]) se diagnostica con estudios de patología con microscopía de luz y la utilización de inmunohistoquímica para CD117, un antígeno de superficie del dominio extracelular de KIT (48).

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento para las neoplasias raras no ha tenido grandes avances, porque, como se ha mencionado, la investigación y los estudios clínicos para estas enfermedades como para las otras ER son logísticamente complicadas. El tratamiento para las neoplasias raras está guiado independientemente para cada caso, como se hace con las neoplasias comunes. Los tratamientos disponibles para las neoplasias son resección quirúrgica, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia. En la actualidad, también existen ciertas neoplasias que responden a tratamientos moleculares específicos, y estos en general tienen un mejor resultado, puesto que se ha demostrado que las neoplasias raras dependen de un único o pocos genes que, si son identificados, pueden ser utilizados para el tratamiento (2, 49).

La mayoría de las neoplasias raras para las cuales sí se tiene tratamiento responden muy bien a terapias enfocadas (con inhibidores enfocados), incluso, en estadios avanzados de la enfermedad (2). Esto se da gracias a que sus señales aberrantes son pocas y muestran poca variabilidad entre pacientes, en comparación con neoplasias comunes que tienen cientos de genes y secuencias aberrantes (como las de mama y pulmón) y hacen su tratamiento específico más complicado (2). Algunos ejemplos son la enfermedad de Erdheim-Chester con una mutación en BRAF o la leucemia mieloide crónica con mutación en translocación de BCR-ABL que se trata con imatinib (12).

Recientemente, ha habido avances en el estudio del imatinib. Esta droga es un inhibidor de la tirosina quinasa KIT al bloquear la unión de adenosina trifosfato y evitar la fosforilación y la transducción de la señal. Los nuevos estudios y ensayos clínicos han demostrado que imatinib también puede tener resultados en el tratamiento del GIST avanzado, inoperable, recurrente o metastásico con una dosis de 400 o 600 mg por vía oral una vez

al día, ya que esta patología no responde ni a quimioterapia ni a radioterapia (50). Este medicamento ha logrado incrementar la expectativa de vida de estos pacientes de cinco a veinte años más (2). Asimismo, la droga ceritinib ha sido aprobada por la FDA para pacientes con cáncer de pulmón metastásico no de célula pequeña ALK-positivo.

La metodología de sobreponer las diferentes variantes de cánceres comunes para encontrar aberraciones moleculares y genéticas en común e individuales para crear una terapia enfocada indica que en un futuro, potencialmente, todos los cánceres serían considerados raros. Esto sucederá dado que estarán separados por la afección molecular/genética específica, la cual no está relacionada con el lugar anatómico de origen de la neoplasia (2). Así es que se están encontrando neoplasias con mutaciones BRAF que incluyen no solo melanoma, cáncer colorrectal, de pulmón y de ovario, sino también leucemia de células peludas e histiocitosis (2). Por este motivo, existe una nueva tendencia de investigación para agrupar neoplasias por el tipo de aberración así tengan histologías totalmente diferentes para determinar si el tratamiento sería similar. Estos estudios clínicos se conocen como *basket trials* o *bucket trials* (51).

REFERENCIAS

1. Mano MS, Arai RJ, Hoff PMG. Rare tumors research in emerging countries: Rare Tumors [internet]. 2010 en [citado 2016 en 13];2(3):e49. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2994521&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Schott AF, Welch JJ, Verschraegen CF, Kurzrock R. The national clinical trials network: Conducting successful clinical trials of new therapies for rare cancers. *Semin Oncol* [internet]. 2015 oct [citado 2016 en 6];42(5):731-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433554>
3. Rarecare. Rationale & questions for consensus [internet]. n.d. [citado 2016 en 7]. Disponible en: http://www.rarecare.eu/rarecancers/Rationales_and_questions_for_consensus_24-12-08.pdf
4. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, Martínez-García C. The burden of rare cancers in Europe. *Adv Exp Med Biol* [internet]. 2010 en [citado 2016 en 7];686:285-303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824452>
5. Dei Tos A. Classifying rare cancers: What is a rare cancer? COSA 2015 ASM [internet]. 2015 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://cosa-2015.m.asnevents.com.au/schedule/session/6714/abstract/30119>

6. COSA's 42nd Annual Scientific Meeting. Rare Cancers: Common Goals, 17-19 November 2015, The Federation Conference and Exhibition Centre Hotel Grand Chancellor Hobart. Asia Pac J Clin Oncol [internet]. 2015 nov [citado 2016 en 13];11(Suppl 4):63-182. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525766>
7. Keat N, Law K, Seymour M, Welch J, Trimble T, Lascombe D, *et al.* International rare cancers initiative. Lancet Oncol. 2013;14(2):109-10. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S1470204512705703/fulltext>
8. Lloyd S, Park HS, Decker RH, Wilson LD, Yu JB. Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database to investigate rare cancers, second malignancies, and trends in epidemiology, treatment, and outcomes. Curr Probl Cancer [internet]. 2012 en [citado 2016 en 13];36(4):191-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147027212000463>
9. Pappo AS, Furman WL, Schultz KA, Ferrari A, Helman L, Krailo MD. Rare tumors in children: progress through collaboration. J Clin Oncol [internet]. 2015 ag 24 [citado 2016 en 6];33(27):3047-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304909>
10. Rodriguez-Galindo C, Krailo M, Frazier L, Chintagumpala M, Amatruda J, Katzenstein H, *et al.* Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Rare tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1016-21.
11. Eslick GD. What is a rare cancer? Hematol Oncol Clin North Am [internet]. 2012 dic [citado 2015 nov 19]; 26(6):1137-41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858812001797>
12. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, Platz CE, Havener LA, Howe HL. The occurrence of rare cancers in U. S. adults, 1995-2004. Public Health Rep [internet]. 2010 en [citado 2016 en 13];125(1):28-43. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2789814&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, *et al.* Survival from rare cancer in adults: A population-based study. Lancet Oncol [internet]. 2006 feb [citado 2016 en 13];7(2):132-40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020450570471X>
14. Diario Occidente. En Colombia más de un millón de personas sufren una enfermedad rara. [internet]. 2015 feb [citado 2016 feb 5]. Disponible en: <http://occidente.co/en-colombia-más-de-un-millon-de-personas-sufren-una-enfermedad-rara/>

15. Mallone S, De Angelis R, van der Zwan JM, Trama A, Siesling S, Gatta G, *et al.* Methodological aspects of estimating rare cancer prevalence in Europe: The experience of the Rarecare project. *Cancer Epidemiol* [internet]. 2013 dic 12 [citado 2016 en 14];37(6):850-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782113001161>
16. Fritz A, Percy C, Jack A, Shan K. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O). 3.^a ed. [internet]. 2002 [citado 2016 en 14]. Disponible en: <http://publications.paho.org/product.php?productid=697>
17. Gatta G, van der Zwan JM, Siesling S, Otter R, Tavilla A, Mallone S, *et al.* Surveillance of rare cancers in Europe [internet]. 2010 [citado 2016 mar 19]. Disponible en: http://www.rarecare.eu/resources/rarecare_wp_5_report.pdf
18. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, *et al.* Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
19. Public Health England, Cancer 52. National Cancer Intelligence Network Older people and cancer About Public Health England [internet]. 2014 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjQsYCV2MzLAhUJ6x4KHx8-DT4QFghDMAU&url=http://www.ncin.org.uk/view?rid=2970&usg=AFQjCNHrDA8nB2SVwhvvBm_RI3OJb60kPw&sig2=1YIbPTEZCcr9UdGFQsQaIg
20. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2015 dic 2 [citado 2015 dic 19]; 42:47-55. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737215002017>
21. Instituto Nacional de Cáncer. Cáncer de tiroides (PDQ)-Versión para profesionales de salud [internet]. n.d. [citado 2016 feb 6]. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-pdq#section/_139
22. Guerra Mesa JL. Carcinoma anaplásico de tiroides: consideraciones de actualidad. *Rev Cuba Cirugía* [internet]. 2001 abr-jun [citado 2016 feb 6];40(2):99-105. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932001000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. Vílchez Rabelo A, Muffak Granero K, Villegas Herrera T, Becerra A, Fundora Y, Garrote D, *et al.* Carcinoma fibrolamelar: rara variante de carcinoma hepático. *Cirugía Española* [internet]. 2016 nov [citado 2016 feb 6]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-congresos-30-congreso-nacional-cirugia-14-sesion-ciruga-hepatobiopancrética-1272-comunicacion-carcinoma-fibrolamelar-rara-variante-carcinoma-13669>
24. Butte JM, Waugh E, Meneses M, Pruzzo R, Carvallo C, Redondo F, *et al.* Carcinoma hepatocelular variedad fibrolamelar metastásico en menores de 20 años: reporte de 2 casos tratados con intención curativa y revisión de la literatura. *Rev Med Chil* [internet]. 2009 mar [citado 2016 feb 6];137(3):394-400. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Instituto Nacional de Cáncer. Cáncer de glándulas salivales (PDQ)-Versión para pacientes [internet]. n.d. [citado 2016 feb 6]. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/paciente/tratamiento-glandulas-salivales-pdq#section/_52
26. Instituto Nacional de Cáncer. Cáncer de pene (PDQ)-Versión para profesionales de salud [internet]. n.d. [citado 2016 feb 6]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/pene/pro/tratamiento-pene-pdq#section/all>
27. Brindis M. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas. Estudio multiinstitucional clinicopatológico e inmunohistoquímico de 8 casos. *Cancerología*. 2007;2:67-74.
28. Morales J, Marhuenda A. Oncología ginecológica: diagnóstico, estadificación y seguimiento de las neoplasias de origen ginecológico. *Radiología* [internet]. 2004 sep [citado 2016 mar 19];46(05):265-81. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-oncologia-ginecologica-diagnostico-estadificacion-seguimiento-13066929>
29. Instituto Nacional de Cáncer. Sarcoma uterino (PDQ)-Versión para profesionales de salud [internet]. n.d. [citado 2016 mar 19]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/uterino/pro/tratamiento-sarcoma-uterino-pdq>
30. DiSaia PJ, Pecorelli S. Gynecological sarcomas. *Semin Surg Oncol* [internet]. 1994 sep-oct [citado 2016 mar 19];10(5):369-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7997731>

31. BC Cancer Agency. Gynecological sarcoma [internet]. 2018 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/gynecology/gynecological-sarcomas>
32. IRCI. Rare brain cancer [internet]. n.d. [citado 2016 feb 6]. Disponible en: http://www.irci.info/?page_id=73
33. National Cancer Institute. Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ®)-Health Professional Version [internet]. n.d. [citado 2016 mar 19]. Disponible en: http://www.cancer.gov/types/eye/hp/intraocular-melanoma-treatment-pdq#section/_296
34. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de ano (PDQ®)-Versión para profesionales de salud [internet]. n.d. [citado 2016 mar 19]. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/tipos/ano/pro/tratamiento-ano-pdq#section/_82
35. Longo WE, Vernava AM, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal: predictors of initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg* [internet]. 1994 jul [citado 2016 mar 19]; 220(1):40-9. Disponible en: <http://www.pubmed-central.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1234285&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Montoro MA, García Pagán JC. Problemas comunes en la práctica clínica: gastroenterología y hepatología. 2.ª ed. [internet]. 2012 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/problemas-comunes-en-la-practica-clinica/libro-de-gastroenterologia-y-hepatologia-problemas-comunes-en-la-practica-clinica-2a-edicion>
37. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del timoma y carcinoma tímico (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. [internet]. n.d. [citado 2016 mar 19]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/timoma/pro/tratamiento-timoma-pdq>
38. PDQ Cancer Information Summaries. Adult soft tissue sarcoma treatment (PDQ®) [internet]. 2018 feb [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66046/>
39. PDQ Cancer Information Summaries. Childhood soft tissue sarcoma treatment (PDQ®) [internet]. 2018 abr [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65923/>
40. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Treating rare cancers [internet]. 2011 abr [citado 2016 feb 5]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/blog/treating-rare>

41. PDQ Cancer Information Summaries. Childhood rhabdomyosarcoma treatment (PDQ®) [internet]. 2018 abr [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65802/>
42. Raghavan, D. Diagnosis and management of rare tumors: A structured approach. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11:63.
43. Ramsay AD. Histopathology departments already audit diagnostic errors. *BMJ* [internet]. 1996 jul [citado 2016 en 15];313(7049):117-117. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/313/7049/117.1>
44. Sidiropoulos K, Glotsos D, Kostopoulos S, Ravazoula P, Kalatzis I, Cavouras D, *et al*. Real time decision support system for diagnosis of rare cancers, trained in parallel, on a graphics processing unit. *Comput Biol Med* [internet]. 2012 abr [citado 2016 en 15]; 42(4):376-86. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482511002381>
45. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer*. 1997;79(7):1381-1393.
46. Belacel N, Boulassel M. Multicriteria fuzzy assignment method: A useful tool to assist medical diagnosis. *Artif Intell Med* [internet]. 2001 en-mzo [citado 2018 jun 25];21(1-3):201-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0933365700000865>
47. Decaestecker C, Camby I, Nagy N, Brotchi J, Kiss R, Salmon I. Improving morphology-based malignancy grading schemes in astrocytic tumors by means of computer-assisted techniques. *Brain Pathol*. 1998;8(1):29-38.
48. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* [internet]. 1999 oct [citado 2016 feb 6];30(10):1213-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10534170>
49. Braiteh F, Kurzrock R. Uncommon tumors and exceptional therapies: Paradox or paradigm? *Mol Cancer Ther* [internet]. 2007 abr [citado 2016 feb 6];6(4):1175-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431100>
50. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: In the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* [internet]. 2003 [citado 2018 jun 25]; 63(5):513-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600228>
51. Bethesda MD. Synergizing epidemiologic research on rare cancers [internet]. 2007 may [citado 2016 en 6]. Disponible en: <http://epi.grants.cancer.gov/events/rare-cancers/>

3. ENFERMEDADES INFECCIOSAS RARAS

Paula Restrepo

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han sido siempre de gran importancia a nivel mundial, ya que suponen grandes retos en cuanto a morbilidad y mortalidad. A lo largo de los años, se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de las infecciones y se ha ahondado cada vez más en el conocimiento de los microorganismos y las medidas tanto preventivas como de diagnóstico y tratamiento para combatir las enfermedades producidas por estos agentes (1).

En las enfermedades infecciosas, se definen dos grupos: las enfermedades raras (ER) infecciosas y las enfermedades olvidadas. Las que se denominan *raras* cumplen, como todas las demás de este grupo, el criterio de baja prevalencia, que es específico según la legislación de cada país en particular. Ahora, con el término *olvidadas* se hace referencia a un grupo de enfermedades infecciosas tropicales que incluyen infecciones causadas por bacterias, protozoos y helmintos, que son prevalentes en los países en vías de desarrollo en las poblaciones en situación de pobreza. Dada su presencia casi limitada a estas zonas, no reciben gran atención en cuanto al desarrollo de medicamentos y tecnologías para su prevención, diagnóstico y tratamiento, por lo que se convierten en un problema de salud pública al incrementar la carga de enfermedad en los países en vías de desarrollo (2).

Las primeras investigaciones en enfermedades infecciosas raras y enfermedades olvidadas datan de 1916, sin embargo, se ha visto un aumento progresivo y significativo en el número de publicaciones relacionadas con este tema desde 2000, con un pico máximo de publicaciones para 2014. Dentro de los países que reportan más trabajos publicados en el tema, se destacan los Estados Unidos, seguido del Reino Unido; en Latinoamérica, Brasil es el

país con más publicaciones, seguido de Argentina y México, mientras que Colombia ocupa el sexto lugar (3).

En el contexto de las enfermedades infecciosas raras, es importante tener en cuenta el gran impacto que tienen en la salud pública. Las medidas de prevención y promoción de salud toman gran relevancia, ya que son medidas costo-efectivas que disminuyen la necesidad de intervenir y los riesgos en el futuro de tener una población con complicaciones discapacitantes secundarias a los procesos infecciosos, como las secuelas de enfermedades infecciosas congénitas e infecciones en la infancia. Así, en el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 2004, se indica que los años de vida perdidos por discapacidad son mayores en países en vías de desarrollo al compararlos con países desarrollados, diferencia que se atribuye a las enfermedades del grupo I (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1993, la OMS realiza el Global Burden Disease Study (GBD), en el que se clasifican las enfermedades en tres grandes categorías (4):

- grupo I, enfermedades transmisibles, maternas, perinatales y afecciones nutricionales;
- grupo II, crónicas no transmisibles, y
- grupo III, accidentes.

En el reporte de la OMS para 2004, aunque aparecen como principal causa de mortalidad mundial las enfermedades crónicas no transmisibles, específicamente las cardiovasculares, se estima que tres de cada diez muertes son atribuibles a enfermedades del grupo I, dentro de las cuales se encuentra la tuberculosis como séptima causa de mortalidad (4). En las proyecciones para 2030, se estima que, del total de muertes a nivel mundial, el 18,1 % serán atribuibles a enfermedades del grupo I, dentro del cual las infecciosas y parasitarias corresponderán al 47,6 % (5). Existen igualmente diferencias entre países según su nivel de desarrollo; dentro de las primeras diez causas de mortalidad en los países con bajos ingresos, seis se relacionan con procesos infecciosos. En países con ingresos medios y altos, se encuentran datos similares en cuanto a la posición que ocupan las diferentes causas de mortalidad; sin embargo, el porcentaje de muertes atribuibles a causas infecciosas es mayor en los de ingresos medios. Al comparar

los países desarrollados con los países en vías de desarrollo, se encuentran como principales causas de mortalidad las crónicas no transmisibles en los primeros y las infecciosas y parasitarias en los segundos (4).

La OMS, en un intento por mejorar la salud y la condición de la población mundial, planteó los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), una iniciativa a la cual se adhirió la mayoría de los países con el fin de desarrollar planes de acción nacionales para el cumplimiento de las metas específicas para cada país. Uno de los objetivos planteados fue reducir la propagación del VIH/sida, malaria y otras enfermedades infecciosas (6). A nivel mundial, y más específicamente en los países en vías de desarrollo, se han realizado diferentes programas que apuntan al cumplimiento de las metas propuestas, pero, a pesar de las campañas que se realizan en torno a esta problemática, no se ha logrado disminuir su prevalencia y la de muchas otras enfermedades infecciosas (7). Las enfermedades infecciosas raras y olvidadas tienen consecuencias que generan una carga económica grande para el sistema de salud, porque en su mayoría dejan secuelas permanentes en la población que las padece (8).

El grupo de enfermedades infecciosas raras es variable, existen enfermedades que se describen por tener una trayectoria, es decir, que el número de personas afectadas cambia a lo largo del tiempo, por lo que una enfermedad en particular puede inicialmente ser considerada como enfermedad rara dada su baja prevalencia, pero, con el paso del tiempo y debido a su propagación, que es dependiente del patógeno, se torna en una enfermedad común, para la cual se desarrollan medidas terapéuticas y preventivas que disminuyen nuevamente la prevalencia de la enfermedad, por lo que retorna a la denominación de enfermedad rara (9).

CLASIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas raras comprenden un grupo de enfermedades causadas por bacterias, virus, hongos y parásitos (9). El estudio de estas patologías se hace por agente causal con el fin de facilitar su comprensión, dada la diferencia en las características y el comportamiento de cada uno de los microorganismos involucrados que definirá el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Para las enfermedades infecciosas raras, Orphanet hace una clasificación según el microorganismo:

Clasificación de Orphanet de las enfermedades infecciosas raras (10)

I. Enfermedad rara parasitaria

- Amebiasis por amebas salvajes
- Amebiasis por *Entamoeba histolytica*
- Angiostrongilosis
- Anisakiasis
- Anquilostomiasis
- Bilharziosis
- Ciclosporiasis
- Cisticercosis
- Coccidioidomicosis
- Criptococosis
- Criptosporidiosis
- Demodicidosis
- Difilobotriasis
- Distomatosis
- Equinococosis alveolar
- Estrongiloidiasis
- Filariasis
- Hidatidosis
- Himenolepiasis
- Isosporosis
- Leishmaniosis
- Miasis
- Microsporidiosis
- Queratitis por *Acanthamoeba*
- Sarcocistosis
- Toxoplasmosis congénita
- Tripanosomiasis africana
- Tripanosomiasis americana
- Triquinelosis
- Tungosis

II. Enfermedad rara por infección bacteriana

- Balantidiasis
- Botulismo

- Brucelosis
- Cólera
- Difteria
- Enfermedad del araño del gato
- Enfermedad de Whipple
- Enfermedad por inhalación de ántrax
- Fiebre causada por mordedura de rata
- Fiebre de las trincheras
- Fiebre de Lyme
- Fiebre de Oroya
- Fiebre Q
- Fiebre recurrente
- Forma rara de la salmonelosis
- Fusariosis
- Infección por *Mycobacterium xenopi*
- Infección pulmonar por microbacterias no tuberculosas
- Legionelosis
- Lepra
- Leptospirosis
- Listeriosis
- Melioidosis
- Meningitis neumocócica
- Micetoma
- Neumococcemia grave idiopática
- Nocardiosis
- NOMA
- Peste
- Piomiositis
- Ricktsiae
- Shigelosis
- Síndrome de choque tóxico bacteriano
- Síndrome de Lemierre
- Tétanos
- Tifus de las malezas
- Tosferina
- Toxemia estafilocócica
- Tuberculosis
- Tularemia

III. Enfermedad rara viral

- Dermatitis infecciosa asociada a HTLV-1
- Encefalitis infecciosa
- Enfermedades relacionadas con VHH-8
- Fiebre hemorrágica vírica
- Fiebre por arbovirus
- Hepatitis viral fulminante
- Herpes cutáneo recidivante e incapacitante idiopático
- Infección congénita por el virus del herpes
- Infección congénita por virus Epstein-Barr
- Infección diseminada por citomegalovirus idiopática
- Infección por cowpox
- Infección viral letal idiopática
- Paraparesia espástica tropical
- Rabia
- Síndrome de Ramsay Hunt tipo II
- Síndrome respiratorio agudo grave
- Small pox
- Susceptibilidades a infecciones crónicas por virus Epstein-Barr
- Tricodisplasia espinulosa asociada a virus

IV. Micosis rara

- Aspergiliosis
- Cromomicosis
- Dermatofitosis profunda
- Esporotricosis
- Histoplasmosis
- Micetoma
- Neumocistosis
- Paracoccidiomicosis
- Zigomicosis

V. Embriofetopatía infecciosa

- Embriopatía por citomegalovirus
- Embriopatía por parvovirus
- Embriopatía por virus de la varicela
- Infección congénita por el virus del herpes

- Infección congénita por enterovirus
- Infección congénita por virus Epstein-Barr
- Síndrome de rubeola congénita
- Toxoplasmosis congénita

Clasificación clínica

Síndrome de rubeola congénita

Se denomina síndrome de rubeola congénita la infección por el virus de la rubeola durante las primeras etapas del embarazo. La infección viral es más frecuente en niños y en general tiene un curso benigno, pero, dado su potencial teratogénico, adquiere importancia en la salud pública. Aunque con los programas de vacunación se ha logrado disminuir la incidencia del síndrome de rubeola congénita, se estima que hay países en los que la incidencia es mayor de 100 000 casos al año. Los defectos observados en los fetos afectados por el síndrome de rubeola congénita son trastornos auditivos, oculares, cardiovasculares y alteraciones en el neurodesarrollo (11). Esta enfermedad se encuentra en Orphanet bajo las siguientes clasificaciones: anomalías del desarrollo durante la embriogénesis, ER neurológicas, ER infecciosas, trastornos teratológicos (12).

Paraparesia espástica tropical

Es una enfermedad en la que se ha implicado el virus HTLV-1 como agente causal. La enfermedad se desarrolla como una mielopatía que afecta principalmente el tracto corticoespinal, tiene un curso gradual, progresivo y crónico sin remisión espontánea (13). Se caracteriza por el compromiso piramidal bilateral medular con trastornos del esfínter vesical. Se ha utilizado el análisis de LCR y las imágenes. En el momento, no hay un tratamiento específico para la infección (14).

Diagnóstico

El diagnóstico de las ER infecciosas supone una dificultad en cuanto a la definición de un método diagnóstico que pueda ser aplicable a todas o varias de las enfermedades infecciosas, teniendo en cuenta la variedad en los agentes etiológicos y la presentación de las diferentes enfermedades que van a determinar los órganos afectados y el tipo de prueba diagnóstica que se puede realizar para confirmar o descartar la enfermedad.

Las pruebas diagnósticas se utilizan en las enfermedades infecciosas para determinar la presencia o ausencia de infección o si hubo contacto previo con el agente infeccioso, con el fin de orientar al grupo médico acerca del tratamiento pertinente, el estudio de contactos, la prevención de reinfección o complicaciones en el paciente (15).

El diagnóstico oportuno de las enfermedades infecciosas es de gran importancia dadas las implicaciones que tiene en el pronóstico del paciente y el posible contagio a otros. Las enfermedades infecciosas congénitas no se apartan de lo anterior, por lo que es de vital importancia la detección de infección materna por determinados agentes para prevenir la transmisión vertical, ya que existe una alta asociación con alteraciones morfológicas y funcionales en los productos de estas gestaciones. Las actividades de tamización que se llevan a cabo durante los controles prenatales han permitido disminuir la transmisión materno-fetal con el consecuente impacto en salud al disminuir las infecciones congénitas y las complicaciones secundarias (16).

En el momento de elegir una prueba diagnóstica para una enfermedad dada, es necesario tener en cuenta que debe ser viable en el contexto del paciente en cuanto a costos y aceptabilidad, así como tener un adecuado rendimiento respecto de la sensibilidad y la especificidad, con el fin de elegir la que sea más adecuada en cada caso (15).

TRATAMIENTO

En lo relacionado con el tratamiento de las enfermedades infecciosas raras, es importante tener en cuenta su clasificación por agente etiológico y su mecanismo fisiopatológico, pues son estas características las que definirán su manejo. En términos generales, el tratamiento de las diferentes enfermedades de este grupo se basa en medicamentos antivirales, antiparasitarios o antibióticos, según sea el caso. Para las enfermedades infecciosas raras, se encuentra en Orphanet la lista de medicamentos huérfanos que tienen indicación para cada una de las categorías mencionadas. El número de medicamentos huérfanos por indicación es el siguiente (12):

- enfermedad rara parasitaria, 44;
- enfermedad rara por infección bacteriana, 47;
- enfermedad rara viral, 12;
- micosis rara, 24, y
- embriopatía infecciosa, 2.

Las infecciones se pueden definir como emergentes o reemergentes; las enfermedades infecciosas emergentes son aquellas que aparecen *de novo* en la población o que han existido antes, pero están aumentando en incidencia o en espacio geográfico afectando de una forma rápida (17), mientras que las reemergentes son aquellas que surgen nuevamente después de que ya habían sido erradicadas o había disminuido su incidencia (18). El control de las enfermedades infecciosas se realiza mediante prácticas de promoción y prevención en salud, entre ellas, las inmunizaciones, en este caso vacunas, el tratamiento oportuno de los casos que se presenten y la educación en cuanto prácticas de higiene y demás medidas para disminuir los factores de riesgo de contagio.

En la prevención de las enfermedades infecciosas, desempeñan un papel importante las vacunas, que son consideradas por muchos como la intervención en salud más costo-efectiva (19). Pero, en el momento de evaluar el desarrollo de una nueva vacuna entran a competir otras medidas de control de la enfermedad, como el control de los casos existentes, el control de los factores ambientales que favorecen la persistencia y la propagación del vector que transmite la enfermedad (20), así como otros factores más específicos para cada país, como la prioridad epidemiológica, la costo-efectividad, la aceptación por parte de la población y las decisiones políticas para incluir la vacuna en los planes nacionales (19). Para las enfermedades infecciosas raras, también existen vacunas, que en este caso se denominan *vacunas huérfanas*, destinadas no solo a infecciones de baja prevalencia o infecciones emergentes que se encuentran restringidas geográficamente. Si bien hay planes para el desarrollo de vacunas huérfanas, al realizar el estudio económico de los costos de desarrollo y comercialización de estas, la situación no es favorable. El análisis económico que se hace frente a las vacunas en desarrollo no es como el que se realiza para muchos otros medicamentos; en las vacunas, el estudio se hace para determinar si el costo potencial de la vacuna por dosis es aceptable para el mercado. Como consecuencia de lo anterior, la OMS desarrolló una estrategia mediante la cual, con los bajos volúmenes pero altos costos de las vacunas nuevas en los países desarrollados, se subsidia el bajo costo y el gran volumen de estas vacunas huérfanas en los países en vías de desarrollo. Además de la iniciativa de la OMS, para las vacunas huérfanas, rigen las mismas políticas e incentivos que se han desarrollado a nivel mundial para medicamentos huérfanos (20).

Pese a los avances que se han logrado en cuanto al desarrollo de medicamentos y vacunas para el manejo de estas enfermedades y los diferentes

métodos diagnósticos, es de vital importancia hacer énfasis en continuar los esfuerzos en la promoción y prevención de estas enfermedades con el fin de disminuir la carga de enfermedad que aportan. Como objetivo principal deberían plantearse programas educativos para evitar o disminuir al máximo su contagio y transmisión en las poblaciones más vulnerables y así lograr minimizar las complicaciones a largo plazo y las consecuencias sociales, económicas y en salud pública que traen consigo las infecciones en países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS

1. Alpuche CM. Salud Publ Mex. 2009;51(Sup3):373-6.
2. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas [internet]. 2011 [citado 2018 dic 4]. Disponible en: https://www.academia.edu/5271337/ESTUDIO_ENFERMEDADES_RARAS_HUÉRFANAS_Y_OLVIDADAS
3. GoPubMed®. Transinsight's semantic search for the life sciences. [internet] 2017 feb [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.pearltrees.com/u/1578583-gopubmedr-transinsight#l653>
4. Mathers C, Boerma T, Ma Fat, D. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Ginebra: World Health Organization, 2008; 2013.
5. WHO. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030 [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
6. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio: informe 2008. [internet]. 2008 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/MDG_Report_2008_SPANISH.pdf
7. Boutayeb A. Developing countries and neglected diseases: Challenges and perspectives. Int J Equity Health. 2007;6(20).
8. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. [internet]. 2010 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44440/9789241564090_eng.pdf;jsessionid=CE1EE9E05425E0FCDCFA0F8882DEFF42?sequence=1
9. BSCS. Rare diseases and scientific inquiry. [internet]. 2011 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://science.education.nih.gov/supplements/Rare%20Diseases.pdf>
10. Orphanet. Enfermedades raras. [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>

11. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica GPC. México: Secretaría de Salud; 2010.
12. Orphanet. Enfermedades raras. [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>
13. González Y, Passariello E, Postalian S, Zabala C, Chirinos A. Paraparesia espástica tropical. Arch Hosp Vargas [internet]. 1991 jul-dic [citado 2018 jun 25]; 33(3/4):181-4. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxis-lind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=123991&indexSearch=ID>
14. Rosero Solarte F, Aguirre Castañeda C, Rosero Solarte M, Orjuela Zuluaga DL, Rosero Solarte A. Paraparesia espástica tropical en un paciente con HTLV-I. Neurol Argentina [internet]. 2011 oct 1 [citado 2015 oct 19];3(4):229-33. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-paraparesia-espastica-tropical-un-paciente-90038328>
15. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F, *et al.* Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: General principles. Nat Rev Microbiol [internet]. 2008 sep [citado 2018 jun 25]; 4(9):S21-31. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrmicro1523>
16. Ford-Jones EL. An approach to the diagnosis of congenital infections. Paediatr Child Health [internet]. 1999 mar [citado 2018 jun 25]; 4(2):109-12. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2828203&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. 2001;1(1):7-15.
18. Suárez C, Berdasquera D. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. Rev Cuba Med Gen Integr. 2000;16(6):593-7.
19. Castillo-Solórzano C, Andrus J, Periago MR. El desarrollo de nuevas vacunas: generación de información para la toma de decisiones. Rev Panam Salud Pública. 2004;15(1):1-3.
20. Lang J, Wood SC. Development of orphan vaccines: An industry perspective. Emerg Infect Dis. 1999;5(6):749-56.

4. ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS RARAS

Ana Holguín Romero

INTRODUCCIÓN

La aparición de las enfermedades raras (ER) neurológicas en el panorama de la investigación data de 1976 y continúa en un periodo de latencia hasta 2002, momento en el que se evidencia un crecimiento significativo en el volumen de investigaciones y artículos, que llegan a un pico máximo en 2013. En términos geográficos, la mayoría de las investigaciones provienen de Europa (sobre todo del Reino Unido, Francia y Alemania) y de los Estados Unidos, así como de Japón y, en menor proporción, de China y otros países asiáticos. En Latinoamérica lidera Brasil, y no hay publicaciones colombianas al respecto (1). Esto se debe, en gran parte, al esfuerzo de la Unión Europea (UE) para proponer entes reguladores, bases de datos conjuntas y proyectos de políticas públicas de países hermanos que facilitan la investigación sobre este tema. A pesar de que la investigación en ER empieza a finales del siglo XX, hay enfermedades cuyas primeras descripciones vienen de momentos históricos más lejanos, como la enfermedad de Huntington, descrita por George Huntington en 1872 en su trabajo *On chorea*: es de carácter hereditario, hay tendencia a la locura y el suicidio, y se manifiesta como una enfermedad grave de la vida adulta (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Existe una estrecha relación epidemiológica entre las ER y las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, dentro de las enfermedades neurológicas, más del 90 % son raras y afectan a menos del 0,07 % de la población (3) y casi el 50 % de todas las ER tienen manifestaciones neurológicas (4); de hecho, de

6760 ER enlistadas en Orphanet, 896 están bajo la clasificación de neurológicas. Desde otra perspectiva, de 5000 ER, 4000 son causadas por anomalías genéticas y afectan predominantemente el sistema nervioso, más aún, un 80 % son de base genética y se presentan en la infancia (5). Estas cifras se vuelven significativas cuando se tiene en cuenta que, junto con los cánceres raros, las enfermedades neurológicas raras constituyen una proporción sustancial del total de las ER, que juntas, por ejemplo, afectan entre un 6 y un 8 % de la población de la UE (6). Esto le imprime una carga altísima en términos de salud pública a este grupo de enfermedades, lo que evidencia la creciente necesidad de mejorar las múltiples falencias en cuanto a investigación, epidemiología, diagnóstico, patogénesis, tratamiento y políticas públicas para aumentar el volumen de información que sigue siendo muy poco.

CLASIFICACIÓN

Este grupo de enfermedades es heterogéneo. De lo que se conoce al respecto, las etiologías son múltiples, la clínica variada y se presentan a cualquier edad. En general, la mayoría de las enfermedades neurológicas raras son de etiología genética (7), pero el espectro de manifestaciones fenotípicas es muy amplio, e incluye desde deficiencias enzimáticas hasta demencias, e incluso malformaciones congénitas, canalopatías y síndromes multisistémicos. Asimismo, hay enfermedades adquiridas de etiología infecciosa, de las denominadas enfermedades de depósito y de déficit, o multifactoriales, como las inmunológicas o las vasculopatías. El rango de compromiso comprende trastornos del sueño, enfermedades desmielinizantes, polineuropatías, enfermedades de la placa neuromuscular, neoplasias, malformaciones congénitas, déficit cognitivo, apraxias, atrofas, movimientos anormales, epilepsia, enfermedades de depósito y deficiencias.

A partir de la dificultad que implica la sistematización de un grupo tan heterogéneo de enfermedades, se generó un intento para afrontar esta tarea mediante el portal de Orphanet, parte de la estrategia de un consorcio de alrededor de cuarenta países de la UE liderados por el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), que cuenta con 6760 enfermedades enlistadas y debidamente codificadas (8). Asimismo, en los Estados Unidos, se impulsó la misma meta mediante la clasificación dada por la Office of Rare Disease Research (ORDR), parte del National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), donde se describen también

más de 6800 ER (9). En ambos portales, las ER neurológicas constituyen una amplia proporción del total; en la clasificación de la ORDR, son 896 y en Orphanet son las de mayor carga después de los desórdenes genéticos y de la embriogénesis. Cabe resaltar que no es fácil encontrar una manera de agruparlas, pues algunas de estas enfermedades son congénitas, otras hereditarias, se pueden instaurar en la edad adulta o en los extremos de la vida y algunas son raras en ciertos países y endémicas en otros. Por esta heterogeneidad, resulta necesario establecer clasificaciones desde dos perspectivas: según el tipo de compromiso o sus manifestaciones clínicas, por un lado, o según su etiología, por otro. De esta manera, las enfermedades pueden clasificarse en ambas categorías:

- Tipo de compromiso, fenotipo:
 - parasomnias,
 - epilepsias,
 - enfermedades desmielinizantes,
 - enfermedades de la placa neuromuscular,
 - tumores,
 - encefalopatías,
 - ataxias,
 - parálisis,
 - distonías,
 - malformaciones estructurales,
 - neuropatías,
 - enfermedades de depósito y
 - deficiencias enzimáticas.
- Etiología:
 - Genética:
 - * canalopatías,
 - * desórdenes raros del neurodesarrollo,
 - * síndromes heredo-familiares,
 - * cromosomales y
 - * de un solo gen.
 - Adquirida:
 - * infecciosas y
 - * autoinmunes.

Clasificación clínica

Canalopatías (clasificada por etiología: genética) (10)

Las canalopatías iónicas se generan por una regulación alterada de las proteínas que conforman los canales iónicos, pueden deberse a causas hereditarias o adquiridas (siempre genéticas) como mutaciones en genes reguladores o autoanticuerpos y se manifiestan como un espectro de enfermedades, pues en neurología los cambios en los canales iónicos abarcan tanto el sistema nervioso central como el musculoesquelético e incluyen: epilepsias, ataxias, migrañas, miotonías, miastenias y parálisis periódicas. Cuando se trata de enfermedades dadas por canalopatías, los síntomas generados aparecen periódicamente por la presencia de un gatillo y posterior a un episodio se da un periodo de latencia de síntomas. La prevalencia de cada una va de 0,1 a 4/100 000 habitantes, pero juntas afectan a 35/100 000 habitantes y la prevalencia aumenta cuando se tiene en cuenta el casi 5 % de la población portadora de mutaciones relacionadas con canalopatías.

Canalopatías del sistema nervioso central

La epilepsia afecta del 0,5 al 1,5 % de la población mundial (11) y se caracteriza por episodios sincrónicos de descargas neuronales en el sistema nervioso central. Varía clínicamente y su clasificación depende del origen de las convulsiones (focal o generalizada) y de la causa subyacente que puede ser sintomática o idiopática. Para lo que concierne a este capítulo de las epilepsias idiopáticas, por su carácter de ER, hay algunas que se han relacionado con canalopatías por mutaciones genéticas. Las más importantes son:

- Epilepsia idiopática parcial: mutaciones en el gen *CHRNA4*, que codifica para la subunidad alfa4 del receptor nicotínico, y *CHRNA2* de la subunidad beta2 del mismo receptor. Autosómica dominante.
- Epilepsia idiopática generalizada secundaria (convulsiones neonatales familiares benignas): mutaciones en los canales de potasio. Penetrancia incompleta del 85 %.

La ataxia episódica consiste en episodios de ataxia cerebelosa que se generan por algún estrés y tienen una herencia autosómica dominante con una penetrancia incompleta del 80 al 90 %. Existen varios tipos de ataxia episódica de origen genético, entre ellos:

- EA1: se encuentran veinte mutaciones descritas relacionadas con el gen KCNA1, que codifica para el canal de potasio dependiente de voltaje Kv1.1.
- EA2: más de cincuenta mutaciones diferentes del gen CACNA1A para la subunidad alfa1 del canal de calcio dependiente de voltaje Cav2.1 dan origen a este tipo de ataxia episódica.
- EA5: dada por mutaciones en el gen CACNB4, que codifica para la subunidad beta4 del canal de calcio.
- Ataxia espino-cerebelosa: es un tipo de ataxia en la que se produce degeneración progresiva del cerebelo, tallo y médula espinal y su etiología es genética. En un 30 % de los casos, está relacionada con mutaciones en el gen CACNA1A, como la EA2.

Otras enfermedades originadas por canalopatías son algunas migrañas con aura, cuya patogénesis consiste en la presencia de una onda cortical depresiva que inicia con actividad neuronal aumentada, seguida de supresión de la excitabilidad de larga duración y progresa por la corteza a 1-2 mm/min. Existen tres tipos de migraña y cada una depende de la mutación encontrada y, por supuesto, del canal afectado. Por ejemplo, está la migraña familiar hemipléjica, relacionada con mutaciones genéticas que afectan el canal de calcio Cav2.1, de herencia autosómica dominante.

Existen muchas patologías del sistema nervioso central producidas por mutaciones genéticas de diversos canales iónicos. Está el dolor neuropático asociado al canal Nav1.7, que genera eritromegalia hereditaria, dolor extremo paroxístico e insensibilidad al dolor congénita, asociada al mismo canal de herencia autosómica dominante; la hiperekplexia o sorpresa excesiva a estímulos acústicos o visuales, que hace que el paciente caiga hacia delante rígido así esté consciente, dada por mutaciones en el gen que codifica para el receptor inhibitorio de glicina y del canal de cloro ligando-dependiente; y la neuromiotonía o hiperexcitabilidad de nervio periférico, caracterizada por calambres dolorosos o fasciculaciones causada por mutaciones en el canal de potasio Kv1.1 y Kv7.2.

Canalopatías de la placa neuromuscular y musculoesquelética

- Síndromes miasténicos congénitos: transmisión neuromuscular defectuosa que resulta en fatiga muscular, cuyas manifestaciones inician en el primer o segundo año de vida, pero no exhibe un

curso progresivo. Se relaciona con mutaciones en canales iónicos postsinápticos, como el receptor nicotínico de acetilcolina.

- Miotonía no distrófica: relajación involuntaria después de una contracción muscular voluntaria experimentada por el paciente como rigidez muscular, lo que puede llevar a caídas peligrosas. Hay varios tipos dependiendo del canal mutado: miotonía congénita de Becker y de Thomsen por el gen *CLCN1* del canal de cloro, miotonía del canal de sodio, mutación del gen *SCN4A*, que codifica para el canal Nav1.4, entre otras.
- Parálisis periódica: existen dos tipos de debilidad, con miotonía o sin ella, dependiendo del nivel sérico de potasio, hiperkalémica e hipokalémica. Durante un ataque puede darse, incluso, la muerte, y la mayoría de los pacientes genera una miopatía progresiva a los 40 años, cuando se presentan ataques con mayor frecuencia. Es de herencia autosómica dominante, la penetrancia varía por el tipo de parálisis y está asociada a mutaciones T704M, M1292V en el canal Nav1.4 y R528H en el canal de calcio Cav1.1.
- Otras, como parálisis periódica diskalémica asociada a alteración KCNE3, el síndrome de Andersen-Tawil, la parálisis periódica tirotóxica, etc.

Parasomnias (clasificada por tipo de compromiso, fenotipo: parasomnias)

Es un grupo de desórdenes del sueño caracterizado por eventos físicos no deseados que ocurren durante el sueño, su inicio o el despertar. Ocurren durante la transición entre etapas del sueño, REM (*rapid eye movement*) y no REM (con sus etapas I a IV) y, en lo que respecta a este capítulo, las parasomnias del sueño no REM son raras, y hay despertares confusos, sonambulismo y pesadillas o terrores nocturnos. Su tratamiento se basa en el de las parasomnias del sueño REM con higiene del sueño y algunos medicamentos, sin embargo, no existe uno específico para las no REM (12).

Trastornos raros del neurodesarrollo (clasificados por etiología: genética)

Las *discapacidades* del neurodesarrollo son un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades que a largo plazo evidencian un retraso en el desarrollo, una desviación restrictiva de una o más actividades de la vida cotidiana y resultan de un daño de procesos neurobiológicos. Se han clasificado por el fenotipo (i. e., trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual) o por la etiología (i. e., síndrome de delección 22q11.2, síndrome de X frágil) y

los desórdenes clasificados por su etiología son por definición raros y los clasificados por fenotipo no lo son. Esto es importante porque el gran número de desórdenes raros del neurodesarrollo de origen genético representa, individualmente, una baja proporción de casos del total de las discapacidades del neurodesarrollo, pero juntas son epidemiológicamente importantes (10). Esto ha servido para ejemplificar la *paradoja de la rareza* (13), concepto que ha llevado a un aumento en la conciencia sobre la existencia y las necesidades de los pacientes con ER.

Infecciones (clasificadas por etiología: adquirida, infecciosas) (14)

- *Bartonella hensellae*: enfermedad del arañazo del gato, generada por un bacilo gramnegativo que es portada por gatos y puede llevar a bacteriemia, usualmente causa convulsiones, pero en un 2 % de los casos encefalopatía.
- *Rickettsia conorii*: es una bacteria intracelular transmitida por el *Rhipicephalus sanguineus* (una garrapata), que causa fiebre mediterránea familiar. En un 32 % de los casos, se da de forma maligna en pacientes con factores de riesgo y se manifiesta neurológicamente de múltiples maneras, entre ellas, la encefalopatía, enfermedad desmielinizante, convulsiones, polirradiculopatía.
- *Rickettsia rickettsii*: se manifiesta de manera similar, pero tiene síntomas neurológicos focales.
- *Borrelia burgdorferi*: que causa enfermedad de Lyme, es una de las enfermedades infecciosas que más frecuentemente se confunden con esclerosis múltiple cuando tiene manifestaciones neurológicas.
- Neuroleptospirosis: una zoonosis clasificada como ER que se manifiesta con alteración del sensorio, convulsiones e infecciones del sistema nervioso central.
- VIH: las manifestaciones neurológicas del VIH en el sistema nervioso central son muchas, y aunque la infección por VIH es muy prevalente, manifestaciones como el linfoma primario del sistema nervioso central clasifican como ER que hay que tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de un paciente con síntomas neurológicos (15).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de una enfermedad rara neurológica puede hacer la diferencia para evitar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico, sin embargo, es retador debido a lo limitado que es el conocimiento de los clínicos y las dificultades para acceder a centros especializados (5). El 2 de diciembre de 2010 se firmó, en Bruselas, la declaración de principios en enfermedades neurológicas raras, como respuesta a la necesidad de colaboración internacional para mejorar las condiciones de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedades neurológicas raras, pero, más importante aún, para crear conciencia (5).

El diagnóstico de una enfermedad rara neurológica se hace bajo los mismos lineamientos de diagnóstico para una enfermedad epidemiológicamente relevante, siguiendo un proceso que incluye un adecuado interrogatorio y anamnesis, una correcta organización y realización de la historia clínica y del examen físico, que son los elementos que llevan a una adecuada impresión diagnóstica. Según la guía de prescripción del General Medical Council (GMC), hay parámetros a la hora de diagnosticar una enfermedad: el médico debe reconocer sus competencias, las regulaciones existentes, hacer buen uso de los recursos disponibles, documentar cada paso dado durante el diagnóstico y generar una historia clínica con los hallazgos relevantes y, por último, construir buena comunicación y confianza con los pacientes para facilitar la toma de decisiones (16).

TRATAMIENTO

Uno de los enigmas en torno a las ER es la falta de tratamiento y de recursos para el manejo de estos pacientes. El tratamiento de las ER en las que lo ideal es un manejo farmacológico está dado por la prescripción de drogas huérfanas, y las ER neurológicas no son la excepción. Sin embargo, también se formulan medicamentos sin licencia o drogas que están aprobadas para otras patologías, concepto claramente descrito por los gobiernos del Reino Unido y de los Estados Unidos y sus entes reguladores (17). Entonces, en términos farmacológicos, existen tres pilares fundamentales: a) drogas huérfanas, b) medicamentos no licenciados y c) drogas *off-label*, utilizados en el tratamiento de varias ER neurológicas.

Las drogas huérfanas son los medicamentos usados para tratar enfermedades huérfanas¹ y son escasas por el alto costo en su desarrollo, la baja tasa de costo-efectividad e, incluso, la duda de su beneficio (17). En un esfuerzo para incrementar el desarrollo de nuevas tecnologías para las enfermedades neurológicas raras, en los Estados Unidos se desarrolló el Acta de Drogas Huérfanas de 1983 y en Europa el Acta 131/2000/EECC (10, 17) que le da el estatus de droga huérfana a algunos medicamentos de interés en los que se estén llevando a cabo procesos de investigación con el fin de volver rentable su desarrollo. El progreso en el desarrollo de nuevos tratamientos se ha logrado por un esfuerzo internacional liderado por Francia desde 2004, en el que se involucra a las compañías farmacéuticas, los investigadores y los gobiernos para generar una legislación para drogas huérfanas que permite el financiamiento y la adecuada regulación del proceso de desarrollo de estos medicamentos (5). Para que una droga huérfana pueda ser usada, debe ser aprobada por los diferentes entes reguladores y las agencias evaluadoras de tecnologías de la salud de cada país.

Cuando no hay droga huérfana para una enfermedad, situación muy común en el ámbito de las ER neurológicas, llegan al panorama las drogas *off-label* y las no licenciadas. Las primeras son aquellas que tienen autorización de mercadeo, pero con indicaciones diferentes de la patología para la que está siendo prescrita. Tanto en los Estados Unidos como en Europa, son drogas aprobadas y pueden prescribirse de acuerdo con criterio médico justificable, por lo que la responsabilidad de su uso recae en aquel que la prescribe (17).

Por otro lado, en el Reino Unido, las drogas no licenciadas se definen como aquellas que no tienen autorización de mercadeo para ninguna indicación, no han sido estudiadas con la misma dedicación en cuanto a su calidad, seguridad y efectividad, pero su prescripción existe y está regulada, y depende casi en su totalidad del criterio clínico del médico tratante (16); el panorama es similar en otros países de Europa. No sucede lo mismo en los Estados Unidos, pues, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration [FDA]) no da autorización para el mercadeo de un medicamento, este se define como “no aprobado” y está prohibida su prescripción por la ley federal. En el Reino Unido, no hay

1 Las enfermedades huérfanas son el conjunto de ER y enfermedades olvidadas. Ya se ha tratado el tema de la definición de ER, que gira alrededor de datos epidemiológicos y varía en diferentes países del mundo. Las enfermedades olvidadas son enfermedades infecciosas tropicales prevalentes en países subdesarrollados que al afectar a una población marginada son olvidadas por la ciencia (13).

un marco legal que prohíba dicha prescripción (17) y la guía de prescripción del GMC establece que, cuando el clínico considera que una droga *off-label* o una no licenciada van a satisfacer las necesidades del paciente mientras que un tratamiento licenciado alternativo no lo hará, debe estar satisfecho con la existencia de “suficiente evidencia” o experiencia para el uso de este medicamento para demostrar su seguridad y efectividad, y que debe asumir la responsabilidad de evaluar y monitorizar la salud del paciente y su seguimiento (16, 17). Llama la atención que solo el 10 % de los médicos ingleses conocen estos estatutos, y dentro de sus inevitables preocupaciones a la hora de encargarse del manejo de una enfermedad neurológica rara con el uso de estos medicamentos, están desconocer el perfil de seguridad, las implicaciones legales, el monitoreo del tratamiento y la relación costo-efectividad del tratamiento, es decir, la totalidad de las funciones que se supone deben ejercer y asumir como responsables al enfrentarse a esta situación (17). Este es uno de los motivos por los cuales, a pesar de los esfuerzos y adelantos hechos, el manejo de los pacientes con enfermedades neurológicas raras sigue siendo incipiente, incluso en países que bajo una iniciativa internacional han logrado regular y ampliar las opciones terapéuticas (tabla 4.1).

La decisión de manejo de una enfermedad neurológica rara debe estar dada no solo por el neurólogo tratante, sino también por el paciente. Esto se debe a que, dentro de los parámetros de terapéutica de las ER neurológicas, un concepto esencial es la *responsabilidad compartida*, en la que, si se tratara de una enfermedad prevalente, como la epilepsia o la enfermedad de Parkinson, tanto clínicos como pacientes deberían tomar decisiones costo-efectivas basadas en la premisa del equilibrio entre eficacia, efectos secundarios, autonomía médica y personal, y costo. Pero como se trata de ER, la decisión se da teniendo en cuenta la preferencia de los pacientes y el juicio clínico del médico y casi siempre requiriendo la intervención de entes reguladores e instituciones (17). Por esto, es realmente importante que exista una excelente comunicación entre los pacientes y su médico, quien debe conocer la enfermedad, las opciones de tratamiento, las implicaciones de costo, la evidencia disponible y la regulación y legislación alrededor de este, e informar al paciente para que juntos tomen la mejor decisión posible y dejar registro del proceso, si se puede, en un árbol de decisiones (18). En ocasiones, los pacientes han hecho sus propias búsquedas y demandan ciertos medicamentos, sin embargo, el médico no está en la obligación de prescribirlo si no lo considera adecuado.

Tabla 4.1. Tratamiento farmacológico de las ER neurológicas (17)

Pilares del tratamiento farmacológico de ER neurológicas*	Medicamentos
Drogas huérfanas	• Stiripentol para síndrome de Dravet • Alglucosidasa-α para enfermedad de Pompe • Amifampridina para síndrome de Lambert-Eaton
Drogas <i>off-label</i>	• Deferiprona para siderosis superficial • Mitoxantrona y alemtuzumab para esclerosis múltiple • Ciclofosfamida para vasculitis cerebral • Rituximab para miastenia gravis y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica • Infliximab para neurosarcoidosis • Dosulepin y amitriptilina para migrañas • Verapamilo y litio para profilaxis en migraña tipo clúster
Drogas no licenciadas (en el Reino Unido y otros países de Europa)	• 3,4-diaminopyridine para Lambert-Eaton • Flunarizina, dihidroergotamina y cafeína para la migraña • Coenzyme Q10 para desórdenes mitocondriales

Fuente: Basado en medicamentos utilizados en el Reino Unido (17).

REFERENCIAS

1. Transinsight GmbH. Gopubmed [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://gopubmed.org/web/gopubmed/19?WEB01ptesvf62jle7I0I1I00i00101010e10021000400.y>
2. Huntignton G. On chorea. Med Surg Report a Wkly J. 1872;26(15):317-21.
3. Birbeck GL, Hanna MG, Griggs RC. Global opportunities and challenges for clinical neuroscience. JAMA. 2014;311(16):1609-10.
4. Federico A. Rare neurological diseases: A Pandora's box for neurology (an European and Italian perspective). Rev Neurol. 2013;169:S12-7.
5. The Lancet Neurology. Rare neurological diseases: A united approach is needed. Lancet Neurol. 2011;10(2):109.

6. Holmes D. European solidarity is changing the face of rare diseases. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):28-9.
7. Remuzzi G, Garattini S. Rare diseases: What's next? *Lancet Neurol.* 2008;371(9629):1978-9.
8. Orphanet. El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
9. GARD. About GARD [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://rarediseases.info.nih.gov/>
10. Cohen IR, Lajtha A, Lambris JD, Paoletti R, editors. *Advances in experimental medicine and biology*. Londres: Springer; 2010.
11. Martínez-Bermejo A. Principios básicos para estudios epidemiológicos en epilepsia. *Rev Neurol.* 2002;34(6):519-26.
12. Fleetham JA, Fleming J. Parasomnias. *CMAJ.* 2014;186(8):273-80.
13. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas [internet]. 2011 [citado 2018 dic 4]. Disponible en: https://www.academia.edu/5271337/ESTUDIO_ENFERMEDADES_RARAS_HUÉRFANAS_Y_OLVIDADAS
14. Brinar VV, Habek M. Rare infections mimicking MS. *Clin Neurol Neurosurg* [internet]. 2010 [citado 2018 jun 25];112(7):625-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439131>
15. Perini GF, Campregher PV, Santos FPDS, Hamerschlak N. Primary central nervous system lymphoma: What a neurologist/neurosurgeon should know? *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(4):254-7.
16. General Medical Council. *Good practice in prescribing and managing medicines and devices*. Londres: General Medical Council; 2013.
17. Dani KA, Murray LJ, Razvi S. Rare neurological diseases: A practical approach to management. *Pract Neurol.* 2013;13(4):219-27.
18. Kassirer JP. The principles of clinical decision making: An introduction to decision analysis. *Yale J Biol Med.* 1976;49:149-64.

5. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Paula Restrepo

INTRODUCCIÓN

Las primeras publicaciones relacionadas con las enfermedades raras (ER) del sistema cardiovascular se realizaron en 1972, cuando se reportan cuatro trabajos publicados y, desde entonces, la investigación en este tema ha mostrado un crecimiento continuo año tras año y alcanzado un pico máximo en 2013. Al analizar las investigaciones existentes respecto de las publicaciones por país, se encuentra que los mayores aportes los han hecho países como los Estados Unidos, Japón y China y, en Latinoamérica, se destacan Brasil, como el país con más publicaciones, y Colombia, que ocupa el segundo lugar (1).

El creciente interés e investigación en torno a las ER del sistema cardiovascular ha llevado a la creación de diferentes redes de colaboración, como el Centre for Rare Cardiovascular Diseases (CRCVD) en los Estados Unidos, que busca integrar la participación y los aportes de diferentes centros dedicados a la investigación en ER a nivel cardiovascular, con el fin de lograr un mejor manejo de los pacientes y optimizar su pronóstico y calidad de vida (2).

Las enfermedades del sistema cardiovascular tienen una alta prevalencia tanto en Colombia como en el resto del mundo y representan una de las principales causas de mortalidad y años de vida saludable perdidos (3). Sin embargo, aunque se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento para el grupo de ER del sistema cardiovascular, es de gran importancia fomentar el interés en su estudio por el alto impacto que tienen sobre la sociedad y el sistema de salud, por su alta carga de enfermedad y las implicaciones que tienen en la vida de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

De todas las ER que se reportan en la base de datos Orphanet, un número de ellas corresponde a alteraciones cardiovasculares aisladas o manifestaciones cardiovasculares asociadas a otras patologías (4). Dada la gran variedad de ER del sistema cardiovascular, es difícil estimar una prevalencia o incidencia general, ya que la presentación de estas enfermedades depende de múltiples factores etiológicos (5).

Los datos existentes a nivel mundial reportan que el 80 % de las ER son de origen genético y se ha identificado la participación de algunos genes responsables de las mutaciones que finalmente llevan a la expresión de la enfermedad. El otro 20 % de las ER tienen causas infecciosas o son causadas por diferentes procesos que se dan a nivel tisular (5, 6). De las malformaciones congénitas, los defectos cardíacos son los más frecuentes con una incidencia aproximada de 4 a 12 por cada 1000 nacidos y, de estos casos, aproximadamente el 30 % se presentan asociados a alteraciones genéticas (7).

En un estudio realizado en Colombia, se encontró que la prevalencia de enfermedades cardíacas congénitas es de 1,2 por 1000 nacidos vivos, similar a la reportada para España, México y Suramérica, pero menor de la que se reporta para Europa y los Estados Unidos (8). Gracias al desarrollo tecnológico y quirúrgico de los últimos años, ha aumentado el porcentaje de niños con malformaciones cardíacas que sobreviven hasta la edad adulta, estimado en un 85 % (9), lo que plantea que a corto y mediano plazo habrá una población importante de sujetos con complicaciones cardiovasculares secundarias a los procedimientos quirúrgicos realizados como medida terapéutica, que tendrán un impacto directo en aspectos relacionados con la salud pública por las implicaciones que tiene en calidad de vida y años de vida perdidos por discapacidad.

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Las ER del sistema cardiovascular comprenden un gran grupo de enfermedades de etiología multifactorial, que se pueden presentar de manera aislada, asociadas entre sí o como manifestación de otras enfermedades a nivel sistémico o localizado. Como se planteó, y en especial en el sistema cardiovascular, se sabe que la gran mayoría de las ER son de origen genético, sin

embargo, hacen parte de ese 20 % restante las etiologías infecciosas causadas por bacterias o virus, las que son secundarias a procesos autoinmunes, degenerativos, proliferativos, de depósito y teratógenos, entre otros (5). A las múltiples causas que se presentan como factores etiológicos en el estudio de estas patologías, hay que sumar la división anatómica y funcional del sistema cardiovascular, por la diferencia que supone tanto a nivel fisiopatológico como de diagnóstico y tratamiento que la enfermedad se desarrolle en corazón, grandes vasos o microcirculación.

Por lo anterior, el CRCDD plantea el estudio de las ER del sistema cardiovascular mediante su división en diferentes categorías. Esta clasificación tiene como objetivo facilitar el reconocimiento por parte de los clínicos y agruparlas de manera sistemática para facilitar su abordaje y manejo. El diseño de la clasificación de ER cardiovasculares se basó en la experiencia del CRCDD con pacientes que consultaron a este centro en el periodo de 2006 a 2013, de los cuales la mayoría fueron atendidos íntegramente en este lugar. Además, tuvo en cuenta las publicaciones disponibles en PubMed hasta ese momento (10).

Esta clasificación divide las enfermedades en ocho grupos de acuerdo con el compromiso vascular y cardíaco, el ritmo, la presencia de tumores y enfermedad cardiovascular y el inicio en el embarazo, y deja otro grupo que recoge todas las patologías que no se pueden agrupar de forma correcta en ninguno de los grupos anteriores, al que denomina no clasificables.

Para cada una de las categorías de la clasificación mencionada, existe un código único de la CRCDD, esta clasificación utiliza la división etiológica de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a versión (CIE-10), por lo que resulta fácil establecer los códigos en el momento de realizar el diagnóstico. Si bien esta es una clasificación bastante completa, los autores son enfáticos en aclarar que, dado que es pionera en cuanto a ER cardiovasculares, está sujeta a modificaciones de acuerdo con la experiencia que se obtenga de su uso clínico. Adicional a esta clasificación, está disponible la clasificación de Orphanet (11) de las ER del sistema cardiovascular, pero para fines prácticos resulta más útil la primera, ya que, al permitir dividir las enfermedades por anatomía y función, aporta una herramienta útil para el clínico en el momento de entender las implicaciones de cada enfermedad.

I. Enfermedades raras de la circulación sistémica

1. Malformaciones anatómicas de las arterias
 - A. Arterias cerebrales
 - B. Aorta y principales ramas del arco aórtico
 - C. Arterias coronarias
 - D. Otras arterias
2. Desórdenes del tejido conectivo que causan aneurismas
 - A. Enfermedad aneurismática de la aorta
 - B. Otras
3. Enfermedades vasculares autoinmunes
 - A. Vasculitis primaria sistémica: predominantemente grandes arterias
 - B. Vasculitis primaria sistémica: predominantemente arterias medianas y pequeñas
 - C. Vasculitis secundarias sistémicas
 - D. Desórdenes del tejido conectivo que causan trombosis/ateroesclerosis prematura
 - E. Otras
4. Hiperplasia de la íntima
 - A. Displasia fibromuscular
 - B. Otras
5. Disección espontánea de la arteria
 - A. Disección de arterias del arco aórtico
 - B. Otras
6. Ateroesclerosis prematura
 - A. Hipercolesterolemia familiar
 - B. Progeria del adulto-laminopatías
 - C. Secundaria
 - D. Otras

II. Enfermedades raras de la circulación pulmonar

1. Hipertensión pulmonar
 - A. Hipertensión pulmonar de baja prevalencia
 - B. Formas severas de enfermedad pulmonar de no-baja prevalencia
 - C. Hipertensión pulmonar sobreagregada
2. Anomalías innatas de los vasos pulmonares
 - A. Morfología anómala
 - B. Curso anómalo
 - C. Conexiones anómalas
3. Anomalías adquiridas de los vasos pulmonares
 - A. Arteritis de los vasos pulmonares
 - B. Morfología anómala
 - C. Conexiones anómalas
 - D. Tumores de los vasos pulmonares
 - E. Otras

III. Enfermedades raras del corazón (cardiomiopatías)

1. Cardiomiopatía dilatada
 - A. Genética
 - B. No-genética
2. Cardiomiopatía hipertrófica
 - A. Mutaciones en las proteínas sarcoméricas
 - B. Mutaciones en las proteínas no-sarcoméricas
3. Cardiomiopatía restrictiva
 - A. Infiltrativa
 - B. De depósito
 - C. No infiltrativa
 - D. Mutaciones en proteínas sarcoméricas
 - E. Desminopatías
 - F. Patología endocárdica
4. Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
 - A. ARVC desmosomal
 - B. ARVC no desmosomal

5. Cardiomiopatías no clasificadas
 - A. Miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo
 - B. Cardiomiopatía de Takotsubo
 - C. Cardiomiopatía periparto

IV. Enfermedades cardiovasculares congénitas raras

1. Anormalidades en la posición y la conexión
 - A. Posición del corazón
 - B. Cámaras cardíacas
 - C. Venas y arterias
 - D. Válvulas
2. Corto circuitos
 - A. Flujo pulmonar disminuido
 - B. Flujo pulmonar aumentado
3. Enfermedades cardiovasculares congénitas complejas
 - A. Anormalidades complejas de la posición y conexión del corazón y los vasos
 - B. Anormalidades complejas de la posición y conexión del corazón y los vasos con corto-circuito
 - C. Otras
4. Enfermedades cardiovasculares congénitas con disfunción orgánica concomitante
 - A. Sistema nervioso
 - B. Sistema pulmonar
 - C. Sistema endocrino
 - D. Desórdenes de la trombosis y la hemostasia
 - E. Otras
5. Enfermedades cardiovasculares congénitas del adulto
 - A. Después de la corrección
 - B. Después de procedimientos paliativos
 - C. Incorregible
 - D. Otras

V. Arritmias raras

1. Arritmias por enfermedad eléctrica primaria
 - A. Canalopatías
 - B. Síndromes de pre-excitación
 - C. Otras

2. Arritmias secundarias a enfermedades estructurales raras del corazón
 - A. En el curso de cardiomiopatías
 - B. Por enfermedades cardiacas congénitas
3. Arritmias de mecanismo y presentación en el ECG atípicos
 - A. Supraventricular
 - B. Ventricular
 - C. Otras
4. Arritmias en situaciones clínicas raras y específicas
 - A. Iatrogénicas
 - B. Desórdenes metabólicos
 - C. Otras

VI. Tumores cardiacos y enfermedad cardiovascular

1. Tumores primarios
 - A. Tumores primarios benignos
 - B. Tumores primarios malignos
2. Tumores cardiacos metastásicos
 - A. Tórax
 - B. Abdomen
 - C. Hematológico
 - D. Piel
 - E. Otros
3. Trombos intracavitarios
4. Malformaciones inflamatorias
 - A. Vegetaciones
 - B. Tumores inflamatorios
 - C. Abscesos
 - D. Calcificaciones
 - E. Otras
5. Complicaciones cardiovasculares por terapia oncológica
 - A. Posterior a cirugía
 - B. Posterior a radioterapia
 - C. Posterior a quimioterapia
 - D. Otras

VII. Enfermedades cardiovasculares en el embarazo

1. Enfermedades raras de la circulación sistémica
2. Enfermedades raras de la circulación pulmonar
3. Enfermedades raras del corazón (cardiomiopatías)
4. Enfermedades raras cardiovasculares congénitas
5. Arritmias raras
6. Tumores cardiacos y enfermedades cardiovasculares
7. Enfermedades cardiovasculares raras no clasificadas

VIII. Tumores cardiacos y enfermedad cardiovascular

Enfermedad de Kawasaki (I-3A.5)

Fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por el doctor Thomas Kawasaki. Es una vasculitis sistémica aguda autolimitada que compromete principalmente las arterias coronarias. Aunque su prevalencia es más alta en Japón, con una recurrencia del 3 % (13), se reportan datos de más de 4000 niños diagnosticados cada año en los Estados Unidos. No se conoce claramente la etiología, pero se cree que puede deberse a procesos infecciosos que se desarrollan en personas con predisposición genética y una respuesta inmunológica alterada. Durante la presentación de la enfermedad, la túnica media de los vasos se edematiza, con el consiguiente distanciamiento de las células musculares lisas; la íntima no presenta cambios hasta que siete días después del inicio de la enfermedad se ve infiltrada por neutrófilos y linfocitos, posteriormente hay proliferación de fibroblastos y puede haber procesos de remodelación que llevan a estenosis vascular. El 25 % de los afectados presentan aneurismas de arterias coronarias, la complicación más común.

Enfermedad de Anderson-Fabry (III-2.B)

Es una enfermedad de depósito con patrón de herencia ligado a X que se desarrolla por la actividad deficiente de la enzima α -galactosidasa (α -Gal A), que lleva al depósito de globotriaosylceramida (GL-3) a nivel lisosomal. En los casos en los que hay menos del 1 % de la enzima, la enfermedad inicia en la niñez o la adolescencia con crisis periódicas de dolor en las extremidades, aparición de lesiones cutáneas vasculares, alteraciones en la sudoración y opacidades corneales con deterioro progresivo de todos los tejidos. La otra variante, en la que la concentración de la enzima es mayor del 1 %, genera una afección cardíaca en la sexta a octava década de la

vida, que se caracteriza por hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral y cardiomiopatía (14).

Cardiomiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho (V-2.A)

Es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por el desarrollo de arritmias originadas en el ventrículo derecho que pueden tener como consecuencia un paro cardíaco. En esta enfermedad, se genera una distrofia progresiva del ventrículo derecho, que es reemplazado por un tejido fibrograso. Es una de las principales causas de muerte súbita en jóvenes y tiene prevalencia estimada de 1 en 5000 pacientes. Con el progreso de la enfermedad, se produce falla cardíaca derecha, que puede llegar a comprometer el ventrículo izquierdo, en algunos casos, dependiendo de la localización de la lesión. El pronóstico de los pacientes depende tanto del control del ritmo que se alcance como de la prevención de muerte mediante cambios o restricciones en las actividades diarias de los pacientes. Los casos más extremos requerirán trasplante cardíaco (15).

Síndrome de Eisenmenger

Es la presencia de hipertensión arterial en la forma más extrema, secundaria a un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar por una comunicación anómala entre la circulación sistémica y la pulmonar debida a cardiopatía congénita. Es la manifestación final de la hipertensión arterial con cambios irreversibles. Es la única forma de hipertensión arterial prevenible, lo cual se logra mediante el cierre temprano del defecto subyacente; sin embargo, el cierre del defecto está contraindicado cuando ya hay cambios pulmonares (16).

DIAGNÓSTICO

Las ER suponen un problema para los sistemas de salud, dado que son un grupo de enfermedades que por su baja prevalencia son poco conocidas por el grupo médico. Desde un tiempo atrás se han establecido nuevas políticas a nivel internacional con el fin de mejorar el conocimiento sobre las enfermedades de este grupo y su diagnóstico; sin embargo, no se ha logrado mejorar mucho la situación. En una encuesta que se realizó en Europa, EurodisCare2, sobre el retraso en el diagnóstico de ocho enfermedades, dentro de las cuales se incluyó una a nivel cardiovascular, se obtuvieron datos que reportaron que, antes de tener un diagnóstico confirmado de la

enfermedad, el 40 % de los pacientes recibieron un primer diagnóstico equivocado, mientras que el 60 % ninguno (6). El diagnóstico temprano y el seguimiento continuo y juicioso de las ER son dos puntos fundamentales que pueden generar un gran impacto en el control de estas patologías.

El diagnóstico de las ER debería empezarse desde la atención primaria, con el fin de disminuir el tiempo de latencia entre la primera consulta y el diagnóstico final. Durante varios años, se ha trabajado en el razonamiento clínico y se han analizado las ventajas y los posibles errores a los que puede llevar; sin embargo, es una herramienta útil en el momento de pensar en los diagnósticos de las ER cambiando un poco el enfoque tradicional de este razonamiento y dándole un giro hacia lo infrecuente de las ER; es decir, se plantea un razonamiento clínico en el que el médico haga una evaluación juiciosa de los pasos que ha seguido para llegar al diagnóstico y de la formación que tiene como base para pensar en posibles diagnósticos diferenciales, ya que, como bien se repite en múltiples ámbitos, no es posible diagnosticar lo que no se conoce, de ahí la importancia de la formación académica en estos temas (17).

En las cardiopatías congénitas, pese a los avances tecnológicos de la medicina en lo relacionado a métodos diagnósticos, la anamnesis y el examen físico siguen siendo de vital importancia, puesto que son la guía hacia la sospecha clínica de la enfermedad que se confirmará luego con otros métodos. En los protocolos de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC) de 2010, hay un capítulo sobre historia clínica y examen físico en pediatría, en el que se destacan los elementos relevantes que deben ser considerados en el momento de abordar un niño cardiópata. Como puntos importantes, hacen hincapié en los antecedentes familiares, con el fin de detectar cardiopatías congénitas y enfermedades asociadas en familiares directos, así como posible exposición materna a teratógenos durante la gestación (18).

Además, el nuevo enfoque de la medicina en cuanto a promoción y prevención en salud nos lleva a centrarnos en el diagnóstico prenatal de las diferentes cardiopatías congénitas. El estudio prenatal de las gestantes permite identificar factores de riesgo maternos que tienen una relación conocida con el desarrollo de cardiopatías congénitas. El diagnóstico precoz de estas patologías permite una asistencia e intervención apropiada a los neonatos, lo cual se ve reflejado en la disminución de la morbilidad y mejora en los resultados terapéuticos y la calidad de vida a largo plazo de estos pacientes (19).

TRATAMIENTO

El manejo de las ER del sistema cardiovascular puede dividirse según la etiología de la enfermedad. A grandes rasgos, en manejo quirúrgico correctivo para las cardiopatías congénitas y algunas afecciones de alteración del ritmo refractarias a manejo farmacológico, o trasplante cardíaco para las enfermedades más graves no susceptibles de recibir manejo correctivo. Para las demás enfermedades clasificadas en los otros grupos, existen varios medicamentos que se han desarrollado para su manejo.

Las intervenciones quirúrgicas en las cardiopatías congénitas han demostrado ser la mejor opción para reducir la mortalidad neonatal e infantil, con el consecuente incremento en las cifras de pacientes con cardiopatía congénita del adulto, quienes, secundario al manejo quirúrgico en la infancia, presentan otras complicaciones y comorbilidades que deben ser abordadas en la edad adulta (20). Existe un pequeño grupo de pacientes con patologías muy específicas que son candidatos a manejo sintomático farmacológico, pero, en términos generales, se opta por la cirugía cardiovascular, ya que no hay datos muy concluyentes del manejo médico en estos pacientes (21).

A nivel mundial, se han realizado grandes esfuerzos a fin de incentivar el desarrollo de medicamentos para las ER y lograr aumentar y agilizar la aprobación de medicamentos huérfanos. La primera política sobre estos medicamentos fue el Acta de Medicamentos Huérfanos (Orphan Drug Act [ODA]) de 1983 de los Estados Unidos, a esta iniciativa se unieron varios países que establecieron, poco a poco, sus propias políticas y legislaciones (22). Hoy en día, se cuenta con la base de datos de Orphanet, en la cual está el registro de todos los medicamentos que están actualmente designados como medicamentos huérfanos, además de los que están en proceso de ser designados como tales en Europa. En el informe de 2015 de medicamentos huérfanos generado por Orphanet, se encuentran listados siete ya designados como huérfanos según el Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) en sistema cardiovascular y, bajo esta misma categoría, pero, para los que no cuentan aún con esta designación, se encuentran cinco medicamentos. De estos, el que tiene la aprobación de comercialización más antigua es Tracleer en 2002, mientras que la más reciente es de Adempas, de 2014 (23).

La aprobación y designación de los medicamentos huérfanos que se encuentran en la lista de los que aún la tienen está a cargo de la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration [FDA]), para los Estados Unidos, y la European Medicines Agency (EMA), en Europa, y

aunque hay un acuerdo entre las dos para trabajar conjuntamente en la aprobación de medicamentos, la realidad es que lo hacen de manera diferente, lo que, en muchas ocasiones, retrasa la disponibilidad de estos medicamentos (24).

REFERENCIAS

1. GoPubMed®. Transinsight's semantic search for the life sciences [internet]. [citado 2015 ag 20]. Disponible en: <http://www.gopubmed.org/web/gopubmed/>
2. Stępniewski J, Musiałek P. Development of the European Network in Orphan Cardiovascular Diseases: EU Project inauguration. *JRCD*. 2013;1(3):43-5.
3. Gómez LA. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica*. 2011;31(4):469-73.
4. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Rep Ser Rare Dis Collect. 2013;1:1-29.
5. Podolec P, Stępniewski J, Podolec J, Kopeć G. Rare cardiovascular diseases: From European legislations to classification and clinical practice. *Kardiol Pol*. 2015;73(3):135-41.
6. Eurordis. Congreso Europeo sobre las Enfermedades Raras [internet]. 2005 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/IMG/pdf/ES-ECRDtotal.pdf>
7. Moreno Granado F. Epidemiología de las cardiopatías congénitas. En: Zabala Argüelles JI, coordinador, *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas; 2010. p. 1-12.
8. Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44 985 nacimientos en Colombia. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76(3):263-8.
9. Oliver Ruiz JM. Cardiopatías congénitas del adulto: residuos, secuelas y complicaciones de las cardiopatías congénitas operadas en la infancia. *Rev Española Cardiol*. 2003;56(1):73-88.
10. Podolec P. Classification of Rare Cardiovascular Diseases (RCD Classification), Krakow 2013. 2013;1(2):13-24.
11. Orphadata [internet]. [citado 2015 ag 21]. Disponible en: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php/>

12. Centre for Rare Cardiovascular Diseases. Classification of Rare Cardiovascular Diseases [internet]. 2013 [citado 2015 ag 21]. Disponible en: http://www.crcd.eu/?page_id=1436
13. Gerding R. Kawasaki disease: A review. *J Pediatr Heal Care*. 2011;25(6):379-87.
14. Mehta A, Hughes DA. Fabry disease. Seattle: University of Washington; 2013.
15. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
16. Simkova I. Eisenmenger syndrome: A unique form of pulmonary arterial hypertension. *Bratisl Lek List*. 2009;110(12):757-64.
17. Ortega Calvo M, Gómez-Chaparro Moreno JL, González-Meneses López A, Guillén Enríquez J, Varo Baena A, Fernández de la Mota E. Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria. *Atención Primaria*. 2012;44(1):43-50.
18. Soto JS de. Historia clínica y exploración física en cardiología pediátrica. En: Zabala Argüelles JI, coordinador, *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas; 2010. p. 1-16.
19. Viñals L, Giuliano B. Cardiopatías congénitas: incidencia posnatal. *Rev chil obstet ginecol*. 2002;67(3):203-206.
20. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, Schwerzmann M, Vonder Muhl I, Khairy P, *et al*. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol*. 2010;26(3):e98-117.
21. Panni RZ, Ashfaq A, Amanullah MM. Earlier surgical intervention in congenital heart disease results in better outcome and resource utilization. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):353.
22. Eurordis. Orphan Medicines Regulation [internet]. 2017 [citado 2015 ag 21]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/content/promoting-orphan-drug-development>
23. Orphanet Report Series. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe [internet]. 2015 [citado 2018 jun 21]. Disponible en: http://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=10705
24. Alqahtani S, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Egual T. Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: Time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(7):709-715.

6. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

Andrés F. Laserna

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales han involucrado a muchos investigadores entusiastas que han buscado entenderlas y darles solución, pero en Colombia existe información limitada sobre su epidemiología, lo que, además, las ha llevado al estado de orfandad. A nivel mundial, la investigación en enfermedades raras (ER) del sistema gastrointestinal viene en incremento desde 1952, con un aumento progresivo desde 1971, y su mayor pico se presentó en 2013 con 216 publicaciones. El país con mayor número de artículos publicados es los Estados Unidos, seguido de Alemania y Japón. En Latinoamérica, Brasil es el país donde más se han documentado estudios de investigación, después se encuentran Argentina, Chile y, en cuarto lugar, está Colombia, lo que demuestra una baja incursión investigativa nacional con respecto a este tema (1). Aun así, es importante resaltar que Colombia es un país políticamente activo en la socialización de estas patologías, ya que con el artículo 2 de la Ley 1392/2010 se reconocieron las enfermedades huérfanas como de especial interés, con lo que se adoptaron normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a los pacientes y sus familias (2).

La importancia de la comprensión y el manejo de este tema radica en que, para que una persona logre un adecuado crecimiento, desarrollo neurológico y sexual, se requiere la integridad del tracto gastrointestinal; estos tres aspectos pueden comprometerse gravemente en presencia de patologías que disminuyan la absorción de nutrientes o que afecten funciones hormonales paracrinas y endocrinas gastrointestinales. Por tal razón, este grupo de ER cobra vital importancia (3, 4). Muchas de las complicaciones

de dichas enfermedades se pueden evitar o disminuir cuando se realiza un diagnóstico temprano y oportuno, inclusive vale la pena resaltar que algunas de ellas necesitan como tratamiento únicamente cambios en la dieta y los hábitos para que se logre una mejoría parcial o total de la sintomatología.

Desafortunadamente, su rótulo de enfermedades huérfanas y poco prevalentes ha disminuido el interés por su estudio y conocimiento, lo que ha resultado en un subdiagnóstico y despreocupación por parte de los sistemas de salud. Sin embargo, con el propósito de entender la enfermedad, algunas estrategias se han diseñado para conseguir la participación de sujetos diagnosticados con ER y así poder hacer estudios de prevalencia e incidencia. Este es el caso de Schumacher *et al.* (4), quienes, en 2014, llevaron a cabo un estudio de prevalencia al utilizar redes sociales virtuales, con lo que consiguieron recaudar la información de 671 individuos con enteropatía perdedora de proteínas y bronquitis plástica, hasta la fecha la cohorte más grande de pacientes con esta patología, lo que muestra que la tecnología es una alternativa interesante para el estudio de ER.

Este capítulo de ER no busca hacer una descripción minuciosa de cada enfermedad huérfana que afecta el tracto gastrointestinal, en cambio, se enfoca en hacer de forma topográfica, según la región del tracto gastrointestinal afectada, una descripción sencilla de algunas de las patologías para relacionar al lector con su existencia. Además presenta brevemente el panorama mundial que existe alrededor del estudio, la investigación y el tratamiento de estas afecciones. Finalmente, ilustrará al lector sobre las posibilidades de apoyo con las que cuentan las personas que conviven con la enfermedad.

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Para este capítulo, se clasificarán las enfermedades de acuerdo con el órgano afectado.

Enfermedades esofágicas

Del esófago depende que la conducción inicial de los alimentos se efectúe de manera adecuada. Varias enfermedades se han descrito y clasificado por su prevalencia como raras, las cuales ocasionan alteraciones en diferentes

puntos de su funcionamiento. Usualmente, la principal manifestación de las enfermedades que lo afectan es la dificultad para deglutir.

Acalasia idiopática. Es un trastorno motor primario de causa desconocida que se caracteriza por la ausencia de contracciones o contracciones inefectivas y por la alteración de la relajación del esfínter esofágico inferior en respuesta a la deglución. Su incidencia anual se estima en 1/100 000 personas y su prevalencia en 10/100 000 personas, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres (5). La sintomatología con la que suelen cursar estos pacientes se caracteriza por la dificultad para deglutir los alimentos, regurgitación, eructos y dolor torácico. Su diagnóstico se realiza mediante la historia clínica y con ayudas diagnósticas tales como el esofagograma con bario o la manometría esofágica. La endoscopia, a su vez, es útil para descartar diagnósticos diferenciales. Al ser una enfermedad degenerativa, su tratamiento es en general sintomático; sin embargo, algunas técnicas quirúrgicas se han desarrollado para ayudar en el vaciamiento de los alimentos. Estas técnicas han mostrado efectividad en aproximadamente el 90 % de los pacientes (6).

Es importante que los sujetos afectados tengan una participación activa, la cual podría ayudar a que la enfermedad se diagnostique de forma temprana y se inicie su manejo oportunamente y así evitar la rápida progresión. Sin tratamiento, los pacientes con acalasia desarrollan una dilatación progresiva del esófago y, en algunos casos, requerirán esofagectomía (7). Al ser este un problema que afecta de forma importante la calidad de vida de los individuos, se han consolidado organizaciones internacionales de pacientes con acalasia, como es el caso de la Associazione Malati Acalasia Esofagea (AMAE), en Italia, o Achalasie-Selbsthilfe e.V., en Alemania. Estas dos asociaciones en sus páginas de internet permiten acceder a información puntual sobre la enfermedad.

Síndrome de Plummer-Vinson. También conocida como disfagia sideropénica, diagnóstico con el que se han realizado veinticinco reportes de caso según el portal Orphanet (8). Se caracteriza por una deficiencia de hierro, acompañada por anemia y disfagia por la formación de membranas esofágicas. Se trata de una enfermedad altamente relacionada con problemas nutricionales, lo que ha hecho que disminuya su incidencia en países desarrollados y aumente en países donde los problemas alimenticios siguen siendo frecuentes. Se ha visto una mayor afectación en mujeres en la cuarta a séptima década de vida. Su identificación temprana es fundamental, por un lado, por su asociación con el carcinoma escamocelular del tracto

gastrointestinal superior y, por otro, porque la suplencia de hierro puede hacer que la enfermedad revierta (9).

Existen varias teorías sobre la fisiopatología de la enfermedad, la más aceptada señala que la deficiencia de hierro genera una disminución en enzimas dependientes de hierro en el tracto gastrointestinal, lo que causa degeneración de la mucosa y formación de membranas (10). Como ya se mencionó, es indispensable que desde la atención primaria se logre diagnosticar la patología y, para ello, es necesario que los médicos generales conozcan de esta enfermedad y la consideren como un diagnóstico diferencial en el contexto de un paciente con disfagia, palidez de las mucosas y la piel, cansancio y debilidad.

Cuando la integridad del esófago se altera, las consecuencias nutricionales y metabólicas pueden afectar seriamente al individuo, por esta razón, es importante que desde la base de la atención médica se haga énfasis en síntomas claros, como la dificultad para deglutir líquidos o sólidos, ya que, así como puede tratarse de una enfermedad ampliamente conocida en su fisiopatología y tratamiento, también puede tratarse de otra causa, que por ser desconocida no se sospecha.

Enfermedades gástricas

Para algunos, el estómago es simplemente un saco muscular que inicia la segunda fase de la digestión; sin embargo, quienes piensan de esta manera ignoran que es el órgano endocrino más sofisticado, con una fisiología, bioquímica, inmunología, microbiología únicas y que, además, se relaciona estrechamente con el sistema nervioso. Asimismo, permite la interacción con el medio externo, ya que todo lo que se ingiere tiene que relacionarse con él.

Por lo anterior, el estómago se convierte en el órgano más importante de la digestión. Su producción de ácido no solo es útil para el procesamiento de los alimentos, sino que también se convierte en la primera línea de defensa contra los microorganismos que se ingieren. Así es que se puede establecer que un estómago sano es indispensable para que un individuo sea saludable. Inclusive, hay quienes históricamente han planteado que el estómago es la razón de que el ser humano funcione adecuadamente mental y físicamente, como es el caso de Einstein, quien decía célebremente: “Un estómago vacío es un mal consejero”, o George Eliot, quien decía: “Nadie puede ser sensato con el estómago vacío”, frases que también se expresan en adagios populares. Ahora bien, en la actualidad, es realmente importante

que se realicen esfuerzos para tratar de prevenir las enfermedades que lo alteran y así mejorar los índices de desnutrición y trastornos alimenticios.

Gastropatía hipertrófica (enfermedad de Ménétrier). Dentro de los trastornos anatómicos, se encuentra la enfermedad de Ménétrier o gastropatía hipertrófica, que es una afección extremadamente rara y solo unos pocos casos han sido reportados en la literatura. Se caracteriza por una hiperproliferación idiopática de la mucosa del fondo y cuerpo gástrico que se asocia con hipoproteinemia y edemas. La hipersecreción de moco hace que se altere la absorción de electrolitos y vitaminas en el intestino delgado, lo que genera una clínica de gastropatía perdedora de proteínas (11). Esta enfermedad ocurre usualmente entre los 40 y los 60 años, con mayor frecuencia en hombres (12). La preocupación con esta patología radica en la capacidad que tiene de generar una disminución en la absorción de nutrientes y llevar a estados de desnutrición.

Gastroenteritis eosinofílica. Otra enfermedad poco frecuente, con aproximadamente 300 casos reportados en la literatura, es la gastroenteritis eosinofílica, la cual afecta principalmente el estómago y la porción proximal del duodeno, pero también las otras porciones del tracto gastrointestinal. El síntoma principal de esta afección es el dolor abdominal sin causa clara y la eosinofilia. Los reportes muestran que se presenta principalmente en hombres entre la tercera y quinta década de la vida y se ha asociado fuertemente con alergias alimentarias, lo que hace que sea necesaria la educación del paciente cuando se identifica el alérgeno para que se abstenga de ingerirlo y así favorecer su recuperación. Por ejemplo, se han descrito casos de niños que con solo la supresión de lácteos se recuperaron totalmente de la enfermedad (13).

Enfermedades intestinales

Continuando con el intestino, varias enfermedades han cobrado importancia por las implicaciones en la absorción y captación de nutrientes, y por la forma como alteran la calidad de vida de los individuos.

Enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn tiene una incidencia de 3,1 a 16,4/100 000 individuos en estudios en los Estados Unidos y Europa (14, 15). En Latinoamérica, se han realizado pocas investigaciones, entre ellas, en Argentina y Panamá.

En Colombia, se agregó al listado de ER en la Resolución 2048/2015, aunque no se han realizado estudios nacionales que determinen la prevalencia de enfermedad de Crohn en el país. Se han hecho algunos estudios regionales, como es el caso de Cartagena de Indias, donde se buscó la prevalencia

de la enfermedad inflamatoria intestinal y se encontró que, entre la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, la segunda fue menos frecuente, con una prevalencia estimada de 7/100 000, sin encontrar diferencias entre sexos (6,1/100 000 en mujeres vs. 7,2/100 000 en hombres) (16).

Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de lesiones transmurales, que pueden surgir en la pared del tracto gastrointestinal y comprometer regiones desde la boca hasta el ano; por esta razón, la presentación clínica puede ser muy variada. Cuando se afecta el intestino delgado, los pacientes suelen presentar dolor abdominal, diarrea, síndrome de malabsorción, sobrecrecimiento bacteriano, entre otras. Cuando se compromete la unión ileocecal, puede aparecer una masa en el cuadrante inferior derecho dado por la inflamación y, con la afectación anal, se pueden presentar fístulas, abscesos, fisuras, entre otras complicaciones. También es importante destacar que, aunque es una enfermedad que afecta principalmente el tracto gastrointestinal, se considera sistémica, debido a que puede perjudicar otras zonas del cuerpo hasta en un 25 % de los afectados (17, 18). Lo más frecuente es que se impacten los sistemas musculoesquelético, oftalmológico, dermatológico y hepatobiliar.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario saber que los pacientes con esta enfermedad corren el riesgo de presentar complicaciones sistémicas, por lo que se deben implementar medidas de prevención secundaria, realizadas tanto por los médicos generales como por los gastroenterólogos, en las que se den recomendaciones del cambio en el estilo de vida y consejos dietarios, apoyo psicológico y médico, sobre todo, porque estos pacientes pueden recibir tratamientos que lleven a la inmunosupresión (18). La tabla 6.1 es una muestra del abordaje integral que se les debe dar a estos pacientes.

Tabla 6.1. Recomendaciones para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa) (17)

Tema	Recomendación
Vacunación	Estos pacientes, al recibir terapias biológicas, se inmunosuprimen y se vuelven propensos a infecciones prevenibles con vacunación, por lo que es necesario que sean vacunados antes de iniciar la terapia. Las vacunas vivas están contraindicadas (19).
Tuberculosis	Para iniciar un tratamiento, se debe tener claro que estos pacientes no tengan tuberculosis latente, ya que la terapia puede llevar a que se reactive la enfermedad. Se debe realizar una prueba cutánea de tuberculina y una radiografía de tórax (20).
Osteoporosis	Estos pacientes tienen alto riesgo de osteoporosis y osteopenia, debido al efecto de la inflamación en los huesos, el uso de corticoesteroides y la mala absorción de calcio y vitamina D. Se deben hacer esfuerzos para limitar la exposición a corticoesteroides y dar recomendaciones de cambios en hábitos de vida: interrumpir el consumo de tabaco y alcohol, hacer ejercicio y consumir adecuadas concentraciones de calcio y vitamina D o recibir suplementos (21).
Oftalmológico	Estos pacientes, al recibir corticoesteroides de forma crónica, pueden presentar cataratas, glaucoma y otros problemas oculares, por lo que es importante que se conozcan estas posibilidades y que los pacientes tengan controles oftalmológicos periódicos (22).
Depresión	La depresión es un trastorno que puede afectar del 15 al 35 % de los pacientes con enfermedad de Crohn (23, 24), los factores que pueden favorecer esto son los cambios crónicos de la enfermedad, las implicaciones sociales del cambio en el hábito gastrointestinal y la gran cantidad de medicaciones y consultas médicas, además del consumo de corticoides. El médico tratante debe hacer tamizaje para depresión en estos pacientes y estar preparado para brindar la ayuda necesaria y remitir a psiquiatría en caso de ser necesario (25).
Tema	Recomendación
Tabaquismo	El tabaquismo se ha asociado con un incremento en el riesgo de presentar enfermedad de Crohn. En los pacientes con la enfermedad, el tabaquismo se ha relacionado con un mayor número de complicaciones (26). La consejería médica para dejar de fumar es una de las intervenciones más costo-efectivas y de mayor importancia clínica en el manejo de estos pacientes (18).
Dieta y nutrición	La enfermedad genera un alto riesgo de desnutrición y de malabsorción de micronutrientes, debido al síndrome de malabsorción, la necesidad de resecciones intestinales y la interferencia medicamentosa. Por estas razones, tales pacientes deben ser evaluados por un nutricionista (27).

Continúa

Viajes	Antes de viajar (28): • Conocer sitios de atención médica en el destino al que se va a llegar. • Evitar vacunas vivas si es inmunosuprimido. • Viajar a sitios donde haya puestos de atención y urgencias médicas. Durante el viaje (28): • Llevar siempre la historia clínica. • Llevar medicamentos y fórmulas médicas. • Lavarse los dientes con agua limpia, preferiblemente de botella. • Evitar picaduras de insectos. • Evitar el consumo de alimentos o agua contaminada, ya que se puede contraer diarrea del viajero. Después del viaje (28): • Hacer tamizaje de tuberculosis si está indicado.
--------	---

Existen varias organizaciones mundiales que se han creado para buscar la cura de la enfermedad de Crohn y brindar apoyo a pacientes que padecen la enfermedad, como es el caso de la Crohn's & Colitis Foundation of America (CCFA) que busca mejorar el estilo de vida de los niños y adultos afectados. En su página web, se puede encontrar información para pacientes y profesionales de la salud (29). Otro caso similar es la Fundación Más Vida, en su página web los sujetos afectados pueden encontrar apoyo y solución de preguntas sobre la enfermedad (30). En Argentina, se han establecido organizaciones que pueden servir de ejemplo para la ayuda de pacientes en otros países donde aún no se han conformado este tipo de organizaciones.

Enfermedades hepáticas y de vía biliar

El hígado es un órgano altruista, sufre las consecuencias de nuestro comportamiento, su trabajo continuo lo lleva, en ocasiones, a sacrificar sus células por el beneficio de los otros sistemas. Afortunadamente, es un órgano que, si su daño no es muy extenso, puede regenerarse y volver a funcionar de forma normal, cuando el agente causante del problema desaparece. Existen varias afecciones que afectan al hígado: errores innatos del metabolismo, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, tumorales, etc., todas estas con la capacidad de generar retos al hígado y llevarlo, en ocasiones, hasta la insuficiencia. Conocer bien sus funciones y características y saber

de la existencia de posibles noxas capaces de deteriorarlo debe ser uno de los objetivos de cualquier sujeto que esté involucrado en el área de la salud.

En la práctica diaria de los gastroenterólogos y hepatólogos pediatras, es necesario considerar las ER, tanto cuando los niños se presentan con signos y síntomas comunes como cuando llegan con condiciones de salud extrañas. Un buen ejemplo de esto ocurre con el niño que es llevado por sus padres a la consulta médica por presentar ictericia. Con esta información, hay una gran cantidad de enfermedades que se pueden cruzar por la mente del médico tratante y, en este proceso, deben incluirse las ER (31). Aun cuando la atresia biliar y la hepatitis idiopática neonatal son responsables del 50 al 60 % de los casos, cada vez se descubren más enfermedades genéticas y metabólicas en las que se puede ver esta presentación clínica. Entre estas últimas, la más común es el déficit de alfa-1 antitripsina, que se presenta en el 17 % de los niños colestásicos en el norte de Europa (32), pero muy ocasionalmente en países asiáticos (33). Después se consideran en orden de frecuencia el síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar y el Niemann-Pick tipo C (34).

Para algunas de las ER hepáticas, se han fundado organizaciones que buscan generar bases de datos de pacientes enfermos, las que facilitan e incentivan la investigación, con el ánimo de entender la historia natural, la etiología y las relaciones genotipo-fenotipo de los trastornos raros hepáticos. Una de ellas es EuroWilson (35), patrocinada por la Unión Europea (UE), que mantiene un registro importante de pacientes con enfermedad de Wilson en países de Europa. El Biliary Atresia Research Consortium (36) y el Cholestatic Liver Disease Consortium (37) crearon el Liver Disease Research Network (ChiLDReN), patrocinado por el National Institutes of Health (NIH), con financiación especial para la Alpha-1 Foundation y la Fundación Fibrosis Quística, lo que ha conseguido resultados determinantes en el estudio de varias patologías hepáticas. Es clave que los grupos de apoyo para estos pacientes, las organizaciones científicas y la industria farmacéutica busquen juntos alternativas para el diagnóstico, tratamiento y soporte de estas afecciones (38).

Existe un grupo de enfermedades llamadas errores innatos del metabolismo (EIM), en las que aparece un amplio espectro de alteraciones con gran impacto en la vida de quienes los padecen, usualmente población pediátrica. Un EIM es una enfermedad congénita, usualmente con un patrón de herencia autosómico recesivo, en la que hay una ausencia o anomalía de una enzima o en un cofactor enzimático, lo que lleva a que haya un

defecto o acumulación de un metabolito que causa daño orgánico y alteraciones altamente nocivas. El desenlace de estos pacientes depende, principalmente, de lo oportuno del diagnóstico y del manejo temprano de las patologías. Los EIM pueden afectar el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos, ácidos grasos, pueden darse por trastornos del ciclo de la urea, de la oxigenación de los ácidos grasos, trastornos mitocondriales, peroxisomales, del depósito lisosomal, de purinas, del metabolismo de metales, de la glicosilación, del metabolismo de la creatina y porfirias (39).

La epidemiología de estos trastornos ha mostrado que son ER, usualmente con una incidencia en 1/100 000 nacimientos, y cuando se consideran colectivamente, la incidencia se calcula de 1/800 a 1/2500 nacimientos (8, 9). Clínicamente, los EIM pueden generar síntomas en todos los sistemas del organismo, pero la afectación más frecuente es neurológica y gastrointestinal. Los síntomas y signos pueden ser agudos o crónicos. Los agudos incluyen vómito, deshidratación, choque, letargia, rabdomiolisis, hipoglucemia, entre otros; y los signos crónicos, alteraciones en el crecimiento y desarrollo, hepatomegalia, cardiomiopatía, alteraciones osteomusculares, entre otras. Los síntomas y signos gastrointestinales que suelen padecer estos pacientes son vómito cíclico, deshidratación, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia.

Enfermedades pancreáticas

Las enfermedades que afectan el páncreas en general tienen implicaciones en otros órganos, un ejemplo es la fibrosis quística, una de las enfermedades genéticas mortales más frecuentes en la población caucásica, con una incidencia estimada entre 1 por cada 2500 a 3500 recién nacidos vivos. Es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva; se calcula que 1 de cada 25 personas es portadora del gen defectuoso de la fibrosis quística. Además, se estima que su incidencia en las poblaciones no caucásicas es muy baja. Los estudios en la población afroamericana estiman una incidencia de 1/17 000; existen pocos casos descritos en población negra africana. A pesar de que estos datos epidemiológicos excluirían a la patología de la definición estricta de enfermedades huérfanas, esta se encuentra incluida en el listado del Ministerio de Salud y la Protección Social (MinSalud), que podría explicarse por la falta de estudios nacionales que calculen la prevalencia e incidencia de la patología y la ausencia de tamizaje en los centros de salud.

La fibrosis quística es una enfermedad que, además de afectar el páncreas, compromete el tracto digestivo, la vía biliar, las glándulas sudoríparas

y los pulmones, que usualmente son los más perjudicados. La enfermedad se desarrolla por la mutación del gen CFTR7, ubicado en el cromosoma 7, a causa de una alteración en el transporte de sodio y cloro a través de los diferentes conductos que lleva a secreciones densas generadoras de obstrucciones y debido a ellas a diferentes desenlaces y daño orgánico. A nivel gastrointestinal, suele causar obstrucciones intestinales, desnutrición y malabsorción de nutrientes; en el páncreas, la obstrucción del conducto pancreático puede causar una disfunción exocrina, pancreatitis y generar, además, autólisis de los islotes pancreáticos que lleva a los pacientes a la diabetes (40, 41).

La insuficiencia pancreática es la complicación gastrointestinal más común en la fibrosis quística, afecta aproximadamente al 85 % de los pacientes en algún momento de sus vidas y está presente en la mayoría desde el nacimiento. La principal consecuencia es la malabsorción secundaria a la disminución en la secreción enzimática. Como resultado, los pacientes presentan alto riesgo de esteatorrea, desnutrición y deficiencias de las vitaminas liposolubles (A, E, D, K). Debido al problema nutricional, estos pacientes tendrán alteraciones del crecimiento y enfermedades óseas. La pancreatitis se desarrolla en el 10 % de los pacientes con fibrosis quística con adecuada funcionalidad del páncreas, usualmente se presenta durante la adolescencia o la adultez temprana. En algunas ocasiones, la pancreatitis puede ser la primera manifestación de la fibrosis quística (42).

El tratamiento de la disfunción exocrina del páncreas se basa en el reemplazo enzimático, se realiza con lipasa, amilasa y proteinasas porcinas, que se recubren con un material pH sensible que le permite no destruirse con el ácido gástrico y lograr llegar al duodeno donde cumplen con sus funciones. Se han realizado estudios que demuestran una mayor efectividad de las cápsulas enzimáticas cuando el paciente recibe alguna terapia que disminuya la acidez gástrica. Algunas complicaciones asociadas al uso de este reemplazo se han visto, sobre todo, debidas al contacto de las enzimas con la mucosa oral; estos niños deben aprender a ingerir las cápsulas lo más rápido posible para evitar esta complicación.

Varias organizaciones se han creado para el apoyo a estos pacientes, como la Fundación Colombiana de la Lucha contra la Fibrosis Quística o la Fundación Colombiana para Fibrosis Quística, que se encargan de organizar actividades y dar información a los pacientes y las familias afectadas, y así conocer a sujetos con la afección similar y lograr un apoyo adicional al manejo médico.

La fibrosis quística es una de las ER que pueden ser diagnosticadas de manera precoz, ya que existe la posibilidad de realizar un tamizaje neonatal. Esto con el objetivo de retrasar o disminuir el impacto negativo que supone un diagnóstico clínico tardío en su evolución. Sin embargo, en Colombia, no se cuenta con la prueba necesaria y el resultado se refleja en lo tardío del diagnóstico. Según la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP), el diagnóstico se realiza en promedio a los 3,68 años, mientras que en países desarrollados se realiza a los 6 meses. Esto es algo determinante en cuanto al manejo y la disminución de las complicaciones. Por tanto, es fundamental que se impulsen las iniciativas para fomentar el tamizaje neonatal en busca de mejorar la expectativa de vida de estos pacientes.

PAPEL DEL PACIENTE

Cuando se trata de una ER y desconocida, muchas veces la relación médico-paciente se ve seriamente afectada, ya que, en muchas de estas situaciones, es el paciente el que termina convirtiéndose en el experto del tema, lo que dificulta la relación. Por esta razón, se plantea que el paciente en estos casos debe tomar una postura más participativa con respecto al tratamiento y el manejo que debe recibir y así obtener mejores resultados (43).

REFERENCIAS

1. GoPubMed [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://gopubmed.org/web/gopubmed/>
2. Colombia, Congreso de la República. Ley 1392, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores (2010 jul 2).
3. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren ME, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975-92.
4. Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, Yu S, Shaver A, Caruthers RL, *et al*. Social media methods for studying rare diseases. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1345-53.

5. Vela MF. Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:2019-25.
6. Farrokhi F, Vaezi MF. Idiopathic (primary) achalasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:38.
7. Eckardt VF, Hoshina T, Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: Results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(10):956-960.
8. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;1:1-55.
9. Novacek G. Plummer-vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):36.
10. Noshier JL, Campbell WL, Seaman WB. The clinical significance of cervical esophageal and hypopharyngeal webs. *Radiology*. 1975;117(1):45-7.
11. Coffey RJ, Tanksley J. Ménétrier and his disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2012;123(10):126-34.
12. Lambrecht NWG. Ménétrier's disease of the stomach: A clinical challenge. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(6):513-7.
13. Book WM, Spergel J, Talley N, Mays E, Bonis P. Eosinophilic gastrointestinal disorders: Variability in practice patterns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:E5-6.
14. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
15. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, *et al*. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1424-9.
16. Yepes Barreto I de J, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25(2):107-11.
17. Freeman HJ. Granuloma-positive Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(9):583-7.
18. Park JR, Pfeil SA. Primary Care of the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin North Am*. 2015;99(5):969-87.
19. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule United States-2014 [internet]. 2014 [citado 2015 jun 13]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/past/2014-adult.pdf>

20. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor- α --California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(30):683-6.
21. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124(3):795-841.
22. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-87.
23. Walker EA, Gelfand MD, Gelfand AN, Creed F, Katon WJ. The relationship of current psychiatric disorder to functional disability and distress in patients with inflammatory bowel disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 1996;18(4):220-9.
24. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: Findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):697-707.
25. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry*. 2012;169(5):491-7.
26. Seidelin JB, Nielsen OH. Transdermal nicotine treatment of ulcerative colitis: A survey of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger*. 2006;168(7):674-7.
27. Weissshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):576-81.
28. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, *et al*. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.
29. Crohn's & Colitis Foundation of America. Get involved [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.ccfa.org/>
30. Fundación Más Vida [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.masvida.org.ar/>
31. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WJ, editores. *Liver disease in children*. 2.^a ed. Nueva York: Cambridge University Press; 2001.
32. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet*. 1989;1(8635):421-3.

33. Lee WS, Yap SF, Looi LM. α 1-Antitrypsin deficiency is not an important cause of childhood liver diseases in a multi-ethnic Southeast Asian population. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(9):636-9.
34. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(8):456-68.
35. EuroWilson [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.orphan-europe.com/collaboration/eurowilson>
36. Biliary Atresia Research Consortium [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://repository.niddk.nih.gov/studies/barc/>
37. Cholestatic Liver Disease Consortium. [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://repository.niddk.nih.gov/studies/clic/>
38. Sokol RJ. Reloading against rare liver diseases. *NIH Public Access*. 2011;50(1):9-10.
39. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(2):40-6.
40. Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):815-20.
41. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: Current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-31.
42. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):574-81.
43. Budyk K, Helms TM, Schultz C. How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction. *Health Policy*. 2012;105(2-3):154-64.

7. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA GENITOURINARIO

Juan José Triana Guzmán

INTRODUCCIÓN

El órgano principal del sistema urinario es el riñón, órgano complejo, compuesto por múltiples tipos de células que se encargan de funciones específicas, que buscan, en primer lugar, mantener el equilibrio en el organismo (1). Además de regular los fluidos y líquidos corporales, el riñón también se encarga de controlar los niveles de electrolitos en la sangre, elementos químicos vitales para el funcionamiento de las células, y desempeña un papel importante en los niveles de tensión arterial y el estado ácido-base. Hormonas como la renina, el calcitriol y la eritropoyetina son producidas a nivel renal y son responsables de la regulación de la tensión arterial, del metabolismo del calcio y de la producción de glóbulos rojos, respectivamente.

Tanto en nefrología como en urología, las enfermedades raras (ER) han sido objeto de estudio por las nefastas consecuencias que generan en la función renal. Las enfermedades del tracto urinario no solo alteran la vía de excreción de la orina, sino que condicionan también procesos deletéreos renales. A pesar de que el origen de la enfermedad sea en las vías urinarias, el riñón se ve afectado indirectamente por este tipo de enfermedades, principalmente por obstrucción en la evacuación de la orina, que causa como consecuencia una enfermedad renal crónica en el paciente y alteraciones anatómicas y funcionales en la vía urinaria. Las ER renales han sido estudiadas debido a que son la primera causa de enfermedad renal crónica en la población pediátrica y la quinta en la población adulta. La enfermedad renal crónica puede llegar a ser la única manifestación clínica de una enfermedad de este tipo, de ahí nace la importancia de conocer sus criterios diagnósticos

y de unificarlos, con el fin de facilitar la investigación y la publicación de los resultados de los estudios (2).

En contraste, y a pesar de la importancia y el impacto de las ER del sistema urinario, hay poca literatura disponible sobre el tema en materia de artículos publicados en revistas indexadas. En la base de datos PubMed, una de las más importantes a nivel mundial en cuanto a publicaciones científicas, solo se registran 468 referencias que tienen como temas principales enfermedades urogenitales y ER. A partir de 2004, se ha visto un aumento de la producción de literatura que muestra el interés creciente en estas enfermedades, pasando de 4 referencias por año a 18 publicaciones, aumento exponencial que se ha mantenido a lo largo de la última década y alcanzado 67 publicaciones en 2014. El país donde más se ha publicado literatura sobre este tema es Estados Unidos con 85 referencias, seguido de Francia con 33, Italia con 32 y Alemania con 30. Japón es el país asiático que más publicaciones registra sobre este tema. La mayoría de los artículos realizan reportajes de casos clínicos o, en su defecto, un reporte de una serie de casos. Dentro del marco de la epidemiología, los reportes de casos clínicos o la serie de casos es reconocida como el tipo de investigación que menos evidencia científica representa.

EPIDEMIOLOGÍA

Las ER del sistema urinario son las responsables del 10 % de los adultos que necesitan terapia de reemplazo renal a nivel mundial (3), lo que se convierte en un problema no solo de las ciencias pediátricas, sino también de la medicina de adultos. Por su parte, las ER renales agrupan al menos 150 entidades distintas que se presentan en alrededor de 60 a 80 personas de cada 100 000, según bases de datos en los Estados Unidos y Europa. El riñón es el órgano más afectado por las enfermedades genéticas (4) y alrededor del 80 % de las ER en general tienen un origen genético claramente determinado (3), lo que evidencia la clara afectación de este órgano por ER.

LA IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Este tipo de enfermedades fueron olvidadas durante mucho tiempo por el gremio médico, por lo que fueron los pacientes quienes tuvieron la iniciativa en los Estados Unidos de crear la Organización Nacional de Enfermedades

Raras (National Organization for Rare Disorders [NORD]). En el Gobierno, fue hasta 1989 que se creó la Comisión Nacional de Enfermedades Huérfanas impulsada por la cantidad de pacientes afectados, las pocas soluciones médicas y el escaso presupuesto de investigación debido a ser una minoría de la población general (5).

Desde entonces, se ha probado que los pacientes con ER tienen retrasos en los diagnósticos. Según encuestas en los Estados Unidos, los pacientes pueden durar de cinco a treinta años para llegar al diagnóstico, inclusive tienen menos oportunidad de acceso a salud por sus condiciones de discapacidad grave y baja expectativa de vida. La carga económica y social para las familias con pacientes con ER es alta y por esto son un desafío para la comunidad médica (6).

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Aún no existe una clasificación de las ER del sistema genitourinario aprobada a nivel mundial, debido a que el conocimiento sobre estas enfermedades es escaso. Lo poco que se conoce ha sido gracias a las bases de datos de información de los países europeos y de los Estados Unidos. La clasificación más utilizada por los autores líderes en el tema se realiza de acuerdo con el lugar afectado por la enfermedad, ya que, si se determina el sitio anatómico afectado, se puede identificar más fácil la etiología, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

La gran mayoría de las ER del sistema genitourinario son trastornos genéticos que se manifiestan en los niños, por tanto, también es pertinente clasificarlas de acuerdo con el patrón de herencia. En este orden de ideas, se clasificarán en dos grandes categorías: según sitio anatómico y patrón de herencia. Este tipo de enfermedades afecta a la unidad funcional del riñón, la nefrona, que se divide en el glomérulo, lugar donde ocurre la filtración de la sangre, el túbulo contorneado proximal, la porción gruesa del túbulo ascendente y túbulo distal y, por último, el túbulo colector (3).

Dentro del grupo de las enfermedades genéticas renales, resaltan las enfermedades monogénicas o de patrón de herencia mendelianos. En el riñón, se han identificado múltiples enfermedades secundarias a alteraciones en codificaciones de proteínas. Esto ha hecho predecible la aparición de

fenotipos relacionados con estas alteraciones y, como resultado, se han podido estudiar ampliamente las mutaciones que producen las proteínas aberrantes (2, 7).

Clasificación de las enfermedades renales raras

Sitio anatómico

- Glomérulo
- Túbulo contorneado proximal
- Túbulo contorneado distal
- Túbulo colector

Patrón de herencia

- Monogénicas:
 - enfermedades glomerulares
 - ciliopatías y quistes renales
 - alteraciones en los túbulos renales
 - nefrolitiasis
 - alteración en el desarrollo renal
 - alteraciones en el sistema renina-angiotensina
- Poligénicas

Glomerulares

Síndrome nefrótico resistente a los esteroides. Entidad causada por la alteración del gen COQ2, en su mayoría, que codifica para una proteína de tipo coenzima que participa en la estructura y función de las mitocondrias. Esta mutación tiene varias expresiones clínicas, que incluyen enfermedades neurológicas y musculoesqueléticas. Concerniente al glomérulo, causa esclerosis y alteración de los podocitos, al sufrir alteraciones mitocondriales que posteriormente llevan a la muerte celular. Fenotípicamente, las proteínas nefrina y podocina son las afectadas por otras mutaciones causantes del síndrome. Según bibliografía de la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), es de patrón de herencia monogénico, autosómico recesivo. Para el diagnóstico de la enfermedad, son necesarios exámenes genéticos a fin de identificar las mutaciones, así como una biopsia renal para tener la certeza histopatológica de la afectación glomerular (8-10).

Síndrome de Alport. Es un síndrome causado por la mutación en el gen de la colagenasa tipo IV. El colágeno tipo IV es una proteína de tipo estructural de vital importancia para las membranas basales de distintos órganos del cuerpo, entre ellos, el glomérulo. Causa enfermedad renal crónica, porque afecta directamente la membrana basal donde se encuentran adheridas todas las células que se encargan de la filtración sanguínea. En etapas iniciales de la enfermedad, puede causar adelgazamiento de la membrana basal, pero en etapas tardías engrosamiento y divisiones de la membrana; de esta manera, se permite el paso de proteínas al filtrado y se puede dar proteinuria. Habitualmente, estos hallazgos renales se asocian a sordera, principalmente de frecuencias altas tanto en hombres como en mujeres. El tratamiento en la actualidad no es dirigido a la enfermedad, pero se ha evidenciado que el manejo farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina produce un retraso en el daño renal. En general, el patrón de herencia es ligado a X (11, 12).

Túbulo proximal

Acidosis tubular renal proximal. Es dada, principalmente, por mutación del gen ATP6B1, encargado de producir una bomba de protones en el túbulo proximal de la nefrona en la membrana basal. Esta bomba de protones es encargada de reabsorber bicarbonato indirectamente de la excreción de hidrogeniones, apoyándose en la labor de la anhidrasa carbónica, localizada en las células epiteliales del túbulo proximal.

Las alteraciones en la bomba de protones causan un aumento en la acidez del túbulo, que genera alteraciones en el estado ácido-base del organismo y puede producir litiasis renal. La otra alteración clínica asociada es la sordera, debido a que esta bomba de protones está encargada de la regulación de la endolinfa y su pH. El diagnóstico se realiza estableciendo una acidosis metabólica hiperclorémica con anion gap normal mediante gasimetría arterial y medición de electrolitos, posteriormente se pasa a evaluar el anion gap urinario y el potasio sérico, que usualmente en esta acidosis tubular renal proximal (tipo 2) se encuentran normales (13-15).

Glucosuria renal familiar

Ocurre por la mutación del gen SLC5A1, codificante para el transportador de glucosa ubicado en el túbulo contorneado proximal (SGLT1), localizado, principalmente, en el intestino, corazón y riñón. Funciona con un influjo de glucosa y sodio con relación 1 molécula de glucosa por 2 iones de sodio; también tiene afinidad por la galactosa; esta molécula además puede ser

transportada mediante esta proteína. Debido a la falla de este transportador, no es posible reabsorber glucosa desde el lumen hacia el torrente sanguíneo, lo que ocasiona un aumento en la osmolaridad urinaria y alteraciones metabólicas sistémicas, concomitantemente el paciente presenta diarrea de tipo osmolar por la cantidad de glucosa y galactosa que no son absorbidas en el lumen intestinal. La mala absorción del carbohidrato altera los niveles de glucemia en el organismo y genera hipoglucemias y alteraciones hidroelectrolíticas. El abordaje terapéutico en estos pacientes es con sales de rehidratación oral para lograr absorción de agua y a su vez de sodio y glucosa mediante osmolaridad (16, 17).

Síndrome de Fanconi renal primario (cistinosis nefrogénica). Es una manifestación de una enfermedad lisosomal, ocasionada por una mutación en el gen CTLS de patrón de herencia recesivo. Hay una combinación de alteraciones en la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y aparición de acidosis tubular renal, que impide que los solutos del filtrado glomerular sean devueltos a la sangre. La alteración del metabolismo de la cistina en los lisosomas es la que causa la cistinosis nefrogénica, llena los lisosomas de las células de cistina y genera vacuolas intracelulares. Esta entidad se manifiesta de diversas maneras, en el riñón, principalmente con poliuria y proteinuria, después con pérdida de distintos solutos en la orina. Progresivamente, se genera una enfermedad renal crónica que llega a un estado avanzado. Existe una molécula terapéutica de desarrollo reciente llamada cisteamina, cuya función principal es disminuir los niveles de cistina en las células. Aunque esta molécula no cura la enfermedad, sí detiene la progresión de la enfermedad renal y los efectos extrarrenales sistémicos (18, 19).

Túbulo distal

Síndrome de Gitelman. Es causado por la alteración en el cotransportador de sodio y de cloro en el túbulo contorneado distal sensible a las tiazidas, correspondiente al gen SLC12A3. Hace parte del espectro de enfermedad del síndrome de Bartter, que es causado por la misma alteración. Como hallazgos, se encuentran la alcalosis metabólica hipocalémica y la hipocalciuria, también hipomagnesemia. Se encuentran asociados a manifestaciones clínicas extrarrenales, como alteraciones en los músculos, condrocalcinosis y convulsiones, entre otros. Normalmente, los pacientes son adultos jóvenes que consultan por espasmos musculares, parestesias, fatiga, cansancio y disminución de la productividad laboral. En ocasiones, las únicas manifestaciones renales son nicturia y poliuria. El tratamiento de esta enfermedad

va dirigido a corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente los niveles de potasio con cloruro de potasio. También se pueden utilizar diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, con el fin de corregir la hipocalcemia y los niveles de magnesio (12, 20, 21).

Síndrome EAST. También conocido como el síndrome SeSAME. Es caracterizado por epilepsia, ataxia, retardo mental y desbalance electrolítico. Es hereditario, monogénico, de patrón de herencia autosómico recesivo por alteraciones del gen KCNJ10. Los canales de potasio en la membrana basolateral de las células del túbulo contorneado distal causan alteraciones en los niveles séricos de potasio que conllevan todo tipo de manifestaciones clínicas. Las personas que presentan este síndrome normalmente tienen talla baja, ataxia, hipoacusia neurosensorial, entre otros. Como principal manifestación nefrogénica, está la poliuria acompañada de hipernatriuria. No existe un tratamiento específico para esta enfermedad (22, 23).

Túbulo colector

Síndrome de Liddle. Causado por una alteración en dos subunidades de los canales de sodio, específicamente β y γ , de patrón de herencia autosómico dominante. Debido al defecto en la excreción del sodio, este síndrome se presenta con hipocalcemia, alcalosis metabólica e hipertensión arterial de inicio temprano sensible al consumo de sal en la dieta. En el síndrome de Liddle, hay un aumento en la absorción de sodio en el túbulo colector, que puede ser corregida con restricción en el consumo de sal y con medicamentos, por lo cual también es conocido como pseudoaldosteronismo. Como particularidad, hay niveles séricos bajos de renina y angiotensina (24, 25).

Diabetes insípida nefrogénica. La diabetes insípida nefrogénica consiste en la imposibilidad por parte del túbulo colector de reabsorber agua, debido a la malfunción de los mecanismos celulares encargados de este proceso. Se divide en dos tipos dependiendo de la ubicación de la anomalía genética que la causa: el tipo 1 se da por alteración de un gen que codifica para un receptor de vasopresina localizado en el cromosoma X y el tipo 2 se da por alteración en el gen de la acuaporina 2 localizado en el cromosoma 12. Aparte de la diabetes insípida nefrogénica genética, esta enfermedad se puede dar como efecto adverso del litio en pacientes con esta medicación. Cabe resaltar que la mayoría de los casos de diabetes insípida no son nefrogénicos; sin embargo, el abordaje diagnóstico es similar. Para identificar esta enfermedad, se debe medir el gasto urinario y la osmolaridad urinaria, que tienen que ser mayor de 50 ml/kg/24 h y menos de 300 mOsm/kg, respectivamente.

Existen pruebas diagnósticas más avanzadas, como la prueba de desmopresina, el test de privación de agua con infusión de solución salina hipertónica, entre otros (26-28).

Los dos tipos de alteraciones genéticas causan los mismos síntomas. Se manifiesta desde el periodo neonatal con poliuria que puede superar hasta 10 L de diuresis diarios. Debido al aumento de la eliminación de agua a través del riñón, la diabetes insípida puede causar a largo plazo dilatación del tracto urinario y de la vejiga, así como hiponatremia y convulsiones secundarias (26). En la actualidad, el tratamiento va dirigido a modificar los hábitos diarios, especialmente la dieta, que se recomienda baja en sodio y en proteínas, así como antiinflamatorios no esteroideos y los diuréticos tiazídicos que ayudan a controlar la pérdida de agua y aumentan la excreción de sodio. En investigación están las estatinas, que en estudios *in vitro* aumentan la expresión de la AQP2 en la membrana apical del túbulo colector. Sin embargo, todavía se deben realizar estudios de farmacodinamia para establecer los rangos terapéuticos y las dosis en humanos (29).

REFERENCIAS

1. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, *et al.* Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158-69.
2. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet*. 2010;375(9722):1287-95.
3. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: Challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 2014;383(9931):1844-59.
4. Wise S. Understanding rare renal conditions. *Nurs Times*. 2013;109(51):14-5.
5. Haffner ME. Adopting orphan drugs--two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med*. 2006;354(5):445-7.
6. Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039-41.
7. Benoit G, Machuca E, Heidet L, Antignac C. Hereditary kidney diseases: Highlighting the importance of classical Mendelian phenotypes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1214:83-98.
8. Joshi S, Andersen R, Jespersen B, Rittig S. Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: A review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Paediatr*. 2013;102(9):844-56.

9. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(1):145-56.
10. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Le syndrome néphrotique idiopathique. [internet]. 2013 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/SyndromeNephrotiqueIdiopathique-FRfr-Pub22226v01.pdf>
11. Savige J. Alport syndrome: Its effects on the glomerular filtration barrier and implications for future treatment. *J Physiol.* 2014;592(18):4013-23.
12. Leung JC. Inherited renal diseases. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10(2):95-100.
13. Roth KS, Chan JC. Renal tubular acidosis: A new look at an old problem. *Clin Pediatr.* 2001;40(10):533-43.
14. Seidowsky A, Moulonguet-Doleris L, Hanslik T, Yattara H, Ayari H, Rouveix E, *et al.* Tubular renal acidosis. *L Rev Médecine Interne Fondée Par Société. Natl.* 2014;35(1):45-55.
15. Kurtz I, Zhu Q. Proximal renal tubular acidosis mediated by mutations in NBCe1-A: Unraveling the transporter's structure-functional properties. *Front Physiol.* 2013;4:350.
16. Sabino-Silva R, Mori RC, David-Silva A, Okamoto MM, Freitas HS, Machado UF. The Na(+)/glucose cotransporters: From genes to therapy. *Brazilian J Med Biol Res.* 2010;43(11):1019-26.
17. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 2004;447(5):510-8.
18. Ivanova E, De Leo MG, De Matteis MA, Levchenko E. Cystinosis: Clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(Suppl 1):176-84.
19. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: The evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(1):51-9.
20. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C. Gitelman syndrome: Pathophysiological and clinical aspects. *QJM.* 2010;103(10):741-8.
21. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, Berger L, Skorecki K, Magen D. Gitelman's syndrome: A pathophysiological and clinical update. *Endocrine.* 2012;41(1):53-7.

22. Tanemoto M, Abe T, Uchida S, Kawahara K. Mislocalization of K⁺ channels causes the renal salt wasting in EAST/SeSAME syndrome. *FEBS Lett.* 2014;588(6):899-905.
23. Bandulik S, Schmidt K, Bockenhauer D, Zdebik AA, Humberg E, Kleta R, *et al.* The salt-wasting phenotype of EAST syndrome, a disease with multifaceted symptoms linked to the KCNJ10 K⁺ channel. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 2011;461(4):423-35.
24. Warnock DG. Liddle syndrome: Genetics and mechanisms of Na⁺ channel defects. *Am J Med Sci.* 2001;322(6):302-7.
25. Yang K-Q, Xiao Y, Tian T, Gao L-G, Zhou X-L. Molecular genetics of Liddle's syndrome. *Clin Chim Act.* 2014;436:202-6.
26. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: Essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocr Rev.* 2013;34(2):278-301.
27. Devuyst O. Physiopathology and diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Endocrinol.* 2012;73(2):128-9.
28. Wesche D, Deen PMT, Knoers NVAM. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: The current state of affairs. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(12):2183-204.
29. Bonfrate L, Procino G, Wang DQ-H, Svelto M, Portincasa P. A novel therapeutic effect of statins on nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Mol Med.* 2015;19(2):265-82.

8. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA OSTEOMUSCULAR

Julián Esteban Barahona-Correa

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER) del sistema osteomuscular suelen ser famosas entre el personal de salud, porque constituyen ejemplos comunes para el aprendizaje de los patrones de herencia genética o modelos de autoinmunidad. Sin embargo, poco se nos ilustra respecto de su carga de enfermedad, su abordaje diagnóstico o sus posibles tratamientos. Suele no tenerse en cuenta el efecto sistémico de muchas de ellas y el riesgo que suponen para el desarrollo de comorbilidades más prevalentes, como las cardiovasculares o la depresión.

La investigación en ER del sistema osteomuscular se remonta a 1978, con un considerable aumento en la investigación y publicación desde 2000 y su mayor pico en 2013 con 92 publicaciones (1). La investigación proviene en su mayoría de los Estados Unidos, con predominio de la Costa Este; Europa, con Alemania a la cabeza, y Asia, con la India y Japón como mayores exponentes. El caso de Latinoamérica se concentra en Brasil y no se registran publicaciones para Colombia.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades osteomusculares representan una alta carga de enfermedad tanto en términos económicos como de calidad de vida y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (2). Se calcula una prevalencia mundial del 8,4 % y un costo en AVAD de más de USD 30 millones por año; sin embargo, es limitada la información referente a las ER de este sistema. Es presumible una alta carga de enfermedad y discapacidad, al tener en cuenta

factores como su prevalencia e incidencia en población pediátrica (3), su cronicidad y sus manifestaciones sistémicas. La población afectada por enfermedades osteomusculares es bastante amplia e incluye todos los grupos etarios.

No debemos olvidar la predisposición de los pacientes con algunas de estas enfermedades a desarrollar comorbilidades de mayor prevalencia, pues, debido a su condición de inflamación crónica, pueden mostrar un aumento en el riesgo cardiovascular (4), síndrome metabólico y depresión (5), entre otras. Por último, no se debe olvidar el riesgo de efectos adversos dada la polifarmacia encontrada en muchos de estos pacientes.

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Con el ánimo de facilitar el abordaje del paciente con ER osteomusculares, creamos una clasificación en tres grandes grupos según su etiología:

- genéticas,
- adquiridas y
- neoplásicas.

Al tomar la clasificación clínica expuesta y las enfermedades más importantes de cada grupo, se hará una descripción por enfermedades y se especificará su diagnóstico y tratamiento.

Enfermedades con alteración genética

Las enfermedades genéticas tienen una alteración concreta responsable de la manifestación osteomuscular. No todas se manifiestan desde el nacimiento (6); sin embargo, suelen tener su inicio durante la infancia temprana, aunque muchas otras pueden pasar desapercibidas hasta la adultez. Algunas, como la osteopetrosis, enfermedad en la que el tejido óseo aumenta su densidad, pueden presentarse en la primera infancia o en la adultez con diferentes grados de severidad (7). En este grupo, encontramos las distrofias musculares, todas con características genéticas concretas, que generan fenotipos en diferentes etapas de la vida. Asimismo, están las enfermedades esqueléticas clasificadas por Frantz y O'Rilley (8) según la falla embriológica responsable de su aparición, con una incidencia del 1 al 2 % de los recién nacidos y, en su mayoría, congénitas (9).

En cuanto a las enfermedades con compromiso óseo, tenemos las afecciones faciales. Aunque son raras individualmente, su frecuencia no es nada despreciable cuando se observan como grupo. Sus efectos pueden ser tan heterogéneos que van desde la discapacidad leve hasta la muerte neonatal. Se pueden clasificar a grandes rasgos en disostosis (afectación de un hueso o un grupo de huesos) y osteocondrodisplasias (afectación de tejidos óseos y cartilagosos). Presentaremos brevemente algunos de los trastornos más frecuentes, basados en la revisión realizada por Chacón *et al* (10).

Displasia fibrosa. Afecta niños y adolescentes entre los 3 y los 15 años, con compromiso potencial de cualquier parte del sistema musculoesquelético. Se ha clasificado según su grado de compromiso en monostótica (un hueso), poliostótica (varios huesos), síndrome de McCune-Albright (compromiso óseo, cutáneo y endocrinológico) y displasia cráneo-facial (compromiso cráneo-facial exclusivo). La transformación cancerígena es rara (1 %), y cuando se da, suelen ser sarcomas. Se caracteriza por la limitación para la marcha, dolor óseo, fracturas y desfiguración y hasta el 50 % de los casos presenta manchas “café en leche” (*café au lait*). El compromiso craneofacial predomina en el maxilar superior con desplazamiento de dientes y expansión ósea que suele ser indolora y puede presentar compromiso vascular o nervioso por compresión. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de hueso, que demuestra displasia fibrosa. El tratamiento está indicado cuando aparece sintomatología o si los efectos psicosociales lo ameritan. Sin embargo, los mejores resultados se observan posterior a la adolescencia, dado que la enfermedad suele reducir su actividad hacia la tercera década de la vida. Hasta el 50 % de los pacientes pueden presentar nuevo crecimiento óseo. Se han utilizado bifosfonatos en su tratamiento con buenos resultados respecto de la progresión de la enfermedad, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes.

Osteogénesis imperfecta. Es el trastorno óseo heredado más común, con una frecuencia de 1 en 20 000 nacimientos (11), con un patrón de herencia autosómica, también conocido como enfermedad de los huesos de cristal, dada la fragilidad de los huesos, que los pone en alto riesgo de fracturas patológicas. Puesto que puede tener compromiso en diferentes genes con afectación de diferentes tejidos como hueso, cartílagos, piel y escleras, se ha dividido en cuatro subtipos: tipo I es la presentación más común, patrón autosómico dominante y se manifiesta con fracturas patológicas entre la segunda y la tercera década de la vida, presenta escleras azules y sordera progresiva; tipo II es la presentación más grave, no presenta un patrón de

herencia definido, se manifiesta con fracturas neonatales durante el trabajo de parto y mortalidad durante el primer año de vida; tipo III presenta fracturas patológicas durante la infancia, con compromiso cardiopulmonar secundario a cifoescoliosis y genera mortalidad temprana; tipo IV es la segunda presentación más común y se asemeja a la tipo I, pero con inicio durante la primera infancia. El tratamiento se basa en la prevención no farmacológica de las fracturas óseas y dentales, aunque aproximaciones con el uso de bifosfonatos han demostrado efectividad y anticuerpos dirigidos a la esclerostina y al factor de crecimiento β se encuentran en investigación. Dado el amplio espectro de severidad de la enfermedad, el tratamiento siempre debe ser dirigido y personalizado. En Colombia, la Fundación Sueños de Cristal apoya a pacientes con la enfermedad.

Osteopetrosis. También conocido como síndrome de Albers-Schönberg, se caracteriza por alteración en la remodelación ósea secundaria a osteoclastos defectuosos. Esto se traduce en una alteración en el equilibrio entre la producción y la degradación de hueso, ambos procesos importantes en la conservación de un tejido óseo sano (12). En la osteopetrosis, la degradación no es efectiva y se acumula tejido calcificado. Sus manifestaciones clínicas son fracturas patológicas, compromiso de pares craneales, anemia, deformidades, alteración en el desarrollo dental y osteomielitis. La anemia se considera secundaria a la calcificación progresiva de la médula ósea y los episodios de osteomielitis se dan por una pobre irrigación sanguínea que entorpece la migración leucocitaria. Se han definido tres patrones de presentación: osteopetrosis infantil maligna autosómica recesiva, que es la forma más grave y suele diagnosticarse durante los primeros meses de vida, con manifestaciones como fracturas patológicas, retardo del crecimiento, infecciones respiratorias, infecciones óseas y deformidades craneofaciales, y la mortalidad es alta en la primera década de vida; osteopetrosis intermedia autosómica recesiva, que se manifiesta durante la primera infancia con síntomas clínicos similares a la variante maligna, sin embargo, es mucho más leve y permite al paciente alcanzar la adultez, aunque con limitación funcional importante; osteopetrosis autosómica dominante, también conocida como osteopetrosis benigna del adulto, se caracteriza por esclerosis generalizada y se ha dividido en dos tipos según el grado de compromiso craneal. Su manifestación es leve y no compromete la esperanza de vida del afectado, usualmente generando osteomielitis o fracturas dentales asociadas a procedimientos odontológicos. Un caso ilustrativo fue publicado recientemente (13). El tratamiento se basa en normalizar o sustituir la función de

los osteoclastos. El uso de corticoesteroides y de hormona paratiroidea han mostrado buenos resultados, así como la reducción en la ingesta de calcio y vitamina D. La variante maligna infantil precisa un trasplante de médula ósea para su tratamiento. Complicaciones como la osteomielitis suelen necesitar la extracción del hueso afectado para su correcta curación.

Síndrome de Gardner. Enfermedad autosómica dominante con compromiso gastrointestinal, óseo y dental. El compromiso óseo se caracteriza por el desarrollo de osteomas que pueden afectar cualquier hueso del cuerpo, sin embargo, suelen aparecer en huesos largos y maxilares, con predominio de la región condilar, y generar limitación para la apertura oral. El tratamiento se basa en el manejo estético. Sin embargo, la importancia del diagnóstico radica en la transformación maligna de los pólipos gastrointestinales, hasta el punto de que la colectomía profiláctica está recomendada.

Con respecto al compromiso del resto del esqueleto, hay enfermedades que comprometen la mano y otras el resto del esqueleto en general. Desafortunadamente, las enfermedades osteomusculares no suelen limitarse a una zona anatómica. Su compromiso, dadas las vías comunes de desarrollo óseo, puede comprometer todo el cuerpo y no limitarse al compromiso esquelético. Abordaremos dos patologías que constituyen importantes diagnósticos diferenciales, basados en la revisión realizada por Callewaert *et al.* (14).

Síndrome de Marfan. Constituye un trastorno autosómico recesivo con expresividad variable que compromete el gen de la fibrilina 1. Se calcula que afecta de 2 a 3 de 10 000 nacidos vivos; el 75 % suelen ser fruto de padres con el síndrome. Presenta alto riesgo de morbilidad y de muerte prematura (14). Dado que la fibrilina 1 es un componente integral de la matriz extracelular, el compromiso se extiende al sistema cardiovascular y ocular; su fisiopatología continúa siendo un misterio. Dentro de las características más evidentes, se encuentra el crecimiento exagerado de huesos largos y caja costal, así como el compromiso trófico muscular y el metabolismo lipídico. Uno de los rasgos más importantes, para sospecha y diagnóstico del síndrome, es la aracnodactilia. En estos pacientes, los dedos suelen ser largos, delgados e hiperflexibles, lo que permitió el desarrollo de maniobras semiológicas para su abordaje. El test de la muñeca (Walker-Murdoch) consiste en pedirle al paciente que rodee con sus dedos su muñeca contralateral, considerándose positivo si las falanges distales del primer y el segundo dedo se sobrelapan. Por su parte, el test del pulgar consiste en pedirle al paciente que cruce su pulgar sobre la palma de su mano; si el pulgar se proyecta más allá

del borde cubital de la mano, se considera positivo. En Colombia, la Red de Apoyo Marfan apoya a pacientes con la enfermedad.

Síndrome de Ehlers-Danlos. Actualmente, se considera un grupo heterogéneo de enfermedades heredables que comprometen el tejido conectivo. Sus manifestaciones pueden ser variadas y fundamentalmente presentan fragilidad cutánea, ligamentaria, vascular e, incluso, de órganos internos. Se considera una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 por cada 5000 nacidos vivos. Dada su alta heterogeneidad, numerosos esfuerzos han intentado clasificarla. La nosología de Berlín (1986) generó diez subtipos; sin embargo, el advenimiento de técnicas moleculares refinó este esfuerzo y generó la nosología de Villefranche (1997). Esta nosología clasifica seis subtipos, basados en sus características clínicas, bioquímicas, moleculares y su patrón de herencia, con criterios diagnósticos mayores y menores para cada una. Aunque esta clasificación permite abordar la mayoría de los casos, persisten pacientes que presentan “síndromes de solapamiento”, con características compartidas de diferentes subtipos. La variante vascular presenta una alta frecuencia de morbilidades. Se destaca el compromiso arterial (aneurismas, fístulas arteriovenosa, disección, etc.) y el riesgo de ruptura de músculo liso (intestinos, útero). Las características clínicas sobresalientes de todos los subtipos, en mayor o menor medida, son hiperflexibilidad cutánea, alteración de la cicatrización, hipermovilidad articular (tabla 8.1), equimosis espontáneas y fragilidad generalizada de tejido conectivo.

Tabla 8.1. Escala de Beighton para hipermovilidad articular

Hallazgo articular	Negativo	Unilateral	Bilateral
Dorsiflexión pasiva del 5º dedo > 90°	0	1	2
Flexión pasiva de pulgar al antebrazo	0	1	2
Hiperextensión de codos más allá de 10°	0	1	2
Hiperextensión de rodillas más allá de 10°	0	1	2
Flexión anterior del tronco con las rodillas totalmente extendidas y palmas que tocan el piso	0	Presente = 1	—

Nota: La hipermovilidad se define como un puntaje mayor o igual a 5.

Fuente: Modificada a partir de Callewaert *et al.* (14).

En referencia al compromiso muscular, numerosas enfermedades afectan el tejido muscular y se conocen como miopatías. El abordaje clínico de un paciente con signos de miopatía ha sido abordado por Jackson (15), y según el patrón de presentación, por Barohn (16). Sin embargo, dado el gran número, las abordaremos dividiéndolas en dos grandes grupos, basados en la revisión realizada por Shieh (17): distrofias musculares y otras miopatías.

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades hereditarias heterogéneas con manifestaciones clínicas e histológicas similares, que han podido ser caracterizadas a través del abordaje molecular (6). Su cuadro clínico se caracteriza por debilidad de la musculatura en extremidades, axial y facial. Algunas pueden comprometer músculo cardíaco o respiratorio e, incluso, órganos no musculares, como el cerebro o el oído.

El abordaje molecular ha permitido diferenciar y caracterizar diferentes tipos de distrofias. Además, ha promovido la investigación en tratamientos, muchos de ellos en fase de experimentación clínica. Dado el alto compromiso de la funcionalidad y la importante carga de enfermedad que representan, los esfuerzos internacionales se han traducido en la generación de guías de manejo, basadas en consenso de expertos, que ha permitido la estandarización del cuidado de estos pacientes y se ha logrado un avance drástico en el pronóstico clínico y la calidad de vida. Se clasifican según sus manifestaciones clínicas y edad de inicio en tres grandes grupos: a) distrofia muscular de Emery-Dreifuss, b) distrofia muscular de cinturas de extremidades (escapular, pélvica) y c) distrofia muscular congénita. Sin embargo, dada la alta heterogeneidad de los últimos dos grupos, se han subdividido según su patrón de herencia y el defecto genético responsable. Aunque la clínica puede ser muy similar entre variantes del mismo grupo, la debilidad de grupos musculares selectos puede orientar con alta precisión el diagnóstico.

Respecto de su epidemiología, su frecuencia puede ser clasificada según el grupo etario o según la clasificación descrita previamente. En la infancia, se considera que la distrofia muscular de Duchenne y su variante leve, la distrofia muscular de Becker, son las enfermedades más frecuentes. Por su parte, en la edad adulta, la distrofia miotónica y la distrofia muscular facio-escápulo-humeral son las más frecuentes (6). Según la clasificación, las variantes dominantes son las más frecuentes en el grupo de las distrofias musculares de cinturas, sin embargo, las distrofias musculares congénitas presentan frecuencias distintas según la región analizada.

Aunque la progresión de la enfermedad suele ser indetenible, depende en gran parte de la severidad de la mutación del gen involucrado; en la mayoría de los casos, el compromiso respiratorio es inevitable. Sin embargo, su inicio varía según la patología, sin ser necesariamente proporcional al compromiso motor, aunque suele aparecer después de la pérdida de la funcionalidad para la marcha. Sus manifestaciones inician con disnea nocturna, alteración del patrón de sueño, cefalea matinal, hipersomnia diurna, hiporexia e infecciones pulmonares frecuentes.

Desafortunadamente, las distrofias musculares no limitan sus efectos al sistema osteomuscular. Se conoce que, en muchos casos, el músculo cardíaco también se ve afectado y pueden presentar cardiomiopatía dilatada, defectos de conducción, entre otros. El compromiso del músculo presente en el sistema gastrointestinal y genitourinario puede generar estreñimiento y retención urinaria, respectivamente. Además, muchas cursan con compromiso cerebral estructural o funcional desde su inicio, dado por retardo mental o trastornos psiquiátricos. Otros sistemas que pueden afectarse incluyen la retina, el oído, la piel y el sistema endocrino. Existen múltiples consensos de expertos para el manejo preventivo de las complicaciones de numerosos tipos de distrofia muscular (18-23).

El abordaje diagnóstico constituye un reto clínico. Inicialmente, debe determinarse el patrón de compromiso muscular y sus manifestaciones extramusculares, asociado a la búsqueda activa de un patrón de herencia relacionado. Posteriormente, los diferentes exámenes paraclínicos pueden utilizarse, aunque presentan bajo rendimiento. Por ejemplo, la creatinkinasa sérica (CK) suele estar elevada hasta diez veces por encima del límite superior; sin embargo, una CK normal no descarta el diagnóstico de distrofia muscular (p. ej., distrofia muscular congénita de Ullrich, distrofia muscular facio-escápulo-humeral, etc.). La electromiografía puede evidenciar cambios compatibles con distrofias miotónicas, pero su valor diagnóstico es reducido en otras distrofias. La realización de biopsias musculares permite descartar otras miopatías que pueden simular distrofias, como las miopatías miofibrilares. Incluso, el uso de anticuerpos dirigidos a ciertas proteínas defectuosas o ausentes puede aportar información, aunque no todas las distrofias musculares presentan esta característica (6). Con esto en mente, el abordaje debe encontrar y caracterizar el déficit genético, por lo que la identificación genética constituye el *gold standard* diagnóstico.

El diagnóstico genético debe realizarse tempranamente, lo que permite una consejería genética adecuada y la remisión para valoración por las

especialidades necesarias, lo que contribuye a una mejor calidad de vida del paciente y su familia. Algunos esfuerzos se han dirigido a programas de tamizaje en recién nacidos de distrofias musculares comunes, como la distrofia muscular de Duchenne (6); aunque no se cuenta con un tratamiento, su identificación temprana permitiría un abordaje integral de medidas farmacológicas y no farmacológicas que mejoren la adaptación funcional y psicosocial de estos pacientes y sus familias.

En Colombia, la Asociación Colombiana para la Distrofia Muscular presta apoyo a los pacientes, se puede obtener más información en la página web <http://acdmcolombia.weebly.com/>. Además, el Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud) desarrolló en 2014 la *Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil*. Esta publicación cuenta con versión para pacientes y para personal de salud (24).

Distrofia muscular de Duchenne/Becker. La distrofia muscular de Duchenne/Becker (DMD) y la distrofia muscular de Becker (DMB) hacen parte del espectro de mutaciones en el gen la distrofina, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma X (Xp21.2); sin embargo, hasta el 25 % de los casos no están ligados a X. La DMD es la distrofia muscular más común, con una incidencia de 1 en 3600 niños (17) y una prevalencia de 8,3 en 100 000 niños en el Reino Unido (6). Por su parte, la DMB es una variante alélica más leve de la DMD y presenta una prevalencia de 7,3 en 100 000 niños en el Reino Unido (6). La presentación clínica de la DMD se caracteriza por retardo en el desarrollo motor, debilidad proximal, hipertrofia de gastrocnemios y CK elevada, que puede estar entre 20 000 y 40 000; el compromiso del músculo cardíaco es común. Su diagnóstico suele ser con test genéticos; sin embargo, algunas mutaciones intrónicas pueden dar resultados no conclusivos, por lo que una biopsia muscular con inmunohistoquímica o pruebas de ADN complementario pueden ser útiles.

El tratamiento se basa en manejo de síntomas y vigilancia de complicaciones que optimizan la calidad de vida y mejoran la supervivencia, que pueden encontrarse con más profundidad en otras fuentes (22, 23). Algunas intervenciones han mostrado mejoría de algunos síntomas: los corticosteroides mejoran la fuerza muscular, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los bloqueadores de receptores de angiotensina (ARA) retrasan en compromiso cardíaco, y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) mejora la esperanza de vida. Algunas mutaciones específicas

cuentan con estrategias farmacológicas que pueden mejorar el cuadro clínico (p. ej., ataluren, eteplirsén, drisapersén, etc.).

Distrofia facioescapulohumeral. Con una prevalencia de 7 en 100 000 personas, se considera una enfermedad autosómica dominante de expresividad variable (17). El cuadro clínico aparece durante la adultez y presenta un compromiso asimétrico de músculos faciales, escapulares y proximales del brazo. El músculo deltoides suele estar preservado, por lo que durante la evaluación puede observarse debilidad leve para la abducción del hombro y una protuberancia deltoidea. Una variante infantil se manifiesta con debilidad facial antes de los 5 años, y debilidad de cinturas escapular y pélvica antes de los 10 años, con compromiso auditivo. Aunque el desarrollo cognitivo es normal, puede haber limitación dada la pérdida auditiva y la debilidad facial.

Distrofia muscular de cinturas (limb-girdle muscular dystrophy). Constituye un gran grupo de enfermedades musculares que se caracteriza por debilidad proximal más que distal. Hace parte de las envelopatías, grupo de enfermedades que compromete la envoltura nuclear (25). Su herencia puede ser autosómica dominante o recesiva; su designación depende del tipo: las condiciones dominantes se conocen como LGMD 1 X, en que la X corresponde a un subgrupo entre A y H, y las recesivas como LGMD 2 X, en que la X corresponde a un subgrupo entre A y Q. La información epidemiológica es escasa; sin embargo, las condiciones recesivas son las más comunes (6). Numerosos genes han sido identificados dentro de su patogenia, entre ellos, el gen LMNA (que codifica las láminas A y C) en las variantes dominantes, y el gen de la calpain-3 en la variante recesiva.

Distrofia miotónica. Se considera una afección autosómica dominante con una prevalencia de 4,5 por 100 000 personas. Su cuadro clínico se caracteriza por debilidad muscular, rigidez, limitación cognitiva, anomalías endocrinas, cataratas, anomalías en la conducción cardíaca y cardiomiopatía. Su variante clásica, denominada tipo 1, se da por la alteración y repetición de nucleótidos en el gen DMPK, ubicado en el brazo largo del cromosoma 19. Esta alteración entorpece la acción de otros genes, como el relacionado con el receptor de insulina (que genera diabetes) y los canales de cloro (que produce miotonía). El cuadro clínico puede ser más grave en hijos de pacientes, dado el fenómeno de anticipación, en el que la repetición de nucleótidos es más grande en las siguientes generaciones. La variante tipo 2, conocida como miopatía miotónica proximal, es más leve y se manifiesta hacia la séptima u octava década de vida, acompañada de las demás alteraciones

sistémicas mencionadas. Su tratamiento es principalmente sintomático y de vigilancia. Se debe estar atento a la función ventilatoria, la aparición de apnea obstructiva del sueño y las anomalías cardíacas (conducción alterada y cardiomiopatía). El uso de VMNI y de antiarrítmicos son apropiados. La implantación de cardiodesfibriladores es sugerida en pacientes con arritmias significativas. La terapia génica dirigida al DMPK se encuentra en estudio.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Es la más común de las envelopatías. Su herencia suele estar ligada a X, en que el gen de la emerina se encuentra afectado, con una prevalencia calculada de 1 en 100 000 personas. Sin embargo, las alteraciones en el gen LMNA también son frecuentes. En el 60 % de los casos, no se encuentran mutaciones en estos genes, a pesar de un cuadro clínico evidente. Se presenta durante la infancia y la segunda década de la vida, con un cuadro clínico de debilidad muscular progresiva, cardiopatía y retracciones articulares, particularmente en los codos, el tendón de Aquiles y los músculos extensores del cuello. Puede encontrarse un síndrome de columna rígida, gracias las contracciones musculares lumbares y cervicodorsales. La debilidad muscular suele ser distal y llegar a afectar la porción proximal de las extremidades; sin embargo, el compromiso diafragmático o respiratorio es poco común. El compromiso cardíaco puede ser de cualquier tipo y suele ser mortal, incluso a pesar de la implantación de marcapasos (25).

Distrofias musculares oculofaríngeas. Son entidades de inicio tardío, hacia la quinta década de la vida. Las repeticiones en el gen PABN1 son las responsables de su desarrollo, con una herencia que puede ser recesiva o dominante. Se caracterizan por ptosis y disfagia; ocasionalmente, puede existir debilidad proximal. La ptosis suele requerir manejo quirúrgico y la disfagia puede ser grave y predisponer a desnutrición y neumonía aspirativa. Un fenotipo similar se encuentra en la miopatía oculofaríngea distal, sin embargo, es muy rara. Se encuentra ptosis, oftalmoparesia leve, debilidad de los músculos fáciles inferiores y disfagia; progresivamente, puede afectar los músculos distales de los miembros. El inicio suele darse entre la segunda y la tercera década de la vida. La CK puede encontrarse normal o levemente elevada. En cuanto a otras miopatías, a pesar de ser enfermedades muy heterogéneas, se cuenta con un consenso de expertos para el cuidado de estos pacientes (19).

Miopatías distales. Las miopatías son una causa poco común de debilidad distal, por lo que los diagnósticos diferenciales son escasos. Pueden clasificarse en inicio temprano (antes de los 40 años) e inicio tardío (después de los 40 años). Múltiples genes se encuentran relacionados con estas

enfermedades y componen diferentes entidades. Algunas de estas son las miopatías miofibrilares y algunos síndromes: Miyoshi, Laing, Udd, etc. Su diagnóstico se hace utilizando pruebas genéticas (17).

Miopatías metabólicas. Son un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por una producción inadecuada de energía para la función muscular. Han sido clasificadas en alteraciones metabólicas de los lípidos, del glicógeno y mitocondriales (17). Clínicamente, pueden clasificarse en dinámicas y estáticas. Las primeras suelen ser transitorias, inducidas por el ejercicio, presentar calambres e, incluso, rabdomiolisis aguda; las últimas suelen presentar fatiga crónica. Cuando se identifica compromiso multisistémico, debe sospecharse alteración mitocondrial. Su inicio depende del tipo de defecto metabólico y puede presentarse en la infancia o la adultez. Algunas de las enfermedades de este grupo son la enfermedad de Pompe, la deficiencia de carnitina y el síndrome Melas. Durante el proceso diagnóstico deben solicitarse niveles de carnitina plasmática, lactato, piruvato y CK; la biopsia muscular puede revelar depósitos de glicógeno, lípidos o cúmulos mitocondriales (17). El abordaje clínico y diagnóstico ha sido desarrollado por Smith y cols. (26) y Bernardo y cols. (27). La presencia de otros síntomas (p. ej., compromiso cutáneo, pulmonar, cardíaco, etc.) hace sospechar miopatías inflamatorias; este tema ha sido abordado por Wortmann y cols. (28).

Canalopatías musculares. Pueden encontrarse mutaciones específicas en canales iónicos que se manifiestan con debilidad intermitente que genera parálisis periódica o relajación retardada que produce miotonías no distróficas. Su mecanismo de herencia suele ser autosómico dominante y los canales de sodio y potasio suelen ser los más afectados. Genes como el SCN4A se encuentran usualmente alterados. El compromiso de otros sistemas puede encontrarse, como en la parálisis periódica tirotóxica, en que el compromiso muscular se asocia a hipertiroidismo. Raja *et al.* (29) han abordado el tema con más profundidad.

Enfermedades adquiridas

Las enfermedades adquiridas son aquellas sin un detonante genético claro, sin embargo, cuentan con susceptibilidades identificadas influenciadas por el medio ambiente. La mayoría de estas enfermedades son abordadas por los grupos de reumatología y suelen tener manifestaciones sistémicas importantes (30, 31), como complicaciones pulmonares, cardíacas, gastrointestinales, cutáneas y neurológicas, entre otras, con la posibilidad de afectar cualquier sistema.

Muchas de estas enfermedades se consideran síndromes paraneoplásicos hasta en el 45 % de los pacientes (30), por lo que su carga de enfermedad puede ser aún mayor. La mayoría se manifiesta en adultos, aunque se encuentran variantes pediátricas (32) con prevalencia calculada en 1 a 4 niños por cada 1000 (3). Dada la frecuencia de síntomas osteomusculares en la población sin signos clínicos tempranos que permita diferenciar entre una y otra, abordaremos las enfermedades más representativas que pueden representar diagnósticos diferenciales.

Esclerosis sistémica (esclerodermia). Constituye un espectro de enfermedades que comparten el engrosamiento de la piel y el fenómeno de Raynaud como características básicas. Su compromiso oscila entre manifestaciones esclerosantes de la piel (esclerosis localizada) hasta compromiso únicamente vascular. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan ambos espectros, lo que se traduce en un compromiso multisistémico (esclerosis sistémica [ES]). La esclerosis localizada, clasificada en esclerosis lineal y morfeá, suele tener una importancia cosmética; en niños, puede generar defectos en el crecimiento de estructuras que se encuentren “debajo” del área afectada (33, 34). Sin embargo, la ES presenta un mayor impacto y constituye una ER.

La ES se considera la enfermedad reumatológica con mayor mortalidad por caso (33, 34). Semiológicamente, el engrosamiento de la piel de los dedos es muy frecuente, aunque el compromiso facial y torácico es común. Los órganos internos pueden verse afectados, entre ellos, los pulmones, el corazón y el sistema gastrointestinal. Además, puede encontrarse fenómeno de Raynaud, artritis y úlceras digitales (35).

Clásicamente, se divide en dos grandes subgrupos: esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl) y esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd). Su división depende de la extensión del compromiso cutáneo, aunque el compromiso sistémico suele ser similar. Un tercer subgrupo, en que se encuentran características propias de otras enfermedades autoinmunes o ausencia de compromiso cutáneo con otras manifestaciones propias de la enfermedad, se denomina esclerosis sistémica sin esclerodermia.

Su prevalencia se calcula en 1-2/10 000 habitantes y su incidencia es cercana a 1/100 000 cada año. Suele presentarse en mujeres, con dos picos: entre la tercera y la cuarta década de vida y entre la sexta y la séptima década; la exposición a solventes orgánicos puede inducir la enfermedad. Aunque se conoce un sustrato genético importante para su aparición, el riesgo absoluto de un familiar cercano de un paciente con esclerosis sistémica (SSc) alcanza el 1 % (33, 34). Abordaremos brevemente los dos subgrupos principales.

Esclerosis sistémica cutánea limitada. La esclerosis cutánea suele ser distal a las rodillas y los tobillos, así como cuello y cara. Además, la dismotilidad esofágica, la aparición de telangiectasias, la calcinosis y las úlceras digitales son comunes; el fenómeno de Raynaud suele verse antes de la aparición de otros síntomas. Por esto, solía llamarse síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias); sin embargo, esta denominación no reconocía el compromiso de órganos internos, entre ellos, la hipertensión arterial pulmonar. La obtención de anticuerpos anticentrómero es la característica inmunológica más común (33, 34).

Esclerosis sistémica cutánea difusa. La esclerosis cutánea suele comprometer el tórax, es proximal a rodillas y tobillos, es altamente pruriginosa y genera cambios en la sudoración y el crecimiento del vello. El compromiso inflamatorio es más grave y genera dolor e inflamación en el carpo, lo que suele producir síndrome de túnel carpiano. El fenómeno de Raynaud aparece simultáneo a los demás síntomas. Además, el compromiso sistémico es más grave y temprano que en la variante limitada, en la que destaca la fibrosis pulmonar y las crisis renales. La fibrosis cutánea puede mejorar con el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, el compromiso orgánico continúa su curso. Los anticuerpos Scl-70 suelen ser positivos (33, 34).

Dado el amplio espectro de compromiso sistémico, numerosas iniciativas han intentado desarrollar criterios de clasificación, que, posteriormente, han sido extrapolados al ámbito clínico como criterios diagnósticos. Los criterios más utilizados han sido los desarrollados por el American College of Rheumatology (ACR) en 1980; sin embargo, su rendimiento alcanza una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 73 %. Con esto en mente, la European League Against Rheumatism (EULAR) y la ACR se dieron a la tarea de crear unos criterios con mejor rendimiento (tabla 8.2), considerándose diagnóstico un puntaje mayor de 9; de esta manera, los criterios actuales alcanzan un rendimiento en sensibilidad y especificidad mayor del 90 %.

Tabla 8.2. Criterios de clasificación ACR/EULAR para ES

Categoría	Subítem	Puntaje
Piel (solo se utiliza el puntaje más alto)	Engrosamiento de la piel de los dedos en ambas manos que se extiende hasta las MCP	9
	Engrosamiento de un dedo completo (distal a MCP)	4
	<i>Puffy fingers</i>	2
Lesiones en las puntas de los dedos (solo se utiliza el puntaje más alto)	Úlceras digitales en pulpejos	2
	<i>Pitting scars</i>	3
Telangiectasias	—	2
Alteración capilar de lecho ungueal	—	2
Hipertensión pulmonar arterial o enfermedad pulmonar intersticial	—	2
Fenómeno de Raynaud	—	3
Anticuerpos relacionados con escleroderma	Anticentrómero	3
	Antitopoisomerasa I (anti-Scl-70)	
	Anti-ARN polimerasa 3	
Puntaje total	Mayor o igual a 9 se considera positivo	

MCP: metacarpofalángicas.

Criterios de exclusión: no aplican para paciente con trastornos similares a ES que expliquen mejor sus manifestaciones como la fibrosis esclerosante nefrogénica, *escleredema diabeticorum*, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, liquen escleroso, rechazo de trasplante o queiroartropatía diabética. Los pacientes con engrosamiento cutáneo sin compromiso digital no se clasifican como ES.

Fuente: Modificada a partir de Pope y cols. (35).

Tras el diagnóstico, debe realizarse un abordaje integral para conocer el estado de la enfermedad, así como para definir la terapéutica. Su tratamiento se dirige al manejo del compromiso de cada sistema, por lo que la inmunosupresión constituye su piedra angular. Puede encontrarse en mayor profundidad en otras fuentes (33, 34). En Colombia, la Asociación Colombiana de Escleroderma apoya a los pacientes con esta enfermedad.

Polimiositis y dermatomiositis

Hacen parte de un amplio espectro de enfermedades autoinmunes conocidas como miopatías inflamatorias idiopáticas, que generan inflamación y debilidad muscular; Dimachkie *et al.* (30) presentan un abordaje clínico completo de estas entidades. La polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM) presentan compromiso que se extiende a otros sistemas, como el cardiovascular, gastrointestinal, pulmonar y la piel. Los criterios de Bohan y Peter son los más ampliamente utilizados para su diagnóstico; sin embargo, nuevas iniciativas han propuesto otros abordajes (30). Son consideradas ER, con una incidencia anual de 4 a 10 pacientes por millón de habitantes, tomando ambas enfermedades. Aunque su compromiso principal es muscular, sus efectos en otros sistemas son comunes. Los criterios de clasificación de Bohan y Peter son:

- Debilidad muscular proximal simétrica
- Elevación de niveles de enzimas de músculo esquelético
- Alteración en el electromiograma (EMG)
- Anormalidades en biopsia muscular
- *Rash* típico de dermatomiositis (DM) (signo de Gottron, *rash* en heliotropo). (Listado modificado a partir de Khan et al. (36)).

Compromiso osteomuscular. Suele comprometer músculos proximales y generar debilidad progresiva y alteración para actividades cotidianas (p. ej., levantarse de una silla, subir escaleras, etc.); el compromiso distal y la alteración de la motricidad fina es tardío, por lo que deben descartarse otros trastornos neuromusculares en caso de aparición temprana. No hay compromiso muscular facial. Pueden existir mialgias. La aparición de artralgias y artritis es común al inicio de la enfermedad, que comprometen articulaciones pequeñas. No hay erosiones y responde al tratamiento del compromiso miopático.

Compromiso dermatológico. Puede presentarse hasta dos años antes de la sintomatología osteomuscular. Se ha dividido en cinco categorías según su frecuencia.

- Patognomónicos: las pápulas de Gottron se observan hasta en el 80 % de los pacientes. Se localizan en el dorso de interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCP) y son pápulas y placas violáceas.

- Altamente característicos: el *rash* en heliotropo es un eritema violáceo periorbital, que puede estar asociado a inflamación palpebral y puede extenderse a todo el rostro.
- Característicos: el signo de Gottron se localiza en el dorso de IFP y MCP, sin embargo, a diferencia de las pápulas de Gottron, son lesiones maculares violáceas. Pueden comprometer olécranon, patelas y maléolos mediales. Las manos de mecánico presentan hiperqueratosis y fisuras en palmas de manos, por lo que pueden confundirse con dermatitis de contacto; pueden verse en otras enfermedades como el síndrome antisintetasa. También puede observarse telangiectasias ungueales y eritema en cutículas. Otros signos dermatológicos, como el signo del chal (nuca, hombros), signo de la V (escote) y eritema en regiones extensoras de miembros son difíciles de describir, por lo que pueden observarse en la revisión realizada por Khan *et al.* (36). Todas las lesiones descritas suelen ser pruriginosas.
- Las dos categorías restantes (comunes en dermatomiositis juvenil y raras), así como la dermatomiositis amiopática (compromiso cutáneo propio de la DM sin sintomatología osteomuscular), pueden abordarse en mayor profundidad en la revisión mencionada.

Compromiso cardíaco. Aunque suele ser asintomático, el compromiso del músculo cardíaco se encuentra en el 50 % de los pacientes y es la principal causa de muerte en esta patología. El compromiso asintomático se da particularmente por cambios electrocardiográficos (cambios en el intervalo ST y PR, bloqueos de rama, etc.). El compromiso sintomático puede ser tan heterogéneo como una angina de pecho hasta falla cardíaca congestiva, pasando por miocarditis o pericarditis, sin embargo, es raro y presume un pobre pronóstico. Además de los sistemas mencionados, también afecta los pulmones y el sistema gastrointestinal.

Artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still

El compromiso adquirido del sistema osteomuscular no es exclusivo de adultos. Aunque las dos enfermedades descritas pueden afectar a la población pediátrica, su frecuencia es extremadamente baja. Sin embargo, la artritis idiopática juvenil (AIJ) y su variante sistémica, la enfermedad de Still, constituyen la enfermedad reumatológica más frecuente en pediatría. Aunque se considera que es un espectro de diferentes enfermedades, su principal

característica es la artritis, por lo que se agrupan en una sola entidad con diferentes subtipos.

Se calcula una prevalencia de entre 0,07 y 4 en 1000 niños, con una incidencia anual que alcanza 0,2 por 1000 niños (37). Su fisiopatología no es clara y se considera que pueden existir diferentes procesos según el subtipo: algunas variantes con autoanticuerpos positivos (i. e., factor reumatoideo) se han encontrado en alteraciones en los receptores de presentación antigénica, lo que sugiere que son mediadas por el sistema inmune adaptativo; sin embargo, la variante sistémica parece no tener este tipo de alteraciones y es considerada una enfermedad autoinflamatoria, mediada, principalmente, por el sistema inmune innato. Algunos autores consideran que en el futuro cercano serán tratadas como entidades diferentes (38).

Su diagnóstico se hace en pacientes menores de 16 años con persistencia de artritis por más de seis semanas, sin otra causa que pueda explicarla. Dada la amplia heterogeneidad, la International League of Associations of Rheumatology (ILAR) propuso una clasificación que dividía la AIJ en siete subtipos: a) oligoarticular, b) poliarticular seropositiva, c) poliarticular seronegativa, d) sistémica (enfermedad de Still), e) asociada a entesitis, f) psoriásica y g) indiferenciada. Esta clasificación y su abordaje han sido desarrollados ampliamente por Gowdie (37).

CONCLUSIÓN

Las ER del sistema osteomuscular son un grupo heterogéneo de entidades que pueden comprometer diferentes porciones del sistema. Sin embargo, su compromiso suele extenderse a otros sistemas, lo que predispone a una mayor morbimortalidad. Su presencia puede darse a lo largo de la vida de cualquier persona, por lo que conocerlas es de suma importancia para poder sospecharlas. Aunque su manejo es especializado, el primer consultante suele ser el médico de atención primaria, frecuentemente el médico general, por lo que una adecuada historia clínica y un seguimiento juicioso del progreso clínico del paciente es fundamental para determinar la necesidad de valoración especializada. No se debe olvidar que el diagnóstico y manejo clínico del paciente tiene consecuencias en su red de apoyo, por lo que la evaluación y el seguimiento de las familias de nuestros pacientes —incluida la consejería genética, cuando lo amerite— siempre debe

considerarse dentro del papel del médico y demás personal asistencial en contacto con el paciente.

REFERENCIAS

1. GoPubMed [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://pubmed.org/weekly/>
2. Storheim K, Zwart J-A. Musculoskeletal disorders and the Global Burden of Disease study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):949-50.
3. Minden K. What are the costs of childhood-onset rheumatic disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):223-40.
4. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(1):45-52.
5. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, *et al*. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1018-24.
6. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381(9869):845-60.
7. Paterson CR. Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1997;11(1):195-213.
8. Frantz CH, O'Rahill R. Congenital skeletal limb deficiencies. *J Bone Jt Surg*. 1961;43(8):1202-24.
9. Watt AJ, Chung KC. Generalized skeletal abnormalities. *Hand Clin*. 2009;25(2):265-76.
10. Chacon GE, Ugalde CM, Jabero MF. Genetic disorders and bone affecting the craniofacial skeleton. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19(4):467-74.
11. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2015;30(1):19-22.
12. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus*. 2001;10(4):E1.
13. Yaga U, Panta P. Osteopetrosis. *N Engl J Med*. 2017;376(16):e34.
14. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):165-89.
15. Jackson CE. A clinical approach to muscle diseases. *Semin Neurol*. 2008;28(2):228-40.
16. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin*. 2014;32(3):569-93.

17. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin.* 2013;31(4):1009-29.
18. Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW, van Engelen BGM. 171st ENMC international workshop: Standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(7):471-5.
19. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, *et al.* Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol.* 2012;27(3):363-82.
20. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J, Battista V, *et al.* Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol.* 2010;25(12):1559-81.
21. Quinlivan R, Shaw N, Bushby K. 170th ENMC International Workshop: Bone protection for corticosteroid treated Duchenne muscular dystrophy. 27-29 November 2009, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(11):761-9.
22. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):177-89.
23. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77-93.
24. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil [internet]. 2014 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-artritis-idiopatica-completa.pdf>
25. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113(or 17):1367-76.
26. Smith EC, El-Gharbawy A, Koeberl DD. Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(2):201-17.
27. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(2):118-26.
28. Wortmann RL, DiMauro S. Differentiating idiopathic inflammatory myopathies from metabolic myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(4):759-78.

29. Raja Rayan DL, Hanna MG. Skeletal muscle channelopathies: Nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):466-76.
30. Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. Elsevier Inc; 2014;32(3):595-628.
31. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143(3):814-24.
32. Huber AM. Idiopathic inflammatory myopathies in childhood: Current concepts. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):365-80.
33. Derrett-Smith EC, Denton CP. Systemic sclerosis: Clinical features and management. *Medicine*. 2014;42(3):167-73.
34. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;S0140-6736(17):30933-9.
35. Pope JE, Johnson SR. New classification criteria for systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):383-98.
36. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(2):143-58.
37. Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):301-27.
38. Reutter G, Girschick H. Juvenile idiopathische Arthritis [internet]. 2013 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: [http://www.kinder-rheuma.de/juvenile_idiopathische.arthritis.pdf](http://www.kinder-rheuma.de/juvenile_idiopathische_arthritis.pdf)

9. ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS RARAS

Camila Vergara Bustamante

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande y expuesto del cuerpo, por lo que cumple un papel determinante en su protección y en la apariencia física de las personas. De igual forma, comprende una herramienta diagnóstica importante, ya que muchas enfermedades tanto dermatológicas como sistémicas tienen expresiones en la piel (1). Padecer una enfermedad rara (ER) trae consigo un reto adicional, puesto que no es solo la dificultad de tratar enfermedades crónicas, sino de vivir con el estigma que implica tener una enfermedad no conocida. Cuando la enfermedad incluye manifestaciones en la piel, la dificultad aumenta, dado que la imposibilidad de esconder la enfermedad implica tener que enfrentar un mundo lleno de ignorancia y miedo frente a lo diferente (2).

La investigación acerca de las enfermedades dermatológicas raras inició en 1976 con un artículo escrito en París. En 2003, se empieza a aumentar significativamente el número de artículos publicados, y 2014 es el año más exitoso en investigación acerca de este grupo de enfermedades. Globalmente, el país que lidera en investigación es Estados Unidos con 153 publicaciones, seguido de Alemania e Italia. Se ve un gran número de países asiáticos, como la India, Turquía, Japón y Corea del Sur, con una cantidad de publicaciones considerable. En Latinoamérica, el país que lidera es Brasil, mientras que Colombia cuenta con solo un artículo procedente de Medellín (3). En su mayoría, los artículos que se encuentran publicados son reportes de caso, con muy poca investigación en temas de epidemiología, tratamiento o fisiopatología de este tipo de enfermedades.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, por medio de la Office of Rare Disease Research (ORDR), parte del Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), se determinó la existencia de 575 ER de la piel. La incidencia y prevalencia de enfermedades dermatológicas raras es difícil de determinar; no se encontraron datos en Colombia sobre qué tan frecuentemente estas enfermedades afectan a la población y, en general, en el mundo la información es muy escasa.

Un estudio en Alemania estableció una incidencia aproximada de 1:100 000 habitantes (4). Que este sea el único dato disponible deja en evidencia la poca investigación que se realiza acerca de este grupo de enfermedades y la gran necesidad que se tiene de ampliar las bases de datos para tener cifras reales y confiables sobre qué proporción de la población se encuentra cursando con una enfermedad dermatológica rara.

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Las ER dermatológicas pueden afectar a todos los grupos etarios, desde neonatos hasta adultos, cada una con una manifestación clínica diferente. Esto de por sí muestra la importancia de tener un conocimiento extenso acerca de cuáles son y cómo tratar estas enfermedades (1). Pese a tener un gran número de etiologías distintas, en su mayoría son genéticas, o bien enfermedades sistémicas genéticas con manifestaciones en la piel, o bien enfermedades que afectan la piel directamente. A estas se les suman las adquiridas que incluyen las infecciosas y autoinmunes, que, sin importar la etiología, implican un reto tanto diagnóstico como de pronóstico debido a la escasez de opciones de diagnóstico y tratamiento. En la siguiente clasificación, se pondrán ejemplos de las enfermedades más importantes, aunque no son todas las que existen.

Clasificación de las enfermedades dermatológicas raras

I. Enfermedades de etiología genética

- Hereditarias:
 - nevus esponjoso blanco
 - disqueratosis congénita
 - síndrome de Olmsted
- Tumores:
 - espiadenoma ecrino maligno

II. Enfermedades adquiridas

- Infecciosas:
 - infecciones cutáneas necrotizantes: mucormicosis cutánea necrotizante por *Absidia corymbifera*
 - nocardiosis cutánea primaria por *Nocardia vinacea*
- Autoinmunes:
 - enfermedades ampollosas autoinmunes:
 - pénfigo foliáceo
 - penfigoide ampolloso
 - dermatitis herpetiforme
 - dermatitis de progesterona

Enfermedades de etiología genética

Las enfermedades hereditarias son aquellas enfermedades de origen genético que prevalecen de generación en generación y son transmitidas de padres a hijos en su ADN. Las enfermedades hereditarias que podemos encontrar entre las ER dermatológicas son:

Nevus blanco esponjoso. Es una enfermedad autosómica dominante de aparición temprana que afecta a los dos sexos equitativamente. Se caracteriza por placas esponjosas blancas bilaterales que se encuentran, principalmente, en la mucosa oral y que no generan ningún tipo de sintomatología dolorosa. Las lesiones también pueden encontrarse en la zona nasal y anogenital. Su fisiopatología está asociada a trastornos de las células epiteliales. Se presenta una queratinización del epitelio dado que el defecto se encuentra en genes que codifican para queratina (KRT), especialmente KRT4 y KRT13 (5).

Disqueratosis congénita. Está caracterizada por una tríada clínica de pigmentación de la piel reticulada, leucoplasia oral y distrofia de uñas,

signos clínicos que empiezan a aparecer en promedio a los 10 años; asimismo, los pacientes con esta enfermedad presentan una falla en la médula ósea cuando se acercan a los 20 años. Hay tres subtipos: recesivo ligado al cromosoma X, autosómico recesivo y autosómico dominante, que tienen en común un defecto en el mantenimiento de los telómeros en los cromosomas. Entre estos, el más común es el recesivo ligado al cromosoma X, en el que se presenta una mutación en el gen DKC1 en Xq28, que codifica para la proteína disquerina. El mal funcionamiento del gen va a afectar el complejo enzimático que contribuye al mantenimiento de la longitud del telómero después de la división celular, por lo que la inestabilidad cromosómica es lo que llevará al desarrollo de la enfermedad (6).

Síndrome de Olmsted. Es una enfermedad de queratinización caracterizado por un engrosamiento epidérmico excesivo (queratodermia) de las palmas y plantas de las manos y pies junto con placas queratóticas en otras partes del cuerpo. Además, puede cursar con un gran número de manifestaciones clínicas, como alopecia, amputación espontánea de los dedos, entre otras (7).

Las neoplasias son un grupo de enfermedades que se caracterizan porque se originan por una alteración en el ciclo celular de una respectiva célula que lleva a una proliferación descontrolada de dicha célula, o, por el contrario, a una falla en la apoptosis de una célula la cual tuvo un mal desarrollo. En este grupo de ER dermatológicas, el grupo celular que se verá afectado es aquel que compone la piel. Por eso, su manifestación será directamente sobre este órgano. Los tumores de la piel suelen ser en su mayoría benignos y se relacionan con factores de riesgo exposicionales como los rayos UV, pero el tumor que se presentará a continuación es clasificado como una ER y además tiene una alta mortalidad.

Espiradenoma ecrino maligno. Representa únicamente un 0,005 % de los tumores de la piel con una mayor prevalencia en adultos jóvenes de ambos sexos. Tiene una naturaleza extremadamente agresiva con una mortalidad muy alta. La presentación típica es un espiradenoma ecrino asintomático y benigno que presenta un cambio en el tamaño, se vuelve más duro, ulcerado y necrótico. Produce metástasis en un 40 % de los casos y tiene una recurrencia del 57 %. En el momento, no existen guías para tratamiento, pero, dependiendo del tamaño, la cirugía podría considerarse como tratamiento curativo (8).

Enfermedades adquiridas

Las enfermedades infecciosas son aquellas que se desarrollan cuando el paciente se encuentra en contacto con algún microorganismo patógeno capaz de infectar el cuerpo y originar una serie de sintomatología que puede ser específica o inespecífica. La piel es un órgano que cumple una función de barrera para evitar que estos patógenos se introduzcan a nuestro cuerpo. Pero cuando esta barrera se ve alterada por algún motivo, se puede presentar este grupo de enfermedades, que aunque raras suelen tener una evolución rápida y tórpida, poniendo en riesgo la vida de la persona que la padezca.

Infecciones cutáneas necrotizantes. Se caracterizan por una necrosis de la piel, tejido subcutáneo y la fascia superficial de progresión rápida y extendida. En su mayoría, son enfermedades de origen bacteriano, y de aún más rareza, de origen micótico, que tienen una tasa de mortalidad que varía dependiendo del lugar de la infección, pero que aún así es bastante alta. Un ejemplo clásico de este tipo de infecciones es la mucormicosis cutánea necrotizante por *Absidia corymbifera*.

Los hongos del tipo *Absidia* pertenecen a la clase Zygomycota. Las mucormicosis suelen afectar a pacientes inmunosuprimidos, y tienen diferentes formas clínicas como pulmonares, gastrointestinales, renales, cardíacas y cutáneas. La *Absidia corymbifera* es responsable de menos del 2 % de las mucormicosis; existen reportados treinta casos desde 1874, de los cuales la mitad son de representación cutánea. Esta enfermedad sigue considerándose un reto debido a su rareza y su agresividad y requiere un tratamiento oportuno para un mejor pronóstico del paciente (9).

Nocardiosis cutánea primaria por Nocardia vinacea. La *Nocardia* es una bacteria grampositiva conocida por producir infecciones primarias pulmonares, con una diseminación a otros órganos de solo el 30 %. Sin embargo, una infección que dé directamente en la piel es de extrema rareza. La manifestación clínica es un nódulo duro, firme y eritematoso que se acompaña de fiebre y estado general regular. Este tipo de bacteria presenta resistencia a los antibióticos comunes, como la amoxicilina, por lo que el diagnóstico adecuado es necesario para la utilización del medicamento pertinente; de lo contrario, no se verá ningún tipo de mejora en el paciente (10).

Las enfermedades autoinmunes son aquellas en las que hay un mal funcionamiento del sistema inmunitario del paciente que hace que este produzca reacciones inmunitarias frente a elementos del mismo cuerpo. A continuación, se describen algunas ER autoinmunes que afectan la piel.

Enfermedades ampollas autoinmunes adquiridas. En su mayoría, no tienen asociación familiar, sino que ocurren esporádicamente. Aun así, existen factores tanto genéticos como ambientales que pueden contribuir a la aparición de este grupo de enfermedades. Estas se caracterizan por la aparición de ampollas intraepidérmicas de difícil tratamiento y con una alta tasa de letalidad. Existen varios subtipos importantes, que se diferencian histológicamente como pénfigo foliáceo, pénfigoide ampolloso, dermatitis herpetiforme, epidermólisis bullosa adquirida, entre otros (11):

- Pénfigoide foliáceo: enfermedad autoinmune mediada por IgG, los autoanticuerpos atacan las estructuras de adhesión de las células y así predisponen la aparición de la ampolla característica.
- Pénfigoide ampolloso: enfermedad autoinmune mediada por IgG que se diferencia de la *Pemphigus foliaceus* en que los autoanticuerpos reaccionan en contra de la membrana basal epidérmica y llevan a la aparición de la ampolla.
- Dermatitis herpetiforme: es una enfermedad papulovesicular que se caracteriza por lesiones de diferente morfología. Lo que diferencia a esta enfermedad son los depósitos granulares en las papilas dérmicas. Se encuentra estrechamente relacionada con la enteropatía sensitiva al gluten (12).

Dermatitis de progesterona. Es una reacción alérgica inusual a la progesterona que produce pápulas eritematosas y prurito en las manos, la frente y el abdomen. Se puede confirmar por la detección de anticuerpos contra hormonas esteroideas. Existe el conocimiento únicamente de cincuenta casos, y se encontró que este tipo de dermatitis es más común en mujeres que han tenido una ingesta de progesterona exógena previa. El tratamiento consiste en un análogo de GnRH junto con suplementación estrogénica (13).

DIAGNÓSTICO

En su mayoría, el diagnóstico de las diferentes enfermedades se da por vía histológica dada la similitud que puede existir entre la manifestación clínica y la apariencia de las lesiones en la piel. El diagnóstico es difícil y, en muchas ocasiones, se hace por exclusión y no por certeza, tratando de eliminar las posibles causas que lleven a la aparición de la respectiva lesión, comenzando desde la más común en busca poco a poco de las de mayor dificultad y rareza (14).

La falta de investigación lleva a un mal entendimiento de las enfermedades dermatológicas raras y, por ende, a un diagnóstico mal dado. Ambos factores pueden traer grandes complicaciones frente al pronóstico del paciente (15), ya que se sabe que un diagnóstico temprano y adecuado es de gran importancia para guiar los diferentes tratamientos que se encuentran disponibles y poder darle al paciente una guía de cómo manejar y tratar su enfermedad y así mejorar el pronóstico de esta.

Un ejemplo es el reto médico que sigue significando la mucormicosis cutánea necrotizante por *Absidia corymbifera* dada la rareza y la rápida progresión que tiene. Los pacientes que presentan esta enfermedad deben someterse a tratamientos antimicóticos y quirúrgicos para poder tener una oportunidad de supervivencia. La confirmación de esta enfermedad está dada por la aparición de amplias hifas no septadas en una muestra histológica o una cultura positiva de la muestra del material infectado (9).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad depende directamente de su fisiopatología y su etiología. Muchas de las ER dermatológicas no presentan tratamiento, lo cual puede estar explicado no solo por la complejidad de su fisiopatología, sino por el vacío en investigación que existe acerca de este tipo de enfermedades. Desde el punto de vista epidemiológico, es claro que el conocimiento acerca de la incidencia y prevalencia de este grupo de enfermedades es prácticamente nula, lo que lleva a una dificultad inmensa en la producción de tratamientos por parte de la industria farmacéutica. Un inconveniente que se les adiciona a los tratamientos de enfermedades que producen lesiones en la piel es la constante exposición de estas al ambiente y que los pacientes suelen tocarse, rascarse y lastimarse, lo que lleva a la aparición de infecciones o a prolongar el tiempo de recuperación de las heridas (14).

En muchas ocasiones, la importancia del tratamiento está ligada a razones puramente estéticas dada la dificultad de esconder las lesiones. Un ejemplo es el tratamiento para nevus blanco esponjoso, en el cual, pese a la carencia de dolor por parte del paciente, la inconformidad frente a su apariencia física motiva la necesidad de un tratamiento. No existe un protocolo estandarizado de tratamientos para esta enfermedad; sin embargo, se administran medicamentos como antihistamínicos, vitaminas, penicilina y enjuagues bucales para intentar disminuir o eliminar las lesiones (5). Como

esta, hay muchas enfermedades que causan grandes molestias estéticas y físicas en los pacientes que las padecen, pero que, a diferencia de esta, no tienen tratamiento.

REFERENCIAS

1. Cottoni F, Amadu V, Addis G, Serra G, Satta R, Montesu MA. Rare diseases with skin involvement: A retrospective study (1996-2008). *J EADV*. 2011;25(10):1240-1.
2. Joachim G, Acorn S. Life with a rare chronic disease: The scleroderma experience. *J Adv Nurs*. 2003;42(6):598-606.
3. Transinsight GmbH. Gopubmed [internet]. 2002 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://gopubmed.org/web/gopubmed/19?WEB01ptesvf62j1e7I0I1I00i00101010e10021000400.y>
4. Bruckner-Tuderman L, Traupe H, Krieg T. The situation of rare skin diseases in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50(12):1541-7.
5. Cai W, Jiang B, Yu F, Yang J, Chen Z, Liu J, *et al*. Current approaches to the diagnosis and treatment of white sponge nevus. *Expert Rev Mol Med*. 2015;17:e9.
6. Chong LA, Ariffin H. A rare X-linked inherited mucocutaneous syndrome in two siblings. *Med J Malaysia*. 2009;64(4):327-9.
7. Duchatelet S, Pruvost S, de Veer S, Fraïtag S, Nitschke P, Bole-Feysot C, *et al*. A new TRPV3 missense mutation in a patient with Olmsted syndrome and erythromelalgia. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):303-6.
8. Chow W, Griffiths M. A malignant eccrine spiradenoma of the scalp. *BMJ Case Rep*. 2014.
9. Chen CK, Wan SH, Kou SK. A rare cutaneous fungal infection complicating bacterial necrotising fasciitis. *Hong Kong Med J*. 2008;14(4):314-6.
10. Chikowski RE, Sprigle AM, Krishna SM, Nunley JR. Primary cutaneous *Nocardia vinacea* in a renal transplant recipient: Report of a rare case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(4):534-6.
11. Stanley JR, Amagai M. Autoimmune bullous diseases: Historical perspectives. *J Invest Dermatol* [internet]. 2008 [citado 2018 jun 25];128:E16-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233823>

12. Hertl M, Zillikens D. Clinical and molecular characterization of autoimmune bullous diseases. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2008 [citado 2018 jun 25];128(1981):E19-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233824>
13. Dedecker F, Graesslin O, Quereux C, Gabriel R, Salmon-Ehr V. Autoimmune progesterone dermatitis: A rare pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123(1):120-121.
14. Cardoso JC, Cokelaere K, Maertens M, Karim N, Jong TJ, Calonje E. When nonspecific histology can be a clue to the diagnosis: Three cases of trigeminal trophic syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(5):596-9.
15. Albreski D, Sloan SB. Melanoma of the feet: Misdiagnosed and misunderstood. *Clin Dermatol*. 2009;27(6):556-63.

10. ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Eduardo Cifuentes Cardozo

INTRODUCCIÓN

La determinación del sexo genético, cariotipo y gonosomas tiene lugar en el momento de la fecundación, así como el sexo gonadal es dado con la formación de ovarios o testículos y genitales internos o externos, que determinan el sexo masculino o femenino. Todos se desarrollan en periodos críticos de la vida fetal, lo que implica que una alteración de sus etapas, ya sea en la regulación genética, ya sea en la acción de proteínas o esteroides imprescindibles para el desarrollo, podrían condicionar una anomalía en la diferenciación sexual (1).

EPIDEMIOLOGÍA

Las anomalías de la diferenciación sexual afectan a 1 en 1000 individuos en la población (1), aunque esta prevalencia es variable según la etiología. Un ejemplo es el síndrome de Turner, que en Europa se ha estimado que tiene una prevalencia de 1 en 5000 nacidos vivos, mientras en los Estados Unidos este síndrome afecta aproximadamente a 1 de 2000-2500 niñas nacidas vivas. Se estima que más de 70 000 mujeres y niñas en este país tienen síndrome de Turner y no hay factores raciales o étnicos conocidos que influyeran en la frecuencia de la enfermedad (2, 3).

Por otro lado, la aneuploidía 47,XXY es el trastorno más común de los cromosomas sexuales, con una prevalencia de 1 en 500 hombres. Se han descrito también otras aneuploidías en los cromosomas sexuales, aunque son mucho menos frecuentes, como 48,XXYY y 48,XXXY, con una prevalencia de 1 de cada 17 000 a 1 de cada 50 000 nacimientos de varones,

mientras que la prevalencia de 49,XXXXY está entre 1 de cada 85 000 y 1 de cada 100 000 nacimientos de varones (4). La prevalencia estimada para el trastorno del desarrollo sexual 46,XX ovotesticular es de aproximadamente 1 en 20 000 nacimientos, que representa menos del 3 al 10 % de todas las anomalías de la diferenciación sexual. Se sabe que aproximadamente un 20 % de los individuos afectados por esta patología son diagnosticados antes de los 5 años (5).

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

La clasificación planteada en Orphanet reúne las enfermedades y los trastornos del desarrollo sexual genético, y organiza y clasifica las anomalías de la diferenciación sexual. Estas se dividen en anomalías de los cromosomas sexuales y anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX o con cariotipo 46,XY, variedades patológicas que pueden estar incluidas en un sinnúmero de subclasificaciones, que Orphanet integra dentro del grupo de enfermedades raras (ER) genéticas y anomalías urogenitales (6, 7).

A su vez, las anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX se subclasifican según etiología en anomalías del desarrollo ovárico, virilización por exceso de andrógenos durante la vida fetal con sus diferentes causas y finalmente algunas malformaciones múltiples. Las anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY se clasifican también según las etiologías en anomalías primarias del desarrollo testicular, anomalías de síntesis o acción de los andrógenos, anomalías de síntesis o acción del factor inhibidor de los conductos de Müller, otros síndromes que asocian malformaciones múltiples y, finalmente, se mencionan la hipospadias aisladas y la criptorquidia. Para mejor entendimiento de la clasificación y etiología, se muestra la tabla 10.1 (8).

Anomalías de la diferenciación sexual con anomalías de los cromosomas sexuales

En cuanto a las anomalías de la diferenciación sexual con alteración de los cromosomas sexuales con cariotipo 45,X y mosaico 45,X/46,XX está el síndrome de Turner. Estos pacientes se caracterizan por presentar monosomía total o parcial del gonosoma X, disgenesia gonadal, retraso del crecimiento e infantilismo sexual y diversos rasgos físicos típicos pero inespecíficos que

conforman el llamado fenotipo turneriano, con características relacionadas con alteraciones linfáticas, como cuello ancho con piel abundante, implantación baja del pelo en la nuca, rotación posterior de las orejas, linfedema, displasia de uñas y alteraciones en los dermatoglifos. También hay otras relacionadas con trastornos del esqueleto como talla baja, cuello corto, micrognatia, cubitus valgus, metacarpianos y metatarsianos cortos y genu varo, así como alteraciones relacionadas con displasias vasculares, anomalías cardíacas y, posiblemente, malformaciones renales, entre otras manifestaciones clínicas inespecíficas, como nevus, estrabismo y ptosis palpebral (9).

Por otra parte, otra patología clasificada bajo esta categoría, con cariotipo 47,XXY es el síndrome de Klinefelter, grupo de trastornos cromosómicos en los hombres, en los que uno o más cromosomas X adicionales están presentes; sin embargo, en la forma clásica de la enfermedad presentan un cromosoma X extra. Las características físicas comunes pueden incluir estatura alta, falta de desarrollo puberal secundaria, testículos pequeños o hipogonadismo, retraso en el desarrollo puberal y ginecomastia a finales de la pubertad. Todo esto relacionado con el bajo nivel de testosterona y los niveles de gonadotropina elevadas (4).

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY

Esta afección también se denomina 46,XY con subvirilización o intersexualidad 46,XY, conocida como pseudohermafroditismo masculino. La formación de los genitales masculinos externos normales depende del equilibrio apropiado entre las hormonas masculinas y femeninas, por tanto, requiere una producción y un funcionamiento adecuado de las hormonas masculinas. En este trastorno sexual, el paciente presenta gonosomas masculinos, pero los genitales externos no se han formado completamente, son ambiguos o claramente femeninos. El aparato genital interno masculino puede ser normal, estar malformado o ausente.

Algunas de sus causas son insensibilidad periférica a los andrógenos, errores en el metabolismo o síntesis de la testosterona, así como gonadogénesis anormal, en que la pérdida de la función gonadal fetal conduce a la aparición de disgenesia testicular bilateral o síndrome de Swyer, agonadía o síndrome de regresión testicular con genitales externos anormales, derivados müllerianos y wolffianos rudimentarios y gónadas ausentes. En este síndrome, se puede encontrar anorquia o testículo evanescente, que, a diferencia del anterior, se caracteriza por que los individuos afectados muestran

genitales externos masculinos infantiles, derivados de los conductos de Wolf y ausencia de derivados müllerianos, pero no se detectan testículos.

Por un lado, entre otras causas, podemos encontrar agenesia de las células de Leydig, que se caracteriza por presentar cariotipo masculino 46,XY normal, pero los genitales externos son femeninos, no existen derivados müllerianos, el epidídimo y los conductos deferentes están presentes y los testículos muestran ausencia completa de las células de Leydig. Por otro, está el pseudohermafroditismo masculino interno, con persistencia de los derivados de los conductos müllerianos, lo que se considera como un estado intersexual. Estos son varones normales con restos de útero, tercio superior de vagina y trompas de Falopio intraabdominales o ubicados en un saco herniario inguinal (8, 10, 11).

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX

Este trastorno sexual también se denomina intersexualidad 46,XX, 46,XX con virilización y solía llamársele pseudohermafroditismo femenino. En general, es el resultado de un feto femenino que ha estado expuesto a hormonas masculinas en exceso antes del nacimiento. La paciente presenta unos gonosomas femeninos y un aparato genital interno femenino normal, pero los genitales externos tienen apariencia masculina. Los labios mayores se fusionan y el clítoris se agranda dando la apariencia de un pene. Dentro de sus causas, encontramos la hiperplasia suprarrenal congénita, que constituye la forma más común de ambigüedad sexual, con un 40 a un 45 % de los casos, y la causa endocrina más frecuente de muerte neonatal, así como el hermafroditismo inducido por consumo materno de hormonas masculinas durante el embarazo, patología orgánica por tumores maternos productores de hormonas masculinas o deficiencia de la enzima aromatasa, cuya alteración enzimática puede no notarse hasta la pubertad (8, 12, 13).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual es multidisciplinario, requiere un estudio detallado con una adecuada historia clínica, considerar antecedentes personales, familiares y prenatales, examen físico detallado con evaluación de la anatomía genital y tener en cuenta criterios sugestivos de anomalías de la diferenciación sexual. Por ello, para establecer la presencia de ambigüedad, es importante un examen físico completo, que incluya determinar la longitud del pene, que debe medirse por su

cara dorsal, desde el pubis al extremo distal del pene, excepto el prepucio, al igual que el grosor, que se medirá en su tercio medio. En el recién nacido a término, la longitud normal es mayor o igual a 2,5 cm y su diámetro, mayor o igual a 0,9 cm, lo que ayuda a identificar la presencia de micropene o hipospadias. Por otra parte, en el clítoris se mide su anchura presionando suave, pero firmemente, con el dedo pulgar e índice para eliminar el exceso de piel y tejido subcutáneo. La medida normal en neonatos a término es de 2 a 6 mm y la longitud varía dependiendo del grupo étnico, pero mayores de 0,9 cm son sugestivos de una posible ambigüedad genital o virilización. Hay que tener en cuenta que en recién nacidos pretérmino el clítoris puede aparentar ser más prominente, pues su tamaño está totalmente desarrollado a las 27 semanas de gestación y existe menos grasa en los labios mayores. El escroto, los labios mayores y el área inguinal deben ser cuidadosamente explorados para identificar la presencia y posición de las gónadas, así como la apertura uretral, debido a que un orificio uretral en la base del pene puede ser orientativo y debemos descartar hipospadias simple o incluso un seno urogenital virilizado, hallazgos que deben ser confirmados con pruebas de imagen como cistografía o vaginoscopia. La relación anogenital, que es la distancia entre el ano y la comisura posterior de los labios menores dividida entre la distancia entre el ano y la base del clítoris/falo, nos ayuda a determinar virilización cuando se presenta una relación $> 0,5$ cm.

Además de la ambigüedad genital, otros hallazgos clínicos que sugieren anomalías de la diferenciación sexual pueden ser la criptorquidia bilateral, micropene —teniendo en cuenta que el micropene sin hipospadias asociado no se considera genital ambiguo, pero puede reflejar otros trastornos—, hipospadias perineal con escroto bífido, hipospadias y gónada unilateral no palpable, clitoromegalia, fusión labial posterior o gónadas palpables en pliegues labioescrotales (7, 14). A pesar de que la mayoría de las causas de los trastornos del desarrollo sexual se reconocen en el periodo neonatal, en presentaciones posteriores en los niños mayores y los adultos jóvenes, se puede observar ambigüedad genital no reconocida previamente, hernia inguinal en la mujer, retraso en la pubertad o pubertad incompleta, virilización en una mujer, amenorrea primaria, desarrollo de mamas en un varón o hematuria ocasional cíclica en un varón (7).

Por último, la presencia de genitales ambiguos obliga a la realización de un cariotipo y a la determinación del estudio genético específico para observar la presencia o anomalías de genes como SRY, SOX9, NR5A1, WT1, DAX1, WNT4, CBX2, DMRT1 y GATA4. Además, se pueden solicitar

otros paraclínicos, como gasometría venosa, glucosa, ionograma, niveles de hormona adrenocorticotropa (ACTH), cortisol y estudio de esteroides suprarrenales y gonadales (1, 14).

Pese a los avances en los últimos años, el diagnóstico y reconocimiento de estas enfermedades continúa siendo un reto a nivel mundial, ya que el diagnóstico específico molecular es identificado en solo el 20 % de los casos de anomalías de la diferenciación sexual. La mayoría de los niños 46,XX con virilización podrían tener hiperplasia adrenal congénita, en contraste con niños 46,XY, que solo en el 50 % de los casos recibirán un diagnóstico definitivo (7). Por lo anterior, podemos tener en cuenta algoritmos diagnósticos que relacionen el uso de imágenes, estudios bioquímicos (bioquímica general y análisis hormonales) y cariotipo (figura 10.1), que llevan a una orientación clara con el fin de analizar uno o varios genes para un diagnóstico etiológico (tabla 10.2), pero su uso se debe basar y considerar dependiendo de los hallazgos encontrados en el momento de la anamnesis, enfocándonos en el caso particular del paciente.

La figura 10.1 muestra el algoritmo diagnóstico diferencial de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) según el cariotipo y la exploración clínica, de imagen, bioquímica y molecular. Las anomalías de la diferenciación sexual de causa monogénica o cromosómica conocida con cada número correspondiente en Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) se describen en la tabla 10.1, así como sus características fenotípicas, presencia o no de útero, afectación suprarrenal, anomalías asociadas y características bioquímicas (8).

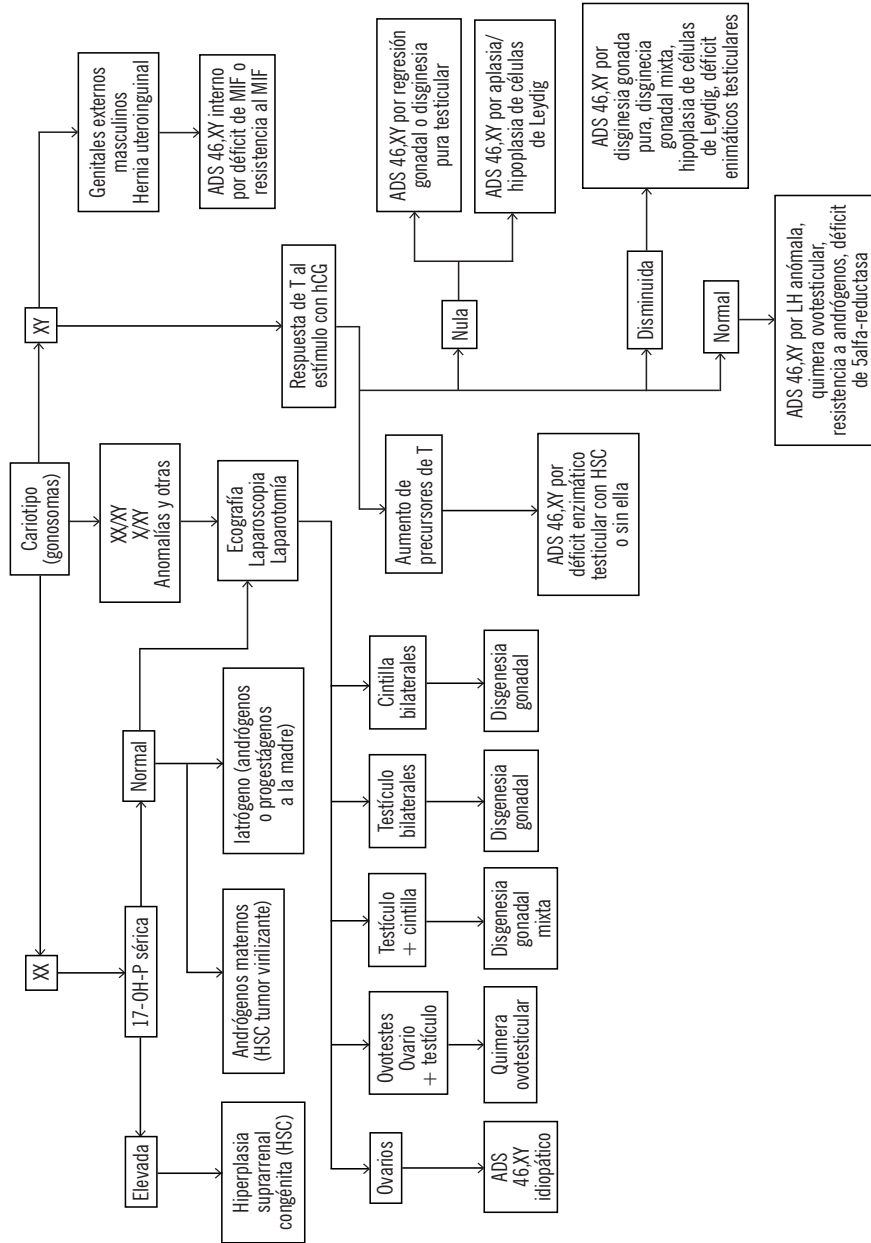


Figura 10.1. Algoritmo diagnóstico diferencial de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) según el cariotipo y las exploraciones clínica, de imagen, bioquímica y molecular (8, 14)

Fuente: según el cariotipo y las exploraciones clínica, de imagen, bioquímica y molecular (8, 14). (ADS)

Tabla 10.2. Anomalías de la diferenciación sexual de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas

Anomalía	Gen	OMIM	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico						
Translocación SRY	SRY	480000	+/-	-	-	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Duplicación SOX9	SOX9	114290	+/-	-	-	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Hiperqueratosis palmoplantar en hombres 46,XX	RSP01	610644	+/-	-	Hiperqueratosis palmoplantar, carcinomas	Respuesta a hCG (↑ andrógenos)
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos						
Déficit 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	HSD3B2	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH ↑ cociente Δ5/Δ4 Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 21-hidroxilasa	CYP21A2	201910	+	+	Virilización precoz	↑ ACTH, ↑ 17-OHP Déficit mineralocorticoides +/-
Déficit de 11-β-hidroxilasa	CYP11B1	202010	+	+	Virilización precoz hipertensión por ↑ DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ ACTH, ↑ DOCA, ↑ 11-desoxicortisol
Déficit de P450 óxido-reductasa	POR	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salinapoco frecuente

Continúa

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos						
Déficit de aromatasa	CYP19	107910	+	–	Virilización materna, ausencia de desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo de maduración ósea	↑Δ4, ↑ T ↓ Estrógenos ↑ FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	GRα (NR3C1)	138040	+	–	Hipertensión	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo mosaico 46,X/46,XY						
Disgenesia gonadal mixta	–		+/-	–	Características de síndrome de Turner (+/-)	–
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	WT1	607102	+/-	–	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor 1	NR5A1	184757	+/-	+/-	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/-)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/-)
SRY	SRY	480000	+/-	–	–	–
SOX9	SOX9	114290	+/-	–	–	v
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
Ovarios en 46,XY	CBX2	602770	+	–	–	LH N, ↑ FSH AMH indetectable
Desert hedgehog	DHH	605423	+	–	Neuropatía minifascicular (+/-)	–

Continúa

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
Lisencefalia ligada al X	ARX	300382	—	—	Lisencefalia, epilepsia	—
SIDDT	TSPYL1	604714	—	—	Muerte súbita infantil	—
Deleción 9p24.3	DMRT1	602424	+/-	—	Retardo mental	—
Deleción Xq13.3	ATRX	300032	—	—	Retardo mental, talasemia	—
Duplicación Xp21	DAX1	300018	+/-	—	—	—
Duplicación 1q35	WNT4 (?)	603490	+/-	—	—	—
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
LH anómala	LHβ	152780	—	—	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a hCG
Insensibilidad a la LH/CG	LHCGR	152790	—	—	Aplasia/hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testiculares ↑ LH No respuesta o ↓ respuesta hCG
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	602858	—	+/-	Facies tosca, sindactilia pie, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales	↑ 7-dehidrocolesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	STAR	600617	—	+	Acúmulo de lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales) ↑ ACTH
Déficit de colesterol desmolasa	CYP11A1	118485	—	+	Fallo puberal	
Déficit de 3-hidroxiesteroide-desidrogenasa	HSD3B2	201810	—	+	Fallo puberal	

Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
Déficit de 17 α hidroxilasa/17,20 desmolasa	CYP17	202110	—	+	Hipertensión por $\uparrow$ DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20 desmolasa) Fallo puberal	$\uparrow$ Pregnenolona, progesterona, DOCA $\downarrow$ esteroides 17-hidroxilados (17-OHP, $\Delta 4$, cortisol) Déficit andrógenos suprarrenales y gonadales $\uparrow$ LH, ACTH
Déficit de P450 óxido-reductasa	POR	124015	—	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/-)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17- α -hidroxilasa/17,20 desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
Déficit de 17- β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa tipo 3 (17-ceto reductasa)	HSD17B3	605573	—	—	Virilización parcial durante pubertad	$\downarrow$ cociente (testosterona/ $\Delta 4 < 0.6$)
Déficit de 5- α reductasa tipo 2	SRD5A2	607306	—	—	Virilización parcial durante pubertad	Testosterona/DHT (> 20 , test hCG)
Resistencia a andrógenos	AR	313700	—	—	—	Aumento variable de testosterona y LH/FSH
Anomalías de la diferenciación sexual con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona antimülleriana						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	AMH o MIF	600957	+	—	Criptorquidia	$\downarrow$ AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	AMHR	600956	+	—	Criptorquidia	$\uparrow$ AMH

TRATAMIENTO

Se considera que el manejo, al igual que el diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual, debe ser multidisciplinario. Por ejemplo, en el caso de corrección de genitales ambiguos, es necesario contar con endocrinólogos y cirujanos pediátricos, neonatólogos y psicólogos. Si es requerido el manejo quirúrgico, es importante la determinación del sexo civil, ya que en los casos en los que la asignación del sexo civil ha sido incorrecta, desde el punto de vista quirúrgico y funcional, su cambio es muy difícil, lo que crea una situación psicológica negativa dada la determinación del sexo mental (7, 14). El objetivo de la cirugía debería ser por mejoras estéticas y preservación de la función o sensibilidad de la región genital. Las recomendaciones actuales hacen hincapié más en la función sobre la estética, con expectativas realistas, y una adecuada comprensión de los padres de las posibles consecuencias a corto y largo plazo de los procedimientos quirúrgicos sugeridos y sus alternativas (15). Para los pacientes con anomalías de la diferenciación sexual, su manejo deberá complementarse con tratamiento hormonal sustitutivo para el desarrollo de los genitales sexuales secundarios, que inicia en la pubertad (7, 14).

Como manejo complementario, se recomienda la asesoría de un psicólogo, de preferencia uno con experiencia en anomalías de la diferenciación sexual que esté en contacto desde un principio con el paciente y su familia, con el fin de manejar las preocupaciones de los padres y ayudar a afrontar la situación. Además, debe orientar a los padres acerca de la mejor manera de explicar a su hijo su diagnóstico de acuerdo con su edad, supervisar al niño para la disforia de género o el aislamiento social, apoyar en otras etapas al paciente y darle la oportunidad de discutir sus pensamientos sobre la identidad de género, la sexualidad, la orientación sexual y las relaciones en un ambiente seguro y acogedor (15).

REFERENCIAS

1. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): An update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;99(5):1503-9.
2. Sylvie C. Turner syndrome. Orphanet. [internet] 2007 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=881

3. National Organization for Rare Disorders. Turner syndrome. [internet] 2012 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/turner-syndrome/>
4. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):42.
5. Ahmed F, Lucas-Herald A, McGowan R, Tobias E. 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Orphanet Rare Diseases*. [internet]. 2014 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2138
6. ACEPI. Las enfermedades raras son minoritarias, pero sus pacientes numerosos [internet]. 2013 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.acepicordoba.es/base-conocimiento-epilepsia/las-enfermedades-raras-son-minoritarias-pero-sus-pacientes-numerosos/>
7. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488-e500.
8. Audí Parera L, Gracia Bouthelier R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, *et al*. Anomalías de la diferenciación sexual. *Protoc diagn ter pediater*. 2011;(1):1-12.
9. Reindollar RH. Turner syndrome: Contemporary thoughts and reproductive issues. *Semin Reprod Med*. 2011;29(4):342-52.
10. Ahmed SF, Bashamboo A, Mcelreavey K. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *Br Med Bull*. 2013;106(1):67-89.
11. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol*. 2009;70(2):173-87.
12. Parada-bustamante A, Ríos R, Ebensperger M, Lardone MC, Piottante A, Castro A. 46,XX/SRY-negative true hermaphrodite. *Fertil Steril*. 2010;94(6):13-6.
13. Li T, Wu Q, Zhang C, Li W, Zhou Q, Jiang W, *et al*. 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: A case report and review of the literature. *BMC Urol*. 2014;14(104):1-8.
14. Pelayo Baeza FJ, Carabaño Aguado I, Sanz Santaefemia FJ, La Orden Izquierdo E. Genitales ambiguos. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011;13:419-33.
15. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, *et al*. Evaluation and management of disorders of sex development: Multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *RadioGraphics*. 2012;32(6):1599-1618.

11. ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

María Alejandra Chirveches Calvache

INTRODUCCIÓN

La importancia que tiene el sistema inmune para la supervivencia es invaluable, puesto que este conjunto de moléculas, tejidos y órganos se encarga de generar la respuesta frente a diversas situaciones que amenazan a diario el estado de salud. La inmunidad es el estado de protección contra múltiples microorganismos o contra antígenos extraños. Contamos con dos tipos de inmunidad: la inmunidad adaptativa y la inmunidad adquirida; la inmunidad innata, también llamada no específica, no presenta ningún tipo de especificidad contra algún patógeno particular, sino que constituye una primera línea de defensa en la que se incluyen las barreras anatómicas, fisiológicas, endocíticas, fagocíticas e inflamatorias. Los dos tipos de inmunidades, tanto la innata como la adaptativa, funcionan en colaboración y también de manera independiente. Cuando la inmunidad innata se pone en funcionamiento, genera señales que activan y dirigen reacciones inmunitarias adaptativas. Por su parte, la respuesta inmunitaria adaptativa cuenta con cuatro características fundamentales: especificidad, diversidad, generación de memoria y reconocimiento de lo propio y de lo extraño. Este alto grado de especificidad de este tipo de inmunidad está dado por los anticuerpos y los receptores de las células T que reconocen y unen antígenos específicos (tabla 11.1).

El daño de cualquier componente celular o soluble de los dos tipos de inmunidad genera varias alteraciones en el funcionamiento normal de todo el sistema inmunitario. Las enfermedades que generan déficit y alteraciones en su funcionamiento llevan a que se presenten infecciones recurrentes por inmunodeficiencias (primaria o secundaria) o pérdida de la tolerancia inmunológica, que genera de manera secundaria la aparición de autoinmunidad y neoplasias (1, 2).

Tabla 11.1. Componentes de la inmunidad innata y adquirida

Inmunidad innata	
Componente celular	Componente soluble
Células epiteliales de la piel y mucosas	Defensinas, lisozima y otras
Linfocitos T intraepiteliales	Sistema del complemento
Linfocitos B-1	Colectinas
Mastocitos	Pentraxinas
Polimorfonucleares neutrófilos (fagocitosis-adhesión-activación de macrófagos y neutrófilos)	Factores de coagulación
Monocitos (fagocitosis-adhesión-activación de macrófagos)	Citoquinas: TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN
Macrófagos (fagocitosis)	Quimioquinas: IL-8, MC, MIP
Células natural killer (reacción citotóxica)	

Inmunidad adquirida	
Componente celular	Componente soluble
Linfocitos B (respuesta humoral)	Anticuerpos e inmunoglobulinas
Linfocitos T (CD4, CD8) (respuesta celular)	Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) clase I o II ligadas a los anticuerpos
Células presentadoras de antígenos (macrófagos, células B y células dendríticas)	IFN-g, IL-2, IL-3,

Fuente: Elaboración propia.

EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de las enfermedades raras (ER) de origen inmunológico secundarias a autoinmunidad, encontramos que se generan por alteraciones en la respuesta inmunológica frente a autoantígenos causantes de daños celulares o en tejidos que pueden ser específicas de un órgano, como la enfermedad de Addison, o sistémicas, como la esclerodermia sistémica que afecta a nivel mundial a 25 de 100 000 habitantes (3, 4).

Alrededor de un 75 % de los casos de enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal primaria) se produce con un daño en la corteza adrenal secundario a una reacción autoinmune, en que se generan anticuerpos y respuesta inmunológica frente al tejido sano de la corteza adrenal, enfermedad que afecta a hombres y mujeres en igual número; aproximadamente 1 de cada 100 000 personas en los Estados Unidos presenta este diagnóstico. La prevalencia global se estima entre 40 a 60 personas por un millón (5, 6).

Algunos mecanismos dentro de la oncogénesis se manifiestan como alteraciones en genes implicados en la diferenciación y proliferación celular que hacen que aparezcan proteínas alteradas, que funcionan como antígenos específicos asociados a tumores. Este grupo de ER del sistema inmunitario representa la mayor tasa de prevalencia en estos pacientes, en los que se encuentran enfermedades como el linfoma folicular, que afecta a 36 de 100 000 habitantes y la leucemia linfocítica crónica de células B, que se presenta en 27 casos de 100 000 habitantes (3).

Las ER del sistema inmunitario afectan a un gran número de pacientes del total de diagnosticados con ER. En nuestro contexto, no encontramos literatura al respecto, ni grandes grupos de investigación que estudien este grupo de enfermedades. A nivel mundial, las primeras publicaciones fueron realizadas en 1976 y 1978. Posteriormente, los estudios en este grupo de enfermedades se han incrementado desde 2002, en su mayoría en países desarrollados, como Francia, Alemania y el Reino Unido; en 2013, encontramos el mayor número de publicaciones para este grupo de enfermedades (7). En países de bajos y medianos recursos, como el nuestro, la investigación y el desarrollo de tecnologías para tales enfermedades presentan un gran vacío, ya que, por nuestra problemática social, económica, política y cultural, no contamos con los recursos suficientes para invertir en ella (8).

El grupo de ER inmunológicas ha presentado un incremento sustancial dentro del ámbito de investigación, detección, desarrollo de medicamentos y creación de protocolos de atención en salud desde los últimos años. La International Union of Immunological Societies (IUIS) se encarga, aproximadamente cada dos años, de la actualización sobre información en codificación y diagnóstico de nuevas inmunodeficiencias primarias que afectan alrededor de un millón de individuos en el mundo (9). El tipo de inmunodeficiencia combinada grave (inmunodeficiencia primaria monogénica) presenta una incidencia global aproximada de 1 caso por 100 000 habitantes. Otras, como la inmunodeficiencia común variable, con

una tasa de prevalencia de 4 casos por 100 000 habitantes, según datos del último informe periódico de Orphanet publicado en mayo de 2014 (3).

CLASIFICACIÓN

La clasificación propuesta por Orphanet para las ER del sistema inmune reúne este grupo de enfermedades de la siguiente manera:

Clasificación de las enfermedades raras inmunológicas (10)

- 1. Hiperinmunización anti-HLA**
- 2. Inmunodeficiencia adquirida**
 - 2.1. Síndrome de Good
 - 2.2. Inmunodeficiencia adquirida del adulto (inmunodeficiencia del adulto con autoanticuerpos anti-interferón-gamma)
 - 2.3. Neutropenia adquirida
 - 2.3.1. Leucemia linfocítica granular de células T grandes
 - 2.3.2. Neutropenia idiopática del adulto
 - 2.3.3. Síndrome de Feltz
- 3. Inmunodeficiencia primaria**
 - 3.1. Inmunodeficiencia primaria por defecto en la inmunidad adaptativa
 - 3.1.1. Asplenia congénita aislada familiar
 - 3.1.2. Enfermedad de desregulación inmune con inmunodeficiencia
 - 3.1.2.1. Deficiencia de anticuerpos asociado a PLCG2 y desregulación inmune
 - 3.1.2.2. Linfocitosis hemofagocítica primaria
 - 3.1.2.2.1. Enfermedad linfoproliferativa autosómica recesiva
 - 3.1.2.2.2. Enfermedad linfoproliferativa ligada a X
 - 3.1.2.2.3. Linfocitosis fagocítica familiar
 - 3.1.2.2.4. Síndrome de inmunodeficiencia con hipopigmentación
 - 3.1.2.3. Síndrome de inmunodeficiencia con autoinmunidad
 - 3.1.2.3.1. Deficiencia en células T TCR-alfa-beta-positivo
 - 3.1.2.3.2. Displasia espondilo encondral
 - 3.1.2.3.3. Enfermedad autoinmune multisistémica sindrómica por deficiencia de ITCH
 - 3.1.2.3.4. Enfermedad linfoproliferativa autoinmune asociada a RAS
 - 3.1.2.3.5. Inmunodeficiencia por déficit de CD25

- 3.1.2.3.6 Inmunodeficiencia relacionada con FADD
- 3.1.2.3.7 Poliendocrinopatía autoinmune tipo 1
- 3.1.2.3.8 Síndrome de enteropatía autoinmune y endocrinopatía con susceptibilidad a infecciones crónicas
- 3.1.2.3.9 Síndrome de inmunodesregulación-poliendocrinopatía-enteropatía ligada a X
- 3.1.2.3.10 Síndrome linfoproliferativo autoinmune
- 3.1.2.3.11 Síndrome linfoproliferativo autoinmune con infecciones virales recurrentes
- 3.1.2.4 Síndrome linfoproliferativo
 - 3.1.2.4.1 Síndrome linfoproliferativo autoinmune debido a CTLA4 haploinsuficiencia
 - 3.1.2.4.2 Enfermedad linfoproliferativa autoinmune asociada a RAS
 - 3.1.2.4.3 Enfermedad linfoproliferativa autoinmune de Dianzani
 - 3.1.2.4.4 Enfermedad linfoproliferativa autosómica recesiva
 - 3.1.2.4.5 Enfermedad linfoproliferativa ligada a X
 - 3.1.2.4.6 Síndrome linfoproliferativo autoinmune
- 3.1.3 Inmunodeficiencia combinada de células B y T
 - 3.1.3.1 Anomalías óculo-facio-esqueléticas con inmunodeficiencia combinada
 - 3.1.3.2 Inmunodeficiencia combinada debido a la deficiencia OX40
 - 3.1.3.3 Inmunodeficiencia combinada-atresia intestinal múltiple/inicio temprano enfermedad intestinal inflamatoria
 - 3.1.3.4 Criptosporidiosis, colangitis crónica, enfermedad del hígado
 - 3.1.3.5 Deficiencia de cernunnos/XLF
 - 3.1.3.6 Deficiencia de purín nucleósido fosforilasa
 - 3.1.3.7 Disgenesia quística alinfoide del timo
 - 3.1.3.8 Inmunodeficiencia combinada con granulomas en la piel
 - 3.1.3.9 Inmunodeficiencia combinada grave
 - 3.1.3.10 Inmunodeficiencia combinada por deficiencia de CD3 gamma
 - 3.1.3.11 Inmunodeficiencia combinada por deficiencia de DOCK8
 - 3.1.3.12 Inmunodeficiencia combinada por deficiencia de MALT1
 - 3.1.3.13 Inmunodeficiencia combinada por deficiencia de STK4
 - 3.1.3.14 Inmunodeficiencia combinada por deficiencia de ZAP70
 - 3.1.3.15 Inmunodeficiencia combinada por disfunción en el canal CRAC
 - 3.1.3.16 Inmunodeficiencia combinada T + B + por deficiencia parcial de RAG1
 - 3.1.3.17 Inmunodeficiencia ligada a X con defectos del magnesio, infección por virus de Epstein-Barr neoplasia

- 3.1.3.18 Inmunodeficiencia por expresión deficiente del HLA de clase 1
- 3.1.3.19 Inmunodeficiencia por expresión deficiente del HLA de clase 2
- 3.1.3.20 Pancitopenia por mutaciones en IKZF1
- 3.1.3.21 PGM3-CDG
- 3.1.3.22 Pulgares ausentes, estatura baja, inmunodeficiencia
- 3.1.3.23 Síndrome de PI3K-delta activado
- 3.1.3.24 Síndrome de hiper-IgM con susceptibilidad a infecciones oportunistas
- 3.1.3.25 Síndrome de Laron con inmunodeficiencia
- 3.1.3.26 Síndrome de Omenn
- 3.1.3.27 Síndrome de Vici
- 3.1.3.28 Síndrome LIG4
- 3.1.3.29 Susceptibilidad a infecciones respiratorias asociadas con mutaciones en la cadena CD8 alpha
- 3.1.4 Inmunodeficiencia por deficiencia en la producción de anticuerpos
 - 3.1.4.1 Agammaglobulinemia
 - 3.1.4.1.1 Agammaglobulinemia aislada
 - 3.1.4.1.2 Agammaglobulinemia sindrómica
 - 3.1.4.2 Deficiencia específica de anticuerpos con concentraciones normales de inmunoglobulina y valores normales de células B
 - 3.1.4.2.1 Inmunodeficiencia por deficiencia selectiva de anticuerpos antipolisacáridos
 - 3.1.4.3 Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
 - 3.1.4.4 Inmunodeficiencia común variable
 - 3.1.4.5 Inmunodeficiencia con isotipo o deficiencias de cadena ligera con número normal de células B
 - 3.1.4.5.1 Deficiencia de cadenas pesadas de inmunoglobulinas
 - 3.1.4.5.2 Deficiencia de IgM selectiva
 - 3.1.4.5.3 Infecciones recurrentes asociadas a una deficiencia rara de isotipos de inmunoglobulinas
 - 3.1.4.6 Inmunodeficiencia con reducción grave de IgG e IgA en suero con IgM normal/elevado y número normal de células B
 - 3.1.4.6.1 Síndrome de hiper-IgM con susceptibilidad a infecciones oportunistas
 - 3.1.4.6.2 Síndrome de hiper-IgM sin susceptibilidad a infecciones oportunistas
 - 3.1.4.7 Otros síndromes de inmunodeficiencia con defectos predominantes de anticuerpos
 - 3.1.4.7.1 Bajo peso al nacer, enanismo, disgammaglobulinemia
 - 3.1.4.7.2 Osteopetrosis, hipogammaglobulinemia

- 3.1.4.7.3 Síndrome de anemia sideroblástica congénita, inmunodeficiencia de células B, fiebre periódica, retraso en el desarrollo
- 3.1.4.7.4 Síndrome de insuficiencia de la adenohipófisis, inmunodeficiencia variable
- 3.1.4.7.5 Síndrome de Roifman
- 3.1.4.7.6 Síndrome de Say-Barber-Miller
- 3.1.5 Otros síndromes de inmunodeficiencia por defectos en la inmunidad adaptativa
- 3.2. Inmunodeficiencia primaria por defecto en la inmunidad innata
 - 3.2.1 Defectos funcionales de los neutrófilos
 - 3.2.1.1 Deficiencia de adhesión leucocitaria
 - 3.2.1.2 Deficiencia de mieloperoxidasa
 - 3.2.1.3 Enfermedad granulomatosa crónica
 - 3.2.1.4 Infecciones recurrentes, síndrome inflamatorio por trastornos del metabolismo del zinc
 - 3.2.1.5 Síndrome de inmunodeficiencia de neutrófilos
 - 3.2.1.6 Síndrome de Papillon-Lefèvre
 - 3.2.1.7 Síndrome de Shwachman-Diamond
 - 3.2.2 Inmunodeficiencia por anomalía en la cascada del complemento
 - 3.2.2.1 Deficiencia del componente 3 del complemento
 - 3.2.2.2 Deficiencia de properdina
 - 3.2.2.3 Infecciones recurrentes de Neisseria por deficiencia de factor D
 - 3.2.2.4 Inmunodeficiencia con anomalía de factor H
 - 3.2.2.5 Inmunodeficiencia con anomalía de factor I
 - 3.2.2.6 Inmunodeficiencia por deficiencia de componentes tardíos del complemento
 - 3.2.2.7 Inmunodeficiencia por deficiencia de componentes tempranos del complemento
 - 3.2.2.8 Inmunodeficiencia por deficiencia de ficolina 3
 - 3.2.2.9 Inmunodeficiencia por deficiencia de MASP-2
 - 3.2.3 Neutropenia constitucional
 - 3.2.3.1 Neutropenia cíclica
 - 3.2.3.2 Neutropenia congénita grave
 - 3.2.3.3 Neutropenia constitucional con manifestaciones extrahematopoyéticas
 - 3.2.4 Otros síndromes de inmunodeficiencia por defectos en la inmunidad innata
 - 3.2.4.1 Displasia ectodérmica hipohidróica con inmunodeficiencia
 - 3.2.4.2 Epidermodisplasia verruciforme
 - 3.2.4.3 Inmunodeficiencia de células T con epidermodisplasia verruciforme
 - 3.2.4.4 Síndrome de displasia ectodérmica anhidróica, inmunodeficiencia, osteopetrosis, linfedema

- 3.2.4.5 Síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis)
- 3.2.5 Inmunodeficiencias primarias con predisposición a infecciones virales graves
 - 3.2.5.1 Inmunodeficiencia primaria autosómica recesiva con deficiencia espontánea de la citotoxicidad y células natural killer
 - 3.2.5.2 Inmunodeficiencia con deficiencia de células natural killer e insuficiencia suprarrenal
 - 3.2.5.3 Inmunodeficiencia primaria debido a la deficiencia STAT2
- 3.2.6 Síndrome autoinflamatorio con inmunodeficiencia
 - 3.2.6.1 Artritis piógena, pyoderma gangrenosum, acné
 - 3.2.6.2 Fiebre mediterránea familiar
 - 3.2.6.3 Hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica
 - 3.2.6.4 Osteomielitis multifocal estéril con periostitis y pustulosis
 - 3.2.6.5 Síndrome de Blau
 - 3.2.6.6 Síndrome de Majeed
 - 3.2.6.7 Síndrome periódico asociado a la criopirina
 - 3.2.6.8 Síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral
 - 3.2.6.9 Síndrome PFAPA (*periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*)
- 3.2.7 Susceptibilidad genética a infecciones por patógenos particulares
 - 3.2.7.1 Candidiasis crónica familiar
 - 3.2.7.2 Encefalitis herpética
 - 3.2.7.3 Fibrosis pulmonar, inmunodeficiencia, disgenesia gonadal
 - 3.2.7.4 Infecciones bacterianas piógenas por deficiencia de MyD88
 - 3.2.7.5 Inmunodeficiencia por deficiencia de quinasa 4 asociado al receptor de interleuquina 1
 - 3.2.7.6 Linfocitopenia CD4 idiopática
 - 3.2.7.7 Monocitopenia con susceptibilidad a infecciones
 - 3.2.7.8 Susceptibilidad a infecciones virales y micobacterianas
 - 3.2.7.9 Susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas
- 3.3. Macrocefalia, deficiencia inmunitaria, anemia
- 4. Neutrofilia hereditaria**
- 5. Síndrome del injerto contra huésped**
 - 5.1. Enfermedad aguda de injerto versus huésped
 - 5.2. Enfermedad crónica de injerto versus huésped
- 6. Síndrome de transfusión feto-fetal**
- 7. Síndrome hemofagocítico**
 - 7.1. Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria

- 7.1.1 Enfermedad linfoproliferativa autosómica recesiva
- 7.1.2 Enfermedad linfoproliferativa ligada a X
- 7.1.3 Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
- 7.1.4 Síndrome de inmunodeficiencia con hipopigmentación
- 7.2. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria
 - 7.2.1 Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida asociada a enfermedad maligna
 - 7.2.2 Síndrome de activación macrofágica
 - 7.2.3 Síndrome hemofagocítico asociado a infección

Clasificación clínica

Hiperinmunización anti-HLA

La hiperinmunización anti-HLA se produce por el aumento en la concentración del antígeno anti-HLA. Se presenta más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal crónica que han sido sometidos a hemodiálisis y politransfusiones. Otros factores que producen la hiperinmunización anti-HLA son el trasplante renal y el embarazo (11). La hiperinmunización anti-HLA es un factor importante en el rechazo agudo de trasplantes. Dentro del tratamiento, se encuentra la administración de eritropoyetina (EPO) para curar la anemia relacionada con la enfermedad renal crónica, pues reduce el número de las transfusiones y disminuye la hiperinmunización, importante en caso de trasplante renal. Otras estrategias son la administración de inmunoglobulina, plasmaféresis y la inmunoadsorción, aunque aún se encuentran en etapa experimental (11).

Inmunodeficiencias adquiridas

Síndrome de Good. Se caracteriza por la presencia de neoplasia de las células epiteliales del timo (timoma), acompañada de hipogammaglobulinemia que presenta como consecuencia un déficit de linfocitos B en sangre. Se describió por primera vez en 1954 por el doctor Good, que expuso el primer caso. La edad más frecuente de presentación es de los 40 a 60 años y la prevalencia del síndrome de Good se estima aproximadamente en 1 por 500 000 habitantes. Estos pacientes cursan frecuentemente con trastornos autoinmunes como miastenia gravis, presentan infecciones bacterianas invasivas e infecciones oportunistas a pesar de recuentos de células T CD4 + relativamente adecuados (12).

En cuanto a su diagnóstico, consiste en evaluación inmunológica con evaluación cuantitativa de inmunoglobulinas, así como de linfocitos B y T; el timoma se diagnostica por medio de una biopsia para su identificación y estatificación (13). Con respecto a su tratamiento, una medida profiláctica que no es totalmente eficaz es la vacunación contra gérmenes encapsulados; para prevenir la infección por estos gérmenes, el paciente debe contar con un adecuado sistema inmune humoral a fin de poder generar inmunidad, de lo contrario, la vacunación no será eficaz. La timectomía no resuelve la inmunodeficiencia, aunque se observa la mejoría ocasional de la aplasia de células eritrocitarias posttimectomía. La colocación de inmunoglobulinas específicas es eficaz parcialmente dependiendo del déficit de cada inmunoglobulina. Por último, los inmunosupresores no son efectivos y causan más complicaciones inmunosupresoras (12, 13).

Neutropenia adquirida

Síndrome de Felty. Este trastorno se define, en general, por la presencia de tres enfermedades (14):

- artritis reumatoide,
- esplenomegalia y
- neutropenia.

La presencia de neutropenia se encuentra estrechamente ligada a la esplenomegalia y esta enfermedad lleva a una mayor probabilidad de contraer infecciones. Otros síntomas asociados con el síndrome de Felty pueden incluir astenia, fiebre, pérdida de peso o decoloración de manchas de la piel (pigmentación marrón). La causa exacta del síndrome de Felty se desconoce, pero se encuentra relacionada con un trastorno autoinmune. Los genetistas clínicos sugieren que se produce por una mutación espontánea que se transmite como un rasgo autosómico dominante; sin embargo, la mutación del gen y su ubicación no han sido determinadas (15, 16).

Los síntomas del síndrome de Felty son similares a los de la artritis reumatoide: dolor poliarticular, rigidez, hinchazón, más frecuentemente en las articulaciones de las manos, los pies y los brazos, además, presencia de un bazo anormalmente agrandado y niveles bajos de neutrófilos. Como resultado, estos pacientes son cada vez más susceptibles a ciertas infecciones, pueden cursar con úlceras en las extremidades inferiores, presencia de hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y vasculitis (16, 17).

Se estima que del 1 al 3 % de todos los pacientes con artritis reumatoide se ve afectado por el síndrome de Felty. La mayoría de ellos no es diagnosticada. El trastorno es cerca de tres veces más común en mujeres que en hombres y, en general, afecta a personas de 50 a 70 años (16). Respecto a su diagnóstico, se efectuará una exhaustiva evaluación clínica, una historia detallada del paciente y la identificación de la tríada clásica de síntomas físicos. Al no tener una identificación clara en un gen, es difícil realizar un diagnóstico citogenético (14).

En lo referente al tratamiento, en la mayoría de los casos, es sintomático y de apoyo, se debe manejar la artritis reumatoide como los protocolos y las guías de manejo lo indiquen. En muchos casos, el tratamiento puede incluir la esplenectomía, en que hay adecuados efectos sobre la anemia, trombocitopenia y neutropenia, que disminuye las infecciones crónicas. Sin embargo, la literatura no muestra un valor a largo plazo de este procedimiento (14, 16).

Inmunodeficiencia primaria

Enfermedad linfoproliferativa ligada a X. También llamada síndrome de Duncan, es una inmunodeficiencia de carácter hereditario, con mecanismo de herencia ligado al cromosoma X. Esta enfermedad fue descrita a mediados de 1970. Los genes SH2D1A y XIAP codifican para moléculas de señalización y activación linfocítica y son raros los casos no asociados a causas genéticas (18). Se caracteriza por la presencia de una tríada clínica en la que se mencionan (19, 20):

- linfocitosis hemofagocítica asociada con susceptibilidad a infecciones por virus Epstein-Barr como primoinfección (58 %),
- presencia de disgammaglobulinemia (31 %) y
- trastornos linfoproliferativos tipo linfoma maligno (30 %).

En casos más graves de la enfermedad, encontramos pacientes con hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia de la médula ósea, lo que resulta en alta mortalidad, que puede llegar a ser superior al 90 %. La disgammaglobulinemia es típicamente hipogammaglobulinemia de una o más subclases de inmunoglobulina. El pronóstico de esta enfermedad puede mejorar si los hombres afectados reciben manejo con terapia regular con inmunoglobulina intravenosa. Los pacientes presentan linfomas malignos, típicamente linfomas de alto grado de células B, de tipo no Hodgkin extraganglionar (18).

En cuanto a su diagnóstico, se observa disminución del número de linfocitos T y B y células NK, disgammaglobulinemia, con mayor frecuencia baja concentración sérica de IgG, con concentraciones séricas variables de IgM o IgA, presencia de esplenomegalia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia (21).

Su estudio genético molecular es causado por la mutación de cualquiera de estos dos genes, SH2D1A dominio SH2, que codifica la proteína 1A/SLAM asociada a la proteína que contiene proteína (SAP), o XIAP (también conocido como BIRC4), que codifica la proteína de baculovirus que contiene la repetición IAP-4 (ligada a X inhibidor de la apoptosis; XIAP); cuando ocurre la primera mutación, el trastorno se conoce como XLP1, y en caso de que ocurra la segunda, como XLP2 (18).

Con respecto a su tratamiento, el uso de esteroides y rituximab puede ser considerado dentro del manejo curativo de la enfermedad. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas ha presentado adecuadas respuestas en la supervivencia de estos pacientes. Por otra parte, la hipogammaglobulinemia se trata con la colocación de diversas gammaglobulinas, el linfoma se trata con la quimioterapia estándar adecuada para este tipo de tumor, y una vez se logra la remisión del linfoma, es importante realizar el trasplante alogénico (18-20).

Inmunodeficiencia combinada de células B y T

Inmunodeficiencia combinada grave. Es un síndrome clínico e inmunológico que presenta una variedad de defectos genéticos que conducen a ausencia de desarrollo de linfocitos y su adecuada función. En los Estados Unidos, presenta una incidencia de 1 en 58 000 nacidos vivos, aunque esta puede ser mayor dependiendo de la población de estudio, mientras que en Europa muestran incidencias de aproximadamente 1 de cada 100 000 nacidos vivos (20, 21).

Esta enfermedad engloba un grupo de inmunodeficiencias primarias monogénicas, que se caracterizan por la falta de linfocitos T periféricos funcionales que lleva a la producción de infecciones respiratorias graves en edades tempranas. Estas enfermedades se clasifican según la presentación inmunológica con la que debuten, ausencia de células T pero presencia de células B o ausencia de ambos grupos celulares, presencia o ausencia de células natural killer y la inmunodeficiencia combinada grave ligada a X, que afecta a un mayor número de hombres (21).

En cuanto a su clínica, se observa retraso del crecimiento, infecciones graves y sepsis, candidiasis recurrente o persistente, diarrea crónica, nódulos linfáticos ausentes, mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas y hongos. Hay manifestaciones no inmunológicas, como déficit del neurodesarrollo, sordera neurosensorial y anomalías hepáticas. La forma ligada a X está causada por mutaciones en el gen IL2RG (Xq13), que codifica la cadena gamma común (22).

En su diagnóstico, se evidencia linfopenia marcada con reducción de linfocitos T. Los niveles de células B y células natural killer pueden ayudar a definir mejor la causa subyacente de la inmunodeficiencia, que se confirma mediante una prueba genética. En la actualidad, está disponible el cribado neonatal basado en la cuantificación de los niveles de círculos de escisión del receptor del linfocito *T-cell receptor excision circles* (TREC) en sangre periférica tomada después del parto (23, 24).

Con respecto a su tratamiento, hay respuesta a profilaxis antimicrobiana continua, terapia de reemplazo con inmunoglobulinas, medidas estrictas de higiene. El tratamiento definitivo requiere una reconstitución inmune a través de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Sin un adecuado tratamiento, la inmunodeficiencia grave combinada conlleva infecciones y la muerte; pero, si se realiza el trasplante en los primeros meses de vida, se genera más de un 90 % de supervivencia a largo plazo (23, 24).

Síndrome de Omenn. También llamado inmunodeficiencia combinada con hipereosinofilia. Se caracteriza por presentar eritrodermia, descamación, alopecia, diarrea crónica, retraso en el crecimiento, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, que se acompaña con una inmunodeficiencia combinada grave. Se desconoce su prevalencia. Por lo general, se presenta en el primer año de vida, el patrón de transmisión es autosómico recesivo. Dentro del cuadro clínico, cursan con pérdida de proteína, que puede llevar a edemas generalizados y trastornos metabólicos. El síndrome de Omenn también puede estar asociado a otras afecciones sindrómicas, tales como hipoplasia de cartílago-pelo, déficit de adenosina deaminasa, monosomía 22q11, entre otros (25).

Más que una forma específica de inmunodeficiencia combinada grave, se trata de un fenotipo inflamatorio específico que puede asociarse a formas genéticamente distintas. La mayoría de los casos descritos hasta la fecha presentan mutaciones hipomórficas en los genes RAG1 y RAG2 (11p13).

El resto de casos presenta mutaciones en diversos genes, como RMRP, ADA, IL2RG, CHD7 (26).

En cuanto a su diagnóstico, se analiza el número de linfocitos y se evalúa el cuadro de inflamación junto con expansión anómala de uno o más clones de linfocitos T en sangre periférica y tejidos. Las células B se encuentran reducidas o ausentes, al igual que las inmunoglobulinas séricas, excepto la IgE, que puede encontrarse normal o elevada. Se observa en la mayoría de casos la presencia de eosinofilia (25, 26).

Con respecto a su tratamiento, hay respuesta a fármacos inmunosupresores, como prednisona y ciclosporina, de manera inicial y pensar en un trasplante de células madre hematopoyéticas. El tratamiento presenta tasas de supervivencia de hasta el 80 %, pero, si no se trata, el pronóstico es desfavorable y la enfermedad es letal (25).

Inmunodeficiencia por deficiencia en la producción de anticuerpos

Inmunodeficiencia común variable. Se encuentra dentro de las inmunodeficiencias más prevalentes según el último reporte de prevalencia de Orphanet, 4 de 100 000 nacidos vivos la presentan y es la inmunodeficiencia más reportada a nivel internacional. Esta enfermedad manifiesta un cuadro de hipogammaglobulinemia y linfopenia. Además, puede presentar un sinnúmero de fenotipos clínicos. La incidencia se ha calculado en alrededor de 1 de 25 000 a 1 de 75 000 nacidos vivos y se han descrito dos picos de inicio de la enfermedad a los 5 años y de 16 a 20 años (20).

En cuanto a su diagnóstico, se observa presencia de hipogammaglobulinemia con disminución de IgA o IgM, alteraciones de la respuesta inmune contra antígenos específicos y excluir otras causas de hipogammaglobulinemia. Se encuentran alteraciones en los linfocitos B, T, natural killer, macrófagos y monocitos, tanto en número como en función. Los linfocitos B en sangre periférica pueden ser normales o estar disminuidos. Las anormalidades de linfocitos T son comunes e incluyen disminución en número o función, falla en la producción de citocinas, función y señalización, expresión de moléculas coestimuladoras, incremento en funciones supresoras, etc.

Su clínica varía de acuerdo con los fenotipos que pueden cambiar según la presencia de complicaciones, autoinmunidad, infiltración linfocítica policlonal, enteropatía, malignidad linfoide, presencia de infecciones recurrentes, con mayor frecuencia a nivel respiratorio y gastrointestinal. Los patógenos aislados con mayor frecuencia son *Streptococcus pneumoniae* y

Haemophilus influenzae, y también se ha descrito una mayor susceptibilidad a micoplasma (19-21).

Para su tratamiento, se administra gammaglobulina intravenosa o subcutánea como reemplazo de la deficiencia de anticuerpos y uso de antibióticos para tratar las infecciones. El objetivo es mantener los niveles de IgG mayores a 500 mg/dL; a mayores niveles de IgG, existe un menor riesgo de desarrollar neumonías y otras infecciones complejas (21).

Neutrofilia hereditaria. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, los pacientes manifiestan leucocitosis con neutrofilia, esplenomegalia, aumento del diploe craneal y discreta diátesis hemorrágica por disfunción plaquetaria, pero, en algunos casos, se puede no presentar ningún tipo de clínica. Por eso, su diagnóstico es de exclusión y, además, requiere pruebas citogenéticas si se descartan otras enfermedades. Por otro lado, la función leucocitaria es normal, por lo que no existe predisposición a las infecciones (19, 27, 28).

Síndrome del injerto contra huésped. Se desarrolla posterior a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas que genera una reacción inmunitaria del donante contra los tejidos del huésped, después de producirse toda la cascada inflamatoria, alrededor de un 35 a un 50 % de estos pacientes desarrollará una respuesta inmunitaria que generará un rechazo contra el huésped. El riesgo puede variar dependiendo de la fuente de células madre, la edad del paciente, las enfermedades de base y su estado inmunológico (19, 2).

Clínicamente, los pacientes pueden presentar *rash*, dermatitis, hepatitis, ictericia, dolor abdominal y diarrea, que son signos de rechazo al trasplante. El diagnóstico es clínico, y se confirma con una toma de biopsia de tejido. El tratamiento radica en la optimización de la inmunosupresión y la adición de metilprednisolona, que genera una respuesta satisfactoria en un 50 % de los pacientes (29, 30).

Síndrome de transfusión feto-fetal. Su presentación es poco frecuente, se presenta en embarazos gemelares monocoriales biamnióticos. Se desarrolla usualmente entre las semanas gestacionales 15 a 26. Es ocasionada por el desequilibrio en la anastomosis placentaria entre gemelos, en donde se encuentra que la anastomosis arteriovenosa, cuyo flujo unidireccional no está equilibrado por otras conexiones vasculares, produce una secuencia de oligoamnios-hidramnios, que lleva a desarrollar una hipovolemia del gemelo donante y una hipervolemia del gemelo receptor, lo que ocasiona altas tasas de mortalidad perinatal y altas tasas de morbilidad en los supervivientes que no reciben tratamiento (31).

El diagnóstico prenatal se realiza por una serie de criterios ecográficos obstétricos, como la evaluación del líquido amniótico y la presencia de discordancia entre el tamaño de la vejiga, por lo que resulta vital la detección de la monocorionicidad en las primeras semanas de gestación, pues con un diagnóstico establecido, se puede generar un seguimiento exhaustivo y un plan terapéutico, que actualmente se encuentra limitado, puesto que la evidencia que soporta los procedimientos no es totalmente contundente. Dentro de las opciones terapéuticas existentes, la amniocentesis evacuadora ha sido la opción más utilizada, aunque de forma paliativa. Se ha encontrado que el porcentaje de supervivencia de los dos gemelos es de un 66 y un 75 % al menos de uno de los dos y una quinta parte de los supervivientes presentaban secuelas mayores durante el periodo (32, 33).

Síndrome hemofagocítico. Existen dos formas más frecuentes de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH): una forma primaria, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, y una forma secundaria, la linfohistiocitosis hemofagocítica. Sobre la epidemiología se estima una incidencia para el tipo primario familiar de 1 en 50 000 niños nacidos vivos que frecuentemente se produce durante los primeros dos años de vida, la linfocitosis secundaria puede ocurrir a cualquier edad y, en general, se encuentra asociada con infecciones y presencia de malignidad. La enfermedad primaria familiar presenta un patrón autosómico recesivo y afecta el gen que codifica la perforina, importante mediador de la citotoxicidad celular, mientras que la enfermedad secundaria puede estar asociada con infecciones, en su mayoría virus, y con tumores malignos, neoplasias malignas asociadas a síndromes hemofagocíticos, más comúnmente con leucemias y linfomas no Hodgkin que se presentan en adultos jóvenes entre 20 y 40 años (34-37).

En cuanto a su clínica, se ven afectados un gran número de diversos órganos, por lo que la clínica tiende a ser muy variable. Los síntomas aparecen durante el primer año de vida, usualmente, en el 70 % de los niños con linfohistiocitosis hemofagocítica primaria. La forma secundaria puede afectar a todas las edades, incluso adultos. Los síntomas más comunes son picos febriles fluctuantes y hepatoesplenomegalia, también pueden presentar adenopatías, ictericia, irritabilidad, convulsiones, parálisis de los nervios craneales, ataxia, rigidez nuchal y signos inespecíficos de aumento de la presión intracraneal (35, 36).

Con respecto a su diagnóstico, en el cuadro hemático, se pueden encontrar citopenias, particularmente trombocitopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y disminución de la actividad funcional de las células

natural killer, a pesar de tener un número normal, elevación de las transaminasas séricas y ferritina también es frecuente (35).

En 2004, se plantearon los criterios de diagnósticos, en los que se sugiere que este se puede establecer si se cumplen cinco de los criterios: a) fiebre, b) esplenomegalia, c) bicitopenia d) citopenia en dos o más de los tres linajes, e) hemoglobina < 90 g/L, f) las plaquetas alteradas 2400 U/ml y g) historia familiar positiva. El diagnóstico de la primaria familiar puede estar basado en hallazgos moleculares, las mutaciones en los genes PRF1, UNC13D y STX11 (36).

Para su tratamiento, se efectúa inducción inicial con esteroides y ciclosporina A. Es importante comenzar la terapia de inducción antes de la destrucción irreversible del tejido, sobre todo en caso de afectación del sistema nervioso central (SNC). Con este tratamiento, la mayoría de los pacientes logran una adecuada remisión clínica. El tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea, pero un enfoque alternativo para lograr la remisión es el uso de globulinas, esteroides, ciclosporina A y metotrexato intratecal (37).

ACTUALIDAD EN ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

La técnica de secuenciación genómica representa una gran ayuda frente al diagnóstico, la diferenciación y el descubrimiento de nuevas ER inmunológicas. Su implementación y uso son de gran importancia dentro del diagnóstico molecular, así como en la identificación de manifestaciones clínicas e inmunológicas a las que conlleva la alteración de un solo gen (38-42). Desafortunadamente, en nuestro contexto, no contamos con estas técnicas diagnósticas, lo que representa grandes barreras y limitantes para el diagnóstico de enfermedades inmunológicas raras. Otros retos que enfrenta nuestro sistema de salud a fin de implementar una adecuada atención integral para el tratamiento de este grupo de ER inmunológicas y el proceso de inclusión de los medicamentos huérfanos para estos pacientes están incluidos en el siguiente listado:

- Dificultades para obtener un diagnóstico oportuno y preciso
- Falta de profesionales de la salud con experiencia en enfermedades inmunológicas raras
- Falta de información útil, confiable y oportuna

- Desarrollo de actividades de investigación en ER inmunológicas por considerarlas poco prioritarias
- Dificultad y barreras en la inclusión de nuevos medicamentos
- Tratamientos de alto costo y alta tecnología
- Diversas limitaciones de recursos. (44)

Cabe resaltar que tampoco contamos con información en la literatura sobre la carga de enfermedad de este grupo de enfermedades para los sistemas de salud a nivel mundial, pero el impacto que generan las múltiples hospitalizaciones en estos pacientes, el alto costo en el tratamiento y la rehabilitación muestran un panorama en el que se debe priorizar el manejo integral de este grupo poblacional (41).

La importancia en el reconocimiento y diagnóstico temprano de estas enfermedades define el pronóstico y el futuro de estas. Brindar información concreta y clara sobre su epidemiología, clasificación, presentación clínica, tratamiento y pronóstico da, no solo al personal de salud, sino también a las familias, entidades prestadoras de salud y demás actores involucrados, una gran ayuda para el enfoque y manejo integral de estos pacientes (41-43).

Las ER del sistema inmunitario abarcan un gran número de entidades, algunas con mayor prevalencia. Las inmunodeficiencias son un grupo significativo dentro del grupo de ER inmunológicas que afecta a un gran porcentaje de recién nacidos a nivel mundial, por lo que crear conciencia sobre el empoderamiento, el reconocimiento y la identificación de este grupo de enfermedades y consejería genética en las enfermedades con patrones hereditarios es fundamental para el pronóstico de estos pacientes. Concientizar a la población en salud, entes y demás tomadores de decisiones sobre la importancia en el reconocimiento temprano, la educación y una sospecha diagnóstica mejoraría el futuro de esta población. Generar mayor investigación y educación sobre este grupo de enfermedades es un gran reto para cualquier sistema de salud, que tiene que sopesar los grandes costos que produce este grupo poblacional al reconocer que son enfermedades de alto costo en salud (40-43).

REFERENCIAS

1. Raymond DA, Peterson MD. The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Am J Med.* 1965;38(4): 579-604.

2. Etzioni, A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2003;2(6):364-369.
3. Orphanet. Enfermedades raras [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=ES
4. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006;5(7):465-70.
5. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *JCEM.* 2001;86(7):2909-2922.
6. Betterle C, Dalpra C, Greggio N, Volpato M, Zanchetta R. Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. *Ann Endocrinol.* 2001;62(2):192-201.
7. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos [internet]. 2014 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=ES>
8. Martínez Carmona MR. Las enfermedades raras y los vacíos jurídicos en la aplicabilidad de la legislación colombiana para su tratamiento [tesis de grado]. [Manizales]: Universidad de Manizales; 2013.
9. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):776-94.
10. ACEPI. Las enfermedades raras son minoritarias, pero sus pacientes numerosos [internet]. 2013 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.acepicordoba.es/base-conocimiento-epilepsia/las-enfermedades-raras-son-minoritarias-pero-sus-pacientes-numerosos/>
11. Orphanet. Hiperinmunización anti-HLA [internet] 2006 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2194
12. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, *et al.* Good syndrome: An adult-onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):e13-e19.
13. Arnold SJ, Hodgson T, Misbah SA, Patel SY, Cooper SM, Venning VA. Three difficult cases: The challenge of autoimmunity, immunodeficiency and recurrent infections in patients with Good syndrome. *BJD.* 2015;172(3):774-777.
14. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Res Clin Rheumatol.* 2004;18(4):631-45.

15. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. Congenital and acquired neutropenia. *ASH Education Program Book*. 2004;2004(1):63-79.
16. Dwivedi N, Radic M. Síndrome de Fely. Orphanet [internet] 2013 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=47612
17. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowdendegs N, Bhavnani M, Hall MA, Pannayi GS, *et al*. The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis: Immunogenetic evidence for a broader definition of Fely's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):1326-30.
18. Casariego GF. Inmunodeficiencias primarias: clínica y formas variantes. *Allergol Immunopathol*. 2001;29(3):101-107.
19. Fernández-Ponce C, Sánchez-Ramón S, Torres JM. *Inmunología*. 2015;34(2).
20. Flori NM, Llambi JM, Boren TE, Borja SR, Casariego GF. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: First report of the National Registry in Children and Adults. *Austin J Clin Immunol*. 1997;17(4):333-339.
21. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, *et al*. Primary immunodeficiency diseases: An update from the international union of immunological societies primary immunodeficiency diseases classification committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):776-794.
22. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child* [internet]. 2015 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/early/2015/01/06/archdischild-2014-306425.short>
23. Jaramillo L. Inmunodeficiencia combinada severa. *Rev Fac Med*. 2000;48(3):154-156.
24. Arrieta-Bolaños E. Avances recientes en la etiología molecular y tratamiento de la inmunodeficiencia severa combinada (SCID). *Revista Biomédica*. 2010;21(1):35-47.
25. Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, *et al*. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood*. 2005;105(11):4179-4186.
26. Omenn GS. Genetic issues in the syndrome of minimal brain dysfunction. *Seminars in Psychiatry*. 1973;5(1):5-17.
27. Hong WJ, Gotlib J. Hereditary erythrocytosis, thrombocytosis and neutrophilia. *Best Pract Res Cl Ha*. 2014;27(2):95-106.
28. Insausti CG, Soler JF, Gómez-Espuch J, Jiménez JM. Enfermedades leucocitarias. *Medicine*. 2012;11(21):1259-1267.

29. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *OJRD*. 2007;2(1): 35.
30. Beirana A, Alcalá Pérez D, Castro AF. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000;9(2):74-80.
31. Denbow M, Fogliani R, Kyle P, Letsky E, Nicolini U, Fisk N. Haematological indices at fetal blood sampling in monochorionic pregnancies complicated by feto-fetal transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 1998;18(9):941-946.
32. Ballesteros M, Albaigés G, Aguilar E, De la Flor M, Plá F, Bellart J, *et al*. Síndrome de transfusión feto-fetal. *Prog Obstet Ginecol*. 2002;45(4):160-164.
33. Yamamoto M, Astudillo J, Pedraza D, Muñoz H, Insunza Á, Fleiderman J, *et al*. Tratamiento por fetoscopia del síndrome de transfusión feto-fetal en Clínica Alemana de Santiago. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2009;74(4):239-246.
34. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: Diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125(13):2052-62.
35. Verdugo L, Rodríguez Z, Tordecilla C, Soto A. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría: experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr*. 2005;76(4):397-403.
36. Frenkel-Salamón M, Bolea-Murga V, Durán-Padilla MA. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2001;46(3):137-141.
37. Díaz JD, de Heredia Rubio CD, Vila PB, Sales AL, Álvarez IE, Oliveras TO, *et al*. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *An Pediatr*. 2009;71(2):110-116.
38. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):1242-8.
39. Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera LA, Cote TR, Edfjall C, *et al*. The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):805-7.
40. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, *et al*. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;5(54):1-33.
41. Paradoja PML. Aspectos éticos en pediatría, las inmunodeficiencias primarias. *Rev Cubana Pediatr*. 2012;84(4):392-400.

42. Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, *et al.* Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS identifican linfopenias T y B graves. *An Pediatr.* 2014;81(5):310-317.
43. Enfermedades raras. *Rev Padiatr Aten Primaria.* 2010;12(45):169-73.
44. Martínez Carmona MR. Las enfermedades raras y los vacíos jurídicos en la aplicabilidad de la legislación colombiana para su tratamiento. Bogotá: Universidad del Rosario; 2013.

12. ENFERMEDADES OLVIDADAS

Vanessa González

INTRODUCCIÓN

Conocidas también con el nombre de enfermedades desatendidas, se trata de un grupo de enfermedades de etiología infecciosa de tipo parasitario, fúngico y bacteriano que afectan, fundamentalmente, a poblaciones que viven en condiciones socioeconómicas de pobreza, con bajos ingresos, bajo nivel educativo, vivienda precaria, carencia de acceso a servicios básicos como agua potable y saneamiento básico. Por otra parte, se observa gran desinterés del sector farmacéutico en investigar acerca de este tipo de entidades, lo que se refleja, entonces, en déficit de medicamentos o de inversión para desarrollo de nuevas drogas que traten este tipo de enfermedades (1). Así pues, en estas premisas previamente expresadas, se deja claro por qué se denominan desatendidas. Además, cabe destacar que afectan poblaciones en general rurales y lejanas del entorno urbano con carencia absoluta de atención básica en salud y, por ende, implican olvido o desatención (2).

La existencia de enfermedades desatendidas ha generado gran preocupación en entes internacionales y organizaciones mundiales que buscan enfrentar esta problemática y darle pronta solución. Se añade, además, una preocupación adicional, que es el hecho de que este tipo de entidades patológicas representa un gran impacto negativo sobre la población con consecuencias adversas y, en algunos casos, catastróficas, como ceguera o retraso del desarrollo neurológico. Así pues, como parte de esta iniciativa, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) crearon la Resolución CD49.R19 de 2009, firmada por sus países miembros (incluido Colombia), en la que se comprometen a eliminar o reducir de forma significativa este tipo de enfermedades, mediante la

elaboración de planes de salud que incluyan medidas precisas para atención, prevención, diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades; asimismo, se plantea la necesidad de estimular la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos mediante ayuda de entidades no gubernamentales, fundaciones, medios educativos, entre otros (1).

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Las enfermedades consideradas como desatendidas por la OMS son un amplio número, reconocidas a nivel mundial como tal y que se presentan a continuación:

Enfermedades consideradas por la OMS como desatendidas (1)

- Úlcera de Bururli
- Enfermedad de Chagas
- Dengue
- Dracunculiasis (gusano de Guinea)
- Fascioliasis
- Tripanosomiasis africana humana
- Leishmaniasis
- Lepra
- Filariasis linfática
- Oncocercosis
- Esquistosomiasis
- Geohelmintiasis
- Mordedura de serpiente
- Tracoma
- Yaws (frambesia)

Ahora bien, nos adentraremos en el contexto específico de nuestro país y tomaremos en cuenta aquellas que se encuentran vigentes en Colombia, cuyos casos se hallan reportados y representan priorización dentro del Plan Nacional Integral e Interprogramático para la Prevención, el Control y la Eliminación de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas 2013-2017, descritas en la tabla 12.1.

Tabla 12.1. Enfermedades infecciosas desatendidas en Colombia (3)

Enfermedades infecciosas desatendidas que han sido reportadas en Colombia	Criterio de exclusión en el Nacional Integral e Interprogramático para la Prevención, el Control y la Eliminación de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas 2013-2017
Oncocercosis	Priorizada para su vigilancia posendémica
Tracoma	Priorizada
Geohelmintiasis	Priorizada
Enfermedad de Chagas	Excluida, cuenta con programa
Lepra	Excluida, cuenta con programa
Tétanos neonatal	Excluida, cuenta con programa
Sífilis congénita	Excluida, cuenta con programa
Malaria	Excluida, cuenta con programa
Rabia transmitida por perros	Excluida, cuenta con programa

Fuente: Elaboración propia.

Como observamos en la tabla 12.1, son varias las enfermedades infecciosas desatendidas en Colombia, pero de priorización son tres específicamente: oncocercosis, tracoma y geohelmintiasis. Dicha priorización ha sido otorgada según lineamientos planteados por comités de expertos y por el Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), teniendo en cuenta criterios específicos como carga de enfermedad en las poblaciones afectadas, potencial de perpetuación, asociación con marginalidad y desatención comunitaria, afectación de comunidades vulnerables y diferenciales, potencial de eliminación o control de la infección, costo-efectividad de las intervenciones o estrategias de intervención, existencia de un programa o estrategia nacional y superposición de enfermedades (3). De acuerdo con esta premisa, centraremos entonces nuestra atención en estas tres entidades patológicas mencionadas y priorizadas.

Oncocercosis

Es una infección causada por el parásito *Onchocerca volvulus*, transmitido por el vector *Simulium exiguum* (mosca negra), que deposita sus huevos en corrientes rápidas de ríos, donde se desarrollan larvas, lo que da lugar a una mosca adulta. Cuando esta mosca adulta pica a una persona infectada, ingiere las llamadas microfiliarias que terminan transformándose en larvas

infectantes dentro del vector y que posteriormente son inoculadas a través de la picadura de la mosca a otra persona. Estas larvas en el organismo humano se transforman en microfiliarias, que circulan por todo el torrente sanguíneo, incluso la piel, llegando hasta la cámara anterior del globo ocular en el que ocasiona una respuesta inmune marcada, con una importante reacción inflamatoria que se podrá reflejar en una disminución de la agudeza visual o ceguera irreversible (4).

Esta enfermedad se considera la segunda causa de ceguera de tipo infecciosa en el planeta (4). En el caso de Colombia, se logró erradicar la transmisión de este parásito en 2007, con reporte oficial de la OMS y de la OPS el 29 de julio de 2013 (4). Así pues, nuestro país se encuentra libre de oncocercosis desde hace más de siete años. Sin embargo, se sostiene el compromiso de mantener la vigilancia epidemiológica permanente, específicamente en el departamento del Cauca, en el municipio de López de Micay, donde se encontraba la mayor cantidad de focos infecciosos (4). A nivel mundial, la oncocercosis se encuentra presente en treinta países de África y en uno de la península arábiga (Yemen), mientras en América se han reportado casos en México, Guatemala, Venezuela y Brasil. Se estima que en el planeta entero existen 17,7 millones de personas infectadas, de las cuales 270 000 presentan ceguera total y unas 500 000 tienen graves alteraciones visuales (4).

La presentación clínica de este tipo de infección tiene un espectro variable, que comprenderá piel, sistema visual y sistema nervioso central. En el caso de la piel, en términos generales, se podrán observar lesiones nodulares subcutáneas, irregulares de 1 a 2 cm, induradas, no dolorosas en las crestas ilíacas o espalda y, además, prurito generalizado (4). También se han descrito lesiones dermatológicas que se producen en forma paralela de acuerdo con la fase del proceso inflamatorio e inmunológico que atraviesa el individuo; la primera de ellas se produce en la fase aguda, caracterizada por dermatitis de tipo papular pruriginoso, posteriormente evolucionará a un tipo de “piel de lagarto o elefante” caracterizada por lesiones tipo liquen e hiperpigmentadas, pasando por un tipo de “piel de leopardo”, donde se observa atrofia y pérdida de pigmentación, que finalmente termina en placas hiperqueratósicas (5).

Con respecto a las manifestaciones oculares, se podrán observar de manera sinérgica de acuerdo con la penetración de las microfiliarias, primeramente a conjuntiva, pasando de manera progresiva a córnea, cámara anterior y posterior. De esta manera, se podrá ver consecutivamente conjuntivitis, queratitis esclerosante, uveítis, glaucoma y ceguera (5). También han sido

descritas alteraciones del sistema nervioso central caracterizadas por epilepsia y retardo cognitivo; sin embargo, no existe hasta la actualidad evidencia suficiente en la literatura que indique con certeza absoluta el vínculo entre *Onchocerca volvulus* y daño neurológico (6).

Considerando que esta entidad patológica afecta piel y globo ocular, su diagnóstico se basará, fundamentalmente, en la presencia de microfilarias en alguno de estos dos órganos. En el primer caso (piel), se realizará confirmación diagnóstica mediante la presencia de microfilarias en biopsias de piel de cresta ilíaca o escápula, independiente del método (parasitológico, histopatológico o pruebas de biología molecular); en el segundo caso (globo ocular), también se podrá confirmar mediante la presencia de microfilarias en cámara anterior o lesiones sugestivas de oncocercosis, como queratitis punteada o ceguera, que podrá ser verificado por oftalmólogos expertos (4).

Se han descrito también otros elementos diagnósticos, como el marcador de n-metiltiramina o beta-glucoronida, que puede ser medido en orina e indicar la progresión de la infección (5); también está el test de la dietilcarbamacina, que se usa en forma de parches para la piel, y, en caso de ser positivo, se observará en un transcurso de 24-48 horas lesiones tipo *rash* en el lugar de aplicación (2). Sin embargo, se debe destacar que ninguno de estos métodos se encuentra estandarizado ni es de uso regular en nuestro país.

En su tratamiento, se indica manejo con ivermectina cada seis meses durante doce o quince años en zonas endémicas, puesto que el tiempo de vida media del *Onchocerca volvulus* se encuentra entre estos intervalos. También se ha recomendado el uso de doxiciclina 100 a 200 mg diarios por seis semanas, el cual ha demostrado disminuir niveles presentes de microfilarias y reacciones inflamatorias (4, 5) (tabla 12.2).

Tabla 12.2. Generalidades acerca de la oncocercosis (4)

Enfermedad	Oncocercosis
Generalidad	Oncocercosis o ceguera de los ríos es un entidad patológica de tipo parasitaria causada por el nematodo filárico <i>Onchocerca volvulus</i> .
Transmisión	Por picadura de moscas negras infectadas (<i>Simulium</i> spp.), cuyo hábitat está situado en ríos rápidos y arroyos.
Signos y síntomas	Se producen una vez las microfilarias llegan al tejido celular subcutáneo presentando prurito intenso y lesiones en piel (en la mayoría de los casos tipo nódulos). En otros casos, produce lesiones oculares que llevan a ceguera.
Distribución geográfica	El 99 % de los casos se han descrito en países de África subsahariana (Angola, Benín, Burkina Faso, Burundi, Camerún, Chad, Costa de Marfil, Etiopía, Gabón, Ghana, Guinea, Guinea-Bisáu, entre otros), pero también se han descritos focos dispersos en países de América Latina: Brasil, Guatemala, México y Venezuela. Erradicada oficialmente en Colombia en 2013.
Prevención, control y eliminación	No existe ninguna vacuna y se ha descrito como efectivo para el tratamiento el uso de ivermectina.
Tratamiento	Ivermectina al menos dos veces al año durante unos diez a quince años.

Fuente: Elaboración propia.

Tracoma

Es una infección caracterizada por daño a nivel ocular que se refleja en una queratoconjuntivitis crónica, causada por infecciones repetitivas de serovariedades oculares de *Chlamydia trachomatis* (A, B, Ba y C) (7). Esta enfermedad puede desarrollarse en dos fases: una aguda, que se producirá en la infancia y se autolimitará, y otra crónica, que se puede observar en edad adulta, en general, secundaria a un proceso inflamatorio grave ocasionado por múltiples infecciones desde la infancia (7).

La transmisión de esta infección se produce por contacto directo con secreciones oculares o nasales de personas contagiadas con la enfermedad o indirecto por objetos o elementos contaminados (cabello, sábanas, ropa). Además de estas formas, también se ha mencionado la posibilidad de moscas en la transmisión mecánica; sin embargo, esta afirmación carece de suficiente evidencia en la literatura (7). Esta infección se considera la primera causa de ceguera infecciosa en el mundo. Se estima que existen unos 21 millones de personas con tracoma activo en el planeta entero. En Suramérica, se han descrito casos en Brasil, y en Centroamérica, en Guatemala y México,

y es considerada endémica en África, Asia y Australia (7). En el caso de Colombia, se ha evidenciado, según estudios locales, que la mayor zona endémica se encuentra en comunidades indígenas, específicamente en el departamento del Vaupés, en el que se evidencian formas de tracoma folicular y triquiasis tracomatosa en niños y adultos, respectivamente (7).

Se observan principalmente síntomas de tipo visuales, sin embargo, también se han descrito secuelas en el sistema nervioso central. Con respecto a los síntomas visuales, se encuentra una fase aguda y otra crónica, cuyos síntomas varían de acuerdo con la forma de presentación. En la fase aguda, se advierten episodios de conjuntivitis a repetición que usualmente se auto-limitan, con duración de cinco a diez días y de predominio en la infancia. Al mismo tiempo, se pueden encontrar dos tipos de conjuntivitis: una de tipo folicular, que guarda estrecha relación con tracoma, y otra de tipo intensa, que está menos relacionada. Ahora bien, con respecto a la fase crónica, se podrá observar luego de los 15 años, aunque la edad más prevalente de presentación es a partir de los 30; esta fase podrá estar presente o no, y dependerá de la susceptibilidad inmunológica particular de cada individuo, así como de la cantidad de veces que haya estado expuesto a la infección durante la infancia. Esto quiere decir que esta fase será un reflejo de la severidad y el proceso inflamatorio sufridos durante periodos de infección en la infancia. Así como la fase aguda tiene formas de presentación, la fase crónica también las tiene, denominadas tracoma cicatrizal, triquiasis tracomatosa y opacidad corneal (7).

La triquiasis tracomatosa se caracteriza por procesos inflamatorios graves a repetición que traerán como consecuencia deformación de la conjuntiva palpebral superior. A su vez causará daño sobre la conjuntiva (tracoma cicatrizal) y posteriormente sobre la córnea por efecto mecánico hasta conducir a opacidad de esta con daño total o parcial (opacidad corneal), que se puede reflejar, entonces, en ceguera total o parcial, respectivamente (7). Con respecto a la relación entre tracoma y daño del sistema nervioso central, se han descrito lesiones de tipo meningoencefalitis. Sin embargo, son pocos los casos en los que se considera la probabilidad de una estrecha relación con tracoma (6).

Cabe destacar que el diagnóstico de este tipo de entidades será exclusivamente clínico, por lo cual se deberá interrogar con cautela el lugar de procedencia del paciente y siempre correlacionarlo con zonas endémicas en nuestro país. Además, se recomienda que los casos sean confirmados por personal entrenado (oftalmólogos expertos, personal entrenado por la

Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Salud). También se han descrito pruebas confirmatorias con fines investigativos o confirmatorios como coloración de giemsa, pruebas de Elisa e inmunofluorescencia indirecta (7).

El tratamiento para este tipo de entidades varía de acuerdo con la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. En caso de ser aguda, se deberá hacer uso de antibióticos oculares, así como hacer énfasis en medidas de cuidados, higiene facial y saneamiento básico. Ahora bien, en el caso de fase crónica de la enfermedad o de pacientes ubicados en regiones reconocidas en nuestro país como endémicas, se aplicará la estrategia SAFE, que ha sido desde 2006 impuesta por la OMS a nivel mundial para ser empleada en aquellos países con infección por tracoma. Dicha estrategia se encuentra estructurada de la siguiente forma, por sus siglas en inglés: la primera letra, S, es de *surgery* o cirugía correctiva, cuya finalidad será someter a la técnica quirúrgica de rotación tarsal bilateral a todos aquellos pacientes diagnosticados con triquiasis tracomatosa; la A, que corresponde a *antibiotic treatment* o antibióticos, indica, entonces, que se debe administrar masivamente azitromicina ocular en todas aquellas poblaciones consideradas de riesgo para así disminuir episodios de infección; la letra F, de *face washing*, intenta promover programas de información, concientización y educación para la población en riesgo, acerca de este tipo de infecciones; por último, la letra E, de *environmental changes*, corresponde a acciones de salud pública para impulsar medidas de saneamiento, como agua potable, higiene facial, de manos, entre otros (tabla 12.3).

Geohelmintiasis

Los agentes causales de esta infección son nematodos, como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y las uncinarias (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*). Su vía de transmisión dependerá, básicamente, de cuál sea el agente causal. En el caso de *A. lumbricoides* y de *T. trichiura*, será a través de ingestión humana de huevos infectados producidos por estos parásitos, los cuales se pueden encontrar en agua, alimentos contaminados, verduras o cualquier otro elemento, mientras que la vía de penetración de larvas a través de la piel es sugestivo de uncinarias (8).

Este tipo de infecciones se encuentra en su mayoría en áreas tropicales y subtropicales, asociadas a pobreza y ausencia de medidas de saneamiento básicas (8). Se estiman más de 2000 millones de personas infectadas en el mundo, entre 800 y 1 200 millones por *A. lumbricoides*, aproximadamente 795 millones por *T. trichiura* y unos 576 millones por uncinarias (2).

Tabla 12.3. Generalidades acerca del tracoma (7)

Enfermedad	Tracoma
Generalidad	Es una entidad patológica de tipo infecciosa ocular causada por la bacteria <i>Chlamydia trachomatis</i> . Se considera principal enfermedad infecciosa causante de ceguera en el mundo, por lo cual la OMS planteó su erradicación total para 2020.
Transmisión	Se produce mediante el contacto personal (manos, ropas) y de moscas que han estado en contacto con secreciones oculares y nasales de personas infectadas.
Epidemiología	Afecta en su mayoría a niños en edad preescolar, cuya prevalencia de la enfermedad puede llegar hasta un 90 %. También se puede observar en personas adultas entre 30 y 40 años en comunidad endémica.
Signos y síntomas	Se observa secreción a nivel ocular, pero la clínica de mayor gravedad se observa luego de infecciones repetitivas caracterizadas por cicatrices conjuntivales o corneales que producen daños irreversibles que pueden llevar a ceguera.
Distribución geográfica	Se observa en países de África, Asia, Centroamérica y Suramérica, Australia y Oriente Medio. Hasta la fecha siete países han notificado erradicación total de esta enfermedad, y se encuentran en fase de vigilancia posendémica: Gambia, Ghana, Irán, Marruecos, Birmania, Omán y Vietnam.
Prevención, control y eliminación	Se indican estrategias de control y prevención de la estrategia SAFE de la OMS, consistente en cirugía para tratar la fase de la enfermedad que causa ceguera (triquiasis palpebral tracomatosa), antibióticos para tratar la infección e higiene facial y mejoras medioambientales.

Fuente: Elaboración propia.

En Colombia, no hay estadísticas exactas acerca de su prevalencia e incidencia; sin embargo, se han realizado algunos estudios piloto que, a pesar de carecer de suficientes bases sólidas en muestra, son los únicos existentes, y revelan una prevalencia de riesgo medio entre el 20 y el 50 % en Antioquia y otras de alto riesgo con prevalencia mayor del 50 % en el Chocó, Sucre y Vaupés. De acuerdo con esta premisa, se considera que la frecuencia de desparasitación debe ser proporcional a zonas de prevalencia (8).

Los signos y síntomas de esta entidad patológica dependerán, básicamente, de cuál agente infeccioso sea el causante; sin embargo, en términos generales, esta enfermedad tiene un curso insidioso y crónico indistintamente de su etiología que representa una afectación importante en la calidad de vida de quienes la padecen. En infecciones por *A. lumbricoides*, se observa una mala absorción de nutrientes, reducción de la capacidad de ingesta de alimentos y obstrucción de vías intestinales y biliares; por *T. trichiura*,

pacientes con diarrea en ocasiones con sangrado, dolor abdominal crónico y en casos graves prolapso rectal; y finalmente, por las uncinarias, clínicamente se manifiesta en pacientes con diarrea, dolor abdominal, tos seca y en casos graves se podrá advertir anemia por déficit de hierro, que puede conducir de manera progresiva a falla cardíaca y hasta ascitis por déficit proteico (2-8).

Se han descrito casos relacionados de parasitismo y alteraciones del sistema nervioso central como consecuencia de reacciones inmunológicas graves con liberación de toxinas parasitarias, entre ellas, meningitis, encefalitis, mielopatías, epilepsias y mielorradiculopatías (6). Asimismo, se han descrito retrasos en desarrollo cognitivo, neurológico y físico, pero más como consecuencias de procesos de desnutrición y malabsorción crónicas producidos por parásitos (8).

El diagnóstico de estas entidades varía de acuerdo con el agente parasitario causal. Sin embargo, se podrán realizar, en general, paraclínicos, como coprológicos, coproscópicos con método de Kato-Katz o sin él, para medir intensidad de infección mediante el recuento de huevos en un gramo de materia fecal. También se podrán recoger muestras de hemograma, con la finalidad de identificar la presencia o no de anemia secundaria, y en el caso de estar presente, se podrá hacer seguimiento con este estudio de manera paralela con el tratamiento y así evidenciar su eficacia (8).

Está indicado el uso de albendazol o mebendazol, cuya frecuencia de dosificación dependerá, básicamente, de zonas endémicas y prevalencias. En zonas de alto riesgo, deberá realizarse dos veces por año, mientras que en zonas de bajo riesgo se hará al menos una vez por año. Por otra parte, será fundamental que, en conjunto con la aplicación de tratamientos farmacológicos, el personal de salud promueva medidas de salud pública con acceso a agua potable y educación sanitaria y así evitar que estos focos infecciosos se repitan o propaguen (1-8).

Las dosis indicadas de albendazol son de 200 mg/dosis única o mebendazol 500 mg/dosis única/vía oral en niños de edad preescolar (entre 12 y 24 meses). Asimismo, se recomienda albendazol 400 mg/dosis única/vía oral o mebendazol 500 mg/dosis única para niños entre 24 meses y los 14 años. Luego de los 15 años, estará indicado solo y exclusivamente en poblaciones con riesgo (tabla 12.4).

Tabla 12.4. Generalidades acerca de la helmintiasis (8)

Enfermedad	Geohelmintiasis o helmintiasis
Generalidad	Es la infección más común a nivel mundial causada por parásitos como <i>A. lumbricoides</i> , <i>T. trichiura</i> y las uncinarias (<i>Necator americanus</i> y <i>Ancylostoma duodenale</i>).
Transmisión	Se produce por la ingesta de huevos infectados o productos agrícolas crudos contaminados con tierra que contenga dichos huevos (<i>A. lumbricoides</i> y <i>T. trichiura</i>) o también por la penetración de larvas desde el suelo a través de la piel (uncinarias).
Epidemiología	La prevalencia e intensidad de infección por <i>A. lumbricoides</i> y <i>T. trichiura</i> es más común entre los niños de 5 a 14 años, mientras que por uncinarias se da en adultos mayores de 20 años. En las Américas, se estima que hay cerca de 46 millones de niños en edad preescolar y escolar con riesgo de sufrir infecciones por geohelminthos.
Signos y síntomas	Se pueden observar problemas de malabsorción intestinal de alimentos y nutrientes, así como prolapso rectal y anemia por déficit de hierro. Sin embargo, la carga de enfermedad se manifiesta de forma insidiosa y afecta la calidad de vida de los pacientes; en los niños, puede llevar hasta retardo de crecimiento físico y desarrollo cognitivo, así como bajo rendimiento escolar y ausentismo; y en adultos, a reducción de productividad laboral.
Distribución geográfica	Predominio en áreas tropicales y subtropicales, asociadas a la falta de saneamiento y poblaciones pobres.
Prevención y control	Considerando que los principales factores de riesgo de esta enfermedad se encuentran asociados a pobres condiciones higiénicas y falta de acceso a agua potable, se intenta implementar medidas de contrapeso, tales como irrigación agrícola basada en el uso de aguas residuales tratadas, lagunas de estabilización de desechos, entre otros métodos, con la finalidad de reducir la transferencia de huevos de parásitos. También medidas de educación y concientización a la población en general haciendo hincapié en el lavado de manos y el uso apropiado de letrinas.
Tratamiento	Se recomienda la administración masiva de antiparasitarios (albendazol o mebendazol) para los niños en edad preescolar y escolar que viven en zonas de riesgo de infección por geohelminthos (una vez por año en zonas de bajo riesgo y dos veces por año en zonas de alto riesgo).

Fuente: Elaboración propia.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Oncocercosis [internet]. 2018 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>
2. Utzinger J, Becker SL, Knopp S, Blum J, Neumayr AL, Keiser J, *et al.* Neglected tropical diseases: Diagnosis, clinical management, treatment and control. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13726.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Enfermedades infecciosas desatendidas [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Enfermedades-infecciosas-desatendidas.aspx>
4. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública [internet]. 2014 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://cruevalle.org/files/PRO-Oncocercosis.pdf>
5. Prickett KA, Ferringer TC. Helminths: A clinical review and update. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(3):128-132).
6. Berkowitz AL, Raibagkar P, Pritt BS, Mateen FJ. Neurologic manifestations of the neglected tropical diseases. *J Neurol Sci.* 2015; 349(1-2):20-32.
7. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública VIH/sida [internet]. 2014 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/pro_vih_sida_2014.pdf
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento de desparasitación antihelmíntica masiva, en el marco de la estrategia “Quimioterapia preventiva antihelmíntica de OMS” [internet]. 2013 [citado 2015 jun 25]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/LINEAMIENTO%20DESPARASIT%20ANTIHELM%20C3%8DNTICA%20080122014.pdf>

13. ENFERMEDADES METABÓLICAS RARAS

Carolina García-Alfonso

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas raras son un grupo diverso de enfermedades consecuencia de alteraciones bioquímicas que tienen como resultado la modificación de la estructura o función de una proteína, que, dependiendo de su función, como enzima, hormona, receptor transportador de membrana o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma), genera los diferentes grupos de afecciones y establece la principal característica de las enfermedades metabólicas raras que es su heterogeneidad clínica (1). El mecanismo de herencia es, en la gran mayoría de los casos, autosómico recesivo y en contadas situaciones ligado al cromosoma X (2). Todas las enfermedades metabólicas raras son errores innatos del metabolismo, mas no todos los errores innatos del metabolismo son enfermedades metabólicas raras.

Las enfermedades metabólicas raras fueron descritas por *sir* Archibald Garrod en 1908, quien, de sus observaciones en pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria, planteó que algunas enfermedades persistían toda la vida y que un bloqueo metabólico podía ser el defecto primario que determinara las alteraciones observadas en estas enfermedades (3-5). Garrod dedujo que la acumulación de ácido homogentísico en la alcaptonuria se producía por una alteración en su oxidación, lo que fue demostrado cincuenta años después cuando se determinó una disminución de la actividad de la oxidasa del ácido homogentísico en el hígado de una paciente con alcaptonuria (5).

En este capítulo, se clasificarán las diferentes enfermedades metabólicas raras según el tipo de vía metabólica o la proteína implicada. Se

describirán algunas de las principales enfermedades, su método diagnóstico y tratamiento en caso de estar disponible.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que de forma individual son enfermedades poco frecuentes, se han descrito alrededor de 500 a 700 diferentes trastornos, número que está aumentando progresivamente en la actualidad al disponer de nuevas técnicas para la identificación de fenotipos bioquímicos (2). Por lo anterior, representan una gran variedad de enfermedades genéticas y son una causa significativa de morbilidad, especialmente en la niñez (3, 6). Del número de casos descritos hasta el momento, casi el 25 % de ellos afecta a niños desde el periodo neonatal (2). Los errores innatos del metabolismo de manera individual se han clasificado como enfermedades raras (ER), siguiendo la definición del Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), de una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas. La incidencia conjunta de los errores innatos del metabolismo es significativa en la población infantil, de 1:2000 a 1:5000 (2).

Teniendo en cuenta la diversidad de este grupo de enfermedades, se han descrito prevalencias que van desde 1:5000 (3) hasta 1:1 000 000, dependiendo del tipo de proteína implicada y la vía metabólica afectada. Sin embargo, debido a su extrema heterogeneidad, las dificultades en el diagnóstico de los casos y el número creciente de nuevos casos, se desconoce la cifra real y hacen falta datos epidemiológicos exhaustivos sobre la incidencia y prevalencia general. De hecho, en estudios recientes, se han encontrado prevalencias sustancialmente mayores, entre 1:784 y 1:813 (7, 8).

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

A continuación, se presenta la clasificación de las enfermedades metabólicas raras según el mecanismo fisiopatológico que las agrupa.

Clasificación de las enfermedades metabólicas raras

Enfermedades por déficit energético

- Trastornos de la beta-oxidación:
 - acatalasemia
 - enfermedad de Refsum
 - hiperoxaluria primaria tipo 1
- Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial:
 - defectos del ciclo de Krebs
- Glucogenosis:
 - tipo 1 (enfermedad de Von Gierke)
 - tipo 2 (enfermedad de Pompe)

Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas

- Aminoacidopatías:
 - fenilcetonuria
 - tirosinemia tipo I (deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa)
 - tirosinemia tipo II (síndrome de Richner-Hanhart)
- Acidurias orgánicas:
 - acidemia isovalérica
 - acidemia metilmalónica
 - acidemia metilmalónica con homocistinuria
 - acidemia propiónica
 - aciduria 3-metilglutacónica tipo 1
 - aciduria 3-metilglutacónica tipo 3 (síndrome de Costeff)
- Trastornos del ciclo de la urea:
 - aciduria argininosuccínica
 - argininemia
 - citrulinemia
- Intolerancia a azúcares:
 - galactosemia clásica
 - intolerancia hereditaria a la fructosa

Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales:
 - mucopolisacaridosis
 - esfingolipidosis

- Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular:
 - síndrome de Fanconi
 - hemocromatosis
 - fibrosis quística

Enfermedades por déficit energético

Las enfermedades por déficit energético son un grupo complejo de afecciones en el que se incluyen más de veinticinco entidades, con una incidencia probablemente subestimada, quizá por su espectro clínico y pronóstico extremadamente variable. Son enfermedades en las que predomina una deficiencia en la producción de energía secundario a un trastorno en la función mitocondrial y citoplasmática (1); algunas de ellas son conocidas en la literatura como enfermedades de los peroxisomas. Dentro de este grupo, se encuentran los trastornos de la β -oxidación, las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial y las glucogenosis, y se hará referencia a las enfermedades más prevalentes de cada grupo.

Trastornos de la β -oxidación

Enfermedad de Refsum. La enfermedad de Refsum es un trastorno de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la acumulación de ácido fitánico en la sangre y los tejidos, que incluye grasa y neuronas, secundario a un defecto en la α -oxidación (9). La aparición de los síntomas es típicamente en la infancia y la adolescencia, y se caracteriza clínicamente por presentar neuropatía periférica desmielinizante, sordera neurosensorial grave, anosmia, retinitis pigmentosa de presentación atípica, ataxia cerebelosa, retraso en el desarrollo psicomotor, dismorfismo facial e hiperproteínorragia en líquido cefalorraquídeo. El compromiso del sistema cardiovascular (alteraciones en la conducción cardíaca y cardiomiopatías) lleva a muerte prematura (9, 10).

El diagnóstico se realiza con estudios de neuroconducción que presentan disminución de las velocidades de conducción del nervio afectado. Además, hay evidencia de hiperproteínorragia en LCR, alteraciones en el electroretinograma, presencia de formaciones en bulbo de cebolla en la biopsia de nervio e inclusiones en las células de Schwann. Los niveles plasmáticos de ácido fitánico en plasma se encuentran elevados (10). El tratamiento consiste en la restricción del ácido fitánico de la dieta, a 10-20 mg/día, de por vida. Disminuir los niveles de ácido fitánico en plasma genera una mejoría

clínica rápida. La diálisis es inefectiva, ya que el ácido fitánico en plasma está unido a lipoproteínas (10, 11).

Hiperoxaluria primaria tipo 1. Las hiperoxalurias primarias son enfermedades de herencia autosómica recesiva que se caracterizan por la producción y acumulación excesiva de oxalato y glucolato en el riñón, con imposibilidad de metabolizarse y excretarse por la orina (12, 13). Los primeros síntomas (cólico nefrítico, hematuria) aparecen antes de los 5 años; sin embargo, la enfermedad puede hacerse sintomática entre la primera y sexta década de la vida (12). Los depósitos de oxalato cálcico en el parénquima renal (nefrocalcinosis) y en las vías urinarias continúan hasta que se altera la función renal, pudiendo llegar a insuficiencia renal terminal antes de los 20 años (12). Las secuelas posteriores se deben a la insuficiencia renal o se incrementan por ella. La ausencia de aclaramiento de oxalato conduce a su depósito en todo el organismo (12, 14, 15).

El diagnóstico es clínico y bioquímico; la aparición de una insuficiencia renal en el niño y adolescente, antecedentes de litiasis renal o de nefrocalcinosis son signos sugestivos mas no patognomónicos de la enfermedad. Los depósitos renales de oxalato cálcico no son específicos de la hiperoxaluria primaria tipo 1 (12, 13). En cuanto al diagnóstico bioquímico, la síntesis de oxalato conduce al fenotipo bioquímico más importante de la hiperoxaluria primaria tipo 1, hiperoxaluria e hiperoxalemia. La oxaluria de 24 horas puede alcanzar de dos a diez veces los valores normales y la oxalemia se encuentra moderadamente aumentada mientras la función renal es satisfactoria, elevándose de cuatro a cinco veces los valores normales en caso de insuficiencia renal crónica, además la oxaluria de 24 horas se normaliza cuando aparece la insuficiencia renal. Lo más frecuente es que la hiperoxaluria se asocie a un aumento en la orina de ácido glucólico (12, 14).

El tratamiento consiste en disminuir la cantidad de oxalato del organismo por el que aminora la síntesis endógena de oxalato mediante manipulación farmacológica con piridoxina o trasplante hepático. Existen otras opciones terapéuticas, como la terapia génica, que constituye una vía con futuro, o impedir la cristalización de oxalato cálcico mediante la hidratación e inhibidores de la cristalización, como magnesio, citrato, ortofosfato, incluso litotricia. Por último, se debe tratar la insuficiencia renal mediante diálisis o trasplante (12-14).

Glucogenosis

Enfermedad de Von Gierke. La enfermedad por depósito de glucógeno tipo I, conocida como enfermedad de Von Gierke, es un error innato del metabolismo, de herencia autosómica recesiva, con una incidencia estimada de 1:100 000 nacidos vivos (16, 17, 18). Este trastorno metabólico es causado por el déficit de glucosa-6-fosfatasa- α en el hígado y el riñón, que lleva a una pérdida de la producción endógena de glucosa (19). Las manifestaciones clínicas consisten en retardo en el desarrollo, niños con baja talla, hepatomegalia y síntomas de hipoglicemia en horas de la mañana como somnolencia y convulsiones. Además, hay evidencia de hipoglicemia en ayunas, acidosis láctica, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. El acúmulo de glucógeno en los hepatocitos y en el túbulo renal proximal lleva a hepatomegalia y nefromegalia (18, 19).

El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de hipoglicemia, hiperlactatemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperuricemia. Por otro lado, se realizan test funcionales que demuestren la ausencia de respuesta hiperglicémica por medio de la administración de 1 mg/m² de glucagón en ayunas o después de dos horas de la ingesta de alimentos con alto contenido de carbohidratos. La presencia de hipoinsulinemia, hipoacetonemia e hiperglucagonemia también ayudan a orientar el diagnóstico (18, 20). El diagnóstico bioquímico requiere pruebas enzimáticas en la biopsia hepática, en que se mide la actividad hidrolítica usando manosa-6-fosfato y pirofosfato. Además, en el estudio histopatológico, se evidencia distensión hepática inducida, por acúmulo de lípidos y glucógeno y, en algunos casos, puede presentarse fibrosis (20).

El tratamiento consiste en el manejo nutricional, ya que no hay cura para esta enfermedad, y de no ser tratada, es fatal en las primeras dos décadas de la vida. Los pacientes que no toleran la vía oral reciben una infusión de glucosa por sonda nasogástrica o por vía parenteral y los pacientes que toleran la vía oral reciben de 1,6-2,5 g/kg de maicena no cocinada cada 3-4 horas. La maicena actúa como un carbohidrato de liberación lenta y permite prolongar el tiempo de euglicemia entre las comidas que lleva a un crecimiento y desarrollo puberal casi normal sin llegar a corregir la totalidad del trastorno metabólico. Además, la terapia génica toma valor importante en este campo, y se encuentra en estudios actuales en ratones y perros, en los que se ha logrado demostrar que se necesita un 7 % de la actividad hepática normal para corregir la glucogenosis tipo I (20).

Enfermedad de Pompe. La enfermedad por depósito de glucógeno tipo II, conocida como enfermedad de Pompe, es un trastorno del metabolismo del glucógeno, de herencia autosómica recesiva, con una frecuencia estimada de 1:40 000. Está causada por la deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida que lleva a un acúmulo generalizado de glucógeno lisosomal, especialmente en corazón, músculo liso, esquelético y sistema nervioso. La alteración de la función de esta enzima impide la degradación de glucógeno, el cual se acumula progresivamente dentro de los lisosomas y causa edema y ruptura de estos, con pérdida de glucógeno en el citoplasma y daño celular subsecuente (21).

Las manifestaciones clínicas clásicas se presentan típicamente durante las primeras semanas de vida con hipotonía, debilidad progresiva, macroglosia, hepatomegalia y cardiomiopatía hipertrófica. La historia natural de la presentación clásica es que la mayoría de estos niños mueren en el primer año de vida. La enfermedad de Pompe en niños mayores y adultos (presentación tardía) aparece con debilidad progresiva de las cinturas escapulohumeral o pélvica e insuficiencia respiratoria sin cardiomiopatía significativa. El compromiso cardíaco se manifiesta con síndrome de Wolff-Parkinson-White, hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de la aorta ascendente. El síndrome de espina rígida, la escoliosis y el bajo peso corporal también han sido reportados en la enfermedad de Pompe de presentación tardía (21, 22).

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe clásica se realiza basado en la presentación clínica típica y grave, seguida de la demostración de la deficiencia de la α -glucosidasa ácida en músculo y fibroblastos de la piel y el análisis de mutación enzimática. El diagnóstico de la enfermedad de Pompe de presentación tardía es complicado por la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, que no son las típicas de esta enfermedad, y varían según el órgano afectado, la edad de aparición y la severidad. Los síntomas son usualmente inespecíficos, y pueden ser leves, incluso, por décadas, así que ni el paciente ni el médico consideran la realización de exámenes diagnósticos adicionales. Los niveles de creatin kinasa (CK) están elevados, los estudios de neuroconducción son normales, pero los hallazgos de electromiografía muestran miopatía con aumento de la irritabilidad de membrana en forma de potenciales de fibrilación muscular. Estos hallazgos aparecen con mayor frecuencia en los músculos paraespinales que en las extremidades, a diferencia de la presentación clásica, en la que típicamente se ve afectada la musculatura de las extremidades (21, 23).

Antes de la aparición de la terapia de sustitución enzimática, el tratamiento de la enfermedad de Pompe se limitaba a cuidados integrales y apoyo psicológico para el paciente y su familia. La disponibilidad de una terapia de sustitución enzimática con α -glucosidasa ácida de manera temprana, antes que ocurran daños musculares irreversibles, puede ayudar a minimizar o incluso a evitar la necesidad de otros tratamientos sintomáticos. Se administra en infusiones bisemanales (23).

Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas

Aminoacidopatías

Las aminoacidopatías son enfermedades de intoxicación por acúmulo de sustancias, tratables en su mayoría, y relacionadas con un déficit enzimático en la vía de degradación de los aminoácidos que puede producir una intoxicación crónica, progresiva o aguda, secundario al cúmulo de metabolitos tóxicos. Las más frecuentes son la fenilcetonuria, para la cual existe un método de tamizaje neonatal, y las tirosinemias. Se trata de enfermedades de expresión posnatal, porque hasta el momento del nacimiento el feto está protegido por la madre gracias a la placenta, que efectúa el proceso de depuración de metabolitos tóxicos. El tratamiento de las aminoacidopatías es necesario e indispensable, porque en la mayoría de los casos se manifiestan con coma neonatal o insuficiencia hepática y es esencialmente dietético (24).

Fenilcetonuria. La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica, con un patrón de herencia autosómico recesivo, con una prevalencia de 5-50 por cada 100 000 personas, y es secundaria a un déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH), que permite el paso de fenilalanina a tirosina por medio del cofactor tetrahidrobiopterina. El déficit de esta enzima produce hiperfenilalaninemia, que causa encefalopatía convulsiva en los primeros meses de vida; microcefalia; malformaciones cardíacas, y retraso del desarrollo psicomotor. El gen que codifica para la enzima FAH es un gen polimorfo, lo que explica en parte la diversidad del fenotipo fenilcetonúrico (25).

La fenilcetonuria cuenta con un método de tamizaje por medio de la prueba de Guthrie, que consiste en la determinación sérica de los niveles de fenilalanina en un papel secante, los cuales deben ser inferiores a 5 mg/100 ml (24). El tratamiento de la fenilcetonuria consistente en la supresión de la ingesta de la fenilalanina de la dieta, que elimina las proteínas animales, vegetales, y su reemplazo por sustitutivos proteicos sin fenilalanina y enriquecidos con vitaminas, minerales y carbohidratos. En la práctica,

están prohibidos la carne, el pescado, el pan, las féculas y los pasteles. Los resultados de la dieta son satisfactorios. Se evita la aparición de signos clínicos y se mantienen los niveles de fenilalanina en un valor cercano al normal en las primeras semanas de vida. El coeficiente intelectual de los niños en los que la dieta se instaura antes de los 3 meses es normal, y pueden escolarizarse con normalidad (12, 24).

Tirosinemia tipo 1. La tirosinemia tipo 1 (hepatorrenal) es la alteración más habitual del metabolismo de la tirosina, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y se produce por un déficit de la enzima fumarilacetato hidroxilasa. La incidencia anual es de 1:100 000-1:120 000 y tiene una prevalencia de 0,05 por cada 100 000 personas (26). Las manifestaciones clínicas en los primeros meses de vida suelen ser secundarias a la insuficiencia hepatocelular, con vómitos, hipoglicemia posprandial, patrones colestásicos y diarrea que lleva a deshidratación grave. Los episodios de insuficiencia hepatocelular a repetición pueden llevar a un trasplante hepático antes de los 2 años y, asimismo, tiene un riesgo elevado de hepatocarcinoma. La tubulopatía renal es característica de las alteraciones del metabolismo de la tirosina, y se presenta con raquitismo, glucosuria y aminoaciduria (27).

El diagnóstico de la tirosinemia tipo 1 se hace al encontrar niveles de succinilacetona y ácido d-aminolevulínico en la orina y elevación de los niveles séricos de tirosina y α -fetoproteína (26). El tratamiento consiste inicialmente en medidas nutricionales, con una dieta hipoproteica, que excluye por completo proteínas animales, carnes, pescados, huevos, aves y quesos. Debe reemplazarse el contenido energético con pastas, arroz, pasteles o pan. El NTBC (2-[nitro-4-trifluoro- metilbenzoil]-1,3-ciclo-hexanediona), inhibidor de la tirosina oxidasa que suprime la acumulación de los compuestos tóxicos y crea un bloque enzimático funcional, ha cambiado el pronóstico de la enfermedad (28).

Acidurias orgánicas

Acidemia propiónica. La acidemia propiónica es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva, con una prevalencia de menos de 1:100 000 nacidos vivos que es causada por el déficit de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa dependiente de biotina, la cual es necesaria para la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA (29). La forma más común de la acidemia propiónica es la grave neonatal, que, por lo general, se manifiesta durante los primeros días de vida, característicamente durante la primera semana, y se presenta con clínica de encefalopatía

tóxica refractaria al manejo médico, rechazo del alimento, succión débil, vómito, pérdida de peso, distensión abdominal y síntomas de disfunción del sistema nervioso central, debido al acúmulo de ácidos orgánicos con letargia, hipotonía, temblor y convulsiones; también se presenta dificultad respiratoria, bradicardia, apnea, hipotermia, llegando al coma y finalmente la muerte. Otras formas menos frecuentes aparecen de manera intermitente y en una variante crónica y progresiva, como la forma aguda intermitente y la forma lentamente progresiva (30).

El diagnóstico se realiza basado en la clínica de paciente y en los hallazgos analíticos, en los cuales se encuentra, por lo general, acidosis metabólica, cetonemia, cetonuria, hiperamonemia, neutropenia y trombocitopenia, y con glucosa, lactato, calcio y enzimas hepáticas que pueden encontrarse dentro de límites de normalidad. Teniendo estos hallazgos, se puede iniciar la identificación del metabolito característico, ya que las acidurias orgánicas comparten manifestaciones clínicas y descubrimientos analíticos similares. En la aciduria propiónica, se encuentran aumentados el metilcitrato y el 3-OH-propionato, presentes siempre en la orina de los pacientes. También suele encontrarse tigililglicina, propionil-glicina y en sangre se acumula la propionilcarnitina y son frecuentes la hiperglicinemia con hiperglicinuria e hipocarnitinemia. El diagnóstico enzimático se lleva a cabo determinando la actividad propionil-CoA carboxilasa en fibroblastos o en linfocitos, que se encuentra muy disminuida (< 5 % respecto de los controles) (31).

El tratamiento de las formas graves durante el periodo neonatal es una urgencia. En caso de sospecha, se deben recoger muestras para inicio inmediato del estudio bioquímico, suprimir aporte proteico y simultáneamente dar un aporte calórico suficiente en forma de soluciones glucosadas y lípidos, controlando la hiperglucemia y la hiperosmolaridad. Una vez establecido el diagnóstico, se modifica la pauta general de tratamiento y esta deberá ser individualizada en función de cada paciente, tolerancia, respuesta a los cofactores, estado nutricional y descompensaciones. A partir de la normalización del amonio, se introducirán proteínas con fórmula, inicialmente, sin los aminoácidos precursores que no se añadirán hasta que los ácidos orgánicos alcancen los valores recomendados (32-34).

Trastornos del ciclo de la urea

Los trastornos del ciclo de la urea son errores innatos del metabolismo del amonio y la síntesis de arginina que derivan de una anomalía cuantitativa o cualitativa de una de las seis enzimas que participan en la síntesis de la urea,

y que supone una acumulación de amoniaco en el organismo. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y una prevalencia de 1:8000 a 1:50 000 nacidos vivos (35, 36).

Las manifestaciones clínicas se centran en la tendencia a padecer crisis de hiperamonemia. Las hiperamonemias leves o moderadas pueden acompañarse de rechazo del alimento, vómitos, mareos, obnubilación, ataxia, irritabilidad o espasticidad. Las elevaciones graves pueden asociarse a convulsiones, letargia, apnea o coma. El amonio y la glutamina son tóxicos cerebrales bien reconocidos que conducen a edema cerebral y toxicidad neuronal. Durante el periodo neonatal, en los recién nacidos pueden presentarse, típicamente después de algunos días de aparente normalidad, pero dentro de la primera semana de vida. Las presentaciones tardías son relativamente frecuentes durante la infancia con cuadros clínicos muy variados, desde rechazo a las proteínas, vómitos cíclicos, elevación de transaminasas, episodios intermitentes de ataxia, convulsiones y síntomas psiquiátricos, a un síndrome de Reye con fallo hepático fulminante y coma neurológico (36, 37).

El diagnóstico debe sospecharse en recién nacidos con encefalopatía tóxica de rápida instauración, con hallazgos de hiperamonemia, disminución de los niveles séricos de arginina y glicemia y ácido láctico dentro de límites normales. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de la cuantificación enzimática por biopsia hepática o intestinal y el estudio genético de mutaciones específicas (37, 38). El tratamiento consiste en combatir la acumulación de amoniaco a través de diferentes mecanismos; sin embargo, no existe un tratamiento único, sino tratamientos adaptables en función de la gravedad de la intoxicación. Uno de los mecanismos se basa en la reducción de la producción excesiva de nitrógeno mediante un régimen de limitación proteica al mínimo indispensable para garantizar un buen desarrollo y aportando el número de calorías necesarias para evitar cualquier catabolismo endógeno (37-39).

Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas

Enfermedades lisosomales y peroxisomales

Mucopolisacaridosis. Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas raras secundarias a alteraciones del depósito lisosomal por defecto en el catabolismo de los glicosaminoglicanos. Tienen una herencia autosómica recesiva y una incidencia de 0,02 a 1,89 casos por 100 000

nacidos vivos. Cada tipo de mucopolisacaridosis está causado por la deficiencia de la actividad de una enzima lisosomal específica necesaria para la degradación de los glicosaminoglicanos (40).

Las mucopolisacaridosis son alteraciones heterogéneas y progresivas, que se manifiestan clínicamente por la alteración de múltiples órganos y sistemas, y una disminución de la expectativa de vida. Los pacientes típicamente son normales al nacimiento; sin embargo, durante la infancia temprana inician los primeros síntomas, que incluye compromiso esquelético, articular, cardíaco y de la vía aérea, alteraciones visuales y auditivas y retraso mental en las formas graves de los tipos I, II y VII y en todos los subtipos de la tipo III (40, 41).

El diagnóstico consiste en la medición de glicosaminoglicanos urinarios que es útil como método de tamizaje; sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico. En caso de ser positivo o continuar con la duda diagnóstica a pesar de tener un resultado negativo, se realiza un ensayo enzimático en cultivos celulares, que es el método diagnóstico definitivo y es considerado el patrón de oro para este (41).

El manejo óptimo de las mucopolisacaridosis involucra un equipo multidisciplinario y un seguimiento regular. La terapia de reemplazo enzimático está disponible para la mucopolisacaridosis tipo I (laronidasa), tipo II (idursulfasa) y tipo VI (galsulfasa) y está en desarrollo para la tipo IV y tipo VII. La terapia de reemplazo enzimático trae beneficios en la marcha, mejoría del patrón respiratorio y de la calidad de vida. El trasplante de células madre hematopoyéticas puede preservar la cognición y prolongar la supervivencia en niños pequeños con la forma más grave de la mucopolisacaridosis tipo I, y se encuentra en investigación para otros tipos (42).

Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular

Fibrosis quística. La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por la mutación de un gen que codifica para la proteína CFTR, reguladora de la conductancia transmembrana. Tiene una incidencia que varía entre 1:3000 a 1:8000 nacidos vivos. Se han descrito más de 1000 mutaciones asociadas a la enfermedad. La naturaleza de las mutaciones se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anormalidad del cloro en el sudor (43, 44).

REFERENCIAS

1. Sanjurjo P. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(2):55-73.
2. Oliva López Y, González García R. Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012. *Rev Ciencias Médicas*. 2014;18(1):66-75.
3. De La Paz MP, Villaverde-Hueso A, Alonso V, *et al*. Rare diseases epidemiology research. En *Rare diseases epidemiology*. Dordrecht: Springer; 2010. p. 17-39.
4. Menéndez Saínz C, Zaldívar Muñoz C, González-Quevedo Monteagudo A. Errores innatos del metabolismo: enfermedades lisosomales. *Rev Cuba Pediatr*. 2002;74(1):68-76.
5. Novoa F, Colombo M. Errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2001;39(1):25-7.
6. Barrera Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2009;33(128):377-94.
7. Redemeth. Final Report of the Cooperative Research Network on Inherited Metabolic Diseases, Redemeth. Madrid: Fondo de Investigación Sanitaria; 2006.
8. Green A, Preece MA, Sanderson S, Burton H. G257 The frequency of inherited metabolic disorders in the west midlands, Uk. *Arch Dis Child*. 2006;91(11):896-9.
9. Choksi V, Hoeffner E, Karaarslan E, Yalcinkaya C, Cakirer S. Infantile Refsum disease: Case report. *Ajnr Am J Neuroradiol*. 2003;24(10):2082-4.
10. Wills AJ, Manning NJ, Reilly MM. Refsum's disease. *QJM*. 2001;94(8):403-6.
11. Foulon V, Asselberghs S, Geens W, Mannaerts GP, Casteels M, Van Veldhoven PP. Further studies on the substrate spectrum of phytanoyl-CoA hydroxylase: Implications for Refsum disease? *J Lipid Res*. 2003;44(12):2349-55.
12. Chalès G, Guggenbuhl P. Glucogenosis, hiperoxalurias, aminoacidopatías e hiperlipidemias. *Apar Locomot*. 2005;38(1):1-10.
13. Van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: Prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):273-9.
14. Danpure CJ. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephron Exp Nephrol*. 2004;98(2):39-45.

15. Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):152-62.
16. Kerrigan JF, Aleck KA, Tarby TJ, Bird CR, Heidenreich RA. Fumaric aciduria: Clinical and imaging features. *Ann Neurol.* 2000;47(5):583-8.
17. Rustin P, Bourgeron T, Parfait B, Chretien D, Munnich A, Rötig A. Inborn errors of the Krebs cycle: A group of unusual mitochondrial diseases in human. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis.* 1997;1361(2):185-97.
18. Rajas F, Labrune P, Mithieux G. Glycogen storage disease type I and diabetes: Learning by comparing and contrasting the two disorders. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):377-87.
19. Tamhankar PM, Boggula V, Girisha KM, Phadke SR. Profile of patients with Von Gierke disease from India. *Indian Pediatr.* 2012;49(3):228-30.
20. Armando J, Cárdenas D. Enfermedad de Von Gierke: nuevas tendencias en el manejo. *Rev Fac Med.* 2012;20(2):60-4.
21. Manganelli F, Ruggiero L. Clinical features of Pompe disease. *Acta Myol.* 2013;32(2):82-4.
22. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Al E. Pompe disease: Literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014;32(3):1199-216.
23. Carretero Colomr M. Enfermedad de Pompe: nuevas perspectivas terapéuticas. *Actual Científica Av Farm.* 2007;26(11):84-6.
24. De Lonlay P, Valayannopoulos V, Lorrain MP, Dubois S. Aminoacidopatías. *EMC-Pediatría.* 2008;43(3):1-8.
25. Levy HL. Phenylketonuria: Old disease, new approach to treatment. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(5):1811-3.
26. Bijarnia S, Puri RD, Ruel J, Gray GF, Jenkinson L, Verma IC. Tyrosinemia type I: Diagnostic issues and prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr.* 2006;73(2):163-5.
27. Ardila S, Echeverri, OY, Guevara J, Espinosa E, Barrera LA. Tirosinemia de tipo I, aciertos y errores. *Pediatr.* 2014;47(3):55-9.
28. Tanguay RM, Bergeron A, Jorquera R. Hepatorenal tyrosinemia. *Genet Dis Kidney.* 2009;88:681-91.
29. Roca M. Acidemia propiónica: nuevas vías terapéuticas. En I Concurso de Investigación en Enfermedades Raras; 2014.
30. Campistol J, Boveda MC, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la academia propiónica-metilmalónica-isovalérica. *An Esp de Pediatr* 1977;89:9-15.

31. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, *et al.* Propionic acidemia: Clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):6.
32. Narayanan MP, Kannan V, Vinayan KP, Vasudevan DM. Diagnosis of major organic acidurias in children: Two years experience at a tertiary care centre. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(4):347-53.
33. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: An updated review. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(4):319-25.
34. Viera IC, Robaina Jiménez Z, Contreras Roura J, Torres IJ, Cortés IF. Diagnosis of propionic acidemia by gas chromatography coupled to mass spectrometry in a case analysis. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2011;5(1).
35. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):127-30.
36. Pacheco-Colon I, Fricke S, VanMeter J, Al E. Advances in Urea cycle Neuroimaging: Proceedings from the 4th International symposium on Urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;18(9):118-26.
37. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, *et al.* Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):32.
38. Carretero Colomer M. Trastornos del ciclo de la urea: vías metabólicas alternativas. *Actual Científica Av Farm.* 2004;23(9):136-8.
39. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *An Esp Pediatr* 1997;(Supl 89):1-8.
40. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011;50(Suppl 5):v4-12.
41. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011;50(suppl 5):v41-8.
42. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011;50(Suppl 5):v49-59.
43. Escobar H, Sojo A. Fibrosis quística. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*; 1999. p. 625-34.
44. Federación Española de Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Madrid: Federación Española de Fibrosis Quística; 2005.

14. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS RARAS

Camila Vergara Bustamante

INTRODUCCIÓN

La sangre es un tejido que se compone de glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma. Cumple una gran variedad de funciones que incluyen transporte de oxígeno, nutrientes y hormonas, eliminación de los desechos generados por las diferentes células del cuerpo, defensa contra infecciones y los procesos de reparación de tejidos por medio de la cascada de coagulación (1). Su distribución a lo largo de todo el cuerpo hace que una anomalía en su composición o su función se vea manifestada en diferentes órganos o sistemas y produzca síntomas y signos que desorienten el diagnóstico y lo vuelvan un verdadero reto. La sangre, además, por su estado dinámico, está sujeta a las anomalías mecánicas, por lo que el estudio de sus alteraciones conlleva la inclusión con la física. Esto hace que las patologías estén íntimamente ligadas a la fisiología y, por tanto, que tengan presentaciones clínicas diversas que obligan a una recurrente y exigente investigación por parte del profesional de la salud.

La investigación acerca de las enfermedades hematológicas raras inició en 1961 con un artículo publicado por una revista de la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS). En 2000, se empieza a aumentar significativamente el número de artículos publicados, y 2016 es el año más exitoso en investigación acerca de este grupo de enfermedades, con 214 publicaciones. Globalmente, el país que lidera en investigación es Estados Unidos con 246 publicaciones, seguido de Italia y Alemania. Japón es el país asiático con el mayor número de publicaciones seguido de China y, en el caso de Latinoamérica, el país que lidera es Brasil, mientras que Colombia cuenta únicamente con seis artículos publicados (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Por medio de la Office of Rare Disease Research (ORDR), parte del National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), los Estados Unidos determinaron la existencia de 309 enfermedades raras de la sangre. La incidencia y prevalencia de las enfermedades hematológicas raras es muy variable y por eso no existe un dato generalizado. Por otra parte, no se encontró información acerca de qué tan frecuente son este tipo de enfermedades en Colombia, ya que la gran mayoría de los estudios son realizados en otros países y según sus poblaciones específicas.

Los diferentes estudios realizados muestran que la incidencia de las enfermedades raras de la sangre cambia dependiendo de la enfermedad. Por ejemplo, la deficiencia del factor XIII tiene una incidencia de 1:2 000 000, mientras que la trombocitemia esencial puede ocurrir en aproximadamente 11-42:100. La hemofilia B tiene una incidencia de 1:30 000 hombres y la anemia hemolítica autoinmune en 1,3:100 000 (3-6). Que existan varios datos con respecto a la incidencia de las diferentes enfermedades hematológicas raras deja en evidencia que es un grupo de enfermedades que está siendo ampliamente estudiado, lo que genera un aire de optimismo para ir aumentando la disponibilidad de tratamientos y, asimismo, la posibilidad de mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes.

Al hablar de las enfermedades raras (ER), suele existir algún tipo de resistencia frente a la investigación de estas y a la inversión de recursos, dado que son muy pocas las personas que presentan la enfermedad específica. Aquí entra a jugar una gran problemática denominada *paradoja de la rareza* (7), ya que, aunque son pocas personas las que presentan una enfermedad rara, son muchas enfermedades las que existen, por lo que un gran porcentaje de la población se termina viendo afectada. Las ER hematológicas son un gran ejemplo de esta paradoja y producen entre todas una gran carga de enfermedad.

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Las ER hematológicas pueden afectar a todos los grupos etarios, desde neonatos hasta adultos, y dependiendo de su origen, pueden tener manifestaciones clínicas diferentes. Son enfermedades con un gran número de etiologías

posibles, que van desde tener un origen genético, hasta autoinmune e inclusive neoplásico. Son enfermedades ampliamente estudiadas, por lo que, a diferencia de otras ER, suelen tener diagnósticos tempranos y opciones de tratamiento. Aun así, la mayoría no tiene una cura tangible, por lo que es necesario seguir estudiándolas y así lograr una remisión completa en los pacientes. En la siguiente clasificación, se pondrán ejemplos de las enfermedades más importantes, pero no son todas las que existen.

Enfermedades de etiología genética

- Hereditarias:
 - Enfermedad hemolítica congénita no inmune:
 - anemia hemolítica por cuerpos de Heinz
 - anemia hemolítica no esferocítica
 - xerocitosis hereditaria
 - Deficiencia del factor XIII
 - Hemofilia B
- Neoplasias:
 - trombocitemia esencial
 - leucemia de células pilosas

Enfermedades adquiridas

- Infecciosas:
 - síndrome hemolítico urémico por *Escherichia coli*
- Autoinmunes:
 - anemia hemolítica autoinmune
 - síndrome antifosfolípido

Enfermedades de etiología genética

Las enfermedades hereditarias son aquellas enfermedades de origen genético que prevalecen de generación en generación y son transmitidas de padres a hijos en su ADN. Las enfermedades hereditarias que podemos encontrar entre las enfermedades raras hematológicas se describen a continuación.

Enfermedades hemolíticas congénitas no inmunes. Significan una dificultad diagnóstica importante, por lo que pueden desencadenar una anemia y las complicaciones que vienen con ella. La sintomatología puede ser crónica o episódica; en este sentido, el diagnóstico puede ser demorado.

Anemia hemolítica por cuerpos de Heinz. Las mutaciones en la cadena de globina llevan a alteraciones estructurales de la hemoglobina y

producen inestabilidad, cambios en la solubilidad y la precipitación intracelular. Los precipitados intracelulares de globina son conocidos como cuerpos de Heinz, que se unen a la membrana del eritrocito, disminuyen su capacidad de deformarse, aumentan la permeabilidad de la membrana y así reducen su vida media. La mutación también puede afectar la afinidad por el oxígeno. Es de herencia autosómica dominante, y suele presentarse como una anemia hemolítica crónica con diferentes niveles de severidad y en ocasiones pigmenturia. Para su diagnóstico, lo más frecuente es verificar la estabilidad de la hemoglobina por calor o isopropanol; en ocasiones, se puede buscar teñir los cuerpos de Heinz con tinción azul de metileno. El tratamiento es de soporte, y se busca educar al paciente sobre los primeros signos de una anemia para que pueda recibir atención rápida. La transfusión puede llegar a ser necesaria (8).

Anemia hemolítica no esferocítica. Consiste en una deficiencia o disfunción enzimática que puede estar o no acompañada de una disminución en la estabilidad y en las actividades específicas de estas. El proceso más frecuentemente afectado es la glicólisis. Es de herencia autosómica recesiva, y suele presentarse con una hemólisis de severidad variable que puede llegar hasta una anemia fetal *in utero*. Puede, además, cursar con compromiso muscular y del sistema nervioso dependiendo de la vía que esté afectada. La prueba de detección basada en fluorescencia es un método diagnóstico utilizado, así como el estudio cualitativo y cuantitativo de la actividad de una enzima en específico. El tratamiento es de soporte (8).

Xerocytosis hereditaria. Es un trastorno en la hidratación del eritrocito, dada por la pérdida pasiva del potasio intracelular y el acúmulo de sodio intracelular, lo que lleva a una pérdida de agua para mantener el equilibrio osmótico. Esto trae como consecuencia un aumento en la rigidez del eritrocito y una disminución en la deformabilidad de este y así reduce la vida media. La mutación en el canal PIEZO1 ha sido identificada en la mayoría de los casos y se caracteriza por que los pacientes presentan una anemia hemolítica compensada que suele ser diagnosticada en edades ya avanzadas, y puede presentarse también un exceso de hierro. Para el diagnóstico, se busca un elevado valor de la concentración de la hemoglobina corpuscular media y una curva de fragilidad osmótica disminuida. No existe un tratamiento específico y usualmente no es requerido (8).

El factor XIII tiene varias funciones, cataliza los monómeros de fibrina a polímeros de fibrina organizados y estables, además une el inhibidor de plasmina A2, fibronectina y colágeno al tapón de fibrina a fin de proveer

un ambiente efectivo para la curación de las heridas. En las deficiencias de este factor, los tapones de fibrina pueden formarse normalmente, pero se empiezan a romper a las 24 o 48 horas y generan nuevamente el sangrado. Su patrón de herencia es autosómico recesivo con una incidencia estimada de 1:2 000 000. Las manifestaciones clínicas principales son un retardo en la curación de las heridas, abortos espontáneos recurrentes, sangrado subcutáneo y hemorragia intracraneal espontánea que suele ser la causa más frecuente de muerte. Los exámenes de sangre rutinarios suelen arrojar resultados normales, por lo que el diagnóstico suele hacerse por medio del examen de solubilidad del coágulo e incubación de plasma con trombina (3).

Hemofilia B. Es un trastorno crónico de la coagulación con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Tiene una incidencia aproximada de 1:30 000 hombres, y predispone al paciente a un sangrado anormal con alto riesgo de hemorragia. Hoy en día, el tratamiento consiste en terapia profiláctica con derivados de plasma o con factor IX recombinante por medio de un régimen de dos a tres infusiones intravenosas a la semana. Si se logra una buena adherencia, la hemorragia en las articulaciones, la artropatía hemofílica y la disminución en la calidad de vida puede ser prevenida (5).

Las neoplasias son un grupo de enfermedades que se caracterizan por ser originadas por una alteración en el ciclo celular de una respectiva célula que lleva a una proliferación descontrolada de esta célula, o a una falla en la apoptosis de una célula que tuvo un mal desarrollo. Algunas neoplasias que encontramos en el sistema hematológico se describen a continuación.

Trombocitemia esencial. Es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por un aumento en la producción de megacariocitos con trombocitosis sostenida. La prevalencia es de 11-42:100 000, con una edad media de diagnóstico de 65 años. Este debe basarse en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los que los análisis moleculares desempeñan un papel importante. Se cree que en más de la mitad de los pacientes se da una mutación en JAK2 V617F, que produce las alteraciones vasomotoras, como dolores de cabeza, parestesias, eritromialgias. El tratamiento primario consiste en prevenir eventos trombohemorrágicos y el control de los síntomas. Las manifestaciones cutáneas suelen ayudar al diagnóstico (4).

Leucemia de células pilosas. Su célula de origen es una célula B madre monoclonal, constituye un 2 % de las leucemias y un 8 % de todos los desórdenes linfoproliferativos. Se cree como posible causa etiológica la exposición a gasolinas, solventes orgánicos, pesticidas y herbicidas. Como síntomas

principales, se encuentra debilidad y fatiga, y suele cursar con infecciones a repetición. El curso clínico de la enfermedad se asocia a falla en la médula ósea, así como esplenomegalia. Es más frecuente en hombres, y la edad media de diagnóstico es 55 años. El diagnóstico es histológico y se ve una célula con núcleo de apariencia esponjosa y citoplasma azul con un borde serrato irregular. No tiene cura, pero se puede controlar con terapias de inducción de análogos de purina (9).

Enfermedades adquiridas

Las enfermedades infecciosas son aquellas que se desarrollan cuando el paciente se encuentra en contacto con algún microorganismo patógeno capaz de infectar el cuerpo y originar una serie de sintomatología que puede ser específica o inespecífica. Es raro encontrarnos con enfermedades hematológicas de origen infeccioso, dado que en general la infección tiene un foco específico en otro lugar y lo que ocurre es una diseminación del patógeno a través de la sangre. La enfermedad que será mencionada a continuación es producto de una infección por un patógeno que se ha visto asociado a infecciones de vías urinarias, gastrointestinales, neumonía y demás, pero que produce una toxina capaz de alterar el funcionamiento adecuado de la sangre.

Síndrome hemolítico urémico. Es un síndrome caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y enfermedad renal aguda. Se desarrolla típicamente en niños, y es precedido por una diarrea sanguinolenta. Es causado por la infección bacteriana asociada a *Escherichia coli*, productora de toxina Shiga, y la presencia de un desbalance del sistema de complemento por anomalías genéticas o autoanticuerpos, y es la mutación del factor H del complemento la causa más frecuente. El eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la activación C5 del complemento, se ha probado efectivo contra este síndrome. Sin tratamiento, el síndrome es fatal, pero suele ser mal diagnosticado como una púrpura trombótica trombocitopénica, dado que tienen una sintomatología similar, por lo que finalmente el diagnóstico es de exclusión (10).

Autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son aquellas en las que hay un mal funcionamiento del sistema inmunitario del paciente que hace que este produzca reacciones inmunitarias frente a elementos del mismo cuerpo. Cuando nos enfrentamos a una enfermedad autoinmune de origen hematológico, es importante dilucidar qué línea sanguínea está siendo afectada, dado que las manifestaciones y la complejidad de la enfermedad dependerá de eso.

Algunas de las enfermedades de origen autoinmune que afectan el tejido hematológico se describen a continuación.

Anemia hemolítica autoinmune. Es un grupo de enfermedades en las que existe una destrucción de los glóbulos rojos mediada por anticuerpos sin una compensación adecuada. Se divide en los subtipos caliente y frío, dependiendo de la reactividad de los autoanticuerpos de glóbulos rojos frente a la temperatura. También se puede clasificar en primaria (idiopática) y secundaria. Tiene una incidencia estimada de 1-3:100 000. La patogenia es variable y se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos que la incluyen como una enfermedad mediada por inmunoglobulinas, principalmente IgG, direccionadas hacia los antígenos propios de glóbulos rojos; los polipéptidos de Rhesus son el blanco principal. El tratamiento no es basado en la evidencia y consiste en una primera línea de glucocorticoides; si estos no funcionan, se podría pensar en una esplenectomía como una segunda opción o rituximab (6).

Síndrome antifosfolípido. Es una enfermedad de difícil diagnóstico dado el amplio rango de síntomas que puede presentar. Se caracteriza, principalmente, por una trombosis vascular (arterial o venosa) o morbilidad en el embarazo como abortos y muerte fetal asociada a anticuerpos antifosfolípidos positivos permanentes. Los anticuerpos aCL, anti-B2GPI y el anticoagulante lúpico son los exámenes mejor establecidos para el diagnóstico de dicho síndrome. Actualmente, este se maneja con un tratamiento de anticoagulación a largo plazo con antagonistas de la vitamina K, pero es un tratamiento de difícil adherencia que puede dificultar la vida cotidiana de los pacientes, por lo que se busca desarrollar diferentes opciones (11).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las diferentes enfermedades depende del origen de ella y suele ser diferente para cada una. Los laboratorios de rutina, como tiempo de sangrado, tiempo de protrombina y trombina, entre otros, suelen quedarse cortos, por lo que se necesitan exámenes más especializados (3). Así como ocurre en otro grupo de ER, en varias ocasiones, el diagnóstico se hace por exclusión y no por certeza, debido a la falta de recursos diagnósticos (10).

En el grupo de ER de la sangre, hay una evidencia científica de mayor calibre, por lo que su diagnóstico se hace más sencillo. Por esto, es tan necesario el entendimiento de la fisiopatología de las ER en general, puesto

que así las pruebas podrán medir variables clásicas de la enfermedad y así ofrecer una mayor ayuda diagnóstica al profesional de la salud. Esto se evidencia en el amplio número de opciones de diagnóstico que existen, como el uso de los anticuerpos aCL, anti-B2GP1 y el anticoagulante lúpico para establecer la presencia de síndrome antifosfolípido (12). Los estudios moleculares están tomando mucha fuerza para realizar los diagnósticos, pero, en ocasiones, pueden ser bastante costosos, por lo que son de uso limitado. La deficiencia del factor XIII, la enfermedad hemolítica congénita no inmune y la trombocitemia esencial son ejemplos de enfermedades que pueden ser diagnosticadas por medio de un estudio molecular (3, 4, 8).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad depende directamente de su fisiopatología y etiología. A diferencia de otro grupo de ER, las de la sangre tienen un espectro mayor de tratamientos, aunque no tengan cura. En ocasiones, el tratamiento de soporte es el único necesario, ya que la enfermedad no es de tal severidad como para afectar la expectativa o la calidad de vida del paciente (8) o, por el contrario, es necesario para garantizar la supervivencia de este (10).

Entre las opciones que existen de tratamiento, podemos encontrar la anticoagulación a largo plazo con antagonistas de la vitamina K para el tratamiento del síndrome antifosfolípido. Pese a que ayuda al control de los síntomas y aumenta la expectativa de vida de los pacientes, este suele ser de difícil adherencia, por lo que se deben seguir evaluando opciones que sean más cómodas para los pacientes (12). La inducción de análogos de purina se ha visto efectiva para el control de la leucemia de células pilosas y ha aumentado exponencialmente la expectativa de vida de los pacientes (9).

Es común encontrar la necesidad de hacer transfusiones de sangre por pérdidas, especialmente en las enfermedades que tengan dentro de su fisiopatología la hemólisis. A esto se le añade la posibilidad de una esplenectomía como tratamiento resolutivo, aunque en la mayoría de los casos se prefiere evitar someter al paciente a esta intervención (8).

REFERENCIAS

1. Boron W, Boulpaep E. Medical physiology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

2. Gopubmed [internet]. 2002 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://go-pubmed.org/web/gopubmed/19?WEB01ptesvf62j1e7I0I1I00i00101010e10021000400.y>
3. Dorgalaleh A, Naderi M, Hosseini MS, Alizadeh S, Hosseini S, Tabibian S, *et al.* Factor XIII deficiency in Iran: A comprehensive review of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(3):323-9.
4. Cozzani E, Iurlo A, Merlo G, Cattaneo D, Burlando M, Pierri I, *et al.* Essential thrombocythemia: The dermatologic point of view. 2015;15(12):739-47.
5. Berger K, Schopohl D, Hilger A, Behr Gross M-E, Giangrande P, Peyvandi F, *et al.* Research in haemophilia B: Approaching the request for high evidence levels in a rare disease. *Haemophilia.* 2015;21(1):4-20.
6. Sys J, Provan D, Schauwvlieghe A, Vanderschueren S, Dierickx D, Rodeghiero F, *et al.* The role of splenectomy in autoimmune hematological disorders: Outdated or still worth considering? *Blood Rev* [internet]. 2017 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28077241>
7. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas. Lima: Federación Peruana de Enfermedades Poco Comunes; 2011.
8. Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital nonimmune hemolytic disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2015;2015(1):392-9.
9. Grever MR, Blachly JS, Andritsos LA. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev.* 2014;28(5):197-203.
10. Cheong H Il, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(10):1516-28.
11. Gainza E, Fernandez S, Martinez D, Castro P, Bosch X, Ramirez J, *et al.* Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine.* 2014;93(24):359-63.
12. Sciascia S, Radin M, Bazzan M, Roccatello D. Novel diagnostic and therapeutic frontiers in thrombotic anti-phospholipid syndrome. *Intern Emerg Med.* 2017;12(1):1-7.

15. ENFERMEDADES RARAS EN PSIQUIATRÍA

María del Pilar Otero
Adriana Marcela Prada Ovalle

INTRODUCCIÓN

Hablar de enfermedades raras (ER) en psiquiatría podría parecer una redundancia, documentar que un paciente escucha voces en la cabeza o visualiza objetos o figuras inexistentes ya es lo suficientemente extraño para la mayoría de las personas; no obstante, hay enfermedades que comprometen la esfera mental de una manera aún más llamativa, enfermedades que las padecen muchos, pero no los suficientes para alcanzar un mayor impacto. Es el caso del Tourette, Munchausen, Klüver-Bucy, Charles Bonnet, entre otros, nombres para muchos impronunciables que conceptualizan enfermedades que solo conocen quienes las sufren.

EPIDEMIOLOGÍA

Como se señaló, las ER pertenecen a un espectro patológico desconocido, sombrío. En Colombia, así como en gran parte de Latinoamérica, no existe un dato epidemiológico certero con respecto a las personas que padecen estas enfermedades. El sistema de salud está basado en diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades frecuentes y deja en el rincón a estas otras. Sin embargo, con la implementación de la Ley 1392/2010 (1), se ha intentado que ganen un papel contundente, especial y que no continúen en el olvido. Asimismo, esta ley ha permitido que se documenten alrededor de tres millones y medio de personas con este tipo de enfermedades, sin embargo, el subregistro aún es considerable (2).

CLASIFICACIÓN

Clasificación clínica

Es importante entender la salud mental como lo ha definido la Organización Mundial de la Salud (OMS), dentro del contexto de un estado de completo bienestar y no solo la ausencia de enfermedades. Lo anterior con el fin de comprender que cualquier tipo de afección física compromete los múltiples dominios de la esfera mental y de la vida de las personas. Sin embargo, es importante determinar aquellas enfermedades que comprometen en mayor grado el campo de la psiquiatría, debido al componente psicopatológico predominante que se encuentra alterado, con el fin de permitirle al médico una identificación más fácil y rápida de las enfermedades que, en un principio, parecerían no corresponder a una caracterización habitual y conocida. Se propone así la siguiente clasificación basada en la clínica y el dominio que a criterio parece estar más comprometido dentro de las ER.

Alteración en el pensamiento

- síndrome de Ekbom
- síndrome de Capgras
- síndrome de Cotard

Alteración en la sensopercepción

- síndrome de Alicia en el país de las maravillas
- síndrome de Charles Bonnet

Alteración en el movimiento

- síndrome de Tourette

Alteración en el control de los impulsos

- tricotilomanía

Alteración en el sueño

- narcolepsia

Alteración en el lenguaje

- síndrome de acento extranjero

Alteraciones en la personalidad

- síndrome de Geschwind

Síndrome de Charles Bonnet

“Poder ver aún sin ver”. Esa podría ser la frase para explicar de manera global este trastorno. Charles Bonnet es una enfermedad que afecta a las personas que padecen de pérdida de la visión, secundaria a una enfermedad ocular como cataratas, degeneración macular, glaucoma, entre otras, que se caracteriza por la presentación de alucinaciones visuales complejas, continuas, de las que el paciente hace crítica, es decir, pseudoalucinaciones, sin que exista psicopatología. El paciente logra establecer que estas alteraciones sensorio-perceptivas no hacen parte de su realidad, encuentra el carácter anómalo de estas. En una etapa inicial, puede presentar angustia y extrañeza ante la divergencia entre tener un déficit visual marcado y tener alucinaciones visuales complejas.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1769 por el biólogo suizo Charles Bonnet, que identificó en su abuelo a un hombre con deterioro visual y pseudoalucinaciones visuales complejas sin enfermedad psiquiátrica, pero hasta 1936 el psiquiatra Morsier le da el nombre de su primer relator tras varios años de investigación. Son diversas las teorías de la fisiopatología de Charles Bonnet. La más aceptada actualmente habla de la desaferentación neuronal y la hiperexcitabilidad de la corteza occipital. La corteza occipital está conectada con otras regiones dependiendo del tipo de estímulo visual que se involucre: rostros, objetos, movimiento de ambos, color, entre otros. Cuando existe alguna patología ocular, las aferencias y los estímulos externos percibidos a través de la retina cada vez son menos; sin embargo, algunas se conservan, no se pierde la actividad neuronal totalmente. Ante la disminución de la estimulación de la corteza visual, se generan cambios compensatorios que se traducen en hiperexcitabilidad de la corteza, se activan campos ectópicos y se dan estas alteraciones sensorio-perceptivas. Dentro de los factores de riesgo en el síndrome de Charles Bonnet, se encuentran la edad avanzada, la disminución de la agudeza visual en grado moderado-grave y las enfermedades oculares adquiridas, como:

- degeneración macular,
- cataratas,
- hemianopsias,
- retinitis pigmentaria y
- glaucoma.

En general, los pacientes relatan que estas pseudoalucinaciones involucran personas y movimiento que aproximadamente tienen una duración de segundos a minutos, aparecen de manera súbita, y debido a la inexistencia de patología psiquiátrica y la conservación del juicio, no las refieren por temor a que se les tilde de pacientes mentales. Las pseudoalucinaciones que se dan en este síndrome se suelen resolver espontáneamente. El uso de medicamentos antipsicóticos no está indicado, pues no corresponde con una enfermedad francamente psiquiátrica.

Síndrome de Klüver-Bucy

“Nada puede hacer cambiar a nadie” es quizá la frase más utópica ante el síndrome del Klüver-Bucy, que involucra cambios comportamentales. Se ha visto relacionado de manera íntima con la encefalitis herpética. Los pacientes, debido a una afectación bilateral en los lóbulos temporales, presentan hiperoralidad, hipersexualidad, hiperfagia, hipermetamorfosis, mansedumbre, agnosia visual, pérdida del temor y, con ello, la pérdida del reconocimiento de si un objeto es o no lesivo.

Inicialmente, fue descrito en monos, cuando Heinrich Klüve y Paul Bucy realizaron resecciones para conocer la función del complejo amigdalino y los lóbulos temporales, lo que dio como resultado cambios comportamentales en los monos: placidez absoluta, hiperoralidad, conducta sexual aumentada, necesidad de explorarlo todo y, lo más llamativo, pérdida total del temor a cosas que previamente eran razón de miedo. En seres humanos, tal y como se comentó, la causa más frecuentemente asociada es la encefalitis herpética. Sin embargo, se han documentado algunos casos de traumatismos craneales y lesiones posquirúrgicas.

El diagnóstico es clínico, ayudado por resonancia magnética cerebral, en la que se evidencia destrucción de los lóbulos temporales y afectación seguida al circuito amigdalino. No hay un tratamiento certero que permita la recuperación de los pacientes, por lo que están confinados a padecer un cuadro demencial. Si bien algunos estudios proponen el manejo antiviral o con anticonvulsivantes para el control de los impulsos, no hay diferencias significativas.

Síndrome de Gilles de la Tourette

El constante afán del hombre por tener el control de todos los fenómenos que lo rodean no deja por fuera el ámbito medicinal. Cada vez son más las medidas preventivas, tecnología para realizar diagnósticos y opciones terapéuticas que van desde el uso de plantas medicinales hasta la posibilidad de trasplantar

órganos de una persona a otra. Sin embargo, aún queda un gran número de entidades que continúan su curso de manera natural, para las cuales los esfuerzos terapéuticos todavía son insuficientes, así como existen enfermedades olvidadas que siguen controlando las múltiples esferas de la vida de sus afectados, entre ellas, el síndrome de Gilles de la Tourette, el eje central de esta parte.

El síndrome de Tourette, como es mejor conocido, es una afección que forma parte de lo que se llamaría el espectro de enfermedades neuropsiquiátricas, debido a sus grandes componentes: los movimientos anormales acompañados de las alteraciones comportamentales, una prueba más de los límites inexistentes entre la neurología y la psiquiatría. Fue hacia 1885 que el francés Gilles de la Tourette describió una serie de casos de nueve personas que presentaban tics descritos como movimientos, vocalizaciones o comportamientos repetitivos, no dolorosos, que son precedidos de un fuerte deseo o necesidad frecuentemente referida como una urgencia premonitoria, asociados a la expresión involuntaria de palabras o gestos socialmente inaceptables y hostiles, coprolalia y copropraxia, respectivamente.

Uno de los aspectos más relevantes ya mencionados es la urgencia premonitoria del cuadro clínico, pues esta colección de sensaciones tensas aumentará hasta que se realice el movimiento; posteriormente, habrá un momento de alivio y de nuevo regresará (3). El tic puede ser suprimido voluntariamente, aunque a menudo se encuentra acompañado de una intensificación de los síntomas de forma temporal (4). Los tics tienen un amplio rango de presentación al abarcar simples estornudos, guiños o incluso risas, giros y saltos que surgen de inicio súbito, rápido y no rítmico. La edad de inicio de la enfermedad es entre los 6 y 8 años, con una frecuencia que va del 0,3 al 1 %. Se ha documentado una intensificación de la sintomatología alrededor de la adolescencia y una tendencia a la estabilización en la adultez temprana, aunque no siempre con remisión completa. En más del 60 % de los casos, existen comorbilidades, como el trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y depresión.

Hasta el momento, el diagnóstico se hace con la reunión de síntomas y signos, y como tratamiento, se cuenta con intervenciones comportamentales y farmacológicas. De las primeras, se destacan la terapia de exposición y prevención de respuesta y la terapia de inversión del hábito; ambas encaminadas al reconocimiento de la urgencia premonitoria y a la modificación de la respuesta a estos hasta lograr retardar y eliminar el tic. En cuanto al tratamiento farmacológico, reservado para un limitado grupo de pacientes, se cuenta con el uso de antipsicóticos típicos y atípicos, aunque hasta la fecha

solo se encuentra aprobado el uso de haloperidol y pimozida en los Estados Unidos. Sin embargo, ante los efectos colaterales que presentan estos dos medicamentos, se prefiere el uso de agonistas alfa-2 como la clonidina.

Dadas las características heterogéneas descritas, las personas con síndrome de Tourette enfrentan el estigma social de su afección, además de dificultades en la cotidianidad debido al riesgo de autolesión que generan los movimientos y que podrían disminuir el funcionamiento habitual de las personas, porque, si bien no cursan con discapacidad intelectual, es frecuente encontrar algún tipo de compromiso en el aprendizaje que requiere intervenciones que susciten una mejor calidad de vida para estas personas (5).

REFERENCIAS

1. Colombia, Congreso de la República. Ley 1392 de 2010, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores (2010 jul 2).
2. Federación Colombiana de Enfermedades Raras. [Internet] [citado 2017 marzo 17]. Disponible en internet: <http://www.fecoer.org>
3. Cavanna AE, Rickards H. The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(6):1008-1015.
4. Cavanna A, Seri S. Tourette's syndrome. *BMJ.* 2013;347(7922):f4964.
5. Serajee FJ, Huq A. Advances in Tourette syndrome: Diagnoses and treatment. *Pediatr Clin N Am.* 2015;62(3):687-701.

16. NECESIDAD DE PATRÓN EN LA FORMULACIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA ENFERMEDADES RARAS: EXPERIENCIA INTERNACIONAL Y DE COLOMBIA

Ángela Patricia Chaves-Restrepo
Carlos Daniel Chaves-Avellaneda
Camila Quirland-Lazo

INTRODUCCIÓN

Con el desarrollo de la dinámica globalizadora, el fortalecimiento de los sistemas de salud sigue siendo un reto. Muchos países se enfrentan a medidas de austeridad, envejecimiento de la población, corrupción, aumento de las expectativas de los ciudadanos, aceleración del desarrollo de tecnologías en salud y eliminación de fronteras a través del uso de las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC).

En medio de este panorama, los pacientes con enfermedades raras (ER) plantean retos insólitos a los sistemas de salud, los cuales se diseñaron tradicionalmente para enfermedades más frecuentes y afecciones agudas. Tales desafíos han sido reconocidos en la historia de la salud pública de manera reciente (en la década de los ochenta en los Estados Unidos y posteriormente en la década de los noventa en Europa y otros lugares del mundo), atados inicialmente a la definición de los medicamentos huérfanos.

Merece destacarse el desarrollo de las políticas europeas, que trajeron consigo avances relevantes para el abordaje de las ER, siguiendo un patrón de formulación que, partiendo del enfoque diferencial, favorece la concurrencia interinstitucional y la colaboración transnacional (1). El patrón europeo ha tenido un papel relevante para la coordinación de acciones en ese continente a favor de los pacientes.

En Colombia y Latinoamérica, el reconocimiento de las ER es visible a partir de la primera década del siglo XXI (2, 3), con la aparición de marcos normativos para las ER, que se han ido desarrollando en mayor o menor medida dependiendo del grado de conocimiento de patrones de formulación de política pública, el diseño de los sistemas de salud y protección social, la conducta de los actores del sistema, la capacidad reguladora pública, el empoderamiento de los pacientes y la participación ciudadana.

El conocimiento de los tomadores de decisión acerca de los patrones existentes y el punto de partida a la hora de abordar las políticas públicas para ER determinan la calidad, coherencia y aplicabilidad de aquellas, así como la posibilidad de mayor o menor acceso a beneficios en afecciones de equidad para la población que convive con estas enfermedades.

Este capítulo presenta argumentos para el fortalecimiento del concepto de ER, pone de relieve la necesidad del seguimiento de un patrón de formulación de política pública (para lo cual se trae como ejemplo el patrón europeo) y su desarrollo en el plano internacional y latinoamericano, haciendo hincapié en la necesidad de aplicar el enfoque diferencial y el reconocimiento integral de la población. Por último, concluye demarcando los hitos relevantes del desarrollo de las políticas públicas colombianas para estas enfermedades.

EL PROBLEMA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

En el mundo se han descrito más de 500 000 ER (4) que comparten problemas comunes. Estas enfermedades, debido a su baja prevalencia, frecuente origen genético, complejidad, diversidad, heterogeneidad y alta dispersión geográfica de los enfermos y sus familias, representan desafíos sociales y de salud muy distintos de los de las enfermedades comunes, lo que ya ha merecido atención y estudio.

Aun así, no se ha podido reconocer integralmente el fenómeno de las ER como un problema *sui generis*, en el que las fuentes definitorias clínica, farmacéutica y económica son solo una parte. Problemas como la ausencia de diagnóstico y atención oportuna, aislamiento social, falta de apoyo, vulnerabilidad mayor de pacientes y familias e impacto sobre el costo social se describen en la figura 16.1.

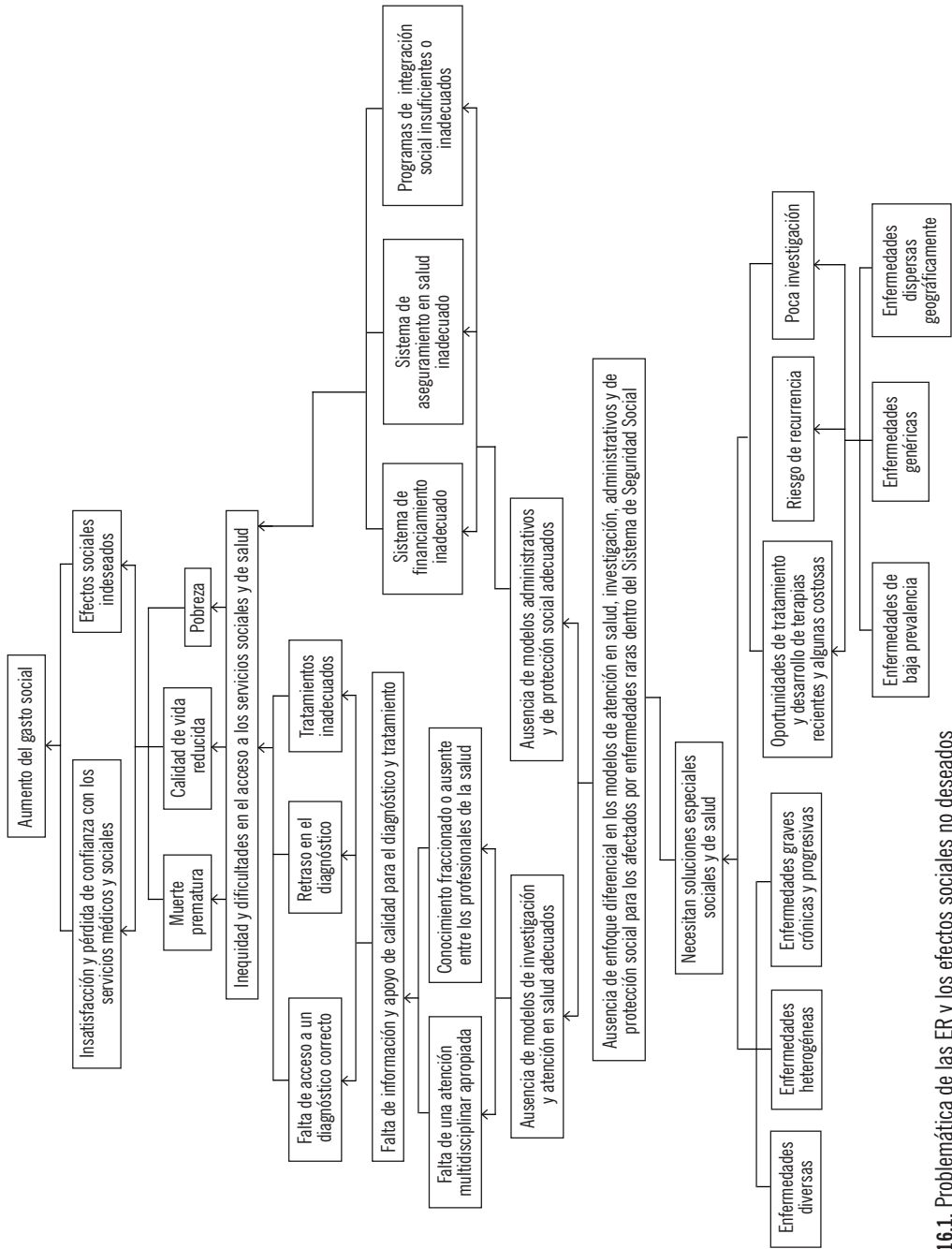


Figura 16.1. Problemática de las ER y los efectos sociales no deseados

Fuente: Elaboración propia.

EL PATRÓN EUROPEO Y LA FORMULACIÓN DE POLÍTICAS PARA LAS ENFERMEDADES RARAS

El origen de los conceptos y las iniciativas políticas sobre las ER tomó forma en la Unión Europea (UE), en los actos ordenados en 2008 y 2009 (5), en los cuales se reconoce a estas enfermedades como un problema de salud pública y se toman medidas tendientes a resolver los retos que presentan.

En las siguientes décadas, la política europea adopta un camino o patrón que parece más integral, coherente y sistemático en este reconocimiento, promovido mayormente por la European Organisation for Rare Diseases (Eurordis), gremio de organizaciones de pacientes que ha desempeñado un papel primordial en el viejo continente en cuanto al posicionamiento de las ER como problema de salud pública, empoderamiento de la comunidad, unificación e inclusión de la voz de los pacientes, participación y desarrollo de políticas, promoción de centros y redes de atención, y avance en la investigación, entre otros (6).

Entre las recomendaciones europeas, se cuentan la necesidad de establecer planes nacionales de ER; la definición, codificación e inventario de ER; el desarrollo de planes nacionales para ER; la ejecución de registros y censos de pacientes, la promoción de la investigación, creación de redes y centros de referencia, y la articulación con los servicios sociales (7) (figura 16.2).

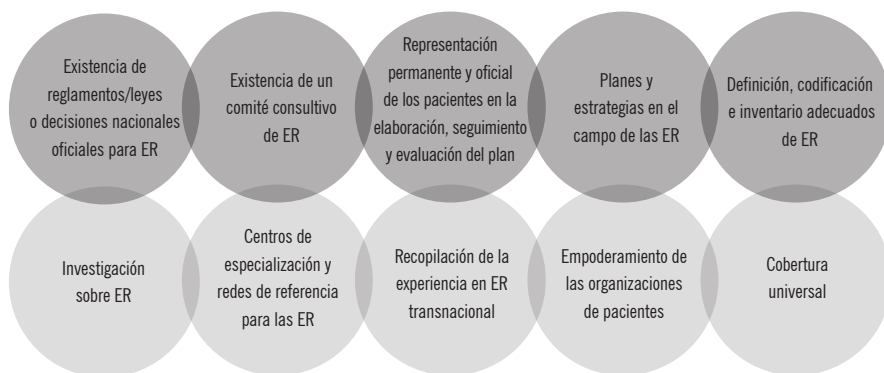


Figura 16.2. Patrón europeo en el campo de políticas públicas para las ER

Fuente: Modificada a partir de EUCERD (7).

LA IMPORTANCIA DE LA EXISTENCIA DE MARCOS NORMATIVOS Y COMITÉS CONSULTORES

Teniendo en cuenta la complejidad del problema presentado, es de esperarse que la presencia de marcos normativos y regulatorios amplios pueda favorecer el desarrollo de la política pública y ampliar las posibilidades de mejorar el acceso a la salud y protección social de los afectados en condiciones de equidad. Hay que admitir, en todo caso, que estos marcos no tienen efecto sobre capacidades culturales o de liderazgo, empoderamiento ciudadano o articulación de los procesos. Por esto, es necesario generar espacios de intercambio entre líderes y establecer gestión del conocimiento y compromisos decididos en torno a la problemática. Un comité consultor e interdisciplinario de apoyo al Gobierno es de vital importancia para resolver la complejidad del problema de las ER, y esta es una de las recomendaciones importantes de la política europea.

Además del marco legal, debe haber un plan nacional vinculante que articule la normativa, promueva el trabajo interinstitucional, abra las puertas a la cooperación internacional y permita el debate acerca de los temas de equidad y eficiencia en la prestación de servicios sociales y de salud, con visión holística del problema y promoviendo acciones transdisciplinarias insertadas en las políticas públicas de manera transversal, manteniendo el enfoque diferencial y el real reconocimiento de la comunidad con las ER. Las medidas progresivas que se implementen deben permitir la concurrencia interinstitucional, la coherencia política y normativa, además de la perspectiva multisectorial.

EL PAPEL DE LAS ORGANIZACIONES DE PACIENTES Y EL PATRÓN DE FORMULACIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS EN LAS ENFERMEDADES RARAS

En cuanto a la implementación de las medidas progresivas, las organizaciones de pacientes desempeñan un papel fundamental como articuladoras de las instituciones, gestoras de conocimiento y generadoras de cohesión social, pues son actores permanentes que conocen todas las aristas. Son ellas las iniciadoras de cambios en el abordaje de numerosas cuestiones reglamentarias, biomédicas, éticas y sociales relacionadas con la prevención y el diagnóstico de estas enfermedades, el tratamiento y la rehabilitación de

pacientes y familias, además de su profundo conocimiento de los grupos de enfermedades que manejan.

El papel definitivo que cumplen las organizaciones de pacientes en el avance de las políticas públicas es uno de los aspectos destacados en las ER. Por tanto, el conocimiento social y técnico que tengan influye de manera muy poderosa en los tomadores de decisión por varias razones, entre ellas:

- Las definiciones de políticas públicas para las ER tienen carácter emergente.
- El conocimiento relativo a las políticas públicas para las ER entre los tomadores de decisión y, en general, de todos aquellos que se acercan a esta problemática es menor.
- Es necesario compromiso, conocimiento y tiempo para introducir el enfoque diferencial necesario para las ER en las diferentes disciplinas y procesos de decisión en política pública. Esto, en todas las áreas relacionadas, como la farmacoeconomía, la epidemiología, la política farmacéutica, la atención en salud, el aseguramiento, la cobertura, la financiación, los resultados en salud, la investigación y el desarrollo, la administración en salud, entre otras, y en otras disciplinas menos aplicadas a este campo del conocimiento, como el derecho, la economía, la sociología, la psicología, la antropología, la comunicación, etc.

Las organizaciones deben estar implicadas y además preparadas para participar en todos estos espacios, presentar razones y argumentos convincentes, así como conocimiento técnico y social organizado que apoye las decisiones de política pública y defienda los derechos de los pacientes. El fortalecimiento y empoderamiento de la comunidad es definitivo para lograr equidad.

IMPORTANCIA DEL TRABAJO TRANSNACIONAL

En cuanto a las acciones transnacionales, los países europeos han considerado la necesidad de un abordaje de este estilo. Con el fin de promover la necesaria colaboración internacional, la Comisión Europea ha emprendido acciones, entre ellas, un programa de salud pública, cuya principal línea de acción es el desarrollo de estrategias y mecanismos de intercambio de información y de coordinación en la UE para fomentar la continuidad del trabajo

y la cooperación transnacional, la aprobación de más de siete proyectos piloto orientados a diseñar centros de expertos europeos en red, la creación del Comité de Expertos en Enfermedades Raras, la coordinación del Grupo Consultivo Temático sobre Enfermedades Raras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la creación del Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC), ambicioso esfuerzo internacional para combinar recursos y armonizar las políticas dirigidas a promover la investigación (8).

LA DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RARA: IMPORTANCIA DEL PUNTO DE PARTIDA

La definición del concepto de ER como problema de salud pública es un tópico de carácter emergente. El desarrollo de las terapias para ciertas enfermedades “no interesantes” y la necesidad de clasificación y regulación de este desarrollo se tradujo en los Estados Unidos —para la década de los ochenta— en la necesidad de legislar para los medicamentos huérfanos (9, 10) (fármacos o productos biológicos que se definen como destinados al tratamiento seguro, eficaz, diagnóstico o prevención de enfermedades/trastornos raros). Posteriormente, inicia la regulación de estos medicamentos en la UE y en otros países del mundo en la década de los noventa.

El concepto de *medicamento huérfano*, atado a la definición de *enfermedad huérfana*, aparece con el fin de traer solución a problemas farmacéuticos, económicos y de innovación. Sin embargo, la definición real de la categoría de ER o poco frecuentes fue construida paulatinamente, no por los profesionales en ciencias de la salud o la industria farmacéutica, sino por otros actores que tenían intereses comunes alrededor de estas enfermedades, entre ellos, los pacientes y los organismos públicos:

Las asociaciones de pacientes contribuyeron al cambio del concepto de la falta de rentabilidad a la rareza, y con su coalición, actuando como cámara de compensación, obtuvieron una legitimidad con respecto a los asuntos médicos que rara vez se concedía a los actores laicos (Epstein 1995). La Administración pública también fue un protagonista clave, con su papel de conciliador en una situación de conflicto y su enfoque regulador. Esto transmite una fuerte dimensión política a una categoría en general considerada como médica o económica, y esta dimensión política debe observarse también en el caso europeo. (10) (la traducción es nuestra)

Poco a poco, las definiciones de las ER van derivando en un concepto que las describe, en primer lugar, con el criterio de prevalencia (que siempre debe ser baja, mínimo de una persona en 2000) y, en segundo lugar, con otros criterios como el de gravedad, cronicidad, progresividad y alta carga familiar y social. Sin embargo, no existe definición única emitida por autoridad mundial en la materia, acotándose en cada país el concepto acorde con marcos normativos o de política pública (11).

Además de estas discrepancias, existen enfoques o acepciones confusos entre ER o huérfanas, enfermedades catastróficas y enfermedades de alto costo, todas estas con diferentes orígenes de carácter político, económico, científico o jurídico. No en vano, el patrón europeo establece recomendaciones de definición clara del concepto de ER, porque la definición es el punto de partida que determinará el rumbo que tomen las políticas públicas. Aunque las ER comparten características compatibles con cada uno de los conceptos mencionados, no pueden ser definidas totalmente en su acepción:

- Visión de enfermedad huérfana, catastrófica o de alto costo: visión de resolución de un problema financiero y económico que resalta aquellas ER para las cuales se han desarrollado terapias de alto costo y olvida aquellas que, al ser también raras, no tienen desarrolladas terapias relevantes, que son la mayoría. Esto genera inequidad al priorizar solo algunas afecciones para cubrimiento, aseguramiento y financiación, lo que produce competencias entre la comunidad por hacer visibles sus enfermedades.
- Visión clínica: favorecer el enfoque clínico o de problema de salud pública al priorizar las enfermedades como “enfermedades de especial interés” sin darle la debida dimensión social a la problemática. Existe en este enfoque la tendencia curacionista, fragmentada y superespecializada para resolver retos de atención en salud escogiendo en algunos casos las ER más prevalentes o las de origen genético, o de las cuales hay mayor data. Esto genera nuevamente inequidad y soluciones parciales que relegan la atención a la dependencia, discapacidad y vulnerabilidad.
- Visión social-discapacidad: inclusión implícita de los pacientes en las políticas sociales, entre estas, las de discapacidad. Dicha inclusión sin el debido enfoque diferencial solo resuelve en parte los problemas que presentan estas enfermedades crónicas sin tener en cuenta su carácter progresivo. Se olvida entonces la

conurrencia de vulnerabilidades que afecta a las dinámicas familiares y sociales a medida que las enfermedades avanzan. En estos enfoques, no hay diseño de programas especiales de protección social extendida, servicios complementarios, acceso a vivienda digna, trabajo, educación, protección financiera, protección a cuidadores, transporte, y muchas otras necesidades de pacientes y familias (figura 16.3).

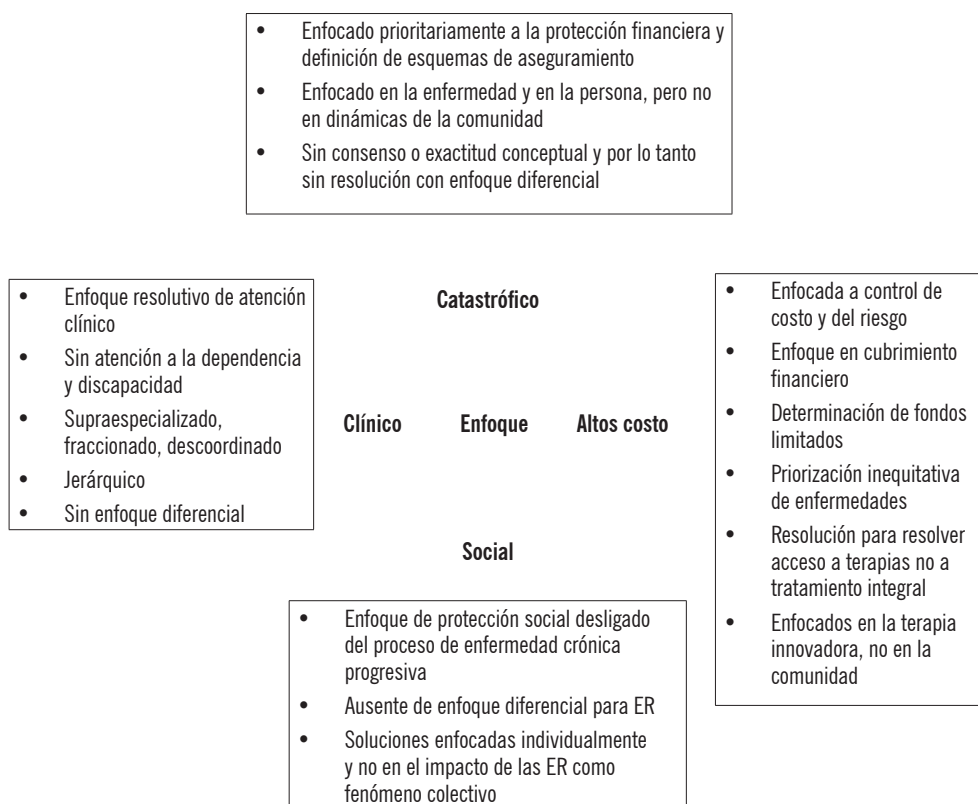


Figura 16.3. Puertas de entrada para las ER y resultados esperados en formulación de política pública

Fuente: Elaboración propia.

El punto de partida define la mayor o menor presencia de equidad, objeto de estudio que merece más profundización. De una buena definición de ER dependerá la adecuada construcción de la lista de estas enfermedades

y su codificación, que debe estar adecuada a los estándares internacionales. Las listas de ER permiten el apropiado registro de los pacientes, la vigilancia epidemiológica y facilitan la toma de decisiones en otros ámbitos de la salud pública.

NECESIDAD DE ENFOQUE DIFERENCIAL

Además de la adecuada definición, es importante resaltar un factor fundamental ligado a las ER: el enfoque diferencial. Aún existen muchas dudas sobre si merecen las personas que las padecen este enfoque y un reconocimiento especial en cuanto al diseño y la aplicación de políticas públicas y, por otra parte, cuáles son los patrones que facilitan una mejor comprensión y abordaje del problema por ellas presentado.

Comenzando por los aspectos relativos al acceso equitativo a la salud y siguiendo el patrón europeo, se reconoce que las ER requieren para su solución abordajes novedosos y un enfoque diferencial (12) en los ámbitos de atención, aseguramiento, financiación, cobertura y servicios sociales. Por esto, se han generado investigaciones, reglamentaciones, recomendaciones, conceptos y órdenes para fortalecer las capacidades estatales en el desarrollo práctico de estos enfoques, con el fin de reducir factores de inequidad. En la tabla 16.1, se describen algunos de estos enfoques propuestos o reglamentados para las ER en diversos ámbitos de formulación de política pública.

Tabla 16.1. Enfoques diferenciales propuestos para las ER

Ámbito de formulación	Enfoque
Atención en salud (13-15)	Modelos innovadores que tengan en cuenta la pluralidad y heterogeneidad de las ER, con enfoque diferencial en la atención primaria, inter y transdisciplinarios, no jerárquicos. Gestión de información especial y atención a la discapacidad. Desarrollo de modelos administrativos y de coordinación innovadores para superar barreras administrativas y dispersión geográfica de los enfermos. Ampliar enfoque al curar + cuidar. Acreditación de redes y centros de referencia que actúen nacional y transnacionalmente con coordinación interinstitucional. Refuerzo a programas de coordinación y a políticas de equidad interterritorial. Entender y atender complejidad social asociada.
Regulación de medicamentos huérfanos y evaluación de tecnologías en salud (16-19)	Tener en cuenta el peso de criterios como la equidad, ley de rescate, evaluación multicriterio, valor centrado en el paciente, calidad de vida y preferencias sociales. Posibilidad de incluir en la evaluación económica criterios adicionales al de eficiencia, tales como la necesidad médica, además de aspectos de igualdad, equidad o solidaridad. Buscar alternativas para una mejor y más comprensiva evaluación y regulación de los medicamentos huérfanos.
Aseguramiento (20)	Generar economías de escala. Seguros privados voluntarios. Protocolizar tratamientos. Fortalecer seguros nacionales. Redistribución de riesgos. Crear programas nacionales para enfermedades raras.
Reebok (19, 21, 22)	Esquemas de pago con fondos que garantizan la financiación. Discriminación positiva de afectados.

Fuente: Elaboración propia.

Menor desarrollo han merecido los enfoques de protección social de los pacientes, cuidadores y familias, pues, aunque algunos aspectos han sido objeto de estudio, las reales dinámicas del colectivo merecen acercamientos más profundos. Se han emitido algunas recomendaciones (23, 24) relacionadas con la inclusión de las ER en las políticas y los servicios sociales. Es

necesario evaluar las mejores vías para la integración de los afectados en los programas sociales.

La medición de estos enfoques, además de algunos otros factores considerados importantes en el desarrollo de políticas públicas para ER (25), sería un buen punto de partida para evaluar la equidad del sistema de salud colombiano e inclusive de los sistemas latinoamericanos. Esto haría posible evaluar omisiones o acciones estatales con enfoques reducidos, discriminatorios, desorganizados, no diferenciales e inequitativos en el abordaje, o también permitiría resaltar enfoques integrales, diferenciales y de protección social que generen ganancias en salud y social para los afectados y el sistema.

AMPLIAR EL ENFOQUE DIFERENCIAL: VERDADERO RECONOCIMIENTO DE MINORÍA, VULNERABILIDAD Y VULNERACIÓN

Una vez que las ER han sido reconocidas como de especial interés y por tanto como un problema de salud pública, cabe alcanzar nuevos niveles de identificación y verdadero reconocimiento de la comunidad que las sufre en dos aspectos: vulnerabilidad y minoría. En primer lugar, la vulnerabilidad se manifiesta en el hecho de que el afectado y la familia se ven golpeados por un evento inesperado de peligro y riesgo expresado en una enfermedad desconocida y debilitante, con una capacidad disminuida para anticiparse, hacer frente y resistir a los efectos, así como para recuperarse de estos (26). Dicha vulnerabilidad se acrecienta cuando el sistema no está diseñado para paliar este evento peligroso. De esta manera, se produce aislamiento social, discriminación, progresión de niveles de discapacidad, presencia de múltiples enfermos dentro de un mismo núcleo familiar, trampas de pobreza y la incapacidad para salir del círculo debilitante que produce la enfermedad que genera indefectiblemente vulneración a los derechos a la salud y a la vida digna.

En segundo lugar, la presencia de las ER genera un patrón claro compatible con la definición de minoría, añadida a las que tradicionalmente se han considerado como tales. Los afectados cumplen todas las condiciones para ser considerados así: son menos numerosos en proporción, no están en una posición dominante, poseen características que difieren del resto de la población (aunque estas no sean de carácter étnico,

religioso o lingüístico) y muestran un sentido de solidaridad dirigido a la conservación de su identidad colectiva distintiva. Esta solidaridad y lealtad se fortalece como resultado de las relaciones discriminatorias y marginalizadas dentro del Estado.

La discriminación positiva de estas características —minoría y concurrencia de vulnerabilidad, vulneración— es absolutamente necesaria para garantizar la atención prioritaria y el apoyo del Estado, con el fin de fortalecer la capacidad para resistir y hacer frente a las ER, abordar las causas subyacentes que generan mayor vulnerabilidad y fortalecer la capacidad estatal y comunitaria para dar soluciones. El reconocimiento de las enfermedades como problema de salud pública no resuelve hasta ahora la dinámica compleja de esta población, lo que debilita la resiliencia de las familias en su respuesta al peligro.

La designación de la comunidad con las ER como “sujeto de especial protección” permitirá crear capacidades estatales y disponer de recursos públicos para la implementación de planes y programas que respondan a la situación de los afectados. Esta identificación debe comprender —a escala individual— los aspectos biológicos, emocionales y sociales del paciente y la situación del núcleo familiar y, desde el punto de vista colectivo, debe resolver y mitigar los factores de riesgo común para evitar que las ER produzcan la altísima pérdida de ganancia social que actualmente generan.

LAS ENFERMEDADES RARAS EN EL PLANO INTERNACIONAL

En el plano internacional, se observa una tendencia en los países que han abordado el problema de las ER hacia la definición de marcos normativos específicos que han permitido delimitar estrategias nacionales e internacionales que consideran algunos de los componentes del patrón europeo de la figura 16.1 (1). En general, uno de los elementos más comúnmente adoptados por los países los constituyen los incentivos a la investigación, el desarrollo y la aprobación regulatoria de productos farmacéuticos para el manejo de las ER. Estos incentivos se implementan en forma de rebajas de impuestos, procedimientos de aprobación regulatoria acelerada o, incluso, autorizaciones de uso de medicamentos huérfanos sin aprobación regulatoria en casos excepcionales, lo cual determina que, pese a que responden a los requerimientos de un mercado pequeño, la industria farmacéutica

desarrolle este tipo de productos y haga posible que los pacientes eventualmente puedan acceder a ellos (19).

Pese a tales esfuerzos, la experiencia internacional ha mostrado que esto no es suficiente para garantizar que los pacientes con ER, en efecto, accedan a los tratamientos que requieren. Por ejemplo, en la UE, donde estos incentivos tienen lugar de forma centralizada, aún se observan diferencias en el acceso de la población europea a los denominados medicamentos huérfanos (19).

Lo descrito da cuenta de desafíos que guardan estrecha relación con los procesos de decisión de cobertura de medicamentos huérfanos, los que, en el mismo conjunto de países de la UE, son jurisdicción exclusiva de cada uno de los Estados miembros y, por tanto, explican en parte la heterogeneidad en el acceso. En consecuencia, para ser incorporados en la cobertura financiera de los seguros de salud, los medicamentos huérfanos están sujetos a la revisión o evaluación que lleve a cabo la institución o agencia correspondiente a nivel nacional (1).

Así, en un escenario en el que es cada vez más habitual y deseable que los sistemas de salud basen sus decisiones de cobertura en evidencia, la evaluación de tecnologías sanitarias (etsa) ha tomado fuerza y, con esto, el uso del análisis de costo-efectividad como uno de los factores que considerar en la decisión final (27). No obstante, el proceso de decisión de cobertura de medicamentos huérfanos en particular no solo ha mostrado diferencias respecto de otros, sino que también tendría consideraciones especiales en cuanto al uso del criterio de costo-efectividad en la decisión final y ponderaría otros criterios adicionales, entre ellos, la gravedad de la condición a tratar (28).

Aunque se han documentado ampliamente en la literatura tanto los cursos de acción como las estrategias que han emprendido los distintos países para mejorar la salud de los pacientes con ER, se requiere avanzar hacia la estimación del impacto de las intervenciones de salud pública implementadas, de manera tal de guiar la asignación de recursos según la evidencia.

LAS ENFERMEDADES RARAS EN LATINOAMÉRICA: POLÍTICAS PÚBLICAS

Los países latinoamericanos presentan afecciones políticas, económicas, geográficas y culturales que al final conforman una región disímil, de gran extensión, con sistemas políticos y económicos de diverso desarrollo y, por supuesto,

sistemas de salud heterogéneos, que hacen complejo el estudio de cualquier problema de salud pública. Las medidas tomadas por los Estados latinoamericanos presentan diversos grados de desarrollo para resolver los retos de las ER. Los antecedentes que han definido el curso de las políticas para ER en Latinoamérica pueden resumirse en dos ítems:

- implementación de políticas de tamizaje neonatal e identificación de anomalías congénitas (entre ellas enfermedades metabólicas), con el fin de evitar la muerte y la discapacidad grave (comenzando desde la década de los setenta), y
- políticas públicas para resolver problemas relacionados con ciertas enfermedades (clasificadas como enfermedades catastróficas o de alto costo), generadas por la abogacía desarrollada por pacientes sujetos de este tipo de terapias, pero también por los gobiernos en cuanto a sus preocupaciones acerca del impacto financiero sobre el presupuesto.

Así es que los pacientes con ER han sido parcialmente cubiertos y por analogía relacionados con las políticas para enfermedades catastróficas, enfermedades de alto costo, enfermedades crónicas no transmisibles y población en condición de discapacidad. En todos estos entornos, sin encontrar soluciones claras y ninguna discriminación integral positiva.

ENFOQUES DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN LATINOAMÉRICA, ACCESO A LA SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL DE LOS PACIENTES Y LAS FAMILIAS

Entre los países latinoamericanos hay disparidad en la conceptualización de las ER, en las políticas públicas, en el avance legislativo, en el conocimiento y la información relativos a ellas. Otras cuestiones que se consideran son las diferencias en la cobertura, el acceso y la calidad de vida de los afectados dependiendo del país o, inclusive, de la región de residencia, así como la lucha individual de los países por encontrar los recursos necesarios para realizar investigaciones y también a los pacientes necesarios —masa crítica— para efectuar ensayos clínicos, así como la resolución de los desafíos que la introducción de nuevas tecnologías en salud producen sobre los ya diezmados recursos de los sistemas de salud. En ese sentido, se puede suponer efectos diferentes en el bienestar de la población.

Es importante mencionar que el desarrollo de las terapias innovadoras para ciertas ER tuvo como desenlace el comienzo de movimientos sociales por un mayor reconocimiento de estas enfermedades en diverso países de Latinoamérica, donde algunos dolientes necesitados comenzaron la lucha por el acceso a estos medicamentos y un posterior interés de la industria farmacéutica por el desarrollo de estos mercados (las enfermedades de depósito lisosomal y la creación de organizaciones de pacientes para estas enfermedades fueron las primeras en realizar abogacía en Latinoamérica). Los enfoques generales de lucha por todas las ER surgen por los problemas graves de acceso y el mayor desarrollo de las organizaciones de pacientes en la región, así como la dificultad para movilizar las políticas públicas nacionales con un número poco significativo de enfermos, lo que presentaba dificultades considerables para organizaciones individuales.

IMPACTO DE ALGUNOS ENFOQUES EN LA POLÍTICA PÚBLICA PARA LAS ENFERMEDADES RARAS: INEQUIDAD EN EL ACCESO

Como ya se mencionó, uno de los primeros retos en Latinoamérica está en las disparidades acerca del concepto o definición de lo que es una ER (tabla 16.2). La ausencia de consensos científicos y jurídicos hace que la definición cambie de un país a otro, no solo respecto de los límites de la prevalencia que son aceptables para delimitar estas afecciones, sino en los conceptos adicionales que se utilizan para definirlas (11).

El problema con una definición variable entre los diferentes países es que los estudios clínicos, epidemiológicos y económicos no son comparables. Más grave aún, la disparidad de criterios crea dificultades para generar políticas públicas y legislar sobre la protección de estos pacientes. Por otra parte, y como ejemplo, la priorización de ER a través de listas para definir el cubrimiento es completamente inequitativo. Esta priorización se ha realizado en diversos países de Latinoamérica atendiendo —en algunos casos— a criterios relacionados con el costo de los medicamentos o la visibilidad de las enfermedades o, inclusive, a agendas políticas o mediáticas, más que estrategias técnicas. En la tabla 16.3, puede observarse disparidades en la elección de las listas para ER.

Tabla 16.2. Definición de ER en países latinoamericanos

País	Norma
Colombia	Ley 1392/2010, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores (2010 jul 2).
Chile	Resolución 411 exenta 2015, aprueba recomendaciones para registro sanitario de medicamentos huérfanos (2015 feb 28).
México	Ley General para la Inclusión de las Personas con Discapacidad Nueva (2011 may 30).
Ecuador	Ley Orgánica Reformatoria a la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, para incluir el tratamiento de las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas (2012 en 12).
Perú	Ley 29698: declara de interés nacional y preferente la atención y el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas (2011 jun 4).
Argentina	Ley 26 689: promuévese el cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes (2011 jun 29).
Venezuela	—
Panamá	Ley núm. 28, de 28 de octubre de 2014, que garantiza la protección social a la población que padece enfermedades raras, poco frecuentes y huérfanas.
Brasil	Portaria N.º 199, del 30 de enero de 2014 crea la política nacional de atención integral para las personas con enfermedades raras y aprueba las directrices para la atención integral de las personas con enfermedades raras en el ámbito del sistema único de salud y crea incentivos financieros de pago.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 16.3 Priorización de enfermedades en países latinoamericanos

País	Número de ER priorizadas
Perú	Un total de 399 ER priorizadas en alta, media o baja prioridad con designación de fondos limitados para el cubrimiento.
Colombia	Un total de 2149 enfermedades no priorizadas explícitamente sin creación de bolsa o fondo limitado para el cubrimiento.
Ecuador	Un total de 106 ER priorizadas.
México	Un total de 32 ER priorizadas con algunas restricciones de edad para el cubrimiento según el régimen al cual se encuentre afiliado el paciente.

ER: enfermedades raras.

Fuente: Elaboración propia.

Es posible ver que, en estos dos aspectos comparados de países latinoamericanos, la región presenta disparidad en el conocimiento, vacíos regulatorios y jurídicos, y que aristas críticas como el acceso a la salud, la cobertura, la financiación y el aseguramiento, además de la protección social, dependen del punto de abordaje inicial. Es importante anotar que estos países están abordando las políticas sin el estudio de patrones que en otros con mayor avance se han ido diseñando y aplicando basados en la experiencia común.

Por estas razones, se considera de gran importancia implementar acciones que inicien un trabajo conjunto entre países latinoamericanos, toda vez que el tema en la región es incipiente, fortalecer las capacidades de estos para estandarizar y homologar patrones consensuados de política pública y optimizar la gestión de los recursos para el impulso en el acceso a la salud y la calidad de vida de la población que convive con estas enfermedades. Los gobiernos, la academia, las sociedades científicas, la industria farmacéutica y los organismos multilaterales americanos podrían tener una gran capacidad de resolución y liderazgo en este importante problema social y de salud pública, trabajando de la mano con las organizaciones de pacientes.

Se considera necesario profundizar más en el desarrollo político latinoamericano para los afectados con ER, y cómo patrones como el europeo, pueden ser adaptados y aplicados para evitar estas disparidades y construir lenguajes comunes.

ENFERMEDADES RARAS EN COLOMBIA:

AVANCES LEGISLATIVOS Y JURÍDICOS EN COLOMBIA

Algunas condiciones particulares han permitido establecer en Colombia un camino de avance en las políticas públicas que aún tiene pendientes hitos vitales, pero que permite seguir construyendo de manera coherente y sistemática dichas políticas. Esto debido a la presencia de una ley marco (Ley 1392/2010), una sociedad civil empoderada, concurrencia interinstitucional estatal en la Mesa Nacional de Enfermedades Raras y la participación activa de actores de todos los sectores involucrados. Es destacable el hecho de que la política colombiana tenga similitudes con el patrón europeo, el cual ha sido introducido, principalmente, a través de conocimiento allegado por la sociedad civil, en su mayoría por la Federación Colombiana de Enfermedades Raras (Fecoer).

Entre los avances descritos en Colombia, se encuentra la Ley 1392/2010, de 2 de julio, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. Asimismo, define las ER como aquellas afecciones crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida, con una prevalencia menor de 1 por cada 2000 personas; en ellas están comprendidas las ultrahuérfanas y olvidadas. La prevalencia indicada en esta definición se modifica a “menos de 1 por cada 5000 personas” a través de la Ley 1438/2011, de 19 de enero, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones, definición que persiste hasta la actualidad.

En cuanto a la reglamentación de la Ley 1392/2010, se han sancionado:

- Decreto 1954/2012, de 19 de septiembre, por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.
- Resolución 430/2013, de 20 de febrero, por la cual se define el listado de las enfermedades huérfanas.
- Resolución 3681/2013, de 19 de septiembre, por la cual se definen los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar, por una única vez, a la cuenta de alto costo, para la elaboración del censo de pacientes con enfermedades huérfanas.
- Resolución 2048/2015, de 9 de junio, por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.

De igual manera, en el marco institucional, encontramos políticas como:

- Creación y puesta en marcha de la Mesa Nacional de Enfermedades Raras y de la Mesa Distrital de Enfermedades Raras (2012 y 2013, respectivamente).
- Resolución 1841/2013, de 28 de mayo, por la cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 (29, 30).
- Sentencia C-313/2014, de 29 de mayo, proyecto de ley estatutaria sobre derecho fundamental a la salud.

- Ley Estatutaria 1751/2015, de 16 de febrero, por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones (31).
- Acuerdo 537/2013, de 26 de diciembre, por medio del cual se ordena implementar una estrategia para promover la detección temprana, seguimiento, rehabilitación y vigilancia a las personas afectadas por enfermedades huérfanas en el Distrito Capital.
- Resolución 1147/2014, de 13 de junio, por la cual se crea la Mesa Técnica Distrital de Enfermedades Huérfanas.
- Día Mundial de las Enfermedades Raras (29 de febrero de 2016), en el que el Ministerio de Salud y la Protección Social (MinSalud) presenta el primer Plan Nacional de Enfermedades Raras, el cual incluyó la creación del Observatorio sobre Enfermedades Raras (32).
- Desde 2015, el Instituto Nacional de Salud (INS) desarrolla acciones para la vigilancia epidemiológica de los pacientes. Estas acciones incluyeron el desarrollo de la ficha de captura de información, el desarrollo del protocolo de vigilancia y actualmente el reporte de casos de ER.
- Actualmente, se encuentra en reglamentación el artículo 9 de la Ley 1392/2010 (centros y redes de referencia) mediante el *Manual de habilitación de los centros de referencia de diagnóstico, tratamiento y farmacias para la atención integral de enfermedades raras*. De la misma manera, se hallan en fase de diseño las rutas de atención para las ER.
- Por último, es importante anotar que, con la Resolución 330/2017, de 14 de febrero, por la cual se adopta el procedimiento técnico-científico y participativo para la determinación de los servicios y tecnologías que no podrán ser financiados con recursos públicos asignados a la salud y se establecen otras disposiciones, se han adoptado medidas para el control de la prescripción de tecnologías en salud para pacientes con ER, con el fin de controlar los recobros/cobros originados en la prescripción del profesional de la salud, ordenando a la entidad recobrante el registro del usuario en el sistema de información establecido por el Decreto 1954/2012.

En cuanto a la promoción de la investigación:

- En 2012, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) abre convocatoria para el desarrollo de guías de atención integral para ER (33).
- En 2015, y teniendo en cuenta las prioridades en salud del país (Plan Decenal de Salud 2012-2021) y la Ley 1392/2010, Colciencias plantea por primera vez convocatorias para el fortalecimiento de centros reconocidos por esta entidad en el área de las ER (33), con el fin de investigar sobre estas afecciones, dando prioridad a programas que integren detección oportuna, intervención en pacientes, cuidadores y sensibilización social de ER.
- Por último, Colciencias abre convocatoria en 2016 para generar estrategias que promuevan acciones dirigidas a mitigar el riesgo de ocurrencia y reducción de la carga de la enfermedad, a través de la financiación de proyectos de investigación y desarrollo tecnológico e innovación de alto impacto, que abre una línea para las ER.

Es importante destacar la discriminación positiva manifiesta al dar estatus de “sujetos de especial protección” a los afectados con ER, a través la Ley Estatutaria de Salud 1751/2015, en cabeza de la Fecoer (34), actor social cuya importancia en cuanto a las propuestas presentadas al Gobierno colombiano ha generado cambios drásticos en la política pública en el país durante los últimos siete años (35).

La protección especial se sustentó de acuerdo con la comparación con indicadores establecidos por el Departamento Nacional de Planeación (DNP) (36), que definió que las poblaciones en condiciones especiales corresponden a aquellas personas para las cuales la vulnerabilidad es más cercana a la idea de *debilidad* o *incapacidad para defenderse*. Es importante anotar que Colombia llevó en 2013 el reporte de la situación de afectados por algunas ER (30). En resumen, es posible comparar los pasos llevados por Colombia en la formulación de política pública y concluir que son afines hasta cierto punto con las recomendaciones de la UE en materia de salud (tabla 16.4)

Tabla 16.4. Recomendaciones europeas en política pública para las ER y avances colombianos

Criterio Europlan (37)	Existencia en Colombia	
	Sí	No
Existencia de reglamentos/leyes o decisiones nacionales oficiales equivalentes que apoyen el establecimiento y desarrollo de un plan de ER.	X	
Existencia de un comité consultivo de ER.	X*	
Representación permanente y oficial de los pacientes en elaboración, seguimiento y evaluación del plan.	X	
Planes y estrategias en el campo de las ER.	X	
Definición, codificación e inventario adecuados de ER.	X**	
Investigación sobre ER.	X***	
Centros de especialización y redes de referencia para las ER.		X
Recopilación de la experiencia en enfermedades raras transnacional.		X
Empoderamiento de las organizaciones de pacientes.		X
Sostenibilidad (entendida como capacidad financiera para cubrimiento de las ER de manera universal).		X

*Existencia de una mesa nacional de permanente funcionamiento con miembros de todos los sectores. Existe además el Comité Asesor en Enfermedades Raras (Coaser), pero su fortaleza debe crecer para la asesoría de decisiones en política pública.

**Aunque en Colombia las ER tienen código, estos deberían homologarse con los códigos Orphanet.

*** Investigación vista aquí como acciones estatales para promover acciones en este ámbito.

Fuente: Elaboración propia.

Por último, entender que no necesariamente la formulación de políticas ha cambiado actualmente el panorama del acceso a la salud de los afectados, los cuales aún

siguen enfrentando barreras enormes en el acceso a la salud dentro del sistema de salud colombiano. Las causas de estas barreras están ligadas a las características mismas de estas enfermedades, pero principalmente a las barreras administrativas derivadas del diseño del sistema de salud, la colocación incorrecta de incentivos, las debilidades en la rectoría y regulación de

los actores por parte del Gobierno Nacional lo que deriva en problemas de aseguramiento y financiación. (35)

CONCLUSIONES

- Las ER plantean desafíos a los sistemas de salud y protección social muy distintos de los de las enfermedades comunes y requieren para su solución abordajes novedosos.
- Las soluciones deben trascender no solo las fronteras geográficas, sino también las fronteras del asociacionismo, las fronteras del interés particular por ciertas enfermedades y, por supuesto, las fronteras del conocimiento en todos los ámbitos: social, político, económico y científico.
- La afectación de los ámbitos individual, familiar y comunitario de las personas que viven con ER supera la competencia de un sector y exige un abordaje transectorial y transdisciplinario, así como la necesidad de implementación de medidas progresivas que tengan como características la concurrencia interinstitucional, coherencia política y normativa, además de perspectiva multisectorial.
- Hay necesidad urgente de reconocimiento integral de la población en un enfoque de “sujetos de especial protección”, con el fin de hacer la debida discriminación positiva que garantice el enfoque diferencial, proteja a la comunidad de los riesgos a los que se expone, permita la asignación de recursos económicos y se fortalezca la capacidad estatal para llevar a cabo planes y programas que respondan a los intereses del colectivo.
- Se revela la importancia de las organizaciones de pacientes y líderes como articuladores, veedores y formuladores de la política pública para la población que convive con ER.
- Se evidencia la necesidad de ampliar los estudios de la situación social y de acceso a la salud de los afectados por ER en el contexto colombiano y latinoamericano.
- Queda abierta la discusión acerca de la existencia de un “patrón” de formulación de política pública que es necesario seguir para resolver los problemas comunes en cuanto a las ER en nuestra región. Observar este patrón y trabajar en su adaptación, mejoramiento y aplicación al contexto nacional y regional

podría disminuir los tiempos de implementación y asegurar posibilidades de equidad en el acceso para la población que sufre estas enfermedades.

REFERENCIAS

1. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(10):2329-2335.
2. Arnold RJ, Bighash L, Nieto AB, de Araújo GTB, Gay-Molina JG, Augustovski F. The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: Orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. 2015 feb [citado 2016 jun 29]; F1000Research, 4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367514.1/>
3. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):63.
4. Orphanet. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order [internet]. 2017 [citado 2017 jul 19]. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
5. Eucerd. Report on the state of the art of rare disease activities in Europe of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases [internet]. 2011 [citado 2014 may 12]. Disponible en: http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1368
6. Eurordis. 20 years of achievements in the rare disease community [internet]. 2017 [citado 2017 feb 20]. Disponible en: http://download.eurordis.org.s3.amazonaws.com/20yrs/20years_AchievementsofRDCommunity_0117.pdf
7. Eucerd. 2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe [internet]. 2014 [citado 2017 may 20]. Disponible en: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf>
8. Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. En: Posada M, Taruscio D, Groft S, editor. *Rare diseases epidemiology*. Dordrecht: Springer; 2010. p. 457-473.
9. Cheung RY, Cohen JC, Illingworth P. Orphan drug policies: Implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health LJ*. 2004;12:183.

10. Huyard C. How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Sociol Health Illn.* 2009;31(4):463-477.
11. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas [internet]. 2011 [citado 2013 abr 25]. Disponible en: https://www.academia.edu/5271337/ESTUDIO_ENFERMEDADES_RARAS_HU%C3%89RFANAS_Y_OLVIDADAS?auto=download
12. De la Paz MP. Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud. *Rev Adm Sanit.* 2008;6(1):157-178.
13. Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent Farnell J, Ramon JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *Anales Sis San Navarra.* 2007;30(2):177-190.
14. Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Med Clin.* 2010; 134(4):161-168.
15. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfoque interdisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. *Med Clin.* 2003;121(8):299-303.
16. Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth.* 2008;14(2):16-7.
17. Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in Health Technology Assessment in eight European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;1(3):86-97.
18. Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):72.
19. Gammie T, Lu CY, Babar ZUD. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS ONE.* 2015 oct [citado 2018 jun 25]; 10(10):e0140002. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140002>
20. Da Silva NE, Vieira Sousa TR. Economic evaluation in the context of rare diseases: Is it possible? *Cad Saúde Pública.* 2015;31(3):496-506.
21. Tobar F, Bürgin Drago MT, Hamilton G, Lifschitz E, Yjiliof RD. Respuestas a las enfermedades catastróficas. Buenos Aires: CIPPEC; 2014.
22. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: Questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:921-929.

23. Commission Expert Group on Rare Diseases. Recommendations to support the incorporation of Rare Diseases into social services and policies [internet]. 2016 [citado 2017 jul 19]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/recommendations_socialservices_policies_en.pdf
24. Eucerd. Rare diseases: Addressing the need for specialized social services and integration into social policies [internet]. 2012 [citado 2016 jul 14]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/sites/default/files/paper-social-policies-services-eja-wp6.pdf>
25. Eucerd. Recommendations on core indicators for rare disease national plans/strategies [internet]. 2013 [citado 2017 abr 10]. Disponible en: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_Indicators_adopted.pdf
26. Pizarro Hofer R. La vulnerabilidad social y sus desafíos: una mirada desde Latinoamérica. Santiago de Chile: Cepal; 2001.
27. Eunethhta. Eunethhta Work Package 8: Handbook on Hta Capacity Building [internet]. 2008 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.eunethhta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-Handbook-on-HTA-Capacity-Building.pdf>
28. Short H, Stafinski T, Menon D. A national approach to reimbursement decision-making on drugs for rare diseases in Canada? Insights from across the ponds. *Healthc Policy*. 2015;10(4):24-46.
29. Colombia, Congreso de la República. Resolución 1841 de 2013, por la cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 (2017 may 28).
30. Ministerio de Salud y la Protección Social. Análisis de situación de salud de poblaciones diferenciales relevantes [internet]. 2013 [citado 2015 abr 18]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/An%C3%A1lisis%20de%20poblaciones%20diferenciales.pdf>
31. Colombia, Corte Constitucional. Sentencia C 313 de 2014, proyecto de ley estatutaria sobre derecho fundamental a la salud (2014 dic 3).
32. Ministerio de Salud y la Protección Social. Presentación del plan nacional de enfermedades huérfanas [internet]. 2016 [citado 2016 marz 6]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=rYVwO35I4xA&feature=youtu.be>
33. Colciencias. Convocatoria 563: guías de atención integral [internet]. 2012 [citado 2016 abr 11]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/GAI/PRESENTACION%20CONVOCATORIA%20COL-CIENCIAS.pdf>

34. Colombia, Congreso de la República. Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015, por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones (2015 feb 16).
35. Chaves Restrepo A. Situación de los afectados con enfermedades raras en Colombia: una población vulnerable y minoritaria que requiere abordaje con enfoque diferencial [internet]. 2016 [citado 2016 mar 1]. Disponible en: https://www.academia.edu/28425418/Situaci%C3%B3n_de_los_afectados_con_Enfermedades_Raras_en_Colombia_Una_poblaci%C3%B3n_vulnerable_y_minoritaria_que_requiere_abordaje_con_enfoque_diferencial.pdf
36. Departamento Nacional de Planeación. Una aproximación a la vulnerabilidad [internet]. 2007 [citado 2016 jul 2]. Disponible en: https://colaboracion.dnp.gov.co/cdt/desarrollo%20social/boletin34_1.pdf
37. Europlan. Recommendations for the development of National Plans for Rare Diseases: Guidance document [internet]. 2010 [citado 2015 mar 31]. Disponible en: https://download2.eurordis.org/europlan/2_EUROPLAN_Guidance_Documents_for_the_National_Conference/2_EUROPLAN_Recommendations_for_Rare_Disease_National_Plans_Final.pdf

17. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS

Ana Holguín Romero

INTRODUCCIÓN

Uno de los desafíos más grandes con respecto a las enfermedades raras (ER) es la investigación. La evidente falta de conocimiento acerca de las ER, de su epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, genera un vacío que lleva a la falta de interés en cuanto a estudio, financiación e inversión en investigación, lo que resulta en una falla en la generación de manejos terapéuticos eficientes y hace menos atractivo el desarrollo de nuevos medicamentos. El campo sigue siendo tan desconocido que ha generado una falta de interés por parte de la comunidad científica, el Estado, los fondos de inversión y otros agentes relacionados con la creación de evidencia científica (1), lo que aumenta la falta de conocimiento, situación que se convierte en un verdadero problema social. Los esfuerzos en investigación usualmente siguen los fondos para investigar (2).

Adicional a las dificultades que conlleva la investigación y el ciclo entre falta de conocimiento y falta de fondos, existen otros múltiples desafíos que contribuyen a la escasez de información. Este concepto ha venido cambiando con el tiempo, pues no se puede ignorar el incipiente pero creciente conocimiento sobre cada una de las ER que ahora está disponible en bases de datos como Orphanet y National Institutes of Health (NIH), lo que es especialmente importante para los pacientes y sus familias (1). Quiere decir que hay información considerable disponible para aquellos con acceso a una red global, pero también hay fuentes de información tradicional que continúan expandiéndose en este tema. Sin embargo, el problema recae en dos puntos esenciales: la información es insuficiente y el proceso de su búsqueda

es confuso, lo que vuelve inminente la necesidad de una manera útil de sistematización de la información.

Hay ciertos temas cubiertos por parte de las grandes bases de datos, en especial información general sobre enfermedad, pronóstico, posible causa, capacidad de herencia, tratamientos disponibles, ensayos clínicos en realización, garantía de acceso a prestadores de servicios de salud y centros especializados, y disponibilidad de grupos de acompañamiento y abogacía. Es clave que estos puntos esenciales estén cubiertos para todas las enfermedades y se logre una diferenciación por situación geográfica, lo que, sin duda, requiere colaboración internacional (1). Los vacíos más importantes encontrados son en torno a epidemiología, etiología, curso, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

DESAFÍOS PARA LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS

La International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (Ispor) reconoció la necesidad de establecer los desafíos para la investigación enfocada en las ER, las agencias de evaluación de tecnologías en salud y las políticas globales, tras lo cual encontró doce temas en el ámbito de la investigación, seis relacionados con la enfermedad y seis con el tratamiento (2). ¿Por qué es tan difícil investigar una ER? Según la Ispor, por su rareza, heterogeneidad, dispersión geográfica, severidad, falta de modalidades de diagnóstico y de opciones de tratamiento, el tratamiento por el avance continuo de la ciencia, el efecto promedio y su heterogeneidad, los desenlaces, las implicaciones éticas y legales, y la falta de guías de manejo.

Una de las más grandes dificultades es en el momento de hallar una muestra poblacional para realizar un estudio clínico. La definición *per se* de estas enfermedades es que son raras, lo que significa que la cantidad de pacientes que se pueden incluir en un estudio es limitada. La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) es pobre, encontrar pacientes con una misma enfermedad es muy difícil, así como existe un sinnúmero de obstáculos en las modalidades y capacidades diagnósticas. A esto se le puede agregar que hay un claro sesgo de selección de pacientes con respecto a los que se encuentran en los extremos de la enfermedad, quienes tengan discapacidad grave o mínima, pues ambos extremos son muy difíciles de distinguir (2).

Existe también una clara dispersión geográfica que genera dificultades para entender el impacto ambiental y genético sobre la etiología de una enfermedad y un conocimiento incompleto del espectro completo de la enfermedad, así como de su historia natural. La presentación de las ER es heterogénea, lo que hace que la respuesta a diversas estrategias terapéuticas sea distinta y sea complicado entender la efectividad y eficacia de los tratamientos en estudio, por lo que es difícil el reclutamiento de pacientes, así como que el desarrollo de nuevos tratamientos y su valor sea subóptimo. La falta de tratamientos efectivos hace que el interés por incrementar el diagnóstico sea mínimo, pero funciona de la misma manera en sentido contrario: la subestimación de la frecuencia por falta de diagnóstico hace muy poco atractiva la idea del desarrollo de medicamentos, la industria termina considerando como despreciable la capacidad para devolver la inversión (2).

El hecho de desconocer la historia natural de las ER tiene como consecuencia una barrera desde el punto de vista del reembolso en mercados, en que, comparado con un tratamiento que haya demostrado ser costo-efectivo, uno sobre el cual no se tiene certeza a largo plazo, así sea beneficioso, no puede competir (2). Además, está enfrentado a dilemas éticos durante la asignación de los controles en los estudios clínicos, la heterogeneidad en su efecto sobre la salud de los pacientes o la decisión de escoger desenlaces.

Por último, hay un punto que recalcar, y es que cuando se trata de ER hay un déficit significativo de guías de metodologías de investigación, guías de manejo o protocolos que faciliten esta tarea. Por eso, se ha convertido en una importante pieza de este rompecabezas la colaboración entre países, que, en cierta medida, reemplaza la deficiencia de guías existente.

PANORAMA INTERNACIONAL

En el panorama actual de investigación en ER, los Estados Unidos lideran, seguido de Alemania, Francia, Japón y el Reino Unido, lo que hace evidente la fortaleza de la Unión Europea (UE) en este ámbito y la debilidad de Latinoamérica, donde únicamente aparece Brasil como pionero en este campo. Los primeros registros datan de la década de los setenta y el pico de investigación se da en 2013 (3). Sin embargo, cabe anotar que 2014 se acerca estadísticamente a la producción del año pasado, lo que demuestra que hay un interés creciente por este tema, fortalecido por recientes iniciativas legislativas de los gobiernos de Latinoamérica y la UE.

Hay una considerable cantidad de estrategias internacionales para fomentar que, institucionalmente, se realicen esfuerzos para el desarrollo de nuevas tecnologías que se incorporen en el sector biomédico. A estos esfuerzos se unen los países que pertenecen al Europlan y el Reino Unido (4). En 1990, la Dirección General de Investigación e Innovación de la Comisión Europea priorizó las ER en su agenda (5). Actualmente, hay más de 5000 proyectos de investigación en curso en torno a estas según la base de datos de Orphanet (5, 6).

La aparición actual de proyectos de investigación en el marco legal que hay en cada país ha permitido identificar las necesidades en todos sus ámbitos (5, 6), teniendo en cuenta que las ER son particulares *per se* y por eso los desafíos que plantean y los vacíos por llenar son distintos de los encontrados en otros campos. Entre ellos, desempeña un papel clave la necesidad inminente de dilucidar la historia natural de la enfermedad y el mecanismo fisiopatológico asociado. Por eso, es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares, genéticos, bioquímicos y celulares de las distintas ER. Además, hay que ampliar las opciones terapéuticas evaluadas que incluyen adelantos en biotecnología para incorporarlas en biomédica.

REFERENCIAS

1. Toumi M, Pashos CL, Daria Korchagina MBE, Redekop K, Morel T, Kaló Z, *et al.* Challenges in assessing and appraising rare disease diagnostics & treatments. Documento presentado en: Work Group's forum Present from Ispor 17th Annu Eur Congr Amsterdam. 2012.
2. Posada de la Paz MP, Taruscio D, Groft SC, editores. Rare diseases epidemiology: Update and overview. 2.^a ed. Londres: Springer; 2010.
3. GoPubMed [internet]. n.d. [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <http://gopubmed.org/web/gopubmed/19?WEB01ptesvf62jle7I0I1I00i00101010e10021000400.y>
4. Eurordis. Rare diseases: Understanding this Public Health Priority [internet]. 2005 [citado 2016 feb 9]. Disponible en: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf
5. Taruscio D, Gentile A, DeSantis M, Ferrelli R, Posada M, Hens M, *et al.* Europlan: A project to support the development of national plans on rare diseases in Europe. Public Health Genomics. 2013;16(6):278-87.
6. Gahl WA, Markello TC, Toro C, Fajardo KF, Sincan M, Gill F, *et al.* The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: Insights into rare diseases. Genet Med. 2012;14(1):51-9.

18. ECONOMÍA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Ana Holguín Romero
Camila Quirland-Lazo

La discusión en torno a la farmacoeconomía de las enfermedades raras (ER) es un tema controversial, por lo innovador del concepto y las particularidades que surgen al referirse a las ER. La “evaluación económica es una herramienta para racionalizar el uso de recursos en un sistema de salud” (1) y se lleva a cabo a partir de la elaboración de modelos de decisión que permiten relacionar los costos (en unidades monetarias) y las consecuencias de cualquier intervención asociada a una determinada enfermedad. Existen cuatro metodologías alternativas para la evaluación económica en salud, que se diferencian, principalmente, en la unidad en que se miden las consecuencias de la intervención (2):

- análisis de costo-minimización: ambas intervenciones tienen la misma efectividad y, por tanto, el análisis se reduce a una comparación de los costos de cada intervención;
- análisis de costo-beneficio: tanto los costos como las consecuencias se miden en términos monetarios, por lo que es poco empleado en el ámbito de la salud;
- análisis de costo-efectividad: las consecuencias se miden en unidades naturales, como mmHg de reducción de presión arterial para determinar la efectividad de un antihipertensivo, y
- análisis de costo-utilidad: las consecuencias vienen dadas desde el punto de vista de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) o más comúnmente los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

El uso de estas metodologías de evaluación en los procesos de decisión de cobertura de tecnologías sanitarias permite a los tomadores de decisión identificar aquellas intervenciones en salud que serían más eficientes en la consecución de la mejora del estado de salud de la población y, en consecuencia, asignar recursos (3). Sin embargo, en la literatura, se ha puesto de manifiesto la serie de desafíos que supone la aplicación, por ejemplo, del análisis de costo-utilidad, en el contexto específico de las decisiones de financiamiento de medicamentos huérfanos (4).

Para explicar esto, se debe considerar que, en general, el proceso de innovación y desarrollo de medicamentos se caracteriza por ser costoso (supera los USD 1,5 billones) (5, 6), de larga duración (alrededor de diez años) (6) y por estar asociado a un alto grado de incertidumbre (1 de cada 10 000 a 50 000 compuestos ensayados en la fase de investigación temprana se comercializa finalmente) (6). Si a esto se suma la baja prevalencia de las ER, en un escenario en el que la industria farmacéutica recupera su inversión a partir de las ventas a un pequeño número de pacientes en el mundo (4), pueden darse dos escenarios alternativos: el primero es que se opte por no producir el medicamento correspondiente, porque no se recuperará la inversión, y el segundo es que se desarrolle el medicamento, pero que el precio de adquisición individual sea elevado.

El primer escenario ha sido ampliamente soslayado en la experiencia internacional por la vía de la generación de incentivos a la investigación, desarrollo e, incluso, aprobación regulatoria de este tipo de productos (7). Por tanto, no es de extrañar que el precio de los medicamentos huérfanos habitualmente sea elevado o que no sean costo-efectivos o eficientes, ya que tanto los costos como la correspondiente relación de costo-efectividad resultan elevados (4).

En cuanto a los costos, esto se fundamenta en la baja cantidad de pacientes a partir de los cuales se recuperan los costos de la innovación y el desarrollo. Y con respecto a los beneficios o consecuencias, según el mismo componente de baja frecuencia, se dificulta la construcción de ensayos clínicos controlados aleatorizados y, por consiguiente, la evidencia clínica de este tipo de tecnologías sanitarias podría no ser de la misma calidad que las que se emplean en el tratamiento de enfermedades de mayor frecuencia, como la diabetes mellitus tipo 2 (4). No obstante, la evaluación de los medicamentos huérfanos en un escenario en el que los recursos son finitos y las variables múltiples es importante, dado que determina la adecuada distribución de los recursos y el tratamiento de los pacientes.

En la discusión sobre el uso de la evidencia de costo-efectividad para la asignación de recursos, las opiniones de la comunidad académica se encuentran divididas. Algunos autores han señalado que el costo de oportunidad de estos medicamentos sería muy alto, considerando que el mejor uso alternativo de los recursos pudiera ser financiar tratamientos para patologías de mayor frecuencia y, consecuentemente, conseguir mayores beneficios en salud para la población. McCabe *et al.* (8) argumentan que la idea de que estos medicamentos deban ser valorados, más que por los resultados en salud que generan, por la rareza de la afección para la cual han sido desarrollados, parece insostenible e incompatible con cualquier principio de equidad o teorías de justicia, con lo cual, aparentemente, no habría lugar para los medicamentos huérfanos ni menos aún para los medicamentos ultrahuérfanos (8).

Por otro lado, existe otro grupo de investigadores que considera que la noción de los *beneficios sociales* plasmados en los actuales procesos de decisión sobre financiamiento de tecnologías sanitarias es acotado y que, por ende, se debiera revisar si logran reflejar adecuadamente las preferencias de la sociedad (4). Por ejemplo, aun cuando en el Reino Unido se ha podido establecer empíricamente que en las decisiones del Comité de Evaluación de Tecnologías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) existe una disposición a pagar de la sociedad, expresada respecto de un umbral de costo-efectividad, que oscila entre las GBP 20 000 y 30 000 por AVAC ganado (9). Rawlins *et al.* (10), quienes delimitan los juicios de valor empleados por el NICE, sostienen que estas decisiones no solo están basadas en la aplicación estricta del umbral, por lo que dejan entrever que existen otros criterios.

De hecho, en 2015, Paulden *et al.* (11) llevaron a cabo un *scoping review* de los diferentes elementos de valor sobre los cuales se basan las decisiones de cobertura de medicamentos huérfanos a nivel internacional. El trabajo identificó diecinueve factores influyentes, entre ellos, la costo-efectividad, pero también la gravedad de la afección, el grado en que esta es crónicamente debilitante, la existencia de evidencia de eficacia o efectividad del tratamiento, y otros que no estarían necesariamente representados en los AVAC (11).

A partir de lo expuesto, se desprende que, respecto de las drogas huérfanas, existen dos conceptos básicos e igualmente importantes que deben tenerse en cuenta: *eficiencia* y *equidad*. La eficiencia es un concepto basado en el superávit del producto, en que los recursos se asignan eficientemente en la medida en que se logra la mayor producción con el menor

uso de recursos. En el ámbito de la salud, y en particular en la asignación de recursos que tiene lugar a nivel macro, se traduce en la priorización de intervenciones que producen los mejores resultados para la población en su conjunto (3). En este contexto, emplear recursos para el financiamiento de medicamentos huérfanos no necesariamente sería eficiente, principalmente porque el beneficio en salud que produce cada fármaco es discreto respecto de otras enfermedades de alta prevalencia.

No obstante, se debe tener en cuenta también la equidad, que plantea la necesidad de determinar cuántos recursos se destinan a la producción y distribución de drogas huérfanas centrándose en la discusión sobre el ingreso en salud de cada individuo. Esto quiere decir que se analiza cómo afecta a cada paciente y su calidad de vida una ER y cuál es el peso de las ER en el sistema de salud entendido desde un punto de vista social, económico y político. Respecto de los sistemas de salud, la equidad puede alcanzarse bajo premisas diferentes, equidad en desenlaces en salud o en asignación o utilización de recursos. Ambos conceptos han planteado interrogantes tales como la posibilidad de que las ER tengan una condición especial en las decisiones de reembolso gubernamentales o si existen o pueden plantearse estrategias para asegurar el desarrollo sostenible de nuevos tratamientos.

En el ámbito internacional, se pueden distinguir algunas experiencias, en las que se contemplan ambos conceptos en la aproximación al problema. En el Reino Unido, se creó la UK Strategy for Rare Diseases, estrategia orientada a priorizar la investigación en tratamientos y medicamentos para ER y fomentar la participación de organizaciones de pacientes y de la industria a fin de encontrar financiadores mayores para propulsar este campo (12). Otros casos en que el Gobierno plantea planes nacionales para generar interés en financiar la investigación en ER se constituyen en Hungría, con el National Plan for Rare Diseases, en Italia con el Piano Nazionale Malattie Rare, y en España, con la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, solo por mencionar algunos. Esto se debe a que, para que las respuestas a los interrogantes planteados sobre el reembolso respecto de la eficiencia sean positivas, la tendencia mundial es respaldar mediante un proyecto gubernamental serio. La gran mayoría de estas estrategias nacionales se generaron en el periodo de 2008 a 2014, por lo que todavía se están evaluando sus resultados (12-14).

Además, algunos países le atribuyen un estatus especial a este tipo de medicamentos. Esto justifica la existencia de los incentivos mencionados para la investigación, el desarrollo y la aprobación regulatoria, así como

de otros relacionados con la fabricación, distribución y dispensación. Es este mismo estatus especial el que permite abordar las dificultades de la evaluación, al representar los diferentes elementos de valor que explicarían su financiamiento, que no se relacionan exclusivamente con su costo-efectividad (15).

La distinción del problema de las ER, por la vía de otorgar un estatus especial a los medicamentos huérfanos, es controversial, pues significa que el valor para tratar una ER sería mayor que el de tratar otras enfermedades comunes cuando el beneficio de cada tratamiento es el mismo para aquellos que lo necesitan. La legislación vigente no ha resuelto esta disyuntiva, ya que ni el United States Orphan Drug Act (USDA) ni el European Orphan Drugs Regulation (EODR) analizan el financiamiento, con lo cual no se aborda el problema de la equidad (15). Otro argumento que vale la pena considerar es la ausencia de alternativas de tratamiento. Cuando no hay otras terapias existentes, el acto de tratar por sí solo tiene un valor social importante, independiente de su beneficio. Así, surge la necesidad de garantizar el acceso a los pacientes, que cada Gobierno ha abarcado de diferente manera (15, 16).

Por otro lado, es importante que haya un panorama sobre la posición de los diferentes miembros de la comunidad relacionados con la economía de las ER, específicamente en torno a las drogas huérfanas, valorando la perspectiva del paciente como consumidor, de las compañías farmacéuticas como productores, de los gobiernos como pagadores y de la comunidad científica, que debe englobar la farmacoeconomía dentro de sus iniciativas sobre este tema. Esta visión es una premisa a la hora de plantear estrategias nacionales.

Los desafíos planteados por la Ispor, que involucran las agencias evaluadoras de tecnologías en salud, están dados por la incertidumbre desde el punto de vista de la sostenibilidad y asequibilidad a largo plazo para los financiadores de los servicios de salud, el deber de analizar el valor de las ER para la sociedad, la falta de métodos adaptados para la evaluación de drogas huérfanas y el problema en torno a la equidad de acceso a diagnóstico, tratamiento e información que tienen los pacientes que sufren alguna ER (17).

El problema al evaluar una droga huérfana o incluso ultrahuérfana es que la base de evidencia bajo la cual se desarrolla es tal que su evaluación no puede realizarse como si se tratara de cualquier otro medicamento que entra en el mercado. Se da por varias razones, puesto que desarrollar un estudio clínico controlado aleatorizado es prácticamente imposible, la certeza de eficacia no es determinable, principalmente, por el desconocimiento de la historia natural de la mayoría de las ER y porque los métodos de evaluación no son apropiados para afecciones huérfanas. Esto tiene como consecuencia

que el tomador de decisiones genera tolerancia a la incertidumbre cuando se trata de evaluar una intervención en ER, además, no es posible separar la eficacia de la equidad en el momento de tomar una decisión (15).

REFERENCIAS

1. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas. Lima: Federación Peruana de Enfermedades Poco Comunes; 2011.
2. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
3. Butler J. The ethics of health care rationing: principles and practices. Londres: Cassell; 1999.
4. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):36-42.
5. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. The R&D cost of a new medicine. *Monographs*. 2012;000135.
6. IFPMA. IFPMA facts & figures 2015 [internet]. 2015 [citado 2018 jun 25]. Disponible en: <https://www.ifpma.org/resource-centre/facts-figures-2015/>
7. Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*. 2015;10(10):1-24.
8. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: Should we value rarity? *BMJ*. 2005;331(7523):1016-9.
9. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004;13(5):437-52.
10. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *Br Med J*. 2004;329(7459):224-7.
11. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: A scoping review and decision framework. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(3):255-69.
12. Departments Health. The UK strategy for rare diseases [internet]. 2013 [citado 2017 ag 15]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/260562/UK_Strategy_for_Rare_Diseases.pdf

13. Taruscio D, Stefanov R, Vittozzi L. National plans and strategies on rare diseases in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:475-91.
14. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases: The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(4):1009-24.
15. Posada M, Taruscio D, Groft S, editores. *Rare diseases epidemiology.* Londres: Springer; 2010.
16. McCabe C, Stafinski T, Edlin R, Menon D. Access with evidence development: A framework for description and evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(2):143-52.
17. Toumi M, Pashos CL, Daria Korchagina MBE, Redekop K, Morel T, Kaló Z, *et al.* Challenges in assessing and appraising rare disease diagnostics & treatments. Documento presentado en Work Group's forum Present from Ispor, 17th Annu Eur Congr Amsterdam. 2012.

LOS AUTORES

CAMILO CASTAÑEDA-CARDONA, MD

Neurólogo clínico con experiencia en investigación en Epidemiología Clínica y Farmacoeconomía, con más de 40 publicaciones científicas (índice H9) tanto nacionales como internacionales. Es presidente de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (Ispor), capítulo Colombia, y cofundador y gerente de proyectos de NeuroEconomix e IdeaXplore.

ANA HOLGUÍN ROMERO, MD

Médica de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente es residente de primer año de Anestesiología en la Pontificia Universidad Javeriana.

DIEGO ROSSELLI, MD

Médico neurólogo, con maestría en Educación de la Harvard University (Cambridge, Massachusetts, EE. UU.) y en Políticas de Salud del London School of Economics (Inglaterra). Actualmente, es profesor de Economía de la Salud en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Es consultor nacional e internacional, escritor y conferencista sobre economía de la salud, director de NeuroEconomix y presidente de consorcio latinoamericano de la Ispor.

JULIÁN ESTEBAN BARAHONA-CORREA, MD

Médico de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente es residente de primer año de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Javeriana.

ÁNGELA PATRICIA CHAVES-RESTREPO

Odontóloga de la Universidad del Bosque (Bogotá, Colombia) y profesional en Ciencias de la Información de la Universidad del Quindío (Armenia, Colombia). Fundadora de la Federación Colombiana de Enfermedades Raras y presidente de esta entidad entre los años 2011 a 2018. Miembro fundador y participante de las Mesas de Trabajo de Enfermedades Raras del Ministerio de Salud Colombiano y de la Secretaría de Salud de Bogotá. Formó parte de la Junta Directiva de la Alianza Global para las Enfermedades Raras (Rare Diseases International, RDI) y ejerció como primer presidente de la Mesa Redonda de Representantes de Pacientes de la International Society for Health Economics and Outcomes Research (Ispor) para Latinoamérica. Es líder de opinión, gestora de proyectos de política pública docente y conferencista. Actualmente ejerce como gerente de Asuntos Públicos y Apoyo al Paciente en BIIB Colombia SAS, filial de Biogen Inc. (compañía domiciliada en Cambridge, Massachusetts, EE. UU.) y es miembro de la Junta Directiva del Consorcio de la Ispor, capítulo Colombia.

CARLOS DANIEL CHAVES-AVELLANEDA, MSC

Historiador de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Magíster en Análisis de Problemas Políticos Económicos e Internacionales Contemporáneos de la Universidad Externado de Colombia (Bogotá, Colombia). Es profesor de la Facultad de Derecho de la Fundación Universitaria del Área Andina (Bogotá, Colombia), director administrativo en Manejo Profesional de Información e investigador del Centro Otto Morales Benítez Centotto.

MARÍA ALEJANDRA CHIRVECHES CALVACHE, MD, MSC

Médica de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia), máster en Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana (2012-2016). Actualmente es residente de último año de Radiología de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

EDUARDO CIFUENTES CARDOZO, MD

Médico de la Universidad Surcolombiana (Neiva, Colombia). Actualmente es residente de Radiología de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

CAROLINA GARCÍA-ALFONSO, MD

Médica de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Es residente de cuarto año de Neurología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana.

VANESSA GONZÁLEZ MD, MSC

Médica general egresada de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Magíster en Bioética de la Universidad del Bosque (Bogotá, Colombia). Actualmente es residente de segundo año de Urología en la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

ANDRÉS F. LASERNA, MD

Médico de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente es residente de Anestesiología en la University of Rochester (Nueva York, EE. UU.).

JUANA MARTÍNEZ, MD

Médica de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

MARÍA DEL PILAR OTERO, MD

Médica psiquiatra de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

TATIANA PINEDA BUITRAGO, MD

Médica de la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia) y especialista en Genética Médica de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente trabaja como genetista en Biotecgen SA y gerente médico en Janssen.

ADRIANA MARCELA PRADA OVALLE, MD

Médica psiquiatra de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente trabaja para la Clínica del Country y la Clínica La Inmaculada (Bogotá, Colombia).

PAULA RESTREPO, MD

Médica de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente es residente de primer año de Oftalmología en la Pontificia Universidad Javeriana.

JUAN JOSÉ TRIANA GUZMÁN, MD

Médico y cirujano de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Es residente de Urología de la Fundación Universitaria Sanitas (Bogotá, Colombia).

CAMILA VERGARA BUSTAMANTE

Estudiante de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia). Actualmente cursa su último año de carrera.

MARÍA ZULUAGA PATIÑO, BSC

Psicóloga con énfasis en Neurociencias del Comportamiento de la University of British Columbia (Vancouver, Canadá). Fue becaria del International Leader of Tomorrow (ILOT) 2010-2014. Actualmente es estudiante de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia), donde cursa su último año de carrera.

CAMILA QUIRLAND-LAZO, PHARM D, MSc

Química Farmacéutica de la Universidad de Chile (Santiago de Chile, Chile), magíster en Ciencias Farmacéuticas de la misma casa de estudios. Enfocada en la evaluación de tecnologías sanitarias para medicamentos huérfanos. Actualmente es jefe de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Oncológico de la Fundación Arturo López Pérez en Santiago de Chile (Chile).

ESTE LIBRO SE TERMINÓ DE IMPRIMIR
EN JAVEGRAF DURANTE EL MES
DE DICIEMBRE DE 2019