



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**Factores de riesgo sociodemográficas de las enfermedades raras y  
huérfanas: revisión sistemática**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

Mejía Trinidad, Carlos Eduardo (ORCID: 0000-0001-5339-497X)

**ASESORA:**

Dra. Córdova Paz, Soldán Ofelia (ORCID: 0000-0002-5290-0620)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades no Transmisibles

**TRUJILLO – PERÚ**

**2021**

## DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado a las personas más importantes que formaron mi personalidad, vocación y supieron ser un ejemplo en ética y valores; a mis padres Víctor Mejía Vergara y Luz Trinidad Muñoz que han sido pilares sólidos en mi día a día, así como a mis hermanos Víctor Raúl Mejía Trinidad y Liz Roxana Mejía Trinidad que supieron brindarme consejos para salir airoso en esta carrera y profesión.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi padre quien me acompañó al ingreso de esta carrera médica y que ahora me guía desde el cielo, a mi madre que día a día lucho por brindarme salud y entusiasmo en cada paso que daba, a mi hermana y hermano que me apoyaron en los momentos difíciles que se presentaron en nuestras vidas y también a Dios porque permitió que tenga esta familia que jamás deo que decaiga ante cualquier dificultad que se presentara y que me indujo a elegir una profesión como medicina para brindar apoyo mediante mis conocimientos adquiridos que día a día iba alcanzando. Así mismo a esos docentes que tienen la dedicación de brindar conocimientos y humanidad que llegaron a formar parte de mi camino hacia mi meta propuesta.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b> .....	ii
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	iii
<b>ÍNDICE DE CONTENIDOS</b> .....	iv
<b>RESUMEN</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	3
<b>III. METODOLOGÍA</b> .....	8
<u>3.1. Tipo y Diseño de Investigación</u> .....	8
3.2. Estrategias de búsqueda.....	8
3.3. Selección de estudio.....	8
3.4. Extracción de datos.....	9
3.5 Aspectos Éticos.....	9
<b>III. RESULTADOS</b> .....	10
<b>IV. DISCUSIÓN</b> .....	18
<b>V. CONCLUSIONES</b> .....	19
<b>VI. RECOMENDACIONES</b> .....	20
<b>REFERENCIAS</b> .....	21
<b>ANEXOS</b> .....	26

## RESUMEN

El objetivo del estudio consiste en determinar los factores de riesgo sociodemográficas de las enfermedades raras y huérfanas, mediante una investigación de enfoque cuantitativo, de diseño descriptivo se realizó la selección de los artículos de 5 bases de datos Scopus, ScienceDirect y Pubmed, Scielo y Lilacs de artículos del 2010 al 2020 se seleccionaron artículos en inglés, se realizó la búsqueda de pares de tres expertos de salud, se identificaron 481 artículos; 48 de Pubmed, 56 de ScienceDirect, 244 en Scopus, 130 en Lilac y 3 en Scielo. Los resultados mostraron, al final se seleccionaron 9 artículos. 6 estudios (66,7%) consideran a prevalencia sobre 100000 habitantes, 1 (11,1%) en base a 50 000 habitantes y 1(11,1%) en base a 148 000 y un estudio no evaluó la prevalencia. las enfermedades raras de acuerdo al sexo se presentó la Enfermedad de Gaucher en un 50% en hombres y mujeres, la anemia Fanconi el 55% en mujeres y 45% en hombres, las enfermedades raras se encontraron en diferentes rangos de edad siendo más prevalente en población joven. Concluye que los factores de riesgo de las enfermedades raras no han sido estudiados por la variabilidad de datos y porque los casos son escasos.

**Palabras clave:** Enfermedades raras, prevalencia, epidemiología

## **ABSTRACT**

The objective of the study is to determine the sociodemographic risk factors of rare and orphan diseases, through a quantitative approach research, descriptive design was performed the selection of articles from 5 databases Scopus, ScienceDirect and Pubmed, Scielo and Lilacs of articles from 2010 to 2020 were selected articles in English, the search of pairs of three health experts was performed, 481 articles were identified; 48 from Pubmed, 56 from ScienceDirect, 244 in Scopus, 130 in Lilac and 3 in Scielo. The results showed, at the end 9 articles were selected. 6 studies (66.7%) considered prevalence over 100,000 inhabitants, 1 (11.1%) based on 50,000 inhabitants and 1 (11.1%) based on 148,000 and one study did not evaluate the prevalence. Rare diseases according to sex presented Gaucher disease in 50% in men and women, Fanconi anemia 55% in women and 45% in men, rare diseases were found in different age ranges being more prevalent in young population. It concludes that the risk factors of rare diseases have not been studied because of the variability of data and because the cases are scarce.

**Keywords:** Rare diseases, prevalence, epidemiology.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades raras y huérfanas (ERH) o poco frecuentes según la Unión Europea son patologías que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes (1). A nivel global aproximadamente hay más de 300 millones de personas con una enfermedad rara (2). En su mayoría estas son de carácter invalidantes, crónicas, con al menos un 80% de origen genético. Se considera que hay entre 7.000 y 8.000 patologías raras y que afectan al 6-8% de la población (3). Las enfermedades raras resultan trascendentes para la salud pública por su (cronicidad, discapacidad o mortalidad asociadas), a la vez por los elevados gastos a nivel sanitarios, emocionales y sociales que origina en cada persona afectada y su entorno (4). En China hay más de 16,8 millones de pacientes con enfermedades rara, incluso en los pacientes a menudo llegan a tener un diagnóstico tardío, erróneo o un tratamiento inadecuado, que puede deberse a la falta de concientización entre los médicos sobre las enfermedades raras (5). En los Estados Unidos estas afecciones son bastante grandes, que abarcan hasta 8,000 patologías, para algunas de las cuales las anomalías moleculares o bioquímicas subyacentes no se han descifrado por completo hasta ahora (6).

Aún no existe un consenso claro de la definición de las enfermedades rara o huérfanas, por lo general se basa en la frecuencia pero esta varía en muchos países (3). En América Latina, Las enfermedades raras y huérfanas han logrado tener una mayor priorización los últimos 15 años. En países como Perú, Colombia, Chile y Brasil sobre todo sus logros se enfocan en la inclusión en sus planes de beneficios de salud cubrir las enfermedades raras y huérfanas y la subvención respecto a sus mecanismos de subvención, políticas y acceso al diagnóstico y tratamiento. Donde se viene implementando su relación de pacientes con enfermedades huérfanas, En Colombia en el 2017 un estimado 13238 de los habitantes con enfermedades raras, en Perú con 399, mientras en Brasil, se viene ejecutando el tamizaje neonatal desde el 2001 de enfermedades raras y en el 2009 una política nacional de atención integral de genética clínica (7).

Las enfermedades raras son biológicamente diferentes de las enfermedades comunes. Se presentan en pacientes más jóvenes, muestran un patrón de herencia

mendeliano, se presentan como síndromes multiorgánicos y hay muchas más enfermedades raras que enfermedades comunes (8).

En el Perú, las enfermedades raras, casi todos los casos son genéticas y hasta en un 80% se presenta en edad pediátrica (9). La población peruana con enfermedades raras supera los dos millones según la Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER). Las enfermedades llegan a afectar a un número pequeño de personas las mismas que son difíciles de diagnosticar y tienen pocas o ninguna alternativa terapéutica, además es preocupantes que no se cuente con estadística de la frecuencia de las enfermedades (10). En su mayoría son niños que llegan a ser adultos, por las enfermedades degenerativas que acaban con ellos. Al 25% restante, el mal se mostró en la edad adulta. Es decir, muchos mueren a los primeros meses o año de vida, y otros en su adultez después de haber tenido una niñez y juventud normal (11). Se estima que aproximadamente 25 mil personas padecen de lupus (9). A esta problemática se suma que existen muy pocos profesionales médicos y no médicos capacitados en los temas de las ERH (12). I

La formulación del problema comprende responder ¿Cuáles son los factores de riesgo sociodemográficas de las enfermedades raras y huérfanas?

El estudio se justifica con su aporte teórico que se basa en una revisión minuciosa de las literaturas de los últimos años sobre el factor de riesgo de los factores sociodemográficos en el desarrollo de enfermedades raras y huérfanas. Así como permite ampliar el conocimiento ya que es poco estudiado.

Además, permite que los profesionales de salud accedan a una mayor información sobre factores asociados. Así como a despejar dudas relacionadas a las enfermedades raras y huérfanas.

El objetivo general del estudio consiste en determinar los factores de riesgo sociodemográficas de las enfermedades raras y huérfanas. Los objetivos específicos son a) Determinar los factores de riesgo sociodemográficos más frecuentes para el desarrollo de enfermedades raras y huérfanas b) Determinar las enfermedades raras y huérfanas más frecuentes en el país, c) Evaluar el riesgo relativo de los factores de riesgo sociodemográficas para producir enfermedades raras y huérfanas.

## II. MARCO TEÓRICO

Ramírez J et al (13) en el 2020 se encargan de estudiar sobre las enfermedades huérfanas-raras en Cali, por medio de un registro denominado SIVIGILA después de 2 años de su implementación. Con un estudio observacional. Los resultados evidencian una mayor atención del régimen contributivo y la drepanocitosis como la enfermedad más notificada con una prevalencia 14 veces y 9 veces en el 2016 y 2017 respectivamente. Concluyen que un mayor riesgo de mortalidad tuvieron los pacientes de 15 a 44 años, en pacientes hospitalizados, con régimen subsidiado o afiliación indeterminada al sistema de salud.

Bruzelius E et al (14), realizaron estimaciones a escala nacional de la enfermedad de Huntington en EE. UU. Con una base de 67 millones de afiliados, encontraron 3.707 personas diagnosticadas con la enfermedad de Huntington entre 2003 y 2016. Por edad la tasa de incidencia fue de 1,22 por 100.000 personas y la frecuencia de diagnóstico por edad fue de 6,52 por 100.000 personas. Concluyeron que existen varias diferencias no reportadas previamente en la frecuencia de la enfermedad de Huntington por sexo, ingresos y raza / etnia.

Wakap S et al (15), en el 2019 estimaron la prevalencia de enfermedades raras mediante datos epidemiológicos disponibles de la base de datos de Orphanet con una información sobre 6172 enfermedades raras únicas; los resultados indican que el 71,9% de las enfermedades fueron genéticas y el 69,9% son de inicio exclusivamente pediátrico, el 84,5% presentaron una prevalencia puntual de <1/1 000 000. En cambio, entre el 77,3 y el 80,7% de la carga poblacional de enfermedades raras es atribuible a la 4.2% (n = 149) enfermedades en el rango de prevalencia más común (1-5 por 10 000).

Jo A et al (16), en el 2019 exploraron las características de las visitas de pacientes con enfermedades raras atendidos por médicos de atención primaria en Estados Unidos mediante un estudio transversal utilizaron los datos representativo nacional de la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria del periodo 2012-2014. Las enfermedades raras representaron el 1,6% de las visitas. La mayoría de los pacientes con enfermedades raras eran pacientes establecidos (93,0%) y casi la mitad (49,0%) estaban inscritos en programas de seguros públicos. Concluyen que

las visitas por enfermedades raras son infrecuentes en la práctica de atención primaria.

Vicente E et al (17), en el 2019 evaluaron los resultados de las enfermedad raras en el registro de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras entre el 2012-2015, se identificaron un total de 9.420 casos potenciales, además los casos pasaron de 13.494 a 11.644 personas. Cerca del 38% presentaron enfermedades endocrinas, inmunes, metabólicas y anomalías congénitas. Concluyen que es necesario incrementar las fuentes y el período de captación para reconocer la magnitud real del problema en su conjunto y de cada enfermedad específica.

Encina G et al(18) en el 2019 evaluaron los desafíos y recomendaciones en el entorno de la cobertura universal de salud con respecto a las enfermedades raras (ER) estas afecciones tienen baja prevalencia individual, pero en conjunto pueden afectar hasta un 3,5% a un 5,9% de la población. Tienen un impacto psicosocial y económico en los pacientes y las sociedades, y son un problema importante para los sistemas de salud, especialmente para los países con recursos limitados. En Chile existe protección financiera para 20 ER conocidas a través de diferentes programas que cubren diagnóstico y tratamientos.

Wright C et al (19), en el 2018, reconocen que la gran cantidad de patologías raras afectan a los niños, siendo más común la causa genética subyacente para su afección. Donde resalta la importancia de destacar que, para las familias afectadas, una mejor comprensión de la base genética de las enfermedades raras se traduce en un pronóstico, manejo y vigilancia y asesoramiento genético; estimula la investigación de nuevas terapias; y permite la prestación de un mejor apoyo.

San Martín P et al (20), en el 2018 en un estudio realizado en Chile encontró que la distrofia muscular de *Duchenne* (DMD) en 462 pacientes portadores de DMD. En nivel socioeconómico alto fue de 82%, medio 67% y bajo 42%, diferencia estadísticamente significativa entre nivel alto y medio, respecto de extrema pobreza.

Arias G (21), en el 2017 llega a estudiar la mortalidad de ER neurológicas entre las que consideró destacan: la enfermedad de Huntington (EH), las enfermedades de la motoneurona (EMN) y las ataxias hereditarias (AH), de manera generan

determinó de 11342 defunciones por EH más de la mitad en mujeres (52%) frente a un 48% en hombres. Encontraron un aumento de la mortalidad en 1,98% anual por EH. Comportamiento que comparten Alemania, Croacia, España y Rumanía en ambos sexos. Sólo disminuyeron en las mujeres finlandesas. Concluyen que el incremento en la mortalidad debida a estas ER.

Gergianaki et al (22), en el 2017 abordaron sobre el lupus eritematoso sistémico (LES), en historias clínicas de pacientes  $\geq 15$  años. La incidencia general ajustada por edad / sexo fue de 7,4 (IC del 95%: 6,8 a 7,9) por 100 000 personas / año, con tendencias estabilizadoras en las mujeres, pero aumentando en los hombres, y la edad promedio de diagnóstico fue los 43. 15 años. Concluyen que el LES afecta predominantemente a mujeres de mediana edad y se reconoce cada vez más en los hombres. La enfermedad neuropsiquiátrica es una frontera emergente en la prevención y el cuidado del lupus.

Amaral T et al (23). El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un cáncer de piel poco común y agresiva con un fenotipo neuroendocrino. La incidencia varía según las regiones geográficas, sus factores de riesgo son edad avanzada, inmunosupresión y exposición a la luz ultravioleta. Se conoce una asociación entre MCC y la infección por poliomavirus.

El termino raro proviene del latín rarus haciendo alusión a poco o escaso y que parte de la raíz indoeuropea ERE, haciendo referencia a los ermitaños y eremitas, mientras Orphan deriva del griego orphanos que se considera a un niño adulto privado de uno o ambos padres (24).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una patología rara afecta hasta 65 de cada 100.000 personas. De manera individual la enfermedad rara afecta a un número limitado de personas. Sin embargo, teniendo en cuenta que existen hasta 8.000 tipos de enfermedades raras en todo el mundo, su agrupación en una sola categoría puede llegar a ser muy significativo (25). Tienen baja frecuencia (incidencia o prevalencia) y suelen variar de un lugar a otro (26). En el estudio de Richter R et al (27), los rangos de prevalencia según un análisis de 1096 Jurisdicciones establecieron un umbral de prevalencia promedio en las organizaciones que osciló entre 5 y 76 casos / 100,000 personas. Por lo tanto, las

enfermedades raras están definidas por una baja prevalencia, mientras las enfermedades huérfanas son aquellas que se encuentran desatendidas y que su tratamiento son costosos, como por ejemplo la enfermedad de Fabry, equinococosis alveolar e incluso algunas afecciones comunes como el cáncer de endometrio y la diabetes en niños en edad preescolar, sin embargo, casi siempre se emplea como sinónimo enfermedades raras (24). Además, el acceso de los pacientes a estos medicamentos se ve afectado por los altos costos, la escasa evidencia de eficacia / seguridad y el valor social (28).

El concepto de enfermedades rara se adhirió a mediados de la década de los años 80 en Estados Unidos, debido a la relación con el concepto de medicamentos “huérfanos”. A pesar de su baja prevalencia poseen elevadas tasas de mortalidad con evolución crónica muy grave y diversas deficiencias motoras, cognitivas y sensoriales. La mitad de los eventos se manifiestan en la edad pediátrica pero la mayor prevalencia es en adultos por la excesiva mortalidad de algunas enfermedades infantiles; es decir, un 30% de los niños fallece antes de los 5 años y en 35% de los casos son responsables de los fallecimientos antes del año de edad (29). Cerca de 7000 enfermedades raras conocidas que afectan estadounidenses. En su mayoría son causadas por mutaciones de un solo gen, por enfermedades hereditarias con un patrón de herencia mendeliano simple. Sin embargo, los avances científicos en la investigación de enfermedades raras. No se ha producido ningún progreso comparable en el ámbito de las enfermedades comunes (30). Las especificidades de las enfermedades raras son que se presentan en número limitado de pacientes y escasez de conocimientos y experiencia relevantes (31).

La prevalencia de enfermedades raras en la población en todo el mundo se estimó entre el 3,5% y el 5,9%, lo que equivale a entre 18 y 30 millones de personas en la Unión Europea y entre 263 y 446 millones de personas afectadas. Globalmente (32). Son pocos son prevenibles o curables, la mayoría son crónicos y muchos resultan en muerte prematura (33). Solo se reconoce algunos tipos de enfermedades raras cuando se diagnostica a una persona. Estos incluyen ciertos defectos de nacimiento, enfermedades infecciosas y cánceres. Así mismo incluye las enfermedades en las pruebas estatales de detección del recién nacido. puesto

que la mayoría de las enfermedades raras no se rastrean, es complicado determinar el número preciso de enfermedades raras o cuántas personas se ven afectadas (34).

El estudio referente a los factores epidemiológicos de las Enfermedades raras con las enfermedades neurodegenerativas muestra que la mayoría de enfermedades neurológicas son raras y representa un 0,07 % de la población (3) la mitad de las ER cuentan con manifestaciones neurológicas (4); De un estudio de 6760 ER enlistadas en Orphanet, se clasificaron un total de 896 bajo la clasificación de neurológicas. Y de un estudio de 5000 ER, 4000 son causadas por anomalías genéticas afectando al sistema nervioso, incluso son más prevalentes en la infancia. Las enfermedades neurológicas se presentan en un 6 a 8 % de la población de la Unión Europea. Para la salud pública significa un alta carga por el grupo de las enfermedades, sumado las falencias referente a la investigación, diagnóstico, epidemiología, patogénesis, tratamiento y deficiente políticas del gobierno por mejorar su capacidad de respuesta (35).

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo y Diseño de Investigación**

El estudio se realiza en base a un enfoque cuantitativo, porque se encarga de extraer información de corte numérico y se apoya en la estadística puesto que se mostraran los resultados en tablas estadísticas (36). Sigue un diseño descriptivo porque no hay una manipulación de variables, además se recopila información de otros artículos en especial de sus hallazgos, sin manipular ni cambiar, sino sólo para comparar con otros estudios (37).

#### **3.2. Estrategias de búsqueda**

La estrategia de búsqueda del estudio se basa en los procedimientos en una primera fase se realizó la selección de los estudios de acuerdo al diagrama de flujo de una revisión sistemática PRISMA, se analizaron los artículos de 5 bases de datos como Scopus, ScienceDirect y Pubmed, Scielo y Lilacs desde el 2010 al 2020. En el idioma inglés. Empleando los siguientes criterios de búsqueda: en Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("rare disease") AND TITLE-ABS-KEY ("prevalence") AND TITLE-ABS-KEY ("risk factor") OR TITLE-ABS-KEY ("genetic diseases") OR TITLE-ABS-KEY ("Congenital diseases") AND TITLE-ABS-KEY (age)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")). En ScienceDirect y Pubmed, Scielo y Lilacs: ("rare diseases") AND prevalence AND ("risk factors") OR ("genetic diseases") OR ("Congenital diseases"). TO LIMIT 2012-2021. Así mismo, la revisión de los criterios de búsqueda fue evaluada por tres expertos en salud; dos médicos con grado de Maestría y una profesional de enfermería con doctorado Educación.

#### **3.3. Selección de estudio**

Se realizó de todos los artículos que abordan sobre enfermedades raras según edad, sexo, raza y procedencia, estudios epidemiológicos, casos y controles, cohortes sobre enfermedades raras y huérfanas y en el idioma inglés. Se excluyeron los estudios de acuerdo con criterios de inclusión en base a la estrategia PICO. Población: pacientes de investigaciones elegibles con diagnóstico de enfermedades raras entre el año 2012 al 2021. En la Intervención: se consideró las revisiones que incluía enfermedades raras. Se realizó la comparación con los factores de riesgo como sexo, edad, raza y procedencia. Resultados: El resultado

principal fue determinar la prevalencia de las enfermedades raras y otros factores de riesgo asociados a las enfermedades raras.

Criterios de Inclusión:

- Todos los estudios que abordan sobre enfermedades raras según edad, sexo, raza y procedencia.
- Estudios epidemiológicos, casos y controles, cohortes sobre enfermedades raras y huérfanas
- Artículos en el idioma inglés.
- Estudios de todos países

Criterios de Exclusión:

- No se consideran trabajos sin resúmenes o artículos incompletos, tesis, protocolos.
- Estudios duplicados.
- Reporte de casos

#### 3.4. Extracción de datos

La extracción de los datos se realizaron en dos etapas; en la primera etapa un revisor realizó la búsqueda inicial en las bases de datos Scopus, ScienceDirect, Pubmed, Scielo y Lilacs los exportó a Zotero 5.0 donde se guardó los estudios relevantes de la investigación junto con la información del título del estudio, autor, resumen luego realizó la revisión de los título realizó la revisión de los resúmenes y eliminación de los artículos que no abordan el tema, luego se pasó a los otros dos revisores la búsqueda inicial y la primera elección de estudios a fin de identificar si no se consideró un estudio importante, donde se resolvieron los desacuerdo entre los revisores, en la segunda etapa, se extrajeron los datos en el formulario en Excel registraron los datos del autor, el año, país, tamaño de la muestra, resumen, metodología y criterio de elegibilidad (ver anexo 1).

#### 3.5 Aspectos Éticos

El presente estudio hace uso del principio ético de no maleficencia, Así como el investigador se regirá por la ética en la recolección, presentación y publicación de los datos, el cual fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Cesar Vallejo que asegurará la calidad de la investigación.

### III. RESULTADOS

En el estudio se identificó una cantidad de artículos iniciales total (n =481), PubMed (n=48), ScienceDirect (n=56), Scopus (n=244), Lilac (n=130) y Scielo (n=3), después del primer filtro de artículos duplicados de 180 artículos se quedó en 301 artículos, sin embargo se identificó una gran variabilidad de los artículos una gran cantidad por estudios descriptivos y de casos mediante una revisión del título que tratará de una enfermedad rara, es por eso después de la selección de los expertos se llegaron a realizar una primera elección de 13 artículos, y al aplicar los criterios y lectura del resumen de los artículos, donde se consideró la prevalencia y factores de riesgo, al menos estudios que comparen la edad, sexo y raza. Del cual se eligieron 9 artículos por el consenso de los 3 expertos y el investigador.

De los 9 estudios, se han identificado 9 enfermedades; Displasia septoóptica. Anemia de Fanconi (AF), el angioedema hereditario por deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH-HAE), el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), Enfermedad la carga de pioderma gangrenoso (PG), enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Wilson, Eosinofilia esofágica y la enfermedad hepática poliquística autosómica dominante aislada (ADPLD). No hay un estudio que fue más prevalente su estudio, porque como son enfermedades raras, aun el estudio es escaso y más en la parte epidemiológica.

A continuación, se muestra la prevalencia de las enfermedades raras, de los 9 estudios, 6 estudios (66,7%) consideran a prevalencia sobre 100000 habitantes, 1 (11,1%) en base a 50 000 habitantes y 1(11,1%) en base a 148 000 y un estudio no evaluó la prevalencia.

Se identificó la mayor prevalencia de la enfermedad Eosinofilia esofágica (24 por 100,000 niños), y la menor prevalencia de la enfermedad de Wilson 1,81 por 100.000 habitantes.

Figura 1. Selección de los artículos

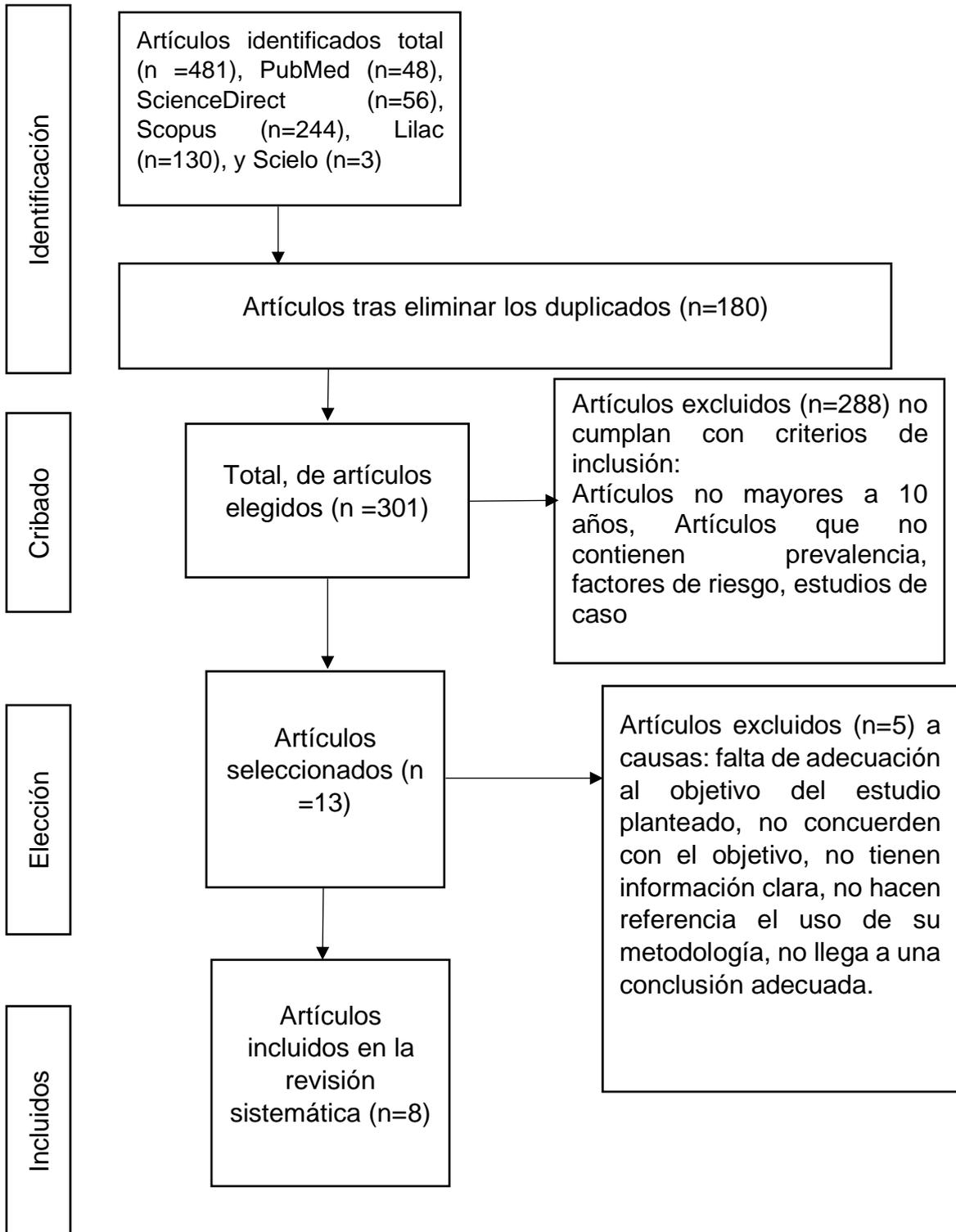


Tabla 1. Base de artículos seleccionados

N°	Autor	Año	Título	BASE	Revista	Enfermedad	Población	Resultado (riesgo)	País
1	Suwabe T et al	2020	Epidemiology of autosomal-dominant polycystic liver disease in Olmsted county	Science Direct	JHEP Reports	La enfermedad hepática poliquística autosómica dominante aislada (ADPLD)	35	9,5 / 100.000 habitantes y la ADPLD aislada clínicamente significativa es rara (<1: 10,000 habitantes).	Estados Unidos
2	Garner E et al	2018	Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study	Science Direct	European Journal of Medical Genetics	Displasia septoóptica.	99	Prevalencia de 1,9 y 2,5 por cada 100.000 nacimientos. La prevalencia fue más alta en bebés de madres de 20 a 24 años de edad y fue significativamente mayor en los registros del Reino Unido en comparación con otros registros EUROCAT (P = 0. 021)	Reino Unido
3	Robson J et al	2019	Incidence and Prevalence of Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Utah Based on a 5-Year Population-Based Study	Science Direct	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Eosinofilia esofágica	1281	24 casos por cada 100,000 niños. La prevalencia en el año 5 del estudio fue de 118 casos por 100.000 niños.	Estados Unidos

4	Chi T et al	2017	Modality of treatment and potential outcome of Wilson disease in Taiwan: A population-based longitudinal study	Science Direct	Journal of the Formosan Medical Association	Enfermedad de Wilson.	66	La proporción de hombres a mujeres fue de 1,75. La tasa de prevalencia promedio fue de 1,81 por 100.000 y la tasa de diagnóstico anual promedio fue de 0,22 por 100.000. El diagnóstico se estableció principalmente a los 20-24 y 10-14 años de edad, seguido de los 25-29 años.	China
5	Taway G et al	2019	Psychiatric manifestations in Egyptian Gaucher patients on enzyme replacement therapy	Science Direct	Journal of Psychosomatic Research	Enfermedad de Gaucher	22	13 pacientes fueron clasificados como GD tipo 1 y 9 pacientes como GD tipo 3. La edad promedio de presentación de los sujetos fue alrededor de los 14 años. El 50% de la muestra eran hombres y el 50% mujeres. El tipo 1 fue más frecuente en los varones y el tipo 3 en las mujeres (p=0.030). La prevalencia fue de 1/50000	Egipto
5	Perdoncini N et al	2021	Self-perception of periodontal health status among individuals with Fanconi anemia	Science Direct	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Anemia de Fanconi (AF).	56	La mediana de edad de los participantes fue de 21 años, 55% eran mujeres y 45% hombres.	Brasil
6	Guryanova I et al	2021	Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Belarus: epidemiology, access to diagnosis and	SCOPUS	Clinical and Molecular Allergy	El angioedema hereditario por deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH-HAE)	64	Predominio fue 1: 148.000. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 29 años, con un retraso diagnóstico de 19 años	Italia

			seven novel mutations in SERPING1 gene						
7	Xu A et al	2020	Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis	SCOPUS	Journal of the American Academy of Dermatology	La carga de pioderma gangrenoso (PG)	1971	El predominio de PG entre la población de estudio fue 0,0058%, o 5,8 casos por 100.000 adultos. Fue casi el doble entre las mujeres (7,1 casos) y hombres (4,4 casos) por 100.000. Los pacientes entre las edades de 70 y 79 años tenían los niveles más altos de estandarización. Predominio (9,8 casos por 100.000), y los pacientes de ≥50 años representan casi el 70% de todos los casos de PG. Similar entre los pacientes blancos y afroamericanos.	Estados Unidos
8	Lee HL et al	2020	Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Korea: Population based study	SCOPUS	Journal of Korean Medical Science	El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)		3,36 y 3,56 por 100.000 personas. La edad media fue 43,08 y la proporción de hombres a mujeres fue de 1: 4,7. La incidencia fue mayor en las mujeres de entre 30 y 59 años (RR, 2,8-3,05; P <0,05).	Korea

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades raras

Nº	Autor	Año	Enfermedad	Prevalencia	País
1	Suwabe T et al	2020	La enfermedad hepática poliquística autosómica dominante aislada (ADPLD)	9,5 / 100.000 habitantes	Estados Unidos
2	Garner E et al	2018	Displasia septoóptica.	1,9 y 2,5 por cada 100.000 nacimientos	Reino Unido
3	Robson J et al	2019	Eosinofilia esofágica	24 por 100,000 niños	Estados Unidos
4	Chi T et al	2017	Enfermedad de Wilson.	1,81 por 100.000 habitantes	China
5	Azza G et al	2019	Enfermedad de Gaucher	1/50000	Egipto
6	Perdoncini N et al	2021	Anemia de Fanconi (AF).		Brasil
7	Guryanova I et al	2021	El angioedema hereditario por deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH-HAE)	1: 148.000.	Italia
8	Xu A et al	2020	El pioderma gangrenoso (PG)	5,8 por 100.000 adultos	Estados Unidos
9	Lee HL et al	2020	El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	3,36 y 3,56 por 100.000 personas.	Korea

Tabla 3. Enfermedades raras, según el sexo

N°	Autor	Año	Enfermedad	Población	Resultado	País
1	Taway G et al	2019	Enfermedad de Gaucher	22	El 50% eran hombres y el 50% mujeres.	Egipto
2	Perdoncini N et al	2021	Anemia de Fanconi (AF).	56	55% eran mujeres y 45% hombres.	Brasil
3	Xu A et al	2020	La carga de pioderma gangrenoso (PG)	1971	Fue casi el doble entre las mujeres (7,1 casos) y hombres (4,4 casos) por 100.000.	Estados Unidos
4	Lee HL et al	2020	El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)		La proporción de hombres a mujeres fue de 1: 4,7.	Korea

En las enfermedades raras de acuerdo al sexo se presentó la Enfermedad de Gaucher en un 50% en hombres y mujeres, la anemia Fanconi el 55% en mujeres y 45% en hombres.

Se presentaron en proporción mayor en mujeres la enfermedad la carga de pioderma gangrenoso (PG).

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) la proporción de hombres a mujeres fue de 1: 4,7.

Tabla 4. Enfermedades raras, según la edad

N°	Autor	Año	Enfermedad	Población	Resultado (riesgo)	País
3	Robson J et al	2019	Eosinofilia esofágica	1281	Niños.	Estados Unidos
4	Chi T et al	2017	Enfermedad de Wilson.	66	De 20-24 y 10-14 años de edad, seguido de los 25-29 años.	China
5	Taway G et al	2019	Enfermedad de Gaucher	22	La edad promedio los 14 años	Egipto
5	Perdoncini N et al	2021	Anemia de Fanconi (AF).	56	La mediana de edad fue de 21 años	Brasil
6	Guryanov a l et al	2021	El angioedema hereditario por deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH-HAE)	64	Edad media a los 29 años.	Italia

7	Xu A et al	2020	La enfermedad la carga de pioderma gangrenoso (PG)	1971	Los pacientes de $\geq 50$ años representan casi el 70% de todos.	Estados Unidos
8	Lee HL et al	2020	El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)		La edad media fue 43,08. La incidencia fue mayor en las mujeres de entre 30 y 59 años (RR, 2,8-3,05; P <0,05).	Korea

Las enfermedades raras se encontraron en diferentes rangos de edad siendo más prevalente en población joven; la enfermedad en niños fue Eosinofilia esofágica, la Enfermedad de Wilson, la anemia de Fanconi (AF) y el angioedema hereditario por deficiencia del inhibidor de C1 (C1-INH-HAE) se presentaron en pacientes jóvenes. La enfermedad la carga de pioderma gangrenoso (PG) y el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) fue más prevalente en pacientes adultos.

#### IV. DISCUSIÓN

Del estudio se verificó que hay pocos o nulos estudios que abordan sobre el riesgo de las enfermedades raras asociadas con la edad, sexo, raza procedencia debido a que hay pocos consensos sobre la epidemiología por la variabilidad y pocos casos con los cuales no han logrado establecer el riesgo, son raros los que muestran el porcentaje entre hombres y mujeres, como el estudio de Perdoncini N (38), que abordó sobre la anemia Fanconi en un total de 56 pacientes se encontró casos una edad mínima de 11 años y la edad máxima de 44 años. Dando como media 21 años, y la enfermedad fue más frecuente en el sexo femenino con el 55% y en varones 45%, pero no estableció factor de riesgo. Donde el rango de edad coincide con Sagaceta et al (39) donde establece que la edad de pacientes diagnosticado fueron entre 4 y 14 años, pero si existen registros de casos que oscilan con edades tempranas (desde el nacimiento) hasta personas con edad de 48 años. Mientras, difiere con un estudio realizado en Brasil, donde el 45% de pacientes con anemia Fanconi fueron del sexo femenino y el 55% del sexo masculino. Evidenciado que hay una variabilidad de la proporción de pacientes con anemia Fanconi según el sexo.

En la enfermedad de Gaucher la proporción pacientes con la dolencia fue del 50 y 50% en el sexo masculino y femenino. Siendo mayormente diagnosticado a los 14 años (40). Resultados que coinciden con Gálvez G (41), que a enfermedad de Gaucher afecta por igual a hombres y mujeres. En cambio en un estudio Mexicano en un registro de 63 pacientes en casi 20 años, los caso según el sexo fueron 50,7% y 49,3% en hombres y mujeres (42). Donde se afirma que la enfermedad se presenta en la misma proporción de casos en hombres y mujeres.

## **V. CONCLUSIONES**

La enfermedad con mayor prevalencia de la enfermedad rara fue la Eosinofilia esofágica con una prevalencia de 24 por 100,000 niños, y menor prevalencia la Displasia septoóptica de 1,9 y 2,5 por cada 100.000 nacimientos. La enfermedad se presentó casi a la mitad en hombres y mujeres, a diferencia de la enfermedad la carga de pioderma gangrenoso (PG) que los casos de mujeres duplicaban a los casos en hombres. Las enfermedades raras se presentaron más en la edad joven, en niños y la enfermedad la Carga de Pioderma Gangrenoso (PG) y el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) en personas adultas.

Las enfermedades raras se han realizado una mayor cantidad de estudios en Estados Unidos 3 de 9 estudios.

Se concluye que no hay estudios sobre evaluación de factor de riesgo del desarrollo de una enfermedad rara, en su mayoría del estudio sólo evalúan la epidemiología de las enfermedades raras.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Debería generarse programas donde se registre a personas que pertenecen a este grupo de patologías huérfanas, para obtener un control de que patología es más frecuente en nuestro país.
- Debe generarse más estudios en base a los registros que pueda tener el MINSA, para ver cuántas personas que padecen de una enfermedad rara reciben tratamiento y si este es adecuado.
- Se debería dar a conocer más sobre las enfermedades raras en todos los profesionales de la salud de nuestro país para así disminuir el desconocimiento de este grupo de enfermedades, ya que el diagnóstico casi siempre es tras haber visitado 3 o más médicos y no haber encontrado respuesta alguna a sus molestias.

## REFERENCIAS

1. Farnós A, Alcalde G. Investigación clínica en enfermedades raras: nuevos retos, oportunidades e implicaciones éticas. *Anales de Pediatría*. 1 de octubre de 2020;93(4):219-21.
2. Mateus HE, Pérez AM, Mesa ML, Escobar G, Gálvez JM, Montaña JI, et al. A first description of the Colombian national registry for rare diseases. *BMC Research Notes*. 26 de octubre de 2017;10(1):514.
3. Cortés F. LAS ENFERMEDADES RARAS. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2015;26(4):425-31.
4. Moreno S, Barrachina L, Páramo L, Alonso V, Guardiola S, Vicente E, et al. Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras. *Gaceta Sanitaria [Internet]*. 1 de octubre de 2020 [citado 29 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120302016>
5. Li X, Zhang X, Zhang S, Lu Z, Zhang J, Zhou J, et al. Rare disease awareness and perspectives of physicians in China: a questionnaire-based study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1).
6. Danese E, Lippi G. Rare diseases: the paradox of an emerging challenge. *Ann Transl Med [Internet]*. septiembre de 2018 [citado 29 de abril de 2021];6(17). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174191/>
7. Carrera L, Flores V. Financiamiento De Enfermedades Huérfanas Y Raras EN Latinoamérica. *Value in Health*. 1 de octubre de 2017;20(9):A858.
8. Berman JJ. Chapter 3 - Six Observations to Ponder while Reading this Book. En: Berman JJ, editor. *Rare Diseases and Orphan Drugs [Internet]*. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 18 de junio de 2021]. p. 21-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124199880000031>
9. Zamudio C. Enfermedades raras: El clamor sin respuesta de pacientes con males raros [Internet]. 2021 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://diariocorreo.pe/peru/enfermedades-raras-el-clamor-sin-respuesta-de-pacientes-con-males-raros-covid-19-noticia/?ref=dcr>

10. Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER). Día Mundial de las Enfermedades Raras: ¿Cómo es afectada la calidad de vida de estos pacientes? [Internet]. Diario Expreso. 2021 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.expreso.com.pe/medicina/dia-mundial-de-las-enfermedades-raras-como-es-afectada-la-calidad-de-vida-de-estos-pacientes/>
11. Seguin C, Calderon V. Enfermedades raras que afectan a niños y su falta de tratamiento | EDICION [Internet]. Correo. NOTICIAS CORREO; 2021 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://diariocorreo.pe/edicion/arequipa/enfermedades-raras-que-afectan-a-ninos-y-su-falta-de-tratamiento-noticia/>
12. Ministerio de Salud. Minsa aprueba Plan Nacional de Enfermedades Raras o Huérfanas [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://elperuano.pe/noticia/112188-minsa-aprueba-plan-nacional-de-enfermedades-raras-o-huerfanas>
13. Ramírez J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Hoguin J. Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad. Iatreia [Internet]. 2020 [citado 30 de abril de 2021];33(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932020000200111](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932020000200111)
14. Bruzelius E, Scarpa J, Zhao Y, Basu S, Faghmous JH, Baum A. Huntington's disease in the United States: Variation by demographic and socioeconomic factors. *Mov Disord.* junio de 2019;34(6):858-65.
15. Wakap S, Lambert D, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Valérie L, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics.* 16 de septiembre de 2019;28.
16. Jo A, Larson S, Carek P, Peabody MR, Peterson LE, Mainous AG. Prevalence and practice for rare diseases in primary care: a national cross-sectional study in the USA. *BMJ Open.* 1 de abril de 2019;9(4):e027248.

17. Vicente E, Guevara M, Lasanta MJ, Ramos-Arroyo MA, Ardanaz E, Vicente E, et al. Red española de registros de enfermedades raras para la investigación: primeros resultados del proyecto Spain-RDR en Navarra. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. agosto de 2019;42(2):179-86.
18. Encina G, Castillo C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 11 de diciembre de 2019;14(1):289.
19. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. mayo de 2018;19(5):253-68.
20. San Martín P. P, Solis F. F, Cavada Ch. G, San Martín P. P, Solis F. F, Cavada Ch. G. Sobrevida de pacientes con distrofia muscular de Duchenne. *Revista chilena de pediatría*. agosto de 2018;89(4):477-83.
21. Arias G. Mortalidad debida a enfermedades raras neurológicas en Europa: enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y enfermedades de la motoneurona [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad Complutense de Madrid; 2017 [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=148721>
22. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de diciembre de 2017;76(12):1992-2000.
23. Amaral T, Leiter U, Garbe C. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 1 de diciembre de 2017;18(4):517-32.
24. Aronson J. Rare diseases, orphan drugs, and orphan diseases. *BMJ*. 15 de julio de 2006;333(7559):127.
25. Auvin S, Irwin J, Abi-Aad P, Battersby A. The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. *Value in Health*. 1 de mayo de 2018;21(5):501-7.

26. Ministerio de Salud. Día Nacional de Enfermedades Raras o Huérfanas [Internet]. 2019 [citado 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/campa%C3%B1as/336-dia-nacional-de-enfermedades-raras-o-huerfanas>
27. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. septiembre de 2015;18(6):906-14.
28. Detiček A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value in Health*. 1 de mayo de 2018;21(5):553-60.
29. Enfermedades rara. *Acta Pediatr Mex*. 2015;(35):369-73.
30. Berman JJ. Chapter 1 - What are the Rare Diseases, and Why do we Care? En: Berman JJ, editor. *Rare Diseases and Orphan Drugs* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 18 de junio de 2021]. p. 3-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124199880000018>
31. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. En: Posada de la Paz M, Taruscio D, Groft SC, editores. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 18 de junio de 2021]. p. 561-87. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_30)
32. European Reference Network. New scientific paper using Orphanet data provides prevalence figures on number of people living with a rare disease globally [Internet]. VASCERN. 2019 [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://vascern.eu/new-scientific-paper-using-orphanet-data-provides-prevalence-figures-on-number-of-people-living-with-a-rare-disease-globally/>
33. Valdez R, Ouyang L, Bolen J. Public Health and Rare Diseases: Oxymoron No More. *Prev Chronic Dis*. 14 de enero de 2016;13:E05.
34. National Center for Advancing Translational Sciences. FAQs About Rare Diseases [Internet]. 2021 [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>

35. Castañeda C, Holguin A, Roselli D. Enfermedades raras. 2019; Disponible en:  
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/47312/9789587814118.pdf?sequence=1#page=61>
36. Aguilera Eguía R. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? Revista de la Sociedad Española del Dolor. diciembre de 2014;21(6):359-60.
37. Vallejo M. El diseño de investigación: una breve revisión metodológica. Archivos de cardiología de México. marzo de 2002;72(1):08-12.
38. Perdoncini N, Pinheiro C, Sales C. Self-perception of periodontal health status among individuals with Fanconi anemia | Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2021;43(4):453-8.
39. Sagaseta M, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi: Consideraciones actuales. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. abril de 2003;26(1):63-78.
40. Tantawy AAG, Adly AAM, Salah El-Din NY, Abdeen MSED. Psychiatric manifestations in Egyptian Gaucher patients on enzyme replacement therapy. J Psychosom Res. julio de 2019;122:75-81.
41. Gálvez BU. Enfermedades raras: enfermedad de Gaucher. :21.
42. Carbajal L, Voirol A, Mora I, Rodríguez R, Zarco J. Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en México. Acta Pediatr Mex. 2011;32(5):277-80.

## ANEXOS

### Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N°	Autor	Año	Título	Resumen	Resultado (riesgo)	Metodología	País	Criterio de elegibilidad
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								