

## Editorial

## Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras



## Paradox of rarity: about the percentage of population affected by rare diseases

Esther Vicente<sup>a,b,\*</sup>, Laura Pruneda<sup>c</sup> y Eva Ardanaz<sup>a,d</sup><sup>a</sup> Sección del Observatorio de la Salud Comunitaria, Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España<sup>b</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España<sup>c</sup> ERN TransplantChild, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España<sup>d</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

Desde 2008, el último día de febrero se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Raras. La prensa se hace eco del evento y, para redactar la noticia, suele formular «la pregunta»: ¿cuántas personas afectadas por alguna enfermedad rara hay en... el mundo, Europa, España o la región de interés? La cuestión es: ¿tenemos una respuesta fiable?

El concepto de «enfermedad rara» surgió en paralelo al de «medicamento huérfano»: la *Orphan Drug Act* de 1983 definió enfermedad rara como aquella tan infrecuente en los Estados Unidos que no hay una expectativa razonable de que el costo del desarrollo y la producción de un medicamento pueda ser reembolsado mediante su venta en ese país<sup>1</sup>. En Europa se introdujo a finales del siglo xx con el *Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003)*, que consideraba enfermedad rara aquella que origina peligro de muerte o invalidez crónica, con una prevalencia tan baja (menor de 5 casos por 10.000 habitantes) que es necesario aunar esfuerzos especiales para evitar una morbilidad perinatal o precoz importante, o una disminución considerable de la calidad de vida o del potencial socioeconómico de la persona<sup>2</sup>.

La primera dificultad para cuantificar los casos se encuentra en la propia definición<sup>3</sup>: mientras que en los Estados Unidos solo tienen en cuenta la prevalencia de la enfermedad para clasificarla como rara, en Europa consideramos también factores como la gravedad y la calidad de vida. Además, los umbrales de prevalencia marcados difieren entre territorios<sup>4,5</sup> (tabla 1).

Otra dificultad surge cuando aplicamos la definición para clasificar la enfermedad: necesitamos conocer su prevalencia, que además no es fija en el tiempo ni geográficamente<sup>6</sup>. Muchas enfermedades pasan de cumplir a incumplir (o viceversa) la definición de enfermedad rara debido, por ejemplo, a las diferencias citadas en los límites de prevalencia o a mejoras en los métodos diagnósticos y terapéuticos<sup>7,8</sup>.

Así, un listado de enfermedades raras debe estar abierto y ser modificado periódicamente, pero sería necesario un conjunto mínimo consensuado de ámbito internacional que especificara cuántas y cuáles son, para poder contestar a la pregunta de cuántas personas están afectadas por al menos una enfermedad rara. La Organización Mundial de la Salud (OMS) habla de más de 5000 enfermedades raras, cifra que precisa uno de los directores más reconocidos: el del Portal sobre enfermedades raras y

medicamentos huérfanos, Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), con 6172 trastornos en octubre de 2018 (reducidos a 5304 tras excluir tumores raros, enfermedades infecciosas e intoxicaciones, que utilizan la incidencia en lugar de la prevalencia puntual como indicador epidemiológico)<sup>9</sup>.

La paradoja de la rareza combina la peculiaridad de la baja prevalencia de las enfermedades raras de forma individual con el gran número de ellas existentes, lo que conlleva una probabilidad bajísima de padecer una enfermedad rara concreta, pero no tanto cualquiera de ellas<sup>10</sup>.

Considerando tales antecedentes, retomamos la pregunta inicial: ¿cuánta gente, globalmente, está afectada por alguna de estas enfermedades? En 2008, Schieppati et al.<sup>11</sup> señalaban: «*The true burden of rare diseases in Europe and elsewhere is difficult to estimate, since epidemiological data for most of these diseases are not available*». Sin embargo, se ha venido publicando que un 6-8% de la población padecerá alguna enfermedad rara a lo largo de su vida<sup>12</sup>. ¿Cómo se llegó a este porcentaje?

En marzo de 2004, EURORDIS (alianza europea no gubernamental de organizaciones de pacientes con enfermedades raras) publicó en un díptico: «*Rare diseases in Europe represent 5 to 6% of EU population (27,000,000 people after enlargement)*»<sup>13</sup>, citando a Orphanet 2003. Siete meses después, un documento de antecedentes sobre enfermedades huérfanas de la OMS afirmaba: «*In Europe, the number of patients suffering from all sorts of rare diseases is estimated to be 30 million. Six to eight percent of the total population has a rare disease*»<sup>14</sup>, referenciando al documento *What is a rare disease?* de EURORDIS, cuyo enlace incorporado en la bibliografía no funciona. Un díptico de 2007 con el mismo título menciona 30 millones de personas europeas afectadas, pero sin indicar porcentajes<sup>15</sup>. Este díptico remite a otro documento de EURORDIS de 2005 en el que también aparece «*6% to 8% of the total EU population are rare disease patients*»<sup>10</sup>, que curiosamente cita el documento de la OMS<sup>14</sup>, estableciéndose así una referencia cruzada circular entre ambos documentos. La OMS también alertaba de la inadecuación de los datos epidemiológicos disponibles: no aportaban información sólida acerca del número de pacientes con una enfermedad rara concreta; en general, los casos no están registrados en bases de datos y su registro de manera fiable y armonizada es difícil tanto en el ámbito nacional como en el ámbito internacional<sup>14</sup>. En 2013 se actualizó el documento, describiendo como «muy burda» la extendida estimación de que una de cada 15 personas en el mundo podría estar afectada por alguna enfermedad rara<sup>16</sup>.

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [evicent@navarra.es](mailto:evicent@navarra.es) (E. Vicente).

**Tabla 1**  
Umbral de prevalencia en diversas regiones del mundo según las distintas definiciones de enfermedad rara y de enfermedad ultrarrara<sup>3-5,9,18</sup>

| Región                                | Definición                                  | Umbral máximo (casos/10 <sup>5</sup> hab.) | Habitantes/1 caso |
|---------------------------------------|---|--|-------------------|
| Singapur                              | < 20.000 casos                              | 356-638                                    | 157-280           |
| Organización Mundial de la Salud      | 65-100 casos/10 <sup>5</sup> hab.           | 65-100                                     | 1.000-1.538       |
| Estados Unidos                        | < 200.000 casos                             | 61-86                                      | 1.163-1.640       |
| Brasil                                | ≤ 65 casos/10 <sup>5</sup> hab.             | 65   | 1.538             |
| Unión Europea                         | < 5 casos/10 <sup>4</sup> hab. <sup>a</sup> | 50   | 2.000             |
| Corea del Sur                         | < 20.000 casos                              | 39-42                                      | 2.381-2.564       |
| Japón                                 | < 50.000 casos                              | 39-40                                      | 2.500-2.564       |
| Dinamarca                             | < 1.000 casos                               | 17-19                                      | 5.263-5.882       |
| Australia                             | < 2.000 casos                               | 8-11                                       | 9.090-12.500      |
| Suecia                                | ≤ 1 caso/10 <sup>4</sup> hab.               | 10   | 10.000            |
| Noruega                               | < 100 casos/10 <sup>6</sup> hab.            | 10   | 10.000            |
| Taiwán                                | ≤ 1 caso/10 <sup>4</sup> hab.               | 10   | 10.000            |
| Rusia                                 | 1 caso/10 <sup>4</sup> hab.                 | 10   | 10.000            |
| Islandia                              | ≤ 2 casos/10 <sup>4</sup> hab.              | 20   | 5.000             |
| Colombia                              | 1 caso/5 10 <sup>3</sup> hab.               | 20   | 5.000             |
| Filipinas                             | 1 caso/2 10 <sup>4</sup> hab.               | 5  | 20.000            |
| Enfermedad ultrarrara (Unión Europea) | ≤ 1 caso/5 10 <sup>4</sup> hab.             | 2  | 50.000            |
| Turquía                               | 1 caso/10 <sup>5</sup> hab.                 | 1  | 100.000           |
| China                                 | < 1 caso/5 10 <sup>5</sup> hab.             | 0,2  | 500.000           |

<sup>a</sup> Países que adoptan la definición de enfermedad rara de la Unión Europea: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Portugal, Rumanía, Serbia, Suiza y Turquía; además, Canadá, Argentina, Chile y México.

En una monografía de 2010, el Institute of Medicine of the National Academies destacaba la falta de estudios consistentes que avalaran dicha cifra, en parte porque algunos datos se limitaban a casos publicados o estudios de poblaciones especiales, y apuntaba el posible origen de tal estimación: un informe gubernamental estadounidense de 1989 que afirmaba que en ese país había entre 10 y 20 millones de personas con alguna enfermedad rara<sup>17</sup>. Sin embargo, dichos cálculos no iban acompañados de análisis ni de menciones relevantes a las fuentes<sup>18</sup>. También recogía las principales limitaciones de los datos de Orphanet: uso de cifras únicas para enfermedades con estimaciones de prevalencia publicadas muy variables, falta de citas bibliográficas o de argumentos aclaratorios, baja consistencia entre los estudios, mala documentación de los métodos empleados y confusión entre indicadores epidemiológicos (incidencia al nacimiento, a lo largo de la vida y prevalencia). Además, destacaba la facilidad de sobreestimación porque los escasos estudios publicados corresponden a regiones con mayores prevalencias o están basados en datos hospitalarios<sup>18</sup>.

A pesar de las patentes dificultades, en 2019 se publicaron dos artículos que estudiaban el porcentaje de población afectada por una enfermedad rara: una revisión de Ferreira<sup>8</sup> y una estimación de la prevalencia puntual acumulada a partir del análisis de la base de datos de Orphanet realizada por Nguengang Wakap et al.<sup>9</sup> (del Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Inserm). En ambos trabajos se citan estudios que explotan bases de datos hospitalarias a partir de un listado de códigos CIE-10, seleccionados tras mapear los números ORPHA, pero esta metodología presenta importantes limitaciones<sup>19</sup>: no todas las personas afectadas por una enfermedad rara precisan ingresos hospitalarios (menor sensibilidad de captación cuanto menor sea el periodo de estudio)<sup>20</sup>, y además, algunos números ORPHA son mapeados a códigos CIE-10 inespecíficos que recogen una enfermedad rara junto a otras más comunes (como G31.8, que además de los síndromes de Alpers y Leigh codifica también deterioros cognitivos leves). Hay que añadir posibles errores de codificación o sospechas clínicas que terminan siendo descartadas, que solo pueden depurarse o validarse revisando cada posible caso captado<sup>21,22</sup>.

Los dos estudios estiman la población afectada a partir de la información del portal Orphanet: un 6,2% para Ferreira considerando 798 enfermedades raras con datos de prevalencia en el informe de junio de 2018, y un 3,5-5,9% para el grupo del Inserm utilizando información de 3585 enfermedades raras del archivo

epidemiológico Orphanet de 1 de octubre de 2018 (excluidos grupos de enfermedades y subtipos, que serían redundantes).

El trabajo del Inserm cuestiona los resultados de Ferreira, publicados 6 meses antes, porque los informes solo analizan un subconjunto de Orphanet y duplican casos al considerar grupos y subtipos de enfermedades. También discuten que Ferreira ignoró enfermedades de las que solo había publicados datos de casos o familias, y que representan un número amplio de enfermedades raras. No obstante, según las propias estimaciones de Nguengang Wakap et al.<sup>9</sup>, solo contabilizarían un 0,0012-0,0016% del total. Lo que no analiza el grupo francés, a diferencia de Ferreira, son precisamente las «conocidas limitaciones» de los datos de Orphanet que señalaba la monografía del Institute of Medicine<sup>18</sup>, a pesar de incluirla en su bibliografía.

El registro poblacional de enfermedades raras de la región italiana del Veneto, con más de 15 años de experiencia<sup>23</sup>, afirma vigilar el 58% de las enfermedades incluidas en Orphanet: tenía 29.826 personas registradas como vivas a finales de 2016, el 0,61% de su población<sup>24</sup>. Otros registros poblacionales aportan porcentajes incluso más bajos<sup>25</sup>. Aunque estén infraestimando el total, porque no cubren el 100% de las enfermedades raras de la definición europea, parece difícil que puedan alcanzar las estimaciones anteriores completando el listado de enfermedades, ya que «77.3-80.7% of the population burden of rare diseases is attributable to the 4.2% (n = 149) diseases in the most common prevalence range (1-5 per 10,000)», según se extrae del trabajo del Inserm<sup>9</sup>.

En España se está trabajando para disponer de cifras concretas y fiables<sup>26</sup>. En 2012 se creó la red SpainRDR<sup>7,27</sup>, que estudió la carga de enfermedades raras explotando diversos sistemas de información sanitaria<sup>20,28</sup>. En 2015 nació el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), que coordina los registros poblacionales autonómicos e introduce criterios de validación para depurar los casos registrados<sup>29,30</sup>. Lo más sensato sería esperar a que los registros poblacionales de enfermedades raras adquieran cierta madurez para disponer de datos más consolidados y, sobre todo, no presuponer que la estimación de un dato de prevalencia pueda ser extrapolable a cualquier región del mundo. Hasta entonces, habrá que seguir analizando críticamente cualquier cifra que se aporte al respecto.

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Orphan Drug Act 1983, Public Law No 97-414, 97th Congress (4 January 1983). Statute 96. p. 2049-66. 1983. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf>.
- European Commission. Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003). 1999. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_overview/previous\\_programme/rare\\_diseases/raredis\\_wpgm99\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/raredis_wpgm99_en.pdf).
- Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare disease terminology and definitions – a systematic global review: report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal.* 2015;18:906–14.
- Khosla N, Valdez R. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7:213–22.
- EUCERD. Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. Part V: activities of Member States and other European Countries in the field of rare diseases. 2014. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesV.pdf>.
- Pagola-Lorz I, Vicente E, Ibáñez B, et al. Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a Northern Spanish region. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:276.
- Vicente E, Guevara M, Lasanta MJ, et al. Implementando un registro poblacional de enfermedades raras en España: la experiencia de Navarra. *Rev Esp Salud Publica.* 2018;92:e201811082.
- Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet Part A.* 2019;179:885–92.
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olyry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:165–73.
- EURORDIS - Rare Diseases Europe. Rare Diseases: understanding this public health priority. 2005. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: <https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps.document-EN.pdf>.
- Schieppati A, Henter JJ, Daina E, et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet.* 2008;371:2039–41.
- European Medicines Agency (EMA). Orphan drugs and rare diseases at a glance. 2007. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-drugs-rare-diseases-glance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-drugs-rare-diseases-glance_en.pdf).
- EURORDIS - Rare Diseases Europe. Guidelines for organisations providing information on rare diseases. 2004. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/pard3\\_guidelines\\_leaflet.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/pard3_guidelines_leaflet.pdf).
- van Weely S, Leufkens HGM. Priority medicines for Europe and the world – a public health approach to innovation: Background paper 7.5 Orphan Diseases. 2004 (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: [http://archives.who.int/prioritymeds/report/background/rare\\_diseases.doc](http://archives.who.int/prioritymeds/report/background/rare_diseases.doc).
- EURORDIS - Rare Diseases Europe. What is a rare disease? 2007. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: <https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact.Sheet.RD.pdf>.
- de Vrueth R, Baekelandt ERF, de Haan JMH. Priority medicines for Europe and the world – a public health approach to innovation: Background paper 6.19 Rare Diseases. 2013 (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_19Rare.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf).
- Thoene J, Crooks GM. Report of The National Commission on Orphan Diseases. 1989 (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: [https://rarediseases.info.nih.gov/files/report\\_of\\_the\\_national\\_commission\\_on\\_orphan\\_diseases\\_february.1989.pdf](https://rarediseases.info.nih.gov/files/report_of_the_national_commission_on_orphan_diseases_february.1989.pdf).
- Institute of Medicine (IOM). Field MJ, Boat TF, editores. Rare diseases and orphan products: accelerating research and development. Washington, DC: The National Academies Press; 2010. (Consultado el 23/01/2020.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56179/>.
- Ward MM. Estimating disease prevalence and incidence using administrative data: some assembly required. *J Rheumatol.* 2013;40:1241–3.
- Vicente E, Guevara M, Lasanta MJ, et al. Red española de registros de enfermedades raras para la investigación: primeros resultados del proyecto Spain-RDR en Navarra. *An Sist Sanit Navar.* 2019;42:179–86.
- Margolles-Martins M, Mérida-Fernández S, Paredes-Martínez L, et al. Rendimiento del CMBD para una adecuada búsqueda de casos de enfermedades raras. Revisión de historias clínicas. *Gac Sanit.* 2013;27 (Esp. Cong 2):45–46.
- Pruneda-González L, García-Fernández E, Margolles-Martins M. Validación del código CIE9-MC 757.1 para el registro poblacional de ictiosis congénitas. *Gac Sanit.* 2015;29 (Esp. Cong 2):111–2.
- Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, et al. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:37.
- Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Minichiello C, et al. The epidemiology of transition into adulthood of rare diseases patients: results from a population-based registry. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:1–13.
- Valent F, Deroma L, Moro A, et al. Value of the Rare Disease Registry of the Italian Region Friuli Venezia Giulia. *Value Heal.* 2019;22:1003–11.
- Zurriaga O, Martínez J, Corrochano V, et al. Registros y biobancos de enfermedades raras. Una oportunidad para avanzar. *Arbor.* 2018;194:a469.
- Alonso V, Abaitua I, García-Primo P, et al. Red española de registros de enfermedades raras para la investigación (SpainRDR). *Gac Sanit.* 2013;27 (Esp. Cong 2):43.
- Zoni AC, Domínguez-Berjón MF, Barceló E, et al. Identificación y priorización de fuentes de información sobre enfermedades raras para un registro poblacional (Spain-RDR). *Gac Sanit.* 2013;27 (Esp. Cong 2):40.
- Soler P, Vicente E, Zoni AC, et al. Implementación del Registro Estatal de Enfermedades Raras. *Gac Sanit.* 2019;33 (Esp. Cong):6–7.
- Cavero C, Moreno S, Barrachina L, et al. Validez de las fuentes de información utilizadas para la identificación de la enfermedad de Wilson en los registros autonómicos de enfermedades raras. *Gac Sanit.* 2019;33 (Esp. Cong 2):7.