



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**Mortalidad por Enfermedades Huérfanas en los municipios de
Colombia según variables Sociodemográficas, 2014 – 2018.**

**Manuela Campillo Ríos
María Camila Fernández Posada**

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
"Héctor Abad Gómez"
Medellín, Colombia
2021**



**Mortalidad por Enfermedades Huérfanas en los municipios de Colombia
según variables Sociodemográficas, 2014 – 2018.**

**Manuela Campillo Ríos
María Camila Fernández Posada**

**Trabajo de grado para optar al título de
Profesional en Gerencia de Sistemas de Información en Salud**

**Asesor:
Carlos Alberto Tangarife Villa
Magister en Salud Ocupacional**

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
“Héctor Abad Gómez”
Medellín, Colombia
2021**

Dedicatoria

A Dios por darnos salud y la oportunidad de ser orgullosamente egresadas de nuestra Alma Mater. A nuestra familia por el apoyo infinito, a nuestros profesores y asesor por atender cualquier inquietud y caminar con nosotras este sendero de conocimientos, a la Universidad de Antioquia por acogernos con tanto cariño y formar nuestro carácter profesional y personal, y en general a todas las personas que nos vieron crecer personal y profesionalmente y que han aportado su granito de arena a la gran experiencia que podemos contar hoy para nuestras vidas.

Tabla de contenido

Glosario	9
Resumen	11
1. Introducción	12
2. Planteamiento del Problema.	14
3. Justificación	17
4. Objetivos.	19
4.1. Objetivos General.....	19
4.2. Objetivos Específicos.	19
5. Marcos del trabajo.	20
5.1. Marco conceptual.....	20
5.1.1. Enfermedades huérfanas.....	20
5.1.1.1. Definiciones.....	20
5.1.1.2. Generalidades.....	21
5.1.1.3. Clasificación.	22
5.1.1.4. Diagnóstico.	23
5.1.1.5. Tratamiento.....	23
5.1.1.6. Protocolo de vigilancia en salud pública.	24
5.1.1.7. Mortalidad.....	24
5.2. Marco contextual.....	25
5.3. Marco normativo.	26
5.4. Marco teórico.	27
6. Metodología.....	30
6.1. Tipo de estudio.....	30
6.2. Población y muestra.....	30
6.2.1. Población.....	30
6.2.2. Unidad de análisis.	30
6.2.3. Muestra.....	30
6.3. Criterios.....	30
6.3.1. Criterios de inclusión.	30
6.3.2. Criterios de exclusión.	30
6.4. Fuentes y recolección de datos.	31
6.5. Operacionalización de variables.	31
6.6. Procesamiento de datos.....	33

6.7.	Plan de análisis.	33
6.8.	Aspectos éticos.	34
7.	Resultados.	35
7.1.	Caracterización de la mortalidad por enfermedades huérfanas (EH).	35
7.1.1.	Mortalidad por EH según variables sociodemográficas.	36
7.1.2.	Mortalidad por EH según grupos diagnósticos de la CIE-10.	38
7.1.3.	Mortalidad por EH según codificación de Orphanet	41
7.2.	Distribución geográfica de las tasas de mortalidad ajustada	41
7.3.	Esperanza de vida de personas que padecen alguna EH	45
7.4.	Años de vida potencialmente perdidos de personas fallecidas por alguna EH	47
8.	Discusión.....	49
9.	Conclusiones.....	52
10.	Recomendaciones.....	53

Lista de tablas

Tabla 1. Operacionalización de las variables de la investigación.	31
Tabla 2. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018.....	35
Tabla 3. Variables sociodemográficas en la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia 2014-2018.	37
Tabla 4. Grupos diagnósticos CIE-10 en la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia 2014-2018.	39
Tabla 5. Diez primeras causas de defunción por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018.	40

Lista de gráficos

Gráfico 1. Pirámide poblacional de la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018	36
Gráfico 2. Tasa de mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018.....	42

Lista de mapas

Mapa 1. Distribución geográfica de la tasa de mortalidad por EH.	44
Mapa 2. Esperanza de vida por EH en Colombia.	46
Mapa 3. Distribución geográfica de los AVPP en Colombia.	48

Glosario

AVPP: Años de vida potencialmente perdidos.

Años de vida potencialmente perdidos: Son un indicador de mortalidad prematura que refleja la pérdida en la sociedad a causa de la muerte de personas jóvenes.

CIE – 10: Decima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Trastornos relacionados con la salud mental, realizada por la OMS.

DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.

Diagnóstico: Proceso para identificar una enfermedad, afección o lesión a partir de los signos y síntomas, la historia clínica y el examen físico del paciente.

Enfermedades congénitas: Es aquella que está presente desde el nacimiento del bebe y puede ser transmitida por los progenitores o no.

Enfermedad genética: Afección patológica causada por una alteración del genoma que provoca la síntesis de proteínas defectuosas.

EH: Enfermedad huérfana.

Enfermedades huérfanas: Son enfermedades raras o poco comunes que tienen una baja prevalencia en la población. Para ser considerada huérfana o rara, cada enfermedad específica solo puede afectar a un reducido número de personas.

EPS: Empresas Promotoras de Salud.

ER: Enfermedades raras.

EURORDIS: Organización Europea de Enfermedades Raras.

EV: Esperanza de vida.

Esperanza de vida: Es el promedio de los años que se espera que viva una persona, calculado a partir de la tasa de mortalidad de la población en un año determinado.

Frecuencia: Es la ocurrencia de casos nuevos de una enfermedad, dentro de una población definida durante un periodo específico de tiempo.

Incidencia: Es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un periodo de tiempo específico.

INS: Instituto Nacional de Salud.

IPS: Instituciones Prestadoras de Salud.

Medicamento Huérfano: Es aquel que está destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de ER o de enfermedades graves más comunes pero que sería difícilmente comercializado por faltas de perspectivas de venta una vez en el mercado [1].

MinSalud: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORPHANET: Es un recurso único que reúne y mejora el conocimiento sobre las ER para mejorar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de los pacientes con ER.

Prevalencia: Es una medida del número total de personas en un grupo específico que tienen o tuvieron cierta enfermedad, afección o factor de riesgo en un momento específico o durante un periodo determinado.

RG: Rare Genomics Institute (Instituto de genómica rara).

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud.

SIGOT: Sistema de Información Geográfica para la Planeación y el Ordenamiento Territorial Nacional.

TM: Tasa de mortalidad.

Tasa de mortalidad: Es la proporción de defunciones registradas, con respecto a la cantidad de individuos total que habitan en una población, ciudad o país; en un año.

Resumen

Las EH son enfermedades caracterizadas por su baja prevalencia, comúnmente son de origen genético y degenerativo, y que amenazan la vida. El **objetivo** de este trabajo es describir la mortalidad por EH según variables sociodemográficas, en los municipios de Colombia durante el periodo 2014 – 2018. Para lograrlo se utilizó como **método** un estudio descriptivo retrospectivo basado en fuentes de información secundarias, usando registros de defunción por EH en Colombia entre los años 2014 y 2018. Dentro de los **resultados**, se encuentra que en Colombia durante los 5 años estudiados se presentaron 31.282 defunciones por EH. El mayor porcentaje de defunción se dio en personas mayores de 80 años con un 21,50%; seguido de personas de 0 a 4 años con un 15,7%. La mayor TM se concentro en el municipio de San Juanito (143,94). En el periodo, el grupo de edad con mayor reducción de la EV fue de menores de 20 años con un 43%. Del total de enfermedades clasificadas por orphanet, un total de 8.050 cuentan con clasificación en la CIE-10, es decir, aproximadamente el 77%. Como **conclusión** es válido decir las EH representan un problema en Salud Pública, por lo cual se hace indispensable fortalecer los sistemas de salud, de información y de vigilancia epidemiológica, a la vez que se unen esfuerzos de investigación tanto con organizaciones nacionales e internacionales con el fin de aportar calidad de vida a los pacientes con alguna EH.

Abstract

EH are diseases characterized by their low prevalence, they are exclusively of genetic and degenerative origin, and they are life-threatening. The objective of this work is to describe the mortality from EH according to sociodemographic variables, in the municipalities of Colombia during the period 2014 - 2018. To achieve this, a retrospective descriptive study based on secondary information sources was used, using death records for EH in Colombia between 2014 and 2018. Among the results, it is found that in Colombia during the 5 years studied there were 31,282 deaths from EH. The highest percentage of death occurred in people over 80 years of age with 21.50%; followed by people from 0 to 4 years old with 15.7%. The largest MT was concentrated in the municipality of San Juanito (143.94). In the period, the age group with the greatest reduction in EV was under 20 years of age with 43%. Of the total diseases classified by orphanet, a total of 8,050 are classified in the CIE-10, that is, approximately 77%. As a conclusion, it is valid to say EH represents a problem in Public Health, which is why it is essential to strengthen the health, information and epidemiological surveillance systems, while joining research efforts with both national and international organizations with the in order to provide quality of life to patients with some EH.

Palabras clave: Enfermedades huérfanas, enfermedades raras, mortalidad.

1. Introducción.

Una EH es considerada aquella crónicamente debilitante, grave y que amenaza la vida de las personas. El término de EH se comenzó a utilizar aproximadamente desde los años 1.600 cuando las personas presentaban sintomatologías que no permitían identificar un diagnóstico preciso de alguna enfermedad [2]. Las EH se diferencian de las otras enfermedades comunes por evolucionar de manera crónica severa, con múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas; lo que conlleva a un alto nivel de complejidad clínica que dificultan su diagnóstico y reconocimiento [2]. Estas enfermedades generan una alta tasa de mortalidad, y aun siendo de baja prevalencia, representan altos costos para los sistemas de salud por sus tratamientos que están directamente relacionados con medicamentos huérfanos, los cuales no son desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas. Finalmente, una de las características más preocupantes para la población que padece una EH es el escaso conocimiento médico y científico para el desarrollo de diagnósticos y tratamientos efectivo para estas enfermedades [2].

Las cifras de mortalidad por EH son preocupantes, debido a que la mayoría de las personas diagnosticadas con estas enfermedades mueren a causa de la enfermedad. Los datos de la OMS estiman que para el 2014 en Europa la mortalidad por EH era de 0,2 por cada 100.000 habitantes; para el mismo año, en España era de 0,2 por cada 100.000 habitantes, en Malta esta cifra era mayor con 1,6 por cada 100.000 habitantes y para 2013 en Bélgica era de 0,5 por 100.000 habitantes [3]. Según estudios realizados en países de Europa la principal causa de muerte de los pacientes con EH depende en primer lugar de la neumonía y las enfermedades cardiovasculares [3].

En Colombia, entre los años 2008 y 2013 se atribuyeron 7135 defunciones a las 2198 EH que hacían presencia en el territorio según la resolución 5265 expedida en el 2018 [4]. Las mayores tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes se registraron en Bogotá (20,00), la región Andina (5,30) y la región Caribe (3,70). La tasa media de mortalidad para el periodo estudiado fue de 2,53 por cada 100 000 personas y la TM nacional ajustada de 2,60 por cada 100 000 personas [5]. En el estudio realizado para estos años, la principal causa de muerte por EH en Colombia, se atribuía a la leucemia linfoblástica aguda, displasia broncopulmonar originada en el periodo perinatal, síndrome de Guillain-Barré gastroscisis[5].

El presente trabajo se centra en mostrar el panorama de la mortalidad por EH clasificadas en la CIE-10, la EV que tienen las personas con alguna de estas enfermedades y la pérdida de años de vida potenciales, lo cual genera un alto impacto en la salud pública. Al obtener la información sobre las características sociodemográficas de las personas que fallecieron por una EH en el periodo analizado, será posible beneficiar a los pacientes con estas enfermedades y a los servicios de salud de los municipios de Colombia, esto, con el propósito de brindar información pertinente que apoye la toma de decisiones en el sistema de salud para

la atención de las necesidades de los pacientes con alguna EH. Nuestro propósito con esta investigación es conocer el comportamiento sociodemográfico de la mortalidad por EH en los municipios de Colombia para promover la implementación de programas que mejoren la atención de los pacientes y prevenir la mortalidad temprana que caracteriza a estas enfermedades.

Esta investigación contiene los siguientes capítulos: planteamiento del problema, justificación, objetivos, marco conceptual, marco teórico, marco contextual, marco normativo, metodología, y por último se presentan los resultados y la discusión que relaciona este trabajo con otras investigaciones realizadas del tema.

2. Planteamiento del Problema.

Según la definición de la Unión Europea, las enfermedades se consideran "raras" si afectan a un máximo de un paciente por cada dos mil persona. Hasta el año 2017, se han incluido 8.000 enfermedades en la base de datos europea de enfermedades raras -ER- (Orphanet) [6]. Las EH representan un grupo muy heterogéneo de trastornos que pueden afectar a cualquier órgano. Estas patologías involucran una amplia gama de características clínicas y gravedad [7].

La categorización de las EH depende de cada país, su variación se da según la población total, la incidencia de la enfermedad y la atención brindada a las personas que las padecen. El Plan de Acción Comunitario de la Unión Europea establece una EH como aquella que su prevalencia es menor a 5 casos por cada 10.000 personas, en otros países asiáticos como Japón se restringen a menos de 4 casos por cada 10.000 personas o incluso menos de 2 casos por cada 10.000 personas[2]. En países de América del Sur, como Colombia, es considerada una EH, aquella que tiene una prevalencia menor a 1 por cada 5.000 personas. Las EH que afligen un alto porcentaje de la población, son consideradas potencialmente mortales, graves, crónicas, y/o debilitantes, en el largo plazo, lo que implica altas tasas de mortalidad en la población que las padece sin discriminación de sexo ni edad [8].

A nivel mundial según el Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras de los Estados Unidos (GARD, por sus siglas en ingles), para el año 2015 existían aproximadamente unas 7,000 EH identificadas que afectaban al 7% de la población mundial, aproximadamente 30 millones en Europa y 25 millones en América del Norte [9], [10]. Para Colombia actualmente rige la resolución 5265 de 2018, que contempla 2.198 EH equivalente al 31% de las EH identificadas a nivel mundial [31]. Sin embargo, anteriormente regia la resolución 2048 de 2015 con 2.149 EH y la resolución 430 de 2013 que registraba un listado de 1.920 EH [4].

Las enfermedades complejas y raras, carecen de claridad dentro de los sistemas de salud, debido a su baja prevalencia, difícil diagnóstico, escaso tratamiento, alto precio de los medicamentos y además de gran impacto económico para el sistema de salud y las familias [11]. Las EH suelen ser altamente debilitantes y crónicas, las cuales representan una elevada carga individual y colectiva por la demanda prolongada de atención sanitaria especializada y medicamentos de alto costo, añadiendo los años de vida perdidos por discapacidad y la reducción en la expectativa de vida [12].

Estas enfermedades representan afecciones graves y debilitantes para el 65% de los afectados. Sus manifestaciones comienzan tempranamente en la vida, estimándose que hasta en dos tercios de los pacientes los síntomas comienzan antes de los dos años de vida, aunque pueden aparecer a lo largo de toda la vida [12]. Aproximadamente, el 70% de las EH aparecen en la infancia, sin embargo, la

prevalencia es mayor en adultos debido a la excesiva mortalidad infantil, 30% de los niños con este tipo de enfermedades fallece antes de los cinco años [13].

Las altas tasas de mortalidad se dan principalmente por evolución crónica muy severa y múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas en los pacientes [2]. Según el RG de Los Ángeles-California, alrededor de un 80% de las ER son de origen genético pudiendo ser heredadas, y el 20% restante pueden ser adquiridas mediante infecciones, ya sean bacterianas o virales, alergias y también causas ambientales. Algunas son degenerativas y proliferativas, y solo menos de 400 de estas enfermedades disponen de un tratamiento que resulta ser de alto costo lo que conlleva un problema añadido para los presupuestos de los sistemas de salud y en las familias de los pacientes [14], [15]. Sin embargo, también existen tratamientos convencionales, tales como anti-convulsivos, anti-eméticos, productos dietéticos o simplemente analgésicos, cuya utilidad es conocida y cuyo manejo está autorizado [15].

Sumado a lo anterior, las EH presenta diferentes problemas en los ámbitos: 1) Asistencial, ya que requieren atención de centros de referencia integrales, que abarquen diagnóstico, tratamiento, seguimiento e investigación; 2) información y formación, debido a la falta de información y evidencia científica; 3) Investigación, por la falta de tratamientos efectivos, dificultad para desarrollar investigación debido al bajo número y a la ausencia de concentración de la experiencia y desconocimiento de la realidad; 4) Económicos, suponen elevadas cargas económicas para las familias y conllevan un alto coste sociosanitario para los sistemas nacionales de salud; 5) Sociales y educativos, en generación de medidas para atender necesidades educativas especiales y medidas para la integración laboral, social y de sensibilidad que promuevan una gestión armonizada e integral de los recursos disponibles [15].

En Colombia, de acuerdo con los datos reportados en el 2013 por las entidades, instituciones y entes de salud con el acompañamiento de las Sociedad de Pacientes se tenía un reporte preliminar de 13.238 registros de personas que padecían alguna EH [11]. Por su parte, el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), con el censo realizado en el 2013 a través del reporte de la cuenta de alto costo, encontró un total de 13.173 pacientes con EH para ese mismo año [11]. De estos, el 53.96% (7.132) eran de sexo femenino y el 46.03% (6.083) de sexo masculino; la mediana de la edad fue de 28 años, las patologías más frecuentes fueron el déficit congénito del factor VIII, Miastenia grave, enfermedad de Von Willebrand, estatura baja por anomalía de hormona de crecimiento y displasia broncopulmonar [11]. Los cinco departamentos de más prevalencia para estas enfermedades fueron: Cundinamarca seguido de Caldas, Risaralda, Antioquia y Santander, además se encontró que el 10,74% de los casos eran personas con EH que tenían alguna discapacidad [11].

Debido a las altas cifras de mortalidad, al alto número de casos, elevado número de años perdidos por discapacidad, reducción de la expectativa de vida, la necesidad de mecanismos de aseguramiento diferentes por el costo y la alta especialización de sus tratamientos, Colombia reconoce mediante la Ley 1392 de 2010 las EH como un problema de especial interés en salud pública [16]. A partir del año 2016 las EH serían de notificación rutinaria en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) [16]. De acuerdo con las directrices establecidas por el MinSalud y Protección social, la información captada a través del SIVIGILA es remitida semanalmente al MinSalud para ser integrada al Registro Nacional de Pacientes con EH, fuente oficial de información de EH en Colombia [8].

Actualmente, Colombia cuenta con diversas normativas que ubican a las EH en el ojo del sistema de Salud como evento de interés en Salud Pública, aún así, la normatividad vigente olvida algo fundamental, y es que en muchas EH el paciente pierde la autonomía, por lo tanto "el núcleo familiar cambiará completamente sus roles, obligando a alguno de los miembros de la casa a encerrarse a cuidar de la persona en estado de dependencia, máxime si esta es un niño, siendo la madre quien en la mayoría de los casos debe asumir este rol, con la consecuente pérdida de oportunidades laborales, la pérdida de disfrute del ocio y del tiempo libre" (Restrepo, 2011) [11].

Colombia está lejos de contar con investigaciones y tener a la mano documentación relacionada con el tema donde se demuestre la importancia de intervenciones oportunas que mejoren la calidad de vida de los pacientes con EH. Por lo cual, esta investigación describe el comportamiento de la mortalidad por EH en los municipios Colombia, con el fin de, aportar información que sea útil para la toma de decisiones en salud pública. La importancia de intervenir en las EH es el abandono que estas tienen por parte del sistema de salud, y teniendo en cuenta que, si se implementan políticas públicas para la atención temprana, resulta claro que se aumentaría la EV al tiempo que disminuirían los AVPP a causa de estas. Por lo anterior, esta investigación describe ¿Cuál es el comportamiento sociodemográfico de la mortalidad por EH en los municipios de Colombia en los años de 2014 a 2018?

3. Justificación.

Las EH presentan una baja prevalencia, tienen un difícil y demorado diagnóstico, escaso o nulo tratamiento y altos precios de los medicamentos; por esta razón, tanto en Colombia como a nivel mundial representan un problema para los sistemas de salud debido a que la mayoría de las EH presentan patologías graves, crónicas y progresivas, con frecuencia suponen una amenaza a la supervivencia, y son consideradas de alto costo[14]. Así mismo, están asociadas a problemáticas de salud pública y mental, que tiene que ver con la calidad de vida que llevan los pacientes, quienes reciben un diagnóstico equivocado, sumado a que el tiempo de identificación es prolongado [14]. La mayoría de las EH son precariamente atendidas por los sistemas de salud haciendo que los pacientes sientan vulnerado su derecho a la salud, además de los costos económicos que tienen que asumir las familias [17].

La frecuencia de las EH referente a la utilización de servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización para el año 2011, fue de 9,3% [18]. Con respecto a la mortalidad por estas enfermedades, siguen estando en el foco del sistema de salud colombiano, por sus altas tasas de mortalidad; según el INS, para el periodo 2016 - 2017 se notificaron 3810 casos de EH; sobre los cuales se atribuyen 176 defunciones equivalentes al 4,6%, lo que indica una TM de 0,20 por cada 100.000 personas [5].

Estas cifras, conociendo que el diagnóstico para los pacientes es difícil y demorado, permiten considerar la alta TM de pacientes que padecen alguna EH, esta mortalidad puede darse en cualquier etapa de la enfermedad dependiendo de la gravedad en cada paciente, por lo tanto, la esperanza de vida se reduce significativamente y las cifras de AVPP siguen en aumento [5].

Las cifras de mortalidad por EH muestran una tendencia a incrementar en el tiempo, si el panorama no mejora. Con esta situación se evidenció un problema de salud pública relevante; por lo tanto, conocer el comportamiento de la mortalidad por EH se convierte en un elemento clave para desarrollar la investigación; la cual brinda información para los tomadores de decisiones que direccionan políticas en salud para favorecer la atención de las EH en Colombia.

Mediante los registros de defunción por EH se busca tener un panorama de los afectados por estas condiciones y sus características sociodemográficas que pueden representar un factor de riesgo, determinando patrones o características especiales tanto sociales como demográficas que puedan ser usadas para la elaboración de políticas públicas que apunten a la reducción de estos riesgos y que impacten positivamente en las cifras de mortalidad y en los indicadores relacionados, como lo son la EV y los AVPP.

La base de datos referente constituida como consorcio entre 40 países dentro de Europa y en todo el mundo conocida como Orphanet, brinda una amplia biblioteca que “reúne y mejora el conocimiento sobre las enfermedades raras para mejorar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de los pacientes con enfermedades raras”[19]. Al realizar un paralelo de la codificación asignada por Orphanet a las EH relacionadas para Colombia con código CIE-10, se busca identificar la adherencia de estos diagnósticos en el territorio colombiano y la variabilidad de las agrupaciones por grupos definidos en ambas clasificaciones.

4. Objetivos.

4.1. Objetivos General.

- Describir la mortalidad por EH según variables sociodemográficas, en los municipios de Colombia 2014 – 2018.

4.2. Objetivos Específicos.

- Caracterizar la mortalidad por EH según sexo, edad, estado civil, nivel de educación y régimen de afiliación, de acuerdo con las causas y grupos diagnósticos de la CIE-10 en los municipios de Colombia, 2014 – 2018.
- Determinar la esperanza de vida de las personas afectadas por EH según la clasificación de grupos diagnósticos de la CIE-10 en los municipios de Colombia, 2014 – 2018.
- Caracterizar los AVPP a causa de las EH en municipios de Colombia, 2014 – 2018.
- Identificar los patrones de distribución geográfica de la mortalidad por EH en municipios de Colombia, 2014 – 2018.

5. Marcos del trabajo.

A continuación, se presentan los marcos de la investigación que orientaron el proceso investigativo realizado y que fundamentan su pertinencia. Como primero, en el marco conceptual se mencionan las definiciones más relevantes de las enfermedades huérfanas para diferentes entidades y organizaciones; seguidamente, en el marco contextual se hace una descripción referente al espacio sociodemográfico que fue objeto de la investigación, posterior a este, se encuentra el marco normativo, el cual describe las diferentes normativas vigentes en el territorio nacional en materia de las EH; por último, se presenta el marco teórico, el cual brinda información clave de diversas investigaciones anteriores y que refleja un panorama de lo que han sido EH en el mundo y de manera particular en Colombia.

5.1. Marco conceptual.

En los siguientes apartados se detallan los principales aspectos que constituyen la base conceptual de la investigación de EH:

5.1.1. Enfermedades huérfanas.

En posterioridad se presenta algunas definiciones, generalidades, clasificación, diagnósticos, tratamientos, el protocolo de vigilancia en salud pública y la mortalidad por EH en diversos documentos referentes revisados.

5.1.1.1. Definiciones.

La Organización Europea de Enfermedades Raras -EURORDIS-, define el concepto de enfermedad como: “Una deficiencia de salud o una condición de funcionamiento anormal del organismo, resultante de varias causas, tales como una infección, un defecto genético, un estrés medioambiental, que se manifiesta en una serie de síntomas” [20]. Algunas enfermedades se presentan con menor frecuencia que otras, las cuales son conocidas como enfermedades huérfanas -EH- o enfermedades raras – ER-. Estos conceptos no son nuevos para la comunidad médica y científica, pues son varios los estudios en el tema en los que conceptualmente, se define una EH como aquella de “baja prevalencia, de alta gravedad y de curso crónico debilitante. Estas enfermedades tienen características particulares más allá del pequeño número de pacientes afectados: a menudo son sufridas por los pacientes desde la infancia, afectan múltiples sistemas y órganos, son severamente discapacitantes, reducen en gran medida la esperanza de vida y perjudican las capacidades físicas y mentales” [21].

La Federación Española de Enfermedades Raras -FEDER- defiende que una “enfermedad es considerada rara cuando afecta a un número limitado de la población total”; este número varía según cada país, pues las poblaciones y la

prevalencia son diferentes; Perú por ejemplo, adopta el término de EH como “aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general y que, por su rareza, son difíciles de diagnosticar y existen escasas o ninguna alternativa terapéutica por lo que su manejo y seguimiento es complejo y costoso. Por su parte, el Minsalud define que para Colombia una EH como aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, además el término comprende las enfermedades raras, ultra huérfanas y olvidadas [17].

La mortalidad, es una variable que ayuda a determinar la dinámica demográfica de la población; se produce por diversas causas como lo es por EH; la cual en Colombia ha presentado una alta TM y a su vez un alto costo, lo cual representa una carga enorme a nivel económico para el sistema de salud[22]. “La mortalidad en un lugar y tiempo determinados se puede medir de distintas maneras, como cifras absolutas, proporciones y tasas, por ejemplo. A diferencia de la morbilidad, la muerte es un evento único, claramente identificable, que refleja la ocurrencia y la gravedad de una enfermedad”[22].

Las EH arrastran consigo el término de medicamentos huérfanos (MH) debido a que “son el objetivo de la terapéutica en ER, sin embargo, la realidad demuestra que no son tantos los medicamentos realmente curativos ni los avances científicos, permiten asegurar que la inversión es directamente proporcional a los resultados en términos de coste-efectividad o coste-utilidad.

Debido a los aspectos mencionados se considera importante estimar la tendencia de la mortalidad por EH, para tener una representación visual sobre este fenómeno en un determinado periodo de tiempo debido a que las muertes por estas enfermedades han mostrado una tendencia general a aumentar. Hoy en día muchos países alrededor del mundo han adoptado estrategias y medidas para el reconocimiento y tratamiento de las EH, adoptadas como eventos importantes para los sistemas de salud y es por esto por lo que se han generado registros de ellas que permiten el manejo de la información con fines de una atención más eficaz y oportuna. “Los registros de enfermedades son sistemas de información basados en la colección de datos de forma sistemática del conjunto de pacientes que presentan una patología específica o un grupo de ellas relacionadas” [2].

5.1.1.2. Generalidades.

En el año 1984, la primera definición de este tipo de enfermedades considerada como EH fue en Estados Unidos. De acuerdo a su Prevalencia fue definida como aquellas enfermedades que presentaban menos de 200,000 casos de prevalencia entre los norteamericanos, afectando a 25 millones de estadounidenses y siempre estrechamente relacionado con el concepto de medicamentos huérfanos [2]. “Ambos términos se desarrollan en paralelo y ambos se dirigen a dar solución a los problemas que tienen las enfermedades de baja prevalencia” [14]. Las EH son

objeto de estudio constante, pues cada día es mayor el interés en obtener un diagnóstico y tratamiento oportuno para los pacientes; no obstante, “las EH implican un concepto mucho más amplio que incluye tanto las ER como las enfermedades desatendidas. En el primer caso, una ER es huérfana porque carece de interés comercial por el reducido número de enfermos; en el segundo caso desatendida por no ser una prioridad de la salud pública o por hallarse confinada en regiones del planeta sin recursos económicos o con poco interés lucrativo” [2].

El Min Salud de Colombia, menciona que “las ER son potencialmente mortales o debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y alto nivel de complejidad. La mayoría de las ER son genéticas, es decir, provocadas por una anomalía en el ADN de una persona, que a menudo es hereditaria y, en casos excepcionales, se presenta espontáneamente” [14]. Muchas de las EH pueden darse también por origen zoonótico, infecciones bacterianas o virales y por otros factores del ambiente, y estas no tienen discriminación por sexo ni edad, sin embargo, son más prevalentes en aquellas poblaciones que viven en condiciones de pobreza, de miseria y de abandono [2].

5.1.1.3. Clasificación.

Dentro de la clasificación de EH se incluyen también las ER, las olvidadas y desatendidas. Las definiciones que pueden encontrarse sobre enfermedades huérfanas son diversas; algunos países e instituciones se acogen a las definiciones de entidades de referencia como la OMS. En algunos casos suele haber confusión cuando se habla de enfermedades huérfanas y enfermedades raras; no obstante, ambos términos se utilizan para hablar de aquellas enfermedades que “fueron abandonadas durante muchos años debido a la baja prevalencia de las enfermedades y al limitado interés en el desarrollo de terapias efectivas para su tratamiento o con frecuencia sin opciones terapéuticas curativas” [2]. De igual manera, es común escuchar hablar sobre enfermedades desatendidas u olvidadas, este término también es afín a EH o ER; y se denominan así las EH que han sido olvidadas o porque están abandonadas por la industria farmacéutica, en las que los pacientes no disponen de tratamientos eficaces, adecuados y accesibles. Una de las causas por las cuales son marginadas por la ciencia médica, es porque tampoco constituyen una prioridad de salud pública, se realiza poca investigación en la obtención de nuevos medicamentos, lo que desestimula la investigación y el desarrollo de vacunas y herramientas de diagnóstico en este campo” [2].

Las EH se clasifican igualmente según Orphanet, en enfermedades asociada a los diferentes sistemas, partes y reacciones del cuerpo, estableciendo así un total de 35 clasificaciones, entre las cuales se encuentran las ER genéticas. Estas constituyen dos grandes grupos: las enfermedades hereditarias y las enfermedades congénitas. El grupo de enfermedades congénitas contiene aquellas enfermedades que están presentes desde el nacimiento del bebé y que pueden ser heredadas o causadas por factores externos a los genes, como, por ejemplo, factores

ambientales. Estas enfermedades congénitas están contenidas también en la clasificación CIE-10 como “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas” y resume un total de 160 enfermedades de este tipo [23].

5.1.1.4. Diagnóstico.

El diagnóstico de una EH suele ser un proceso complejo tanto para el paciente como para la comunidad médica, proceso que suele tardar años y que incluso puede no culminarse antes del fallecimiento del paciente. “Por ser enfermedades poco probables, su diagnóstico es complejo y demorado. Un diagnóstico claro y oportuno puede demorar entre siete y diez años. Para la Organización Europea de las ER, los pacientes obtienen un primer diagnóstico errado en un 40% de los casos y un 25% de los casos demoran entre 5 y 30 años en saber cuál es la patología” [2].

Entre los aspectos más relevantes de esta discusión con relación a la mortalidad que causan algunas EH, se encuentra el hecho de que no todas las EH se comportan de la misma manera en cuanto a sus signos y síntomas, que pueden variar tanto entre enfermedades como entre pacientes con la misma enfermedad, algunos de los signos y síntomas de una enfermedad rara suelen confundirse o asociarse con los de alguna enfermedad común, otro aspecto importante tiene que ver con el tratamiento de aquellas ER que logran ser identificadas, y es el hecho de que “para la mayoría de las ER no existe un tratamiento efectivo. Se estima que solo el 10% de ellos tienen algún tratamiento farmacológico específico y a menudo es costoso” [24].

5.1.1.5. Tratamiento.

El avance en los estudios e investigaciones en el campo de las EH han permitido que la ciencia y la medicina tengan un mayor acercamiento al proceso epidemiológico de algunas de estas enfermedades; de igual forma, en las últimas décadas, el desarrollo tecnológico ha brindado la posibilidad de tratamiento de muchas de las EH. Son diversas las organizaciones que han unido esfuerzos con el fin de lograr una mayor visualización de esta problemática, tanto que hasta los activistas en el área de salud han impulsado investigaciones para el desarrollo de nuevos medicamentos y tratamientos que alivianen los síntomas graves de los pacientes [2]. Sin embargo, la cifra de mortalidad por EH sigue siendo significativa, lo que se puede atribuir también a que cada año se descubren y describen nuevas enfermedades de este grupo, para lo cual la comunidad médica y científica no está preparada, ya que es más difícil su predicción a comparación de las enfermedades comunes y a que la sintomatología puede variar de un paciente a otro y de una enfermedad a otra [5].

A pesar de que las EH pueden desarrollarse de diferentes maneras en cada una de las personas que las padecen existen tratamientos que se pueden emplear para la

mejora de las condiciones de los pacientes, sin embargo, los medicamentos utilizados para el tratamiento son considerados de alto costo lo que genera gran impacto económico para el sistema de salud que le brinda la atención [11].

5.1.1.6. Protocolo de vigilancia en salud pública.

El Min Salud de Colombia cuenta con un protocolo de vigilancia en salud pública de los eventos notificados como EH, su implementación corresponde a un compromiso nacional por parte de diferentes actores del sistema (Min Salud, INS, Sociedades Científicas y Sociedad Civil) amparados en un amplio marco normativo en el cual se destaca la Ley 1392 de 2010 “cuyo objeto reconoce que las EH representan un problema de especial interés en salud pública; son por definición, de baja prevalencia pero con elevado costo de atención, requieren dentro del SGSSS un mecanismo de aseguramiento diferente al utilizado en otras enfermedades como las que se incluyen dentro del alto costo; las cuales demandan procesos de atención altamente especializados y con gran componente de seguimiento administrativo” [25]. Con la implementación de este protocolo, Colombia ha logrado avanzar en materia de identificación de pacientes con estas patologías, información que ha sido útil para conocer el estado de este fenómeno en el territorio; adicionalmente, la ley 1392 de 2010 establece en su artículo N° 7 que el Gobierno Nacional implementará un sistema de información de pacientes con EH, con el fin de mantener actualizado un registro sistemático con la información de los pacientes con diagnóstico confirmado, generar información sobre la incidencia, prevalencia, mortalidad y distribución geográfica de los casos y facilitar la identificación de medidas necesarias para orientar acciones en recursos sanitarios, sociales y científicos requeridos para su atención [26].

5.1.1.7. Mortalidad.

La OMS, define la mortalidad como el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa. La causa básica de defunción se define como "la enfermedad o lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que produjeron la lesión mortal" [27]. Los datos de mortalidad permiten determinar la dinámica demográfica de la población y realizar mediciones estadísticas relacionadas con los diferentes indicadores de mortalidad que dan resultado al comportamiento de la población.

Las EH, siendo una de las causas básicas de defunción actualmente en Colombia; se han convertido en un problema de especial interés en salud que avanza de manera muy lenta y en el que el panorama es desalentador; por esta razón es importante medir la mortalidad por los diagnósticos asociados a EH [11]. Entre los indicadores que permiten medir la mortalidad por EH está la tasa bruta de mortalidad que nos expresa la frecuencia con que ocurren las defunciones en una población

dada [28]. Así mismo, los AVPP ilustra la pérdida que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o de fallecimientos prematuros; las cuales son muy comunes en el grupo de EH. El cálculo de los AVPP es una “medida resumen de la carga de la enfermedad que cuantifica el volumen de años que se han dejado de vivir por muertes ocurridas antes de una determinada edad” [29].

Por último, otro indicador que permite evidenciar el panorama de las EH es la esperanza de vida, entendida como el número promedio de años que se espera que viva una persona; este puede medirse en los pacientes con EH desde el momento en que son diagnosticados con alguna de ellas. Es de resaltar que, debido al diferente comportamiento de una misma enfermedad en diferentes pacientes, la esperanza de vida puede variar, e influyen factores socioeconómicos, así como el tiempo de detección de la enfermedad, entrega del diagnóstico y tratamiento. Este indicador disminuye igualmente debido a que no todas las EH “pueden tratarse en todos los casos con políticas para enfermedades crónicas, porque no todas lo son, ni exclusivamente como enfermedades de alto costo, pues algunas son compatibles con calidad de vida normal si se detectan a tiempo, ni con planes o programas exclusivos para discapacidad, por sus tipologías particulares” [30].

5.2. Marco contextual.

Colombia, se define como un Estado Social de Derecho según la Constitución Política de 1991 [32], está ubicado al noroccidente de América del Sur, tiene un superficie total de 2.070.408 km², que incluyen tanto su zona terrestre como marítima y se organiza territorialmente en 6 regiones naturales, 32 departamentos, 1123 municipios, 5 entidades territoriales con administración especial y 1 único distrito capital (Bogotá). Los departamentos son encabezados por un gobernador encargado de la administración autónoma de los recursos otorgados por el Estado. Tienen autonomía en el manejo a los asuntos relacionados con su jurisdicción y funcionan como entes de coordinación entre la nación y los municipios. El municipio a su vez es una entidad territorial organizada administrativa y jurídicamente. Es dirigido por la figura de un alcalde, quien gobierna junto con un concejo municipal; ambas figuras son elegidas por voto popular.

Las regiones naturales presentan unas características únicas que determinan su gran riqueza ecológica. Además, su población es multicultural, debido al mestizaje entre indígenas americanos de esta región, europeos y africanos. Según el Censo del DANE realizado en el 2018, la población ascendía a 48.258.494 de habitantes, dicha cifra lo posicionaba como el cuarto país más poblado en América después de los Estados Unidos, Brasil y México. Del total de la población censada se evidencio que el mayor porcentaje equivalente al 51,2% son mujeres y el porcentaje restante 48,8% son hombres [33].

5.3. Marco normativo.

En Colombia, existen diversas normatividades, desde leyes hasta planes entorno al abordaje de las EH. Para el propósito de la investigación se acogió la normatividad vigente en el país y se presenta a continuación:

Inicialmente, en el año 2010, se promulgó la 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”, adicionalmente se regula la atención de los pacientes en el territorio nacional [26]. Al año siguiente, surge la ley 1438 del 2011 en la cual, en su artículo 140°, modifica la definición de EH y emite el listado actualizado de estas, además estipula, que tal listado será actualizado cada dos años [34].

Para el año 2012 bajo el decreto 1954 “se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas” en este mismo se estipuló la creación de un censo nacional a la cuenta de alto costo” [35]. Este decreto permite tener la información periódica y sistémica que sirve como apoyo a la toma de decisiones en cuanto a implementación y seguimiento de estas enfermedades de alto impacto. Posteriormente, para el año 2013 se promulga la resolución 3681 “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 EH”[36]. Adicionalmente, mediante la Resolución 1147 de 2014, se hace cumplimiento al Acuerdo 537 de 2013 sobre la Creación de la Mesa Técnica Distrital de las Enfermedades Huérfanas, la cual ha permitido el avance de las políticas públicas en el Distrito Capital[37].

En el año 2015 se promulga la resolución 2048 por la cual se actualiza el listado de EH y “se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas”[38]. Este listado es de vital importancia para la identificación tanto de los pacientes, como de las enfermedades que emergen cada día, con el fin de tener una actualización de estas para avanzar en la atención oportuna de los pacientes, es por esto, que posteriormente, el 29 de febrero del año 2016, en el marco del día mundial de las EH “el Ministerio de Salud y Protección Social lanzó el Plan Nacional que permitirá dar respuesta a las necesidades de los pacientes con estas patologías”[39].

Para el 2018 el país tenía un gran avance en materia de identificación de algunas EH presentes en el territorio, con el fin de dar conocimiento a estas y su codificación, se expide la resolución 5265 de 2018 “Por la cual se actualiza el listado de EH y se dictan otras disposiciones”[4] la cual contiene el último listado actualizado de las EH identificadas para el territorio nacional con un total de 2.198 enfermedades con su respectivo código según la CIE 10.

En cuanto a la atención por parte de los entes de salud, se reconoce que las EH requieren un tratamiento diferenciado e integral, motivo por el cual la Resolución 651 de 2018 establece las “condiciones de habilitación de los centros de referencia de diagnóstico, tratamiento y farmacias para la atención integral de las EH así como la conformación de la red y subredes de centros de referencia para su atención”[40] como iniciativa fundamental en materia de acceso a servicios de salud especiales y de calidad para los pacientes con estas patologías, estos servicios de salud deben estar adaptados para la atención incluso desde la gestación en los casos que sea posible, es así como bajo la Ley 1980 de 2019, el tamizaje neonatal está aprobado como una iniciativa a través de la cual se quiere detectar tempranamente los errores congénitos del metabolismo y enfermedades que puedan deteriorar la calidad de vida de las personas [41].

La normatividad más reciente en materia de EH es la Resolución 205 de 2020 expedida por el MinSalud, en ella se señala que las EPS deberán diagnosticar o confirmar los casos de EH con las pruebas de oro estándar diagnósticas confirmatorias definidas por este Ministerio, además son responsables de caracterizar plenamente las personas que vienen siendo tratadas con diagnóstico de EH y los medicamentos utilizados en el tratamiento multidisciplinario; así mismo, garantiza la financiación de los medicamentos definidos por el Ministerio que requieran las personas que sean diagnosticadas por primera vez con una EH [42].

5.4. Marco teórico.

El estudio, publicado en el -European Journal of Human Genetics-, escrito por Orphanet y liderado por Ana Rath estima que 300 millones de personas en el mundo padecen una EH es decir, el 4% de la población mundial. El panorama de las EH es desbastador al prevalecer la mortalidad en situaciones de baja prevalencia de estas enfermedades. Para las EH la OMS estima que existen cerca de 7.000 EH que afectan al 7% de la población mundial, aunque las estimaciones varían de acuerdo con las definiciones legales establecidas por cada país [31]. Por ser enfermedades poco probables, su diagnóstico es complejo y demorado. Para la OMS, siete y diez años es el tiempo estimado para lograr un diagnóstico acertado, con las naturales consecuencias desfavorables para los pacientes [23]. Estas enfermedades por lo general presentan una baja prevalencia, por ser poco conocidas por la ciencia médica o subdiagnosticadas, los pacientes pasan desapercibidos por un mal diagnóstico médico y, a largo plazo hay un detrimento importante en su salud [23]. Además, son males que han sido relegados por las compañías farmacéuticas porque es poco probable que con ellos se obtengan suficientes ganancias o porque hay muy poca evidencia médica sobre ellos [31].

La investigación realizada por Manuel Posada, perteneciente al Instituto de Investigación en Enfermedades Raras, brindo información del Plan de Acción Comunitaria sobre las Enfermedades, en el cual la comunidad Europea estableció “la definición de enfermedad rara para todas aquellas cuya cifra de prevalencia se

encontraba por debajo de la cifra de 5 casos por cada 10.000” [2]. Otra investigación realizada en Europa llamada “Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras” brinda información a nivel mundial de la clasificación de las EH, tanto en organizaciones como regiones y la clasifico de la siguiente manera, la OMS 100 casos por cada 100.000 habitantes, en Brasil 65 casos por cada 100.000 habitantes, Taiwán, Rusia y Suecia 1 caso por cada 10.000 habitantes, China 1 caso por cada 500.000 habitantes y en Colombia 1 caso por cada 51.000 habitantes [48]. Sin embargo, el Ministerio de Salud y protección social definen la prevalencia de las EH menor de 1 caso por cada 5.000 personas [49].

El origen de las EH en la mayoría de los casos es principalmente genético por lo cual aparecen en la edad pediátrica, dada la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y de anomalías congénitas. No obstante, la prevalencia es mayor en los adultos que en los niños, debido a la excesiva mortalidad de algunas enfermedades infantiles graves y a la influencia de ciertas enfermedades que aparecen a edades más tardías” [2]. En el artículo “Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud” establece que existe “dos prototipos en las EH: las de más carga genética y aparición en el nacimiento, que tendrían una más baja prevalencia, mientras que aquellas que tienen un carácter más crónico, con menos componente genético y se inician en edades adultas estarían formadas por un grupo de patologías de prevalencias más elevadas, pero dentro del rango de la definición de ER” para lo cual coincide con lo definido por la comunidad europea [16]. El autor Julián Ramírez en su artículo; “Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad” definen que “El origen de las EH es principalmente genético y muchos de los afectados y sus familias enfrentan diagnósticos errados o tardíos, falta de tratamientos disponibles y múltiples problemas psicosociales” lo que coincide con los dos artículos mencionados anteriormente. Como un dato importante que se presenta en el artículo es que una importante cantidad de EH son inmunológicas y, se sabe, que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres [16].

La distribución de estas enfermedades es diverso en diferentes partes del mundo, pues “en Chile, en el año 2015 los cánceres constituyeron la segunda causa de muerte después de las cardiovasculares, siendo el cáncer más frecuente para ambos sexos, el de estómago (tasa 18,7 por 100.000 habitantes) seguido del broncopulmonar (17,2 por 100.000) y el de colon (10,3 por 100.000)” [43]. Para este mismo año, en Colombia “13.215 pacientes fueron registrados en el registro colombiano. La encuesta informó 653 enfermedades raras. Las enfermedades más frecuentes fueron deficiencia congénita del factor VIII (hemofilia A) (8,5%), miastenia Gravis (6,4%), enfermedad de Von Willebrand (5,9%), baja estatura por anomalía cualitativa de la hormona del crecimiento (4,2%), displasia broncopulmonar (3,9%) y fibrosis quística (3,2%). Si bien se observó un marcado subregistro de casos, algunas patologías mostraron un comportamiento similar al reportado por otras iniciativas y bases de datos.” [43] Lo que conlleva a “proporcionan una línea de base

para la mejora con respecto a las encuestas locales y regionales y el comienzo para comprender mejor las enfermedades raras en Colombia” [43]. En una investigación realizada en Colombia, titulada “Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017” afirman que para el 2013 “El Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), a través del reporte de la cuenta de alto costo, encontró un total de 13.173 pacientes con enfermedades huérfanas para el 2013. De estos, el 53.96% (7132) eran de sexo femenino y el 46.03% (6083) de sexo masculino; la mediana de la edad fue de 28 años, las patologías más frecuentes fueron el Déficit Congénito del Factor VIII, Miastenia Grave, Enfermedad de Von Willebrand, Estatura Baja por Anomalía de Hormona de Crecimiento y Displasia Broncopulmonar” [43]. Esta información también es brindada en el estudio de “Garantía de la calidad en salud en las enfermedades huérfanas de la población Colombiana en los últimos 10 años.”; en el cual “de acuerdo a los datos reportados en el 2013 por las Entidades Promotoras de Salud (EPS), Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), entidades pertenecientes al régimen de excepción de salud y Direcciones Departamentales, Distritales y Municipales de Salud con el acompañamiento de las Sociedad de Pacientes se tiene un reporte preliminar de 13.238 registros” [43].

Entre las pocas investigaciones a nivel mundial que evidencien la situación de las EH coincide el hecho de que estas enfermedades son una carga para los sistemas de salud por considerarse enfermedades de alto costo, además para las personas que lo padecen y sus familias los desafíos son mayores; entre los problemas de las EH se presenta principalmente la larga odisea diagnóstica por la que atraviesan los pacientes que padecen alguna de estas enfermedades [15], [43]. Otra dificultad que se puede encontrar esta materializada es en el área de promoción y prevención, donde es difícil determinar factores de riesgo que permitan una prevención primaria y se está supeditado a la aparición de los síntomas [43]. Enfocados en los desafíos de los pacientes se evidencia la dificultad para el acceso a medicamentos, terapias o aditamentos no cubiertos por el plan de beneficios [13],[43]. También exponen otros tipos de desafíos tales como: 1)Asistenciales, que requieren asistencia y de centros de referencia integrales, que abarquen diagnóstico, tratamiento, seguimiento e investigación; 2) De información y formación, la falta de información y profesionalismo en el campo es precaria; 3) De investigación, la falta de tratamientos efectivos, dificultad para poder desarrollar investigación debido al bajo número; y desconocimiento de la realidad; 4)Económicos; son enfermedades que suponen elevadas cargas económicas para las familias y conllevan un alto coste sociosanitario para los sistemas nacionales de salud; 5)Sociales y educativos, las escasas medidas para atender a las necesidades educativas especiales de las personas que padecen las EH; y finalmente 6) Desafíos de sensibilidad social, la carencia de sensibilización social para promover una gestión armonizada e integral de los recursos disponibles [43].

6. Metodología.

6.1. Tipo de estudio.

El estudio según la finalidad es de tipo descriptivo en el cual se describirá la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales o de otra naturaleza, es decir, para conocer las características y distribución del objeto de interés y no basado en situaciones experimentales. Según la cronología de las observaciones es un estudio retrospectivo que analiza en el presente los datos de las situaciones pasadas a lo largo de un periodo.

6.2. Población y muestra.

6.2.1. Población.

Defunciones registradas en el DANE por EH en los municipios de Colombia entre los años 2014-2018.

6.2.2. Unidad de análisis.

Las muertes registradas en los municipios de Colombia cuya causa básica de defunción en el registro de defunción sea una EH.

6.2.3. Muestra.

No se obtuvo una muestra debido a que el estudio es de tipo poblacional.

6.3. Criterios.

6.3.1. Criterios de inclusión.

Los siguientes son los criterios utilizados para la inclusión de los datos utilizados en la investigación:

- Registros de mortalidad en los que registre como causa básica de muerte una EH.
- Muertes registradas por EH en los que el municipio de residencia sea perteneciente a Colombia.

6.3.2. Criterios de exclusión.

Los siguientes son los criterios utilizados para la exclusión de los datos utilizados en la investigación:

- Registros de mortalidad que tengan datos faltantes en el campo de municipio de residencia.

6.4. Fuentes y recolección de datos.

Las fuentes de información utilizadas para la investigación fueron: el DANE, como fuente de datos secundaria de la cual se obtuvo el registro de defunciones y las proyecciones de población. El SIGOT, para el acceso a mapas temáticos base de la investigación. La página oficial de la OMS dispone de la Clasificación y codificación de las enfermedades huérfanas (CIE-10) y la población estándar utilizada para el ajuste de tasas. En la base de datos Europea de Enfermedades Raras (Orphanet) se encontró la clasificación y codificación de las 10.464 EH que conforman la base de datos. La recolección de datos se realizó por medio de descargas desde las fuentes de datos mencionadas; en el DANE se descargaron las defunciones por todas las causas para el periodo 2014-2018 e igualmente se descargó la proyección de población por grupo de edad y municipios de Colombia según el censo del 2018. Las clasificaciones y codificaciones tanto CIE-10 como Orphanet se extrajeron desde el portal web oficial de cada uno de estos sistemas de codificación.

6.5. Operacionalización de variables.

La operacionalización de las 9 variables sociodemográficas y de mortalidad utilizadas en la investigación se presenta de manera detallada según la naturaleza de la variable, nivel de medición, categoría de la variable y la descripción correspondiente (Véase tabla 1).

Tabla 1. Operacionalización de las variables de la investigación.

Variable	Naturaleza	Medición	Categorías	Descripción
Causa básica de defunción	Cualitativa	Nominal	N.A	Código de la causa básica de muerte que aparece en los registros de defunción según códigos de la CIE-10.
Año de defunción	Cualitativa	Ordinal	N.A	Es el año en que ocurrió la defunción de la persona.
Estado civil	Cualitativa	Nominal	1. Unión libre 2. Divorciado 3. Viudo 4. Soltero 5. Casado 6. Sin información	Estado conyugal del fallecido.

Municipio de residencia	Cualitativa	Nominal	N.A	Es el municipio en el cual residía la persona.
Sitio de defunción	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospital-Clínica 2. Centro-Puesto de salud 3. Casa- domicilio 4. Lugar de trabajo 5. Vía pública 6. Otro 7. Sin información 	Sitio donde ocurrió la defunción.
Sexo	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino 	Sexo del fallecido.
Grupo etario	Cualitativa	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. De 0 a 4 años 2. De 5 a 9 años 3. De 10 a 14 años 4. De 15 a 19 años 5. De 20 a 24 años 6. De 25 a 29 años 7. De 30 a 34 años 8. De 35 a 39 años 9. De 40 a 44 años 10. De 45 a 49 años 11. De 50 a 54 años 12. De 55 a 59 años 13. De 60 a 64 años 14. De 65 a 69 años 15. De 70 a 74 años 16. De 75 a 79 años 17. De 80 años y más 	Grupo etario en quinquenios al que pertenecía la persona al momento de su defunción.
Nivel de educación	Cualitativa	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primaria 2. Secundaria 3. Tec. Profesional 4. Tecnología 5. Profesional 6. Posgrado 7. Ninguna 8. Sin información 	Nivel de escolaridad máximo alcanzado por el fallecido
Régimen de seguridad social	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contributivo 2. Subsidiado 3. Excepción 4. Especial 5. No asegurado 	Régimen de seguridad social del fallecido

			6. Sin información	
--	--	--	--------------------	--

6.6. Procesamiento de datos.

La base de datos que se utilizó para el procesamiento se diseñó a partir de las variables de interés contenidas en la fuente de datos de mortalidad para el quinquenio; se procedió a realizar una validación de los criterios de inclusión y exclusión y los registros obtenidos se consolidaron en el paquete estadístico SPSS versión 25, en este se realizó una recodificación para la variable “Estado civil”, en donde las categorías “No estaba casado y llevan dos o más años juntos” y “No estaba casado y llevaba menos de dos años juntos” se agruparon en una nueva categoría denominada “Unión libre”. Igualmente, para la variable “Nivel de educación” se recodificaron las categorías “Preescolar” y “Básica primaria” en la categoría “Primaria”, “Básica secundaria”, “Media académica”, “Media técnica” y “Normalista” en la categoría “Secundaria”, y las categorías “Especialización”, “Maestría” y “Doctorado” en la categoría “Posgrado”. Estas recodificaciones se realizaron para contraer las clasificaciones en una nueva variable debido a las bajas frecuencias que se presentaron. Con los datos obtenidos se realizó un análisis de calidad del dato, identificando que los datos estaban anonimizados, no presentaban repeticiones, las variables de interés estaban completas, y con valores válidos dentro de los rangos correspondientes para cada una.

Los archivos descargados de la clasificación según CIE-10 fueron agrupados por diagnóstico general, en donde se obtuvieron 578 enfermedades y se completaron con el nombre del grupo diagnóstico al que pertenece la enfermedad según los 22 grupos definidos por la CIE-10 y el capítulo al que corresponde. Igualmente, la clasificación según Orphanet fue organizada de manera que fuera posible identificar a que grupo pertenece cada enfermedad y que código CIE-10 tiene asociado. El registro de mortalidad obtenido después de la validación y recodificación y los bases de datos de la codificación de EH fueron procesadas en el sistema de gestión de bases de datos Microsoft Access para los fines que se plantean en los objetivos.

6.7. Plan de análisis.

La caracterización de la mortalidad por EH según las variables sociodemográficas sexo, edad, estado civil, nivel de educación y régimen de afiliación, se presentó mediante un análisis univariado representado en tablas de frecuencia; teniendo en cuenta esta caracterización, las causas y grupos diagnósticos según CIE-10 en municipios de Colombia para el periodo analizado, se realizó un análisis bivariado con el uso de tablas de referencia cruzada para cada variable, TM brutas, tasas específicas para la variable grupo de edad, y se realizó un ajuste de tasas para la comparación entre los periodos y con otras poblaciones. La TM por EH se calculó contabilizando todos los casos de mortalidad por EH registrados durante un año

dividido la población estimada a mitad de periodo, por 100.000 habitantes; y el ajuste de tasas se realizó por el método directo para la comparación de tasas en los diferentes años, donde se empleó la población estándar definida por la Organización Mundial de la Salud. Para el segundo objetivo específico, se calculó la esperanza de vida de aquellas personas que fallecieron a causa de alguna EH según la clasificación de grupos diagnósticos de la CIE-10, sexo y grupo de edad. De esta misma manera, se estimaron los años de vida potencialmente perdidos a causa de las EH según la clasificación de grupos diagnósticos de la CIE-10, sexo y grupo de edad. Finalmente, para el objetivo de caracterizar la distribución geográfica de las enfermedades durante el quinquenio se realizaron mapas temáticos de coropletas, en los cuales fue necesario identificar patrones de comportamiento geográfico y patrones de distribución geográfica de la mortalidad por EH en municipios de Colombia.

6.8. Aspectos éticos.

La investigación, según la resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se clasifica como una investigación “sin riesgo” debido a que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio, y no se utilizaron instrumentos que trataran aspectos sensitivos de la conducta de los fallecidos [44].

En el desarrollo de esta investigación prevaleció el criterio del respeto a la dignidad y la protección y privacidad de los datos en todos los casos incluyendo en la etapa de socialización de los hallazgos y resultados, la información contenida en las bases de datos fue tratada conforme a la Ley estatutaria 1581 de 2012 para garantizar los criterios de confidencialidad por lo cual no se revelaron datos personales, nombres ni documentos de identificación que permitan exponer a los fallecidos incluidos en el estudio, de igual manera, el equipo de investigación tampoco presentó riesgos durante el desarrollo de la investigación.

7. Resultados.

A continuación, se presentan los hallazgos de la investigación según los objetivos planteados organizados en tres secciones: en la sección 1, se presenta la caracterización de la mortalidad por EH según variables sociodemográficas, causas y grupos diagnósticos de la CIE-10 y Orphanet; en la sección 2, se encuentra la distribución geográfica de la esperanza de vida para las personas que padecen alguna EH en los municipios de Colombia y por último, en la sección 3 se muestra geográficamente en Colombia los años de vida potencialmente perdidos de las personas fallecidas por alguna EH.

7.1. Caracterización de la mortalidad por enfermedades huérfanas (EH).

En Colombia, para el periodo 2014 - 2018 se registraron 1.117.157 defunciones por todas las causas según las estadísticas vitales reportadas por el DANE; de las cuales 31.282 es decir, el 2,8% presentaron como causa básica de defunción una EH, del porcentaje anterior el valor más alto corresponde al 2018 con el 0,59%, que equivale a un total de 6.553 defunciones.

En el periodo analizado el número mínimo y máximo de defunciones por EH se evidenciaron en los años 2015 y 2018 con 5.758 y 6.553 defunciones respectivamente; con un rango o diferencia entre ambos valores de 795 defunciones. El comportamiento en el quinquenio no permite evidenciar una tendencia hacia el aumento o la disminución debido a que los datos son homogéneos; pues la variabilidad entre las cifras no supera el 2,5%. Cabe resaltar que del 2014 al 2015 se observa una disminución del 10,5% y entre el 2016 y el 2017 del 3,9%. Además, para el 2015 se presentó el menor número de defunciones por EH de todo el periodo. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018.

Año	Nro. defunciones totales	Defunciones por EH			% de EH de las defunciones totales
		Nro.	%	% Acum	
2014	210.051	6.468	20,7	20,7	3,1
2015	219.472	5.758	18,4	39,1	2,6
2016	223.078	6.386	20,4	59,5	2,9
2017	227.624	6.117	19,6	79,1	2,7
2018	236.932	6.553	20,9	100,0	2,8
Total	1.117.157	31.282	100,0		

7.1.1. Mortalidad por EH según variables sociodemográficas.

En el periodo, el porcentaje de defunciones por EH, respecto al total de defunciones por todas las causas fue de 2,8%. La pirámide poblacional permite evidenciar que el 51,7% de las defunciones totales por EH fueron hombres y el 48,3% fueron mujeres. El mayor porcentaje de defunción se dio en personas del sexo masculino de 0 a 4 años con un 16,8%, seguido de mujeres de grupo de edad de 85 y más años con 16,6%. (Ver gráfico 1).

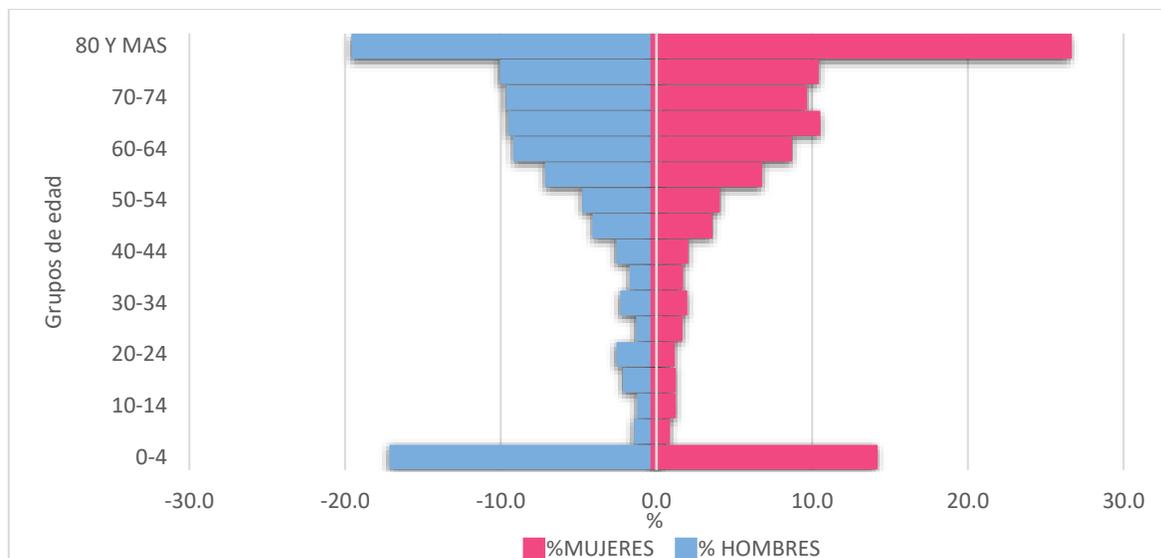


Gráfico 1. Pirámide poblacional de la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018

El lugar donde ocurrieron el mayor porcentaje de defunciones fueron las instituciones de salud (Clínicas, hospitales y centros de salud) con el 84,7% de las defunciones. Del porcentaje de los fallecidos en este lugar el 41,34% son mujeres y el 43,1% son hombres. En segundo lugar, se ubicó la casa o domicilio con un 14,4% y el lugar con menor porcentaje de defunción fue el lugar de trabajo con un 0,1%. Con respecto al estado civil el 32,9% estaban solteros. Se evidencia que el sexo masculino representa la mayoría en esta condición con un 17,8% mientras que el sexo femenino representa el 15,1%. En cuanto al nivel de educación, el mayor porcentaje de fallecidos obtuvieron el título de la primaria con un 35,6%; de los cuales el 18,1% son mujeres y el 17,4% son hombres. En la mayoría de las defunciones, las personas estaban aseguradas al régimen subsidiado de salud; es decir, población subsidiada sin capacidad de pago, con un 49,1%; de los hombres, el 21,6% pertenecían a este régimen y de las mujeres, el 21,0%; el 3,2% de los fallecidos no se encontraba asegurados al sistema de salud, evidenciando un mayor porcentaje para los hombres con el 1,9%. (Ver tabla 3)

Las variables sociodemográficas analizadas en la mortalidad por EH entre 2014-2018, permiten evidenciar que el 60,9% de los fallecidos por estas enfermedades no pueden estudiar (25,3%) o solo pueden avanzar hasta obtener el título de primaria (35,6%); generalmente por ser enfermedades genéticas que pueden presentarse desde la gestación o los primeros meses de vida. Por otra parte, las personas adultas mayores de 80 años (45,5%) pueden presentar complicaciones asociadas a las EH que padecen y sumado a su edad llevarlos al fallecimiento. La afiliación al SGSSS, presentó una cobertura del 96,1% para los fallecidos por EH.

Tabla 3. Variables sociodemográficas en la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia 2014-2018.

Variable/Categoría	No.	%
Sitio de defunción		
Hospital-clínica	26.409	84,4
Centro-puesto de salud	83	0,3
Casa-domicilio	4.489	14,4
Lugar de trabajo	18	0,1
Vía pública	102	0,3
Otro	160	0,5
Sin información	21	0,1
Estado civil		
Unión libre	3.203	10,3
Divorciado	1.235	3,9
Viudo	5.379	17,2
Soltero	10.304	32,9
Casado	7.747	24,8
Sin información	3.414	10,9
Nivel de educación		
Ninguna	7.925	25,3
Primaria	11.123	35,6
Secundaria	4.762	15,1
Técnica profesional	338	1,1
Tecnología	226	0,7
Profesional	1.262	4,0
Posgrado	187	0,5
Sin información	5.459	17,5
Régimen de seguridad social		
Contributivo	13.350	42,7
Subsidiado	15.355	49,1
Excepción	1.273	4,1
Especial	90	0,3
No asegurado	991	3,2
Sin información	223	0,7

Total	31.282	100
--------------	--------	-----

7.1.2. Mortalidad por EH según grupos diagnósticos de la CIE-10.

En el periodo 2014-2018, de los 22 grupos diagnósticos, 14 de ellos fueron causantes de por lo menos una defunción. De los 578 diagnósticos de EH, el 53,81%, es decir, 311 fueron registrados como causa básica de defunción. El mayor número de defunciones por EH, se presentó en personas que registraron como causa básica de defunción alguna enfermedad del grupo de enfermedades del sistema digestivo con un 36,10%. El grupo diagnóstico que menor porcentaje de defunciones presentó fue el de trastornos mentales y del comportamiento con 0,02%. Se encontró que ocho de los grupos diagnósticos no registraron ninguna defunción asociada en el periodo analizado. (Ver tabla 4)

En los códigos de CIE-10 para la causa básica de defunción, se encontró que 48 enfermedades causaron de a 1 defunción, 26 enfermedades causaron de a 2 defunciones, 30 enfermedades causaron de a 3 defunciones, 65 enfermedades causaron de 4 a 10 defunciones, 49 enfermedades causaron de 11 a 20 defunciones, 108 enfermedades causaron más de 20 defunciones y 253 enfermedades no causaron ninguna defunción.

En el grupo de enfermedades del sistema digestivo con un total de 18 diagnósticos, los más relevantes son otras cirrosis del hígado y las no especificadas y colangitis con 9.071 y 1.640 casos respectivamente. Para el grupo de enfermedades del sistema respiratorio con 7 diagnósticos registrados, los más relevantes son otros trastornos del pulmón y otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis con 2.975 y 2.078 casos respectivamente. El grupo de enfermedades del sistema nervioso cuenta con 59 códigos registrados, los diagnósticos más relevantes son enfermedades de las neuronas motoras y distrofia muscular con 1.279 y 374 casos respectivamente. El grupo de enfermedades de malformaciones congénitas cuenta con 160 códigos, los diagnósticos más relevantes son malformaciones congénitas múltiples no clasificadas en otra parte y hernia diafragmática congénita con 919 y 369 casos respectivamente. El grupo de tumores o neoplasias registra 25 diagnósticos, los más relevantes son tumor de comportamiento incierto o desconocido de sitio no especificado y tumor de comportamiento incierto/desconocido en tejidos linfáticos, órganos hematopoyéticos y tejidos afines no especificados con 661 y 601 casos respectivamente. Para el grupo de enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas con 92 diagnósticos, los más relevantes son otros tipos de obesidad y diabetes mellitus insulino dependiente con complicaciones múltiples con 860 y 277 casos respectivamente. El grupo de enfermedades del sistema circulatorio cuenta con 21 diagnósticos de los cuales los más relevantes son taquicardia ventricular y otras cardiomiopatías hipertróficas con 170 y 164 casos respectivamente. Del grupo de ciertas afecciones originadas en el

período perinatal con 10 diagnósticos, los más relevantes son aspiración neonatal de meconio y displasia broncopulmonar originada en el periodo perinatal con 465 y 394 casos respectivamente. El grupo de enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos registra 69 diagnósticos, los más relevantes son purpura trombocitopénica idiopática y otras trombocitopenias primarias con 162 y 129 casos respectivamente. Para el grupo de enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo con 34 diagnósticos, los más relevantes son compromiso sistémico del tejido conjuntivo, no especificado y granulomatosis de Wegener con 114 y 68 casos respectivamente. El grupo de ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias cuenta con 13 diagnósticos, los más significativos son enfermedad de creutzfeldt-jakob y síndrome del choque toxico con 33 y 15 casos respectivamente. Para el grupo de enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo con 31 diagnósticos, los más relevantes son pénfigo vulgar y otros pénfigos con 47 y 11 casos respectivamente. El grupo de enfermedades del sistema genitourinario registra 7 diagnósticos, los más relevantes son otros trastornos resultantes de la función tubular renal alterada y torsión y estrechez del uréter sin hidronefrosis con 15 y 4 casos respectivamente. El grupo de trastornos mentales y del comportamiento registra 8 diagnósticos, los más relevantes son retraso mental grave con deterioro del comportamiento de grado no especificado y síndrome de rett con 3 y 2 casos respectivamente.

Tabla 4. Grupos diagnósticos CIE-10 en la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia 2014-2018.

Grupo diagnóstico	Defunciones EH	
	Nro.	%
Enfermedades del sistema digestivo.	11,311	36,1
Enfermedades del sistema respiratorio.	5,269	16,8
Enfermedades del sistema nervioso.	3,623	11,5
Malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas.	3,711	11,8
Tumores [neoplasias].	2,623	8,3
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.	1,748	5,5
Enfermedades del sistema circulatorio.	628	2,0
Ciertas afecciones originadas en el período perinatal.	1,064	3,4
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos	704	2,2
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo.	420	1,3
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias.	59	0,1
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo.	89	0,2
Enfermedades del sistema genitourinario.	28	0,0
Trastornos mentales y del comportamiento.	5	0,0
Total	31,282	100

Dentro de las 10 primeras causas registradas como causa básica de defunción por EH se encuentran, en primer lugar otras cirrosis del hígado y las no especificadas, seguida de otros trastornos del pulmón, otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis, colangitis, enfermedades de las neuronas motoras, malformaciones congénitas múltiples no clasificadas en otra parte, otros tipos de obesidad, tumor de comportamiento incierto o desconocido de sitio no especificado, tumor de comportamiento incierto/desconocido de los tejidos linfáticos, órganos hematopoyéticos y tejidos afines no específicos, y por último leucemia linfocítica crónica de células B. Estos diagnósticos representan un 66,54% de las defunciones totales por EH con 20.816 casos (Véase tabla 5).

De los 10 primeros diagnósticos registrados como causa básica de mortalidad por EH, dos pertenecen al grupo de enfermedades del sistema digestivo, dos a enfermedades del sistema respiratorio, una a enfermedades del sistema nervioso, uno a malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, tres a tumores (neoplasias) y uno a enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas. Los diagnósticos presentados en las 10 primeras causas de mortalidad están abarcados en los primeros seis grupos diagnósticos con mayor número de defunciones.

Tabla 5. Diez primeras causas de defunción por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018.

Or.	Cód CIE10	Nombre de la enfermedad	Defunciones EH		
			Nro.	%	% Acum
1	K746	Otras cirrosis del hígado y las no especificadas.	9167	29,3	29,0
2	J984	Otros trastornos del pulmón.	3019	9,6	38,9
3	J841	Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis.	2104	6,7	45,7
4	K830	Colangitis.	1653	5,2	50,9
5	G122	Enfermedades de las neuronas motoras.	1284	4,1	55,1
6	Q897	Malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte.	947	3,0	58,1
7	E668	Otros tipos de obesidad.	864	2,7	60,9
8	D489	Tumor de comportamiento incierto o desconocido, no especificado.	662	2,1	62,9
9	D479	Tumor incierto/desconocido, en tejidos linfáticos y afines no especificados.	603	1,9	64,9
10	C911	Leucemia linfocítica crónica de células b.	513	1,6	66,5
Total			20816	66,5	

Las EH registradas en el periodo, se encuentran clasificadas en 326 códigos de la CIE-10; la frecuencia de mortalidad en los demás códigos no incluidos en la tabla 5 registran hasta solo 1 fallecimiento.

El análisis permite observar que un total de 89 diagnósticos fueron causa básica de defunción entre 1 y 3 casos, distribuidos de la siguiente manera: 34 diagnósticos causaron una única defunción cada uno, 25 diagnósticos causaron de a 2 defunciones cada uno y 30 diagnósticos causaron de a 3 defunciones cada uno. Estos 89 diagnósticos se encuentran codificados en únicamente 3 grupos diagnósticos: 14 en el grupo de ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, 49 en el grupo de enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y 26 en el grupo de tumores o neoplasias.

7.1.3. Mortalidad por EH según codificación de Orphanet

La plataforma Orphadata contiene en su base de datos un total de 10.464 EH de las cuales 9.279 se encuentran registradas, codificadas y agrupadas en 35 grupos, es decir, aproximadamente el 89%. Cabe resaltar que una enfermedad puede estar agrupada en uno o más grupos definidos en Orphanet. Del total de enfermedades clasificadas en la base de datos 8.050 cuentan con clasificación en la CIE-10, es decir, aproximadamente el 77%, las cuales son codificadas con 2.055 códigos. De las 8.050 hay 58 enfermedades que han sido excluidas de la nomenclatura de EH de Orphanet y se han transferido a otras clasificaciones más específicas de la misma base de datos.

La clasificación de Orphanet entre sus 35 grupos, define el grupo de enfermedades genéticas raras, el cual reúne un total de 6.556 diagnósticos siendo la clasificación con mayor número de enfermedades (42,5%); del total de códigos que utiliza Orphanet para las enfermedades genéticas, 4.179 tienen equivalencia de diagnóstico en CIE-10 y son codificadas con únicamente 385 códigos, de los cuales 101 pertenecen al grupo de enfermedades congénitas.

Los sistemas de codificación CIE-10 y Orphanet contienen un grupo específico para las EH congénitas, en lo que respecta a la CIE-10 este grupo cuenta con 160 códigos, 80 códigos fueron utilizados para codificar 3.711 defunciones en el periodo; de estas defunciones 3.633 se encuentran en 77 códigos de la codificación de Orphanet.

7.2. Distribución geográfica de las tasas de mortalidad ajustada

La tasa ajustada de mortalidad por EH para el periodo analizado 2014 – 2018 fue de 66,2 por cada 100.000 habitantes; para el quinquenio el indicador tuvo un comportamiento poco variable, el valor más alto se observó en el año 2014 donde fue de 14,0 por cada 100.000 habitantes, mientras que el valor más bajo se presentó en el 2015, donde el indicador fue de 12,3 por cada 100.000 habitantes. El país

pasó de registrar 5.758 casos de mortalidad por EH en 2014, a 6.553 en 2018, sin variabilidad significativa entre los años (Ver gráfico 2).

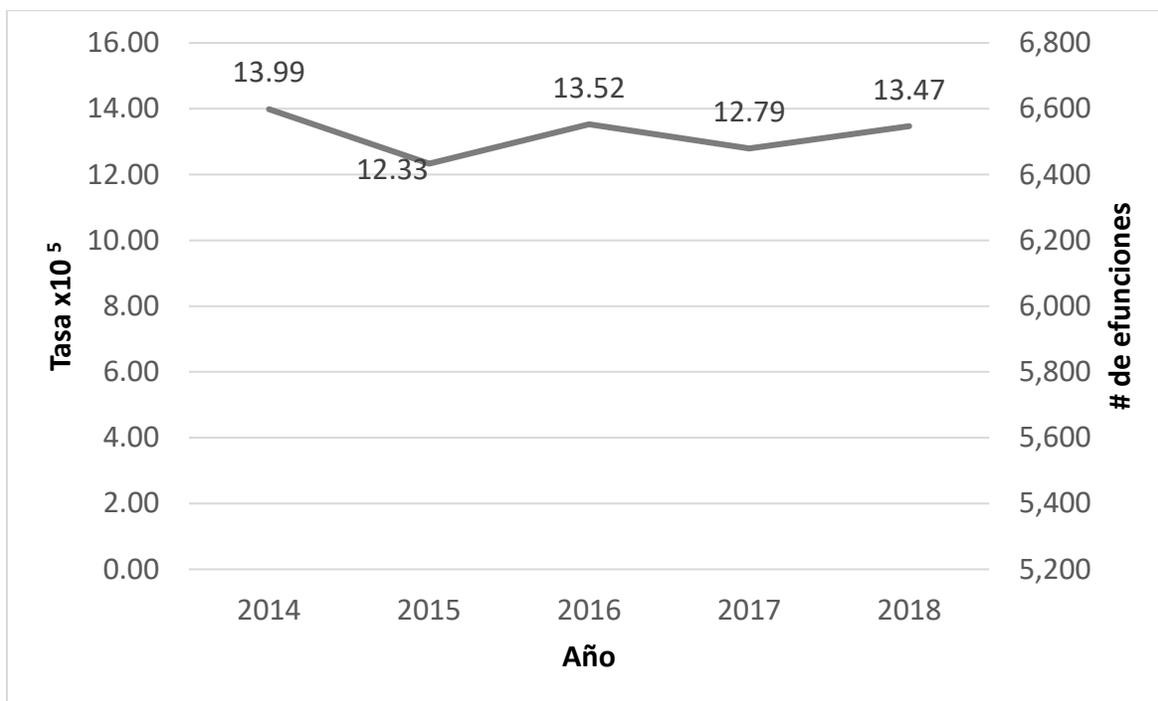


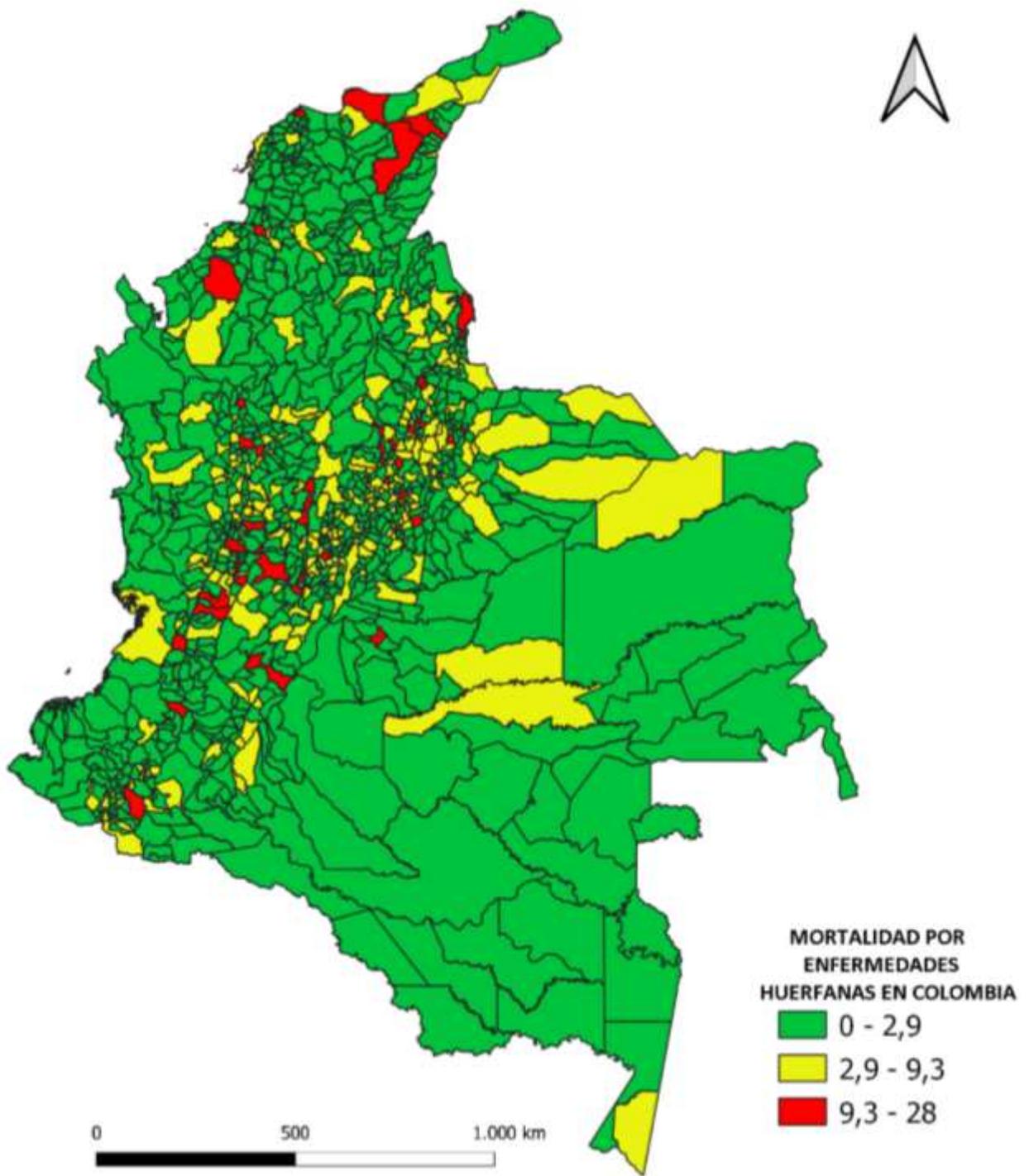
Gráfico 2. Tasa de mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia. 2014-2018.

Las mayores TM ajustadas por 100.000 habitantes para el periodo fue: en primer lugar el municipio del Socorro-Santander (28,0); en segundo lugar Girardot-Cundinamarca (26,6), y en tercer lugar se encuentra el municipio de Rionegro-Antioquia (23,4). En contraste, los municipios que presentaron menores TM ajustada por 100.000 habitantes, fueron: Barbacoa-Nariño con 0,2, Uribia-Guajira, San Juan Nepomuceno-Bolivar, Puerto Guzman-Putumayo, Santiago de Tolu-Sucre, San Pedro de Urabá-Antioquia, Ariguaní-Magdalena, Bajo Baudó-Choco, Sucre-Sucre y Galán-Santander; todos con una TM de 0,3. En total, 294 municipios presentaron una tasa de mortalidad de 0 por cada 100.000 habitantes.

La concentración de defunciones según la TM ajustada, se presentó en la región Andina; a continuación se menciona el municipio con TM mas alta para cada uno de los departamentos que conforman la region: Municipio de Socorro-Santander (28,0), Girardot-Cundinamarca (26,6), Tunja-Boyacá (18,1), Neiva-Huila (16,8), Pereira-Risaralda (15,7), Armenia-Quindio (14,8), Honda-Tolima (14,2), Cúcuta-Norte de Santander (13,0), Medellín-Antioquia (10,8) y Manizales-Caldas (10,7). El segundo lugar lo tiene la region Caribe, donde los municipios de: Montería-Cordoba (16,9), Barranquilla-Atlantico (15,7), Sincelejo-Sucre (13,0), Valledupar-Cesar (10,6), Santa Marta-Magdalena (9,9), Cartagena-Bolivar (9,3) y Riohacha-Guajira (5,4), fueron los que mayor TM presentaron en el periodo. El tercer lugar es para la region pacifica, en los municipios de Pasto-Nariño (17,9), Quibdo-Choco (16,9),

Cali-Valle del Cauca (13,2) y Popayan-Cauca (11,5). El cuarto lugar lo tiene la region orinoquia, con una TM ajustada de: Granada-Meta (12,5), Yopal-Casanare (8,6), Arauca-Arauca (4,0), La primavera-Vichada (3,0); el quinto y ultimo lugar, lo tiene la region amazonica, en los municipios de Florencia-Caqueta (8,8), Leticia-Amazonas (4,9), Mocoa-Putumayo (4,8), San Jose del Guaviare-Guaviare (4,1), Mitu-Vaupes (2,5) y Inirida-Guainia (2,0).

La distribución geografica de las TM evidencia mayor ocurrencia de defunciones en las ciudades capitales de los departamentos; para la region Andina, 6 de las 10 ciudades capitales fueron el foco de la tasa de mortalidad; de la misma manera, para la region Pacifica fueron 3 de las 4 ciudades y en la region Orinoquia 2 de las 4 ciudades. Para las regiones Caribe y Amazonica el foco de mortalidad estuvo en todas las ciudades capitales.

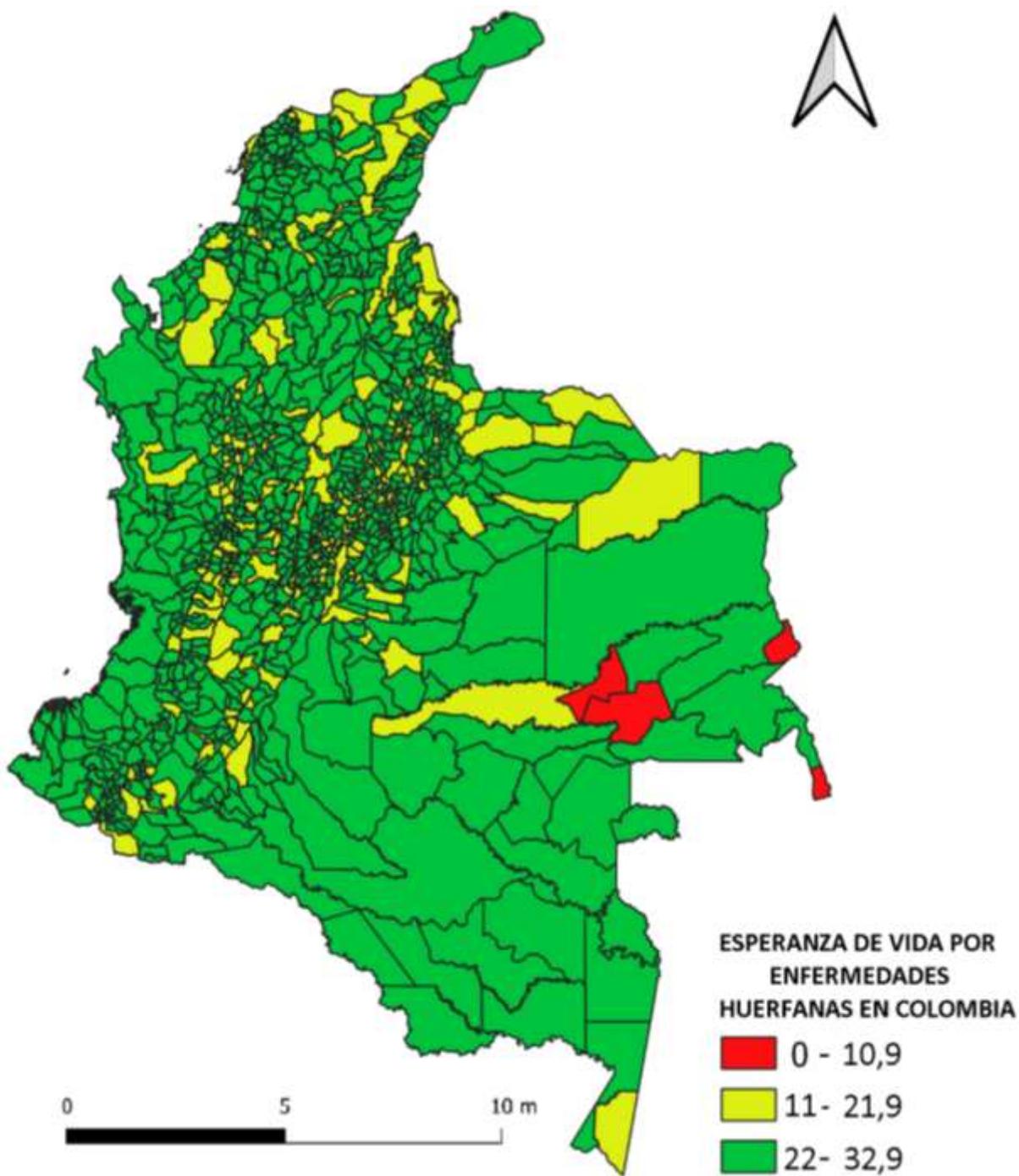


Mapa 1. Distribución geográfica de la tasa de mortalidad por EH.

7.3. Esperanza de vida de personas que padecen alguna EH

La esperanza de vida -EV- es un indicador que permite conocer el número medio de años que se espera que viva una persona. Los individuos que padecen alguna EH tienen diferentes EV la cuales dependen además del tipo de patología, de algunas características sociodemográficas como la edad, el sexo y el municipio de residencia. Según la investigación, la EV en años para los grupos de edad por quinquenios fue: en menores de 4 años (32,9), de 5 a 9 años (29,8), de 10 a 14 años (26,2), de 15 a 19 años (22,7), de 20 a 24 años (20,4), de 25 a 29 años (19,5), de 30 a 34 años (18,2), de 35 a 39 años (17,2), de 40 a 44 años (16,4), de 45 a 49 años (14,1), de 50 a 54 años (12,3), de 55 a 59 años (11,5), de 60 a 64 años (11,4), de 65 a 69 años (11,7), de 70 a 74 años (12,9), de 75 a 79 años (15,5) y de 80 y más años (9,9). Los grupos de edades que presentaron una pérdida mayor en su EV son los menores de 20 años, los cuales perdieron un 43% de la EV para Colombia a causa de las EH, en contraste con los mayores de 60 años en los cuales la esperanza de vida se redujo en un 20%. La diferencia entre el grupo de edad de menores de 4 años quienes tienen la mayor EV es de 23 años respecto al grupo de mayores de 80 años quienes presentan la menor EV.

Según la distribución geográfica, la EV en personas que padecen de alguna EH es menor en los municipios de Mapiripana con una EV de 8,6 años, seguido de Morichal con una EV de 9,3 años, luego se ubica el municipio de La Guadalupe con una EV de 9,5 años y por último el municipio de Cahahual con una EV de 9,6 años, estos municipios pertenecen al departamento de Guainía. El número de municipios que presentaron una EV entre 22 y 32,9 años para el periodo fue de 882 municipios, lo que permite identificar que la mayoría de los municipios de Colombia tiene una EV significativa para las personas que padecen estas enfermedades.



Mapa 2. Esperanza de vida por EH en Colombia.

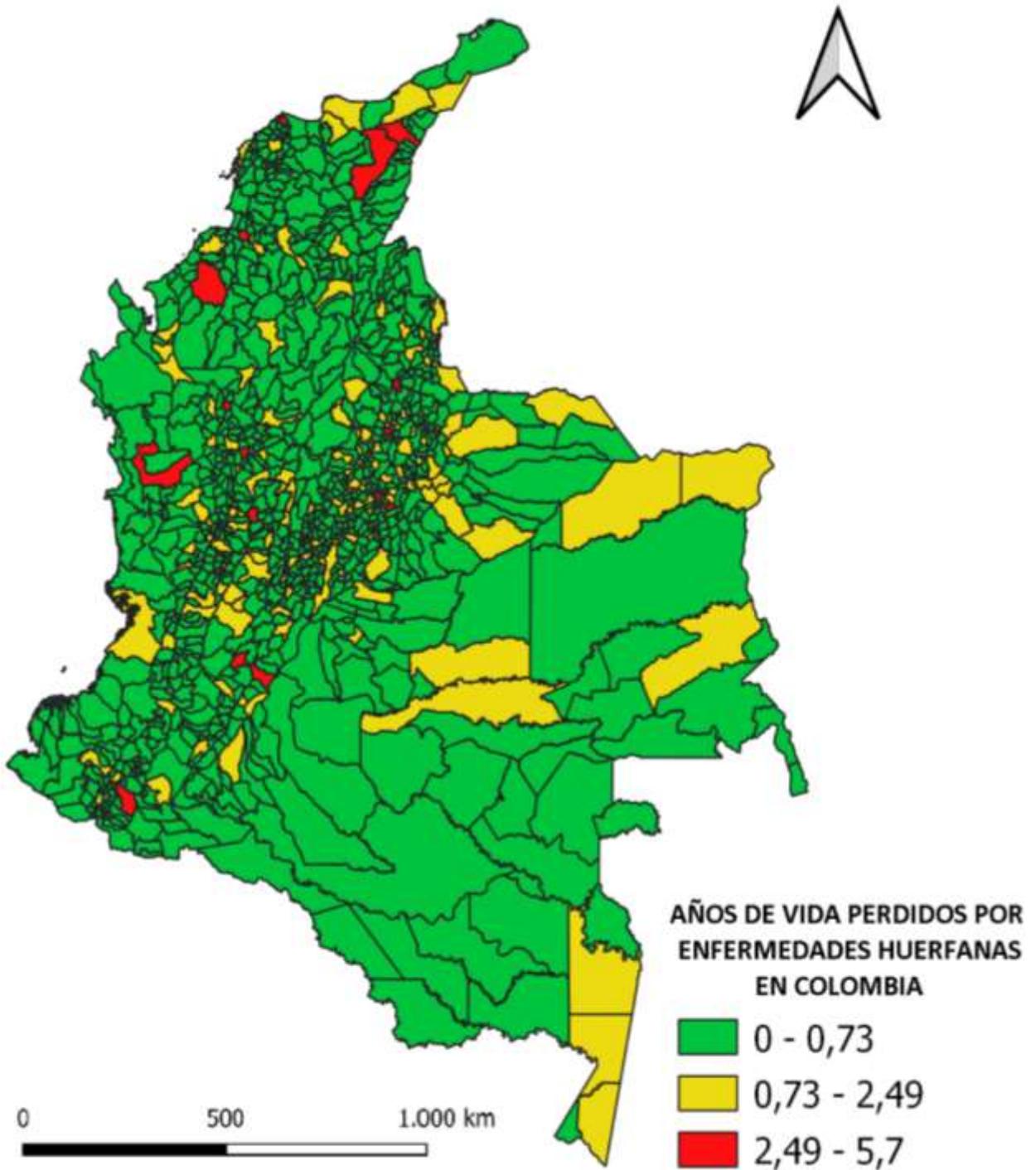
7.4. Años de vida potencialmente perdidos de personas fallecidas por alguna EH

Los AVPP representan los años que se dejan de vivir a causa de la muerte prematura, en este caso la presentada en personas fallecidas por alguna EH. El total de AVPP para el quinquenio fue de 596.622 años por todas las edades. El indicador tuvo un comportamiento descendente entre el 2014 y el 2017, posteriormente para el año 2018 tuvo un aumento de 3.331 años con respecto al año anterior en el cual se perdieron 112.703 años, siendo el año con menor AVPP.

Las personas de 0 a 4 años presentaron un total de 362.869 AVPP siendo esta la cifra más alta concentrada en 4.937 defunciones. Por el contrario, las personas de 75 y más años tuvieron una ganancia de años de vida ya que el indicador fue negativo, indicando que estas personas ganaron un total de 102.348 años concentrados en 9.949 defunciones. Los grupos de edad de 15 a 19 y de 20 a 24 años, presentaron las cifras de AVPP más bajas de todos los grupos, el indicador fue de 23.634 y 22.256 años perdidos respectivamente.

En las regiones de Colombia, San José de la Montaña-Antioquia fue el municipio donde más años de vida se perdieron a causa de las EH, con una disminución del 5,7% respecto a la expectativa de vida. Seguidamente se encuentra Rionegro-Antioquia, donde hubo una disminución del 5,3% y posteriormente Guacamayas-Boyacá con disminución del 5%. En total 394 municipios no presentaron una disminución porcentual de años de vida perdidos.

La distribución geográfica de los AVPP se describe a continuación; se nombran los departamentos de cada región con el municipio donde el indicador porcentual fue mayor para todo el periodo: en la región Andina la mayor disminución de años de vida se presentó en los municipios de San José de la montaña-Antioquia (5,7%), Guacamayas-Boyacá (5,0%), Socorro-Santander (4,6%), Neiva-Huila (4,5%), Marulanda-Caldas (2,8%), Girardot-Cundinamarca (2,3%), Cúcuta-Norte de Santander (2,2%), Pereira-Risaralda (2,2%), Ibagué-Tolima (1,8%) y Armenia-Quindío (1,8%). Para la región Caribe, el indicador se presentó así: Montería-Córdoba (4,9%), Atlántico-Barranquilla (3,7%), San José del Cesar-Guajira (3,6%), Sincelejo-Sucre (3,5%), Valledupar-Cesar (2,9%), Santa Marta-Magdalena (2,2%) y Cartagena-Bolívar (2,0%). En la región Pacífica se comportó así: Pasto-Nariño (3,0%), Quibdó-Choco (2,7%), Cali-Valle del Cauca (2,3%) y Popayán-Cauca (1,9%). Para la región Amazónica los años de vida disminuyeron así: La pradera-Amazona (2,0%), Florencia-Caquetá (1,9%), San José de Guaviare-Guaviare (1,3%), Inírida-Guainía (1,2%), Mocoa-Putumayo (1,0%) y Mitú-Vaupés (0,7%). Por último, en la región Orinoquia, el indicador fue: Villavicencio-Meta (2,3%), Yopal-Casanare (2,0%), Saravena-Arauca (1,9%) y La Primavera-Vichada (1,3%). De los anteriores, 20 municipios que presentaron el mayor número de AVPP son ciudades capitales La diferencia entre el mayor porcentaje de AVPP respecto al menor porcentaje de AVPP fue de 4,4%.



Mapa 3. Distribución geográfica de los AVPP en Colombia.

8. Discusión

Las EH en relación con los factores socioeconómicos involucrados en la investigación, ponen en evidencia el impacto en la salud pública, ya que las cifras reflejan la gran carga de morbilidad y mortalidad, que a su vez son importantes para el sistema sanitario de Colombia. Las tasas ajustadas permiten observar que en el año 2014 el indicador fue el más alto de todo el periodo con una cifra de 1,40 por cien mil habitantes. Igualmente, las tasas ajustadas por grupo de edad permiten hacer un contraste con otros estudios de referencia como la investigación “Caracterización sociodemográfica de las enfermedades huérfanas en Colombia” [45] , realizada en la Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario en el año 2016, la cual expresa que el mayor número de defunciones se da en menores de cinco años, mientras que las tasas ajustadas de esta investigación evidencian que el mayor número de defunciones se da en personas de 15 a 44 años, contrastándose también con las tasas brutas que arrojaron mayor número de defunciones en personas de 65 y más años.

Las cifras de mortalidad por EH no muestran un cambio relevante ni en reducción ni en aumento, la tendencia en el tiempo es constante pese a los avances académicos y tecnológicos en la materia. Con respecto a las variables analizadas, no se nota una gran variación entre ambos sexos, las cifras de mortalidad son similares en hombre y en mujeres. En cuanto las demás variables, las cifras presentan una variación representativa entre sus categorías.

El registro nacional colombiano de enfermedades raras registra para el 2015, un total de 13.215 pacientes. La encuesta informó 653 enfermedades raras. Las enfermedades más frecuentes fueron deficiencia congénita del factor VIII (hemofilia A) (8,5%), miastenia gravis (6,4%), enfermedad de von Willebrand (5,9%), baja estatura por anomalía cualitativa de la hormona del crecimiento (4,2%), displasia broncopulmonar (3,9%) y fibrosis quística (3,2%). Estos diagnósticos, a pesar de ser los más prevalentes para el 2015, no se encuentran contemplados dentro de las primeras 10 causa básicas de defunción por EH para la actual investigación. Esto puede deberse a que se codifica como causa básica otras enfermedades o síndromes asociado a la EH principal o enfermedades desencadenadas de esta.

Para el año 2018, según el protocolo de vigilancia en Salud Pública, “de acuerdo con las cifras del censo inicial realizado en 2013, más los reportes de casos nuevos al SIVIGILA y los registros de atenciones y prescripciones en salud con corte a junio de 2018, existen al menos 31.870 personas diagnosticadas con una enfermedad huérfana-rara en Colombia” (3). Al realizar una relación de los datos de morbilidad con la investigación actual, se encuentra que de las personas diagnosticadas con una EH, el 20,56% fallecieron a causa de esta. Igualmente, el protocolo expresa que para el mismo periodo “dentro de los diagnósticos más frecuentes identificados en el registro nacional de enfermedades huérfanas se encuentran la esclerosis múltiple (1843 casos), la enfermedad de Von Willebrand (1665 casos), la deficiencia

hereditaria del factor VIII (1576), el síndrome de Guillain Barré (1363), la miastenia gravis (1070), la fibrosis quística (871), el hipopituitarismo (845), la esclerosis sistémica progresiva (756) y las enfermedades de las neuronas motoras (751)” (3) . Sin embargo, en la investigación realizada, solo se evidenció esta última dentro de las 10 primeras causas de mortalidad por EH para todo el periodo, ocupando el quinto lugar.

Según la investigación “Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad” el principal origen de las EH es genético y la mortalidad en menores de cinco años podría explicarse porque muchas de estas enfermedades son genéticas y de inicio temprano [16]. Además esta investigación concluye que “la población perteneciente al régimen subsidiado está conformada principalmente por personas con inestabilidad laboral y financiera, lo cual, asociado con las dificultades existentes en las redes públicas del país en un contexto de sistema de salud fragmentado, limita su acceso a los servicios, lo que puede explicarse igualmente con las cifras de la actual investigación en donde el mayor porcentaje de fallecidos se da en personas que pertenecían al régimen de salud subsidiado (49,1%)” [16].

Si bien no todas las patologías poco frecuentes son congénitas (manifestaciones desde el nacimiento), la mayoría de ellas (75-80%) son de origen genético y pueden ser heredadas, lo que sin duda aumenta su impacto e implica la necesidad de entregar asesoramiento genético al afectado y a su familia [46]. Este grupo de enfermedades pueden ser de tipo genético o autoinmune, malformaciones de tipo congénito, cánceres poco frecuentes, de carácter tóxico o infeccioso, entre otros [47]. Teniendo en cuenta los códigos utilizados para clasificación de la mortalidad por EH en el espacio y tiempo de esta investigación, 3711 fallecidos tienen como causa básica de defunción un código perteneciente al grupo de anomalías congénitas definidas por la CIE-10 (Códigos Q), cifra que representa el 11.9% de las defunciones totales. Para codificar estas defunciones se utilizó un total de 80 códigos, los más utilizados fueron: Q897 (malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte), Q790 (hernia diafragmática congénita), y Q793 (gastroquisis).

Según una investigación realizada en Cartagena de Indias “Frecuencia de enfermedades huérfanas en Cartagena de Indias, Colombia.” Entre 2003 y 2010, 16.527 pacientes tuvieron un diagnóstico “Q”. 4.020 pacientes de los analizados tenían consultas con impresión clínica de Malformaciones Congénitas, Deformidades o Anomalías Cromosómicas, lo que corresponde al 0.8 % del total de pacientes analizados [...] se encontraron 75 impresiones diagnósticas distintas. Las Malformaciones y Deformidades Congénitas del Sistema Osteomuscular (Q65-Q79) fueron las más frecuentes (38,6 %), seguidas por Otras Malformaciones Congénitas (Q080- 089) con 16,6 %. Teniendo en cuenta estos datos, el contraste con la presente investigación deja en evidencia que es mayor el porcentaje de pacientes

con estos diagnósticos en la investigación objeto de este documento, y que los códigos más frecuentes también varían [8].

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades Décima edición (CIE-10), la mayor proporción de enfermedades notificadas al Sivigila corresponden a enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos, malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas y enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas [8]. La presente investigación cuenta dentro de sus 6 diagnósticos más prevalentes con 3 de las anteriores clasificaciones, a excepción de enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos que se encuentra en el lugar nueve para el periodo y espacio estudiado.

En cuanto a la esperanza de vida de pacientes que padecen una EH, el estudio “Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad” resalta la necesidad de mecanismos de aseguramiento, soportado en el costo y alta especialización de sus tratamientos, el elevado número de años perdidos por discapacidad y la reducción de la expectativa de vida [8]. En la actual investigación las cifras soportan esta idea, ya que los AVPP de las personas que fallecen por alguna EH reflejan el elevado número de años que dejan de vivir las personas, en especial personas jóvenes, como el caso de niños entre 0 y 4 años, quienes pierden hasta los 76 años de vida que establece la EV, lo que indica altas cifras de mortalidad en menores y que se explican por la gravedad de algunas EH.

La revisión bibliográfica deja en evidencia algunos limitantes tanto teóricos como prácticos en cuanto a la atención de las EH en el territorio colombiano, entre los ya mencionados: falta de conocimiento médico, dificultad para el diagnóstico preciso, tratamientos costosos, débil sistema de información para el registro de los pacientes y el principal para el desarrollo de esta investigación, la codificación de mortalidad por enfermedades desencadenadas de la EH y no propiamente esta última. Los resultados obtenidos en la investigación pueden aplicarse para fortalecer la acción en Salud Pública que permita un reconocimiento temprano de los pacientes que padecen alguna EH con el fin de brindar atención oportuna incluso desde la concepción. Tener identificados los pacientes con EH permitiría reforzar las instituciones de salud y los centros de referencia y atención de estas enfermedades con el fin de intervenir directamente en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares.

9. Conclusiones

En los siguientes apartados se presentan las conclusiones obtenidas de la presente investigación por cada objetivo específico:

- En el periodo comprendido entre 2014 y 2018, un total de 31.282 personas registraron como causa básica de defunción alguna Enfermedad Huérfana. Es válido resaltar que no hubo diferencia notoria entre las defunciones de ambos sexos, pero se evidencia una brecha considerable en las edades, pues los mayores casos se presentan en el primer y último grupo de vida (de 0 a 4 años y de 85 y más años). La variable estado civil presenta mayor número de casos en la categoría “soltero” y por su lado la variable nivel de educación la presenta en la categoría “primaria”, ambos resultados permiten evidenciar el bajo desarrollo personal y educativo que tienen las personas que padecen de alguna Enfermedad Huérfana y se puede explicar por la alta carga de morbilidad que generan y por la mortalidad prematura que causan. Según el régimen de afiliación, se aprecia que no hay diferencia importante entre régimen contributivo y subsidiado, sin embargo, se debe rescatar el porcentaje importante de personas que no se encontraban aseguradas al sistema de salud y que suman a las cifras de mortalidad y años de vida potencialmente perdidos. Teniendo en cuenta las causas y grupos diagnósticos, se aprecia que el mayor número de defunciones por Enfermedades Huérfanas se presentó en personas que registraron como causa básica de defunción alguna enfermedad del grupo de enfermedades del sistema digestivo con un 36,20%, estando en primer lugar “otras cirrosis del hígado y las no especificadas”.
- La EV se vio altamente reducida en personas menores de 20 años, a los cuales se les redujo este indicador en un 43%. En este mismo grupo de edad los AVPP representaron la cifra más alta con un total de 419.616 años perdidos. La reducción en la EV y el alto número de años perdidos por la muerte prematura permite considerar lo degenerativo que pueden ser las Enfermedades Huérfanas incluso desde la gestación, y la precaria identificación, diagnóstico y atención que reciben los pacientes ante un posible diagnóstico de Enfermedad Huérfana.
- La distribución geográfica de la mortalidad por Enfermedades Huérfanas presentada en la investigación permite concluir que a lo largo del territorio nacional se distribuyen las mortalidades de manera heterogénea y variante para cada año del estudio, sin embargo, las tasas de mortalidad ajustadas permiten observar la concentración de casos en varios municipios de la región Andina, como lo son Socorro, Girardot, Tunja, Neiva y Pereira; estos mismos municipios se encuentran entre los 10 primeros municipios con mayores cifras de AVPP.

10.Recomendaciones.

- La mortalidad por EH es un fenómeno en salud pública que no es nuevo para la comunidad médica y científica, sin embargo, las cifras de mortalidad permiten observar el poco estudio que se tiene frente a estas. Por este motivo se recomienda continuar con más estudios referente al tema que permitan intervenir en este tipo de enfermedades sobre todo en las que puedan ser prevenibles.
- Es importante trabajar en la identificación y atención de estas enfermedades desde la gestación, ya que un considerado porcentaje de las EH son de origen genético y congénito. Igualmente es indispensable centrar esfuerzos en la atención de pacientes del régimen subsidiado ya que el 49,1% de los fallecidos en el periodo de la investigación, pertenecían a este régimen.
- Se recomienda fortalecer los sistemas de salud, de información y de vigilancia epidemiológica hacia la población afectada por alguna EH con el fin de reducir los AVPP y aumentar la EV en estos pacientes.
- Al ser Orphanet una plataforma de referencia mundial para las EH, se recomienda trabajar más en la adherencia a la codificación que en ella se maneja con el fin de estandarizar los signos, síntomas y protocolos de atención de estas enfermedades.

Referencias

1. Tolosa A, Megía R. Enfermedades Raras: Investigación [Internet]. Genotipia. 2020 [citado 10 diciembre 2020]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/enfermedades-raras-investigacion/
2. Posada M., Martín-Arribas C., Ramírez A., Villaverde A., Abaitua I.. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008 [citado 2020 Ago 12];31(Suppl 2): 9-20. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002&lng=es.
3. Cáffaro M, Salom M. Prevalencia y mortalidad de la enfermedad de huntington a partir del registro poblacional de enfermedades raras de las islas baleares durante el período 2010-2013. Revista Española de Salud Pública. 2017;(1135-5727):1–6.
4. Min Salud. Resolución 5265 De 2018 Listado de Enfermedades Huérfanas. Bogotá, D. C; 2018. pp. 1–26. Disponible en: <http://achc.org.co/wp-content/uploads/2018/12/RESOLUCI%C3%93N-No.-5265-DE-2018-MINSALUD-LISTADO-ENFERMEDADES-HU%C3%89RFANAS..pdf>
5. Martínez J, Misnaza S. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013. Biomedica Revista Ins Nac de Salud [Internet]. 2018 [citado 18 noviembre 2020];(0120-4157):198–208. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3876>
6. Weber S, Grütters A. Seltene Erkrankungen. Springer link [Internet]. 2017 [citado 18 marzo 2021];:477–478. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-017-2542-9>
7. Mateus H, Pérez AM, Mesa ML, Escobar G, Gálvez JM, Montaña JI, Ospina ML, Laissue P. A first description of the Colombian national registry for rare diseases. BMC Research Notes. 2017; (vol. 10, no. 1):1–7.
8. INS, Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas - Raras , Colombia , SE 24 de 2020. Boletín Epidemiológico Semanal [Internet]. 2020 [citado 16 octubre 2020];(2357-6189):1–29. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_25.pdf
9. What is the Rare Genomics Institute (RG) [Internet]. Rare Genomics Institute. 2020 [citado 3 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.raregenomics.org/about-us>

10. Valladares-Garrido, Mario J., Valladares-Garrido, Danai, Bazán-Ruiz, Susy, Mejía, Christian R., Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: Características y factores asociados a la mortalidad. *Salud Uninorte* [Internet]. 2017;33(1):7-15. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81751405003>
11. Pareja, M. L. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *Revista CES Derecho*. (8) 2, julio – diciembre de 2017;(2145-7719): 231-241.
12. Malambo DI, López R, Mora GJ, Ramos E, Mazonett E, Herrera D, Gómez D. Frecuencia de enfermedades huérfanas en Cartagena de Indias, Colombia. *Rev. Salud Pública*. 18 (6) 2016;:858–870.
13. Toro M, Velasquez M. Las enfermedades raras afectan a 1 persona de cada 2.000. Estas son las más prevalentes en EE.UU. [Internet]. CCN. 2020 [citado 20 mayo 2021]. Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/2020/02/28/las-enfermedades-raras-afectan-a-1-persona-de-cada-2-000-estas-son-las-mas-prevalentes/>
14. Información general sobre enfermedades raras [Internet]. Rare genomics. 2020 [citado 16 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.rare-genomics.com/es/enfermedades-raras/informacion-general-enfermedades-raras>
15. Posada de la paz M. Las enfermedades raras y su impacto en la gestión de los servicios de salud. *Rev. Adm. Sanitaria* [Internet]. 2008 [citado 14 octubre 2020]; 6 (1):157–178. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-administracion-sanitaria-siglo-xxi-261-articulo-las-enfermedades-raras-su-impacto-13117793>
16. Ramírez J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Holguín J, Camacho A. Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad. *Iatreia*. 2020; 33 (2):111–122.
17. Min Salud. Radiografía de las enfermedades huérfanas en Colombia. Bogotá, D. C; 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Radiografla-de-las-enfermedades-huerfanas-en-Colombia.aspx>
18. Lopera-Medina MM. Utilización de servicios de salud por enfermedades catastróficas o de alto costo en Antioquia. *Rev Gerenc Polít Salud*. 2017; 16 (32): 120-137. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps16-32.usse>
19. El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Orphanet. 2021 [citado 10 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

20. Rode J. Enfermedades raras: el conocimiento de esta prioridad de la salud pública. Eurodis [Internet]. 2005;1-17. Disponible en: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/Princeps_document-SN.pdf
21. Chaves AP, Denis M. Enfermedades Raras en Latinoamérica Desafíos y oportunidades para la atención equitativa y propuesta de las Organizaciones de Pacientes [Internet]. News Across Latin America. 2017 [citado 10 marzo 2021]. Disponible en: <https://press.ispor.org/LatinAmerica/2017/09/enfermedades-raras-en-latinoamerica-desafios-y-oportunidades-para-la-atencion-equitativa-y-propuesta-de-las-organizaciones-de-pacientes/>
22. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores de salud. Aspectos conceptuales y operativos. Washington, D.C.: OPS; 2018.
23. NOMENCLATURE AND CLASSIFICATION OF RARE DISEASES [Internet]. Orphadata. 2011 [citado 2 febrero 2021]. Disponible en: http://www.orphadata.org/cgi-bin/rare_free.html
24. Bernstein JA, Nucci MF, Pereira T, Bezerra G, De Araújo W, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019; 24 (10):3637–3650.
25. Min Salud, Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública - huérfanas-raras. Protocolo de vigilancia en salud pública. Bogotá, D. C; 2020: 1–16.
26. Congreso Republica de Colombia. Ley 1392 de 2010. Bogotá, D. C; 2019. pp. 1–6. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
27. Mortalidad [Internet]. OMS. 2021 [citado 10 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/data/mortality/country-profile>
28. Min Salud. Indicadores básicos. Bogotá, D. C; 2014. pp. 7–140.
29. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia, 2016. [Internet]. 2016 [citado 3 febrero 2020]:1–163. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
30. Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Fecoer. 2021 [citado 7 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.fecoer.org/6314-2/>

31. 10 cosas que debes saber sobre las enfermedades huérfanas [Internet]. Roche. 2017 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: <https://www.roche.com.co/es/informacion-sobre-salud/Enfermedades-Huerfanas1.html>

32. Colombia cuenta con 1123 municipios, 32 departamentos y 5 distritos. [Internet]. Colombia.co. 2020 [citado 16 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.colombia.co/pais-colombia/estructura-del-estado-colombiano/como-es-la-organizacion-politico-administrativa-de-colombia/?__cf_chl_jschl_tk__=e22e03ffe48c1e9d53ca3b4b89f678a56d956235-1621562368-0-AfJExQ00swkH1nIQpX1E35XiDlyfcuzCi6NP12tOc0jFtUdpjNQ3965c6-g7nfZ2BGg0osRXBQGgvz9IRpzp2IAuvw93KNoGaByH0nhgYqQvpoyUZO_nsqrwGwJjm389EZtApGVnKa9WqyJnWvJOQjOTR_rz4Gd3YQWZsERlu9lj0zrBAucELV6_4C2JRSCG18iy2r2zKzJEoFysu_5Zw0luq7TDSYNdvl12OG3PJUuZ84A9DgNJBvgVkanoaRzXAG-noHkRbWoN091uikGmD7J2VufiFITT-Wu4yOIQminwy4AH539Wc8qvixdCNsAnuikNo6XqLL7OuahfNJAukLGauIDUJGXrUqJ98EX_yyPijDiLUmp5zvPKsCTQsSvaGNKimlwCI7dFa-ICp2LEk1k5JfYJYJT4Ew0elH4tuDVr-m44KII2dCVSrvhRxpGZGF41ZAvrAz7_pbP9UM_zWwhB-cwhKs5-igL2tbcdtPmv0e5sy7nqfZJu2CjKLwVTuxRdvqL4TiPr0fyxqgOogX3aU2niFcvTOSKEyW5heo

33. Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [Internet]. DANE. 2019 [citado 10 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018>

34. Congreso Republica de Colombia. Ley 1438 de 2011. Bogotá, D. C; 2019. pp. 1–53. Disponible en: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Normatividad/ley1438de2011.pdf>

35. Presidente de la Republica de Colombia. Decreto 1954 de 2012. Bogotá, D. C; 2012. pp. 1–4. Disponible en: https://www.defensoria.gov.co/public/Normograma%202013_html/Normas/Decreto_1954_2012.pdf

36. Min Salud. Resolución 3681 de 2013. Bogotá, D. C; 2013. pp. 1–6. Disponible en: [http://www.cuentadealcosto.org/Docs/resoluciones/2013/Resol_3681_2013_Huerfanas pag5.pdf](http://www.cuentadealcosto.org/Docs/resoluciones/2013/Resol_3681_2013_Huerfanas_pag5.pdf).

37. Fecoer. Resolución 1147 de 2014. Bogotá, D. C; 2014. pp. 1–4. Disponible en: <https://www.fecoer.org/acuerdo-537-de-2013/resolucion-1147-de-2014/>

38. Min Salud. Resolución 2048 de 2015. Bogotá, D. C; 2014. pp. 1–4. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_2048_de_2015.pdf.
39. Min Salud. Minsalud lanza Plan nacional de enfermedades huérfanas 2016. Bogotá, D. C; 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/-Minsalud-lanza-Plan-nacional-de-enfermedades-huerfanas-2016.aspx>
40. Min Salud. Resolución 0651 de 2018. Bogotá, D. C; 2018. pp. 1–97. Disponible en: https://www.redjurista.com/Documents/resolucion_651_de_2018_ministerio_de_salud_y_proteccion_social.aspx#/
41. Congreso Republica de Colombia. Ley 1980 de 2019. Bogotá, D. C; 2019. pp. 1–7. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%201980%20DEL%206%20DE%20JULIO%20DE%202019.pdf>
42. Min Salud. Resolución 205 de 2020. Bogotá, D. C; 2020. pp. 1–39. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/02/resolucion-205%20-de-feb-2020.pdf>
43. Ríos-Leal Juvenal A., Labbé-Atenas Tomás P.. Rare diseases in the age of genomics and precision medicine. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Nov 30] ; 147(4): 530-531. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000400530&lng=en. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000400530>.
44. Min Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá, D. C; 1993. pp. 1–19. Disponible en: https://www.hospitalsanpedro.org/images/Comite_Investigacion/Resolucion_8430_de_1993.pdf
45. Pérez AM. Caracterización Sociodemográfica De Las Enfermedades Huérfanas En Colombia. Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario; 2016.
46. Cortes F. Las enfermedades raras. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26 (4):327–341.
47. Ruiz L. Garantía de la calidad en salud en las enfermedades huérfanas de la población colombiana en los últimos 10 años [Especialización auditoria en salud]. Fundación Universitaria del Área Andina; 2017.

48. Vicente Esther, Pruneda Laura, Ardanaz Eva. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. Gac Sanit [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Ago 04] ; 34(6): 536-538. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112020000600536&lng=es. Epub 05-Jul-2021

49. Min Salud. Enfermedades huérfanas. Bogotá, D. C. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>

50. Nguengang Wakap, S., Lambert, DM, Olry, A. et al. Estimación de la prevalencia puntual acumulada de enfermedades raras: análisis de la base de datos de Orphanet. Eur J Hum Genet 28, 165-173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>