

Capítulo 3

Luz en el diagnóstico



Entre las características de las enfermedades huérfanas/ raras están la alta complejidad, por su gravedad, cronicidad, incapacidad o mortalidad temprana. Estas pueden ser congénitas, genéticas, infecciosas, autoinmunitarias, degenerativas, neurológicas, oncológicas, metabólicas, entre otras, y requieren de un enfoque multidisciplinario y especializado para un oportuno diagnóstico, tratamiento, manejo y seguimiento (**Ley 1392 de 2010**).

Es importante destacar que la Ley 1392 de 2010 de enfermedades huérfanas/ raras busca garantizar el acceso a los servicios de salud para los pacientes con dichas enfermedades, promover la investigación y el desarrollo de tratamientos, establecer la creación de un registro nacional de pacientes para monitorear y mejorar la atención, e incentivar la formación y capacitación de profesionales de la salud en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

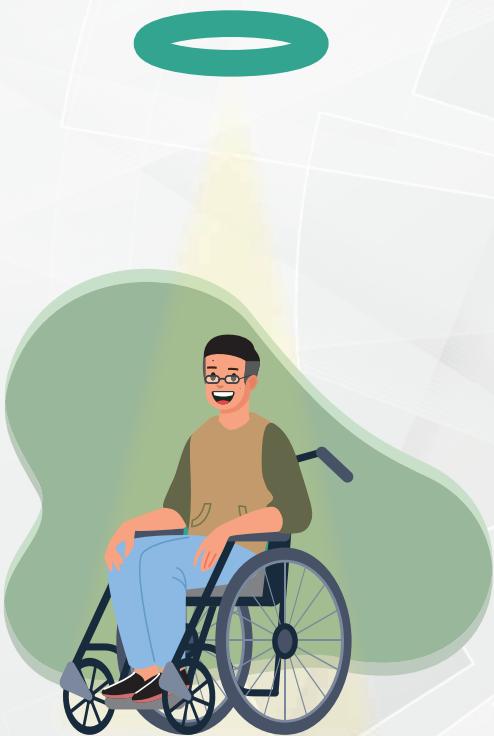
Oportunidad en el Diagnóstico de las enfermedades Huérfanas/ Raras

El diagnóstico oportuno de estas enfermedades, puede cambiar drásticamente la calidad de vida de un paciente: pasando a tener un diagnóstico, con una terapia y una dieta controlada, que le permitirá tener una vida social, laboral y personal adecuada.

Demaneracontraria, el no contar con un diagnóstico a tiempo o tener un diagnóstico errado, puede generar años transitando por el sistema de salud, múltiples hospitalizaciones, medicamentos y exámenes, sin encontrar solución; deteriorando cada vez más la salud, con consecuencias de discapacidad, deformaciones e incluso la muerte. Las rutas de atención para las enfermedades huérfanas/raras deben basarse en el concepto de la Medicina de precisión 4P: Preventivas, Predictivas, Personalizadas, Participativas, buscando fomentar el Diagnóstico Temprano e impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias (**Nova & Buriticá, 2016**). En Colombia, el diagnóstico de estas enfermedades está en promedio en más de 10 años, en Bogotá el tiempo es de aproximadamente 5 años, dependiendo de la ubicación geográfica del paciente y la patología.

Un estudio realizado por el

equipo del Dr. Ignacio Zarante en pacientes con enfermedad huérfana/ rara en Bogotá, demostró que un 48% de estos pacientes tardó entre 4 y 9 años para tener el diagnóstico de su enfermedad, un 10% tardó entre 10 y 15 años y el 1% de los pacientes obtuvo su diagnóstico después de 15 años. El promedio de tiempo para contar con el diagnóstico en este grupo estudiado fue de 61 meses. Considerando que esto sucede en la ciudad capital del país, es lógico pensar que en otras ciudades y especialmente en poblaciones de provincia, el tiempo de diagnóstico puede ser mucho mayor.



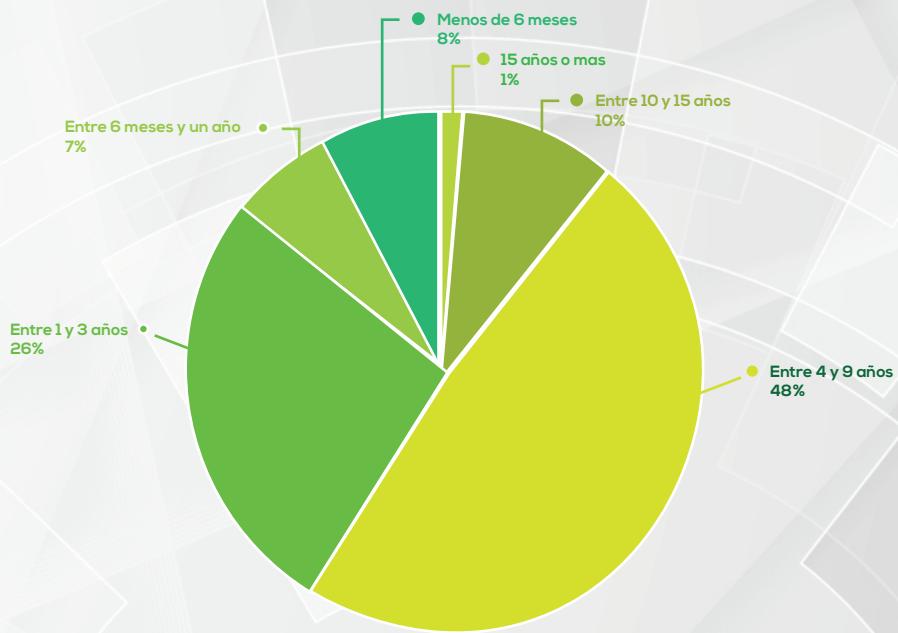


Figura 5: Tiempo promedio de diagnóstico de enfermedades huérfanas/raras en la ciudad de Bogotá.

Fuente: Dr. Ignacio Zarante, Asociación Colombiana de Médicos Genetistas.

Sospecha sobre enfermedad huérfana/ rara en atención primaria

El objetivo es que un paciente que asista a un servicio de atención primaria se le detecten de manera oportuna características físicas y/o psicológicas atribuidas a una Enfermedad.

Se sugiere que se haga a través de:

1. Fortalecer el entrenamiento: Proceso educativo en las facultades de ciencias de la salud, médicos generales, enfermeras, médicos rurales, terapeutas, bacteriólogos, etc. que tienen el primer contacto con el paciente. El reconocimiento de estas enfermedades requiere una mente abierta, una alerta para las pistas genéticas y un enfoque metódico para “pensar genéticamente”.



2. Gestión en los Centros de Atención Primarios (CAPs): Un médico con el entrenamiento adecuado que sospeche una enfermedad huérfana/ rara debe tener la posibilidad de gestionar ayudas diagnósticas debidamente justificadas.

3. Interconsulta médicos CAP – Telemedicina: A través de esta herramienta, los profesionales de atención primaria pueden acceder a interconsultas con especialistas cuando tengan pacientes sospechosos, acelerando el proceso de diagnóstico.

4. Remisión a especialista: Una vez identificado un paciente con sospecha de enfermedad huérfana/ rara se deberá gestionar de manera oportuna la remisión a especialista e informar el caso a la EAPB para que intervenga en la gestión.

5. Búsqueda activa: Una vez identificados los factores de riesgo en una población o en una familia, implementar acciones para la detección temprana de otros casos.

Momentos diagnósticos

El diagnóstico, como un reto de estas patologías, las ubica en tiempos prolongados de confirmación y de acceso a terapias que puedan modificar el curso natural de la enfermedad y dar una mayor calidad de vida al paciente. Dado su carácter mayoritariamente genético, se puede ubicar en diferentes momentos:

1. Prevención primaria: Preconcepcional (antes de la concepción). La ruta materno perinatal tiene establecida la consulta preconcepcional, en la cual se evalúan los posibles riesgos tanto para la futura madre como para su descendencia antes de la concepción de un hijo, y se definen las recomendaciones específicas.

2. Prevención secundaria: Prenatal (antes del nacimiento). Son el conjunto de pruebas diagnósticas (tamizaje prenatal) que se llevan a cabo durante el embarazo para intentar identificar la presencia de posibles defectos congénitos en el feto, o bien factores de riesgo maternos que pueden requerir controles estrictos a lo largo de la gestación.

3. Diagnóstico temprano/presintomático (antes de presentar síntomas): El diagnóstico presintomático implica, conocer si un individuo en riesgo heredó o no el gen que origina una enfermedad huérfana/ rara.

4. Diagnóstico sintomático (presencia de síntomas): Hay una serie de síntomas y signos que pueden llevar a pensar en una enfermedad huérfana/ rara; sin embargo, algunos de estos se pueden confundir u omitir retardando el diagnóstico temprano, o realizando diagnósticos errados.

5. Evaluación de riesgo probabilístico (predisposición): Basados en el conocimiento que ahora existe sobre estas patologías, se han tratado de concentrarse en las señales de alarma de la población con riesgo, por ejemplo, los antecedentes familiares.

Este proyecto quiere proponer esta tarjeta de consulta para los profesionales de la salud con criterios de sospecha agrupados en tres características: Poblacionales, clínicas, y no clínicas, así como la tarjeta de sospecha en atención primaria.

Poblacional	Clínica	No Clínica
Presentación excepcional de condiciones comunes en edad atípica. <ul style="list-style-type: none"> ▶ Historia familiar. ▶ Origen étnico. ▶ Consanguinidad parental. 	Síntomas inexplicables o no atribuibles a condiciones prevalentes <ul style="list-style-type: none"> ▶ Enfermedades multisistémicas y crónicas. ▶ Anomalías congénitas. ▶ Retraso del neurodesarrollo o regresión de los hitos adquiridos. 	Historia de múltiples consultas e ingresos médicos. <ul style="list-style-type: none"> ▶ Falla de efectividad terapéutica. ▶ Discapacidad progresiva y calidad de vida reducida.

Figura 6: Tarjeta de sospecha de enfermedades huérfanas/raras en atención primaria Fuente: Creación propia

Características poblacionales:

La mayoría de las enfermedades huérfanas/ raras se derivan de condiciones hereditarias, origen étnico, y/o consanguinidad parental. Hay regiones en el mundo con mayor prevalencia de algunas enfermedades a causa de la consanguinidad parental. Por ejemplo, en Colombia, en el departamento del Cauca hay una población con Mucopolisacaridosis tipo VI (enfermedades de depósito lisosomal) con mayor prevalencia en el mundo. Algunas enfermedades huérfanas/ raras son más comunes en ciertos grupos étnicos, por ejemplo, en la población negro-afroamericana es más frecuente la presencia de anemia de células falciformes.

Características clínicas:

- Síntomas inexplicables, o no atribuibles a una enfermedad común.
 - Síntomas que afectan múltiples órganos y sistemas.
 - Rasgos físicos (cutis laxa, gigantismo, displasia ósea)
 - Retraso del neurodesarrollo o regresión de los hitos adquiridos.
- Las condiciones genéticas con frecuencia incluyen anomalías neurológicas.

Características no clínicas:

- Historia de múltiples consultas e ingresos médicos.
- Falla de efectividad terapéutica.
- Discapacidad progresiva y calidad de vida reducida.

La tarjeta propuesta permite que un profesional de atención primaria identifique condiciones sospechosas que requieren una evaluación cuidadosa, para la cual es importante la remisión oportuna a un médico especialista en el área afectada. De tenerse una sospecha muy precisa desde la atención primaria, se acortan los tiempos de confirmación diagnóstica, mediante la realización de prueba confirmatoria,

diagnóstico estándar, criterios clínicos o junta médica.

En esta misma vía, los marcados avances de la telemedicina pueden contribuir a una pronta consulta especializada, acortando los tiempos para un diagnóstico preciso.

El rol preventivo está orientado a la identificación de riesgos, como la segregación de una mutación determinada dentro de una población específica, la información acerca de los riesgos de patologías genéticas en poblaciones endogámicas, incluso los riesgos evitables ante un diagnóstico ya conocido. Es en este punto donde se deben integrar los diferentes niveles de atención. La consejería genética es un proceso de comunicación que implica la evaluación del riesgo, la comprensión de la naturaleza de la enfermedad y la toma de decisiones informadas sobre el manejo de una patología o la prevención de esta para mitigar riesgos de nuevas personas afectadas.

Banderas rojas

Existe una serie de signos de alarma que orientan a pensar en la posibilidad de que un paciente puede tener una Enfermedad Huérfana/ Rara. Sin embargo, pueden existir muchos más signos que pueden llevar a pensar en el diagnóstico de una de estas patologías.



Manifestaciones clínicas inusuales o atípicas

Síntomas que no se alinean con enfermedades comunes o que son desproporcionados en severidad respecto a condiciones típicas.

Historia familiar

Historia familiar: Indagar sobre la presencia de enfermedades raras o síntomas inusuales en la familia. Historia de enfermedades raras, muertes tempranas o síntomas similares en familias, lo que podría sugerir una condición genética.

Hallazgos físicos inusuales

Anomalías físicas, discapacidades o deformidades que no son típicas de condiciones comunes.

Desarrollo anormal o retraso del desarrollo

Retrasos en el desarrollo físico, cognitivo o del habla que no tienen otra explicación aparente. Ausencia de ganancia de peso o talla sin causa aparente.

Resultados anormales de pruebas de laboratorio

Resultados de laboratorio que muestran anomalías persistentes o inexplicadas. Pruebas bioquímicas especiales: Pueden ayudar a identificar alteraciones metabólicas



asociadas con enfermedades huérfanas/ raras.

Resultados de imagen o biopsias inusuales o inconsistentes con condiciones más comunes.

Manifestaciones multiorgánicas

Síntomas o signos que afectan múltiples sistemas orgánicos sin una explicación clara.

Historial de diagnósticos incorrectos o cambiantes

Cuando un paciente ha recibido múltiples diagnósticos incorrectos o ha sido referido a varios especialistas sin un diagnóstico claro.

Evolución inesperada

Progresión de la enfermedad que es más rápida o severa de lo esperado o una evolución clínica inusual.

Se resalta la importancia de la educación continua para el personal de salud que se encuentre en atención primaria y rutas de promoción y mantenimiento, de tal forma que pueda remitir adecuadamente al paciente ante una sospecha.

Importancia del tamizaje neonatal

Tomando como referencia la Ley 1980 de 2019 que reguló el tamizaje neonatal en Colombia, se tienen en cuenta los siguientes puntos:

El tamizaje neonatal, también conocido como prueba de tamizaje o screening neonatal, es un proceso médico fundamental que se realiza poco después del nacimiento para identificar precozmente enfermedades o condiciones genéticas que podrían no ser evidentes al principio, pero que pueden tener consecuencias graves si no se detectan y tratan a tiempo. El objetivo principal del tamizaje neonatal es intervenir tempranamente para prevenir o minimizar el daño causado por estas condiciones.

El tamizaje neonatal se lleva a cabo mediante pruebas de laboratorio en muestras de sangre del recién nacido. Estas pruebas buscan detectar una variedad de trastornos genéticos, metabólicos y endocrinos, entre otros.

Grupos de tamizaje:

1. Tamizaje neonatal básico:

Incluye pruebas de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa o defectos de la hemoglobina.

En Colombia, este grupo es regulado por la Ley 1980 de 2019 donde se establece que "A partir de la entrada en vigencia de la presente ley, el Ministerio de Salud y Protección Social, a través del Sistema General de Seguridad Social

en Salud, garantizará que, de manera progresiva, obligatoria y gratuita, a todo recién nacido vivo se le realice mínimamente un tamizaje neonatal básico, auditivo y visual”.

Algunas de las condiciones que permite identificar el tamizaje neonatal básico son:

1. Fenilcetonuria (PKU): Un trastorno metabólico en el que el cuerpo no puede descomponer adecuadamente el aminoácido fenilalanina.

2. Hipotiroidismo congénito: Una deficiencia en la producción de hormonas tiroideas, que son esenciales para el desarrollo normal del cerebro y el crecimiento.

3. Galactosemia: Una incapacidad para descomponer correctamente el azúcar galactosa, lo que puede causar problemas de salud graves.

4. Fibrosis quística: Una enfermedad genética que afecta principalmente los pulmones y el sistema digestivo.

5. Hemoglobinopatías: Grupo de trastornos de la hemoglobina en la sangre, como la anemia falciforme y la talasemia.

6. Deficiencia de biotinidasa: Un trastorno en el metabolismo de la biotina, una vitamina esencial.

2. Tamizaje ampliado: Incluye las anteriores pruebas más las pruebas diagnósticas de enfermedades de los aminoácidos, enfermedades de los ácidos orgánicos y desórdenes de la betaoxidación de los ácidos grasos (en total son 33 enfermedades las que se detectan con esta prueba).

El tamizaje neonatal básico y la realización del examen físico de todos los recién nacidos, salvan vidas y constituyen avances en la prevención de las anomalías congénitas y en la disminución de la mortalidad en los recién nacidos.

La implementación de las pruebas de tamizaje neonatal varía según el país y la región, ya que cada lugar puede tener su propio conjunto de condiciones buscadas y su propio enfoque en términos de recursos y protocolos.

Es importante destacar que el tamizaje neonatal no es un diagnóstico definitivo de las condiciones detectadas, pero sirve como una alerta temprana para que los médicos realicen evaluaciones más profundas y confirmen si el recién nacido tiene una enfermedad específica. En caso de confirmación, se puede iniciar el tratamiento y la gestión adecuada lo antes posible, lo que puede marcar una gran diferencia en el pronóstico y la calidad de vida del bebé.



Retos del tamizaje neonatal

El gran trabajo que viene por delante es la implementación de la ley del tamizaje para lograr que se realice a todo recién nacido en el territorio nacional y con los estándares adecuados.

Para ello, la destinación de los recursos y el procedimiento es un tema prioritario en esta implementación, que requiere el trabajo articulado de todos los actores del sistema para lograr este importante avance en el diagnóstico oportuno.

La resolución 00000207 del Ministerio de Salud y Protección Social del 13 de febrero del 2024, mediante la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos para el programa de tamizaje neonatal, es un inicio importante para el desarrollo de este proyecto.

Confirmación diagnóstica

Los casos nuevos de enfermedades huérfanas/ raras ingresan al Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) únicamente confirmados, de acuerdo con las siguientes definiciones de caso:

Caso confirmado con prueba diagnóstica estándar

Caso nuevo confirmado con resultados de pruebas diagnósticas de laboratorio, o imagenológicas, o histológicas, o fisiológicas, incluidas en el listado de pruebas confirmatorias del Ministerio de Salud y Protección Social y que hacen parte de los anexos en vigencia.

Caso nuevo confirmado con criterios clínicos

Caso nuevo, a quien se realiza diagnóstico de la enfermedad basado exclusivamente en criterios clínicos declarados por uno o más médicos tratantes, con base en las definiciones nosológicas aceptadas por la comunidad científica y los antecedentes de historia clínica y otros registros del paciente que confirmen la presencia de la enfermedad huérfana/ rara.

Caso en tratamiento certificado por junta de profesionales en salud

Toda persona que se encuentra actualmente en tratamiento, que cumple con los criterios clínicos de la enfermedad, pero sin evidencia de una prueba diagnóstica confirmatoria y que es declarado mediante concepto de junta de profesionales en salud, confirmando la presencia de la enfermedad huérfana/ rara con base en evidencias clínicas y paraclínicas registradas en historia clínica.