



# Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad

Julián Ramírez-Cheyne<sup>1</sup>, Mabel Moreno<sup>2</sup>, Solanyi Mosquera<sup>3</sup>, Silvio Duque<sup>4</sup>, Jorge Holguín<sup>5</sup>, Alexander Camacho<sup>6</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** en los últimos años Colombia reconoció las enfermedades huérfanas-raras como problema de interés en salud pública y ordenó su notificación obligatoria.

**Objetivo:** describir la información sobre las enfermedades huérfanas-raras obtenida en Cali a través del SIVIGILA en los primeros 2 años de registro.

**Materiales y métodos:** estudio observacional transversal analítico. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis de normalidad con el Test Shapiro-Wilk. Se calcularon prevalencias. Se evaluó la relación de diferentes variables sociodemográficas y clínicas y el riesgo de mortalidad usando modelos lineales generalizados, la familia de distribución de Poisson con función de enlace logarítmica y modelos de varianza.

**Resultados:** fueron notificados 635 casos: 78 en el 2016 (prevalencia 3,25/100.000) y 557 en el 2017 (prevalencia 23,01/100.000). La mayoría de los casos pertenecen al régimen contributivo. Las comunas con mayor número de casos y mayor prevalencia fueron la 17 y la 22. Entre las primeras enfermedades huérfanas-raras más comunes está la drepanocitosis, fue la más notificada en Cali con 25 casos para el 2016 (prevalencia 1,04/100.000) y 77 casos para el 2017 (prevalencia 3,1/100.000). La tasa cruda de mortalidad estimada para el periodo de estudio fue 0,83/100.000, las enfermedades con mayor mortalidad fueron la drepanocitosis en mujeres (0,12/100.000) y la polineuropatía en hombres (0,13/100.000).

<sup>1</sup> Médico. Magíster en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle. Secretaría de Salud Pública municipal de Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Bióloga. MSc, Epidemiología. Secretaría de Salud Pública Municipal de Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Comunicadora Social. MSc, Enfermedades Huérfanas. Secretaría de Salud Pública municipal de Cali, Colombia.

<sup>4</sup> Bioquímico. MSc, Epidemiología. MSc, Salud Pública. Secretaría de Salud Pública municipal de Cali, Colombia.

<sup>5</sup> Médico. Especialista en Otorrinolaringología. MSc, Epidemiología, Secretaría de Salud Pública municipal de Cali. Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.

<sup>6</sup> Comunicador Social. Sociólogo. MSc, Gestión Pública, Secretaría de Salud Pública municipal de Cali, Colombia.

Correspondencia: Julián Ramírez-Cheyne; julian.andres.ramirez@correounivalle.edu.co

Recibido: marzo 26 de 2019

Aceptado: agosto 12 de 2019

Cómo citar: Ramírez-Cheyne 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 Abr-Jun;33(2):111-122. DOI 10.17533/udea.iatreia.37.

**Discusión:** es necesario realizar y publicar en el futuro análisis más profundos a través de la revisión detallada de historias clínicas y la incorporación de otras fuentes disponibles, como el Registro Individual de la Prestación de Servicios (RIPS) y el Registro Único de Afiliados (RUAF), con el fin de disminuir el subregistro y suministrar a toda la comunidad información más precisa y detallada.

## PALABRAS CLAVE

*Colombia; Enfermedades Raras; Epidemiología; Monitoreo Epidemiológico; Mortalidad; Salud Pública*

## SUMMARY

**First 2 years of municipal registry of orphan-rare diseases in Cali and identification of some sociodemographic and clinical variables associated with mortality**

**Introduction:** In recent years, Colombia recognized orphan diseases as a problem of public health interest and ordered its mandatory notification.

**Objective:** Describe the information on orphan-rare diseases obtained in Cali through SIVIGILA in the first 2 years of registration.

**Materials and methods:** Analytical cross-sectional observational study. Absolute and relative frequencies were calculated. Normality analysis of Shapiro Wilk was performed. Prevalence was calculated. The relationship of different sociodemographic and clinical variables and mortality risk was evaluated, using Generalized Linear Models, the Poisson distribution family, Logarithmic link function and robust variance models.

**Results:** 635 cases were notified, 78 in 2016 for a prevalence of 3,25 / 100.000 and 557 in 2017 for a prevalence of 23,01 / 100.000. Most cases belong to the tax system. The communes with the highest number of cases and the highest prevalence were 17 and 22. Among the first most common orphan-rare diseases, sickle cell disease was the most reported in Cali with 25 cases in 2016 (prevalence 1,04/100.000) and 77 cases in 2017 (prevalence 3,1/100.000). The estimated

crude mortality rate for the study period was 0,83 / 100.000, and the diseases with the highest mortality were sickle cell disease in women (0,12 / 100.000) and polyneuropathy in men (0,13 / 100.000).

**Discussion:** It is necessary to carry out and publish in the future, deeper analyzes through the detailed review of medical records and the incorporation of other available sources such as the Individual Registry of Provision of Services (RIPS) and the Unique Registry of Affiliates (RUAF), with in order to reduce the sub-registry and provide the whole community with more precise and detailed information.

## KEY WORDS

*Colombia; Epidemiological Monitoring; Epidemiology; Mortality; Public Health; Rare Diseases*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades huérfanas-raras o poco comunes (EH-R) son catalogadas como aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida con una baja prevalencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que existen entre 5.000 y 8.000 EH-R que afectan al 7 % de la población mundial. Su origen es principalmente genético y muchos de los afectados y sus familias enfrentan diagnósticos errados o tardíos, falta de tratamientos disponibles y múltiples problemas psicosociales <sup>(1,2)</sup>. La definición de EH-R implica establecer un umbral que usualmente es un número o tasa de afectados por debajo del cual una enfermedad puede considerarse parte del grupo. Este umbral varía entre países <sup>(3-5)</sup>, en Colombia se da 1 caso por cada 5.000 individuos <sup>(2)</sup>.

Se han creado registros en diversos países <sup>(6)</sup>, además de iniciativas colaborativas para la identificación y seguimiento de pacientes con EH-R, especialmente, en Europa y Norte América <sup>(7-11)</sup>. En Colombia, debido al elevado número de años perdidos por discapacidad, reducción de la expectativa de vida <sup>(12)</sup>, la necesidad de mecanismos de aseguramiento diferentes por el costo y alta especialización de sus tratamientos, mediante la Ley 1392 de 2010 se reconoció a las EH-R como un problema de especial interés en salud pública <sup>(13-15)</sup>. Se hizo un censo inicial dando cumplimiento al decreto

1954 de 2012 y se definió que a partir del año 2016 las EH-R serían de notificación rutinaria en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) <sup>(16)</sup>. La importancia de un sistema de vigilancia de enfermedades huérfanas-raras radica en que proporciona un mayor conocimiento sobre el número de casos y su frecuencia y mortalidad en cada área geográfica, permitiendo así identificar recursos sanitarios, sociales y científicos requeridos para su atención, neutralizar la intermediación de servicios y medicamentos, evitar el fraude y garantizar que cada paciente y su cuidador o familia reciba efectivamente el paquete de servicios adecuado.

Se planteó el presente trabajo con el objetivo de proporcionar una descripción sociodemográfica de los pacientes con EH-R notificados en el SIVIGILA durante los primeros 2 años de registro obligatorio en Cali e identificar algunos factores de riesgo relacionados con la mortalidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico con fuentes de información secundaria (Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 2016 y 2017), además de las proyecciones poblacionales para Cali establecidas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) <sup>(17)</sup>. Se incluyeron todos los casos notificados <sup>(18)</sup>, excepto los duplicados, incompletos, con "Error de digitación" o con municipio de residencia fuera de Cali. La ficha de notificación incluye datos sociodemográficos, nombre y código de la patología definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social. Esta ficha se acompaña de un anexo que clasifica las EH-R confirmadas por clínica o laboratorio, definiendo para las primeras, cuál o cuáles son las pruebas de laboratorio requeridas y, para las segundas, cuál es el especialista que debe realizar el diagnóstico <sup>(19)</sup>. Una vez depuradas, las bases de datos 2016-2017 fueron consolidadas en Excel y posteriormente exportadas a STATA (versión 13.0) <sup>(20)</sup> para el análisis estadístico.

Para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se usó la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Se calculó la prevalencia de cada diagnóstico

según el sexo, definida como el número de casos dividido sobre el total de la población por sexo y multiplicado por un coeficiente de 100.000 habitantes, con intervalos de confianza al 95 % <sup>(21)</sup>. La distribución geográfica de la prevalencia por comuna se mapeó con el programa QGis (versión 2.18) <sup>(22)</sup>. Por otro lado, se caracterizó el comportamiento de las defunciones por EH-R según el sexo, nivel educativo, tipo de régimen de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud, pertenencia étnica y grupo de edad. Estas muertes se analizaron en términos de frecuencias absolutas y relativas. Adicionalmente, se estimaron las tasas de mortalidad cruda por grupo de edad, sexo y diagnóstico y, se expresaron por 100.000 personas al año.

Se evaluó la relación de diferentes variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con EH-R y el riesgo de mortalidad. Para ello, se calculó la razón de mortalidad cruda y ajustada usando modelos lineales generalizados (GLM), función de enlace logarítmica, modelos de varianza y la familia de distribución de Poisson. Se utilizó Poisson porque la variable respuesta (número de casos de EH-R) puede ocurrir en cualquier punto del tiempo de observación y por definición su probabilidad de ocurrencia es pequeña (1 en 5.000). Se consideraron valores  $p < 0,05$  como estadísticamente significativos trabajando con intervalos de confianza del 95 %.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia <sup>(23)</sup>, este trabajo representa un riesgo menor al mínimo, debido a que el análisis fue realizado a partir de una fuente de información secundaria obtenida en el proceso de notificación individual y semanal en la ficha epidemiológica 342 del SIVIGILA. Para garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes en las bases de datos utilizadas para este trabajo, se eliminaron nombres, apellidos y números de identificación.

## RESULTADOS

En el periodo del estudio se notificaron 1.144 casos de EH-R, de los cuales fueron excluidos 473 porque

residían fuera de Cali, 23 porque presentaron error de digitación y 13 porque estaban repetidos. Para el análisis fueron incluidos 635 casos: 78 notificados en 2016 (12,28 %) y 557 en 2017 (87,71 %).

Del total de los casos notificados considerados en el estudio, más de la mitad fueron de sexo femenino. El mayor porcentaje de casos lo presentó el grupo de 5 a 14 años, seguido por el grupo de 15 a 29 años

de edad. La mayoría de los casos pertenecen al régimen contributivo (77 %), más de la mitad de los casos no presentaron ninguna escolaridad o tenían un nivel hasta la básica primaria (53 %). La mayor proporción de casos se encontraron vivos al momento de la notificación (94 %) y más de la mitad de ellos fueron confirmados por pruebas de laboratorio (Tabla 1).

**Tabla 1. Características sociodemográficas de casos de enfermedades huérfanas-raras notificadas en el SIVIGILA entre el 2016 y 2017. Municipio de Santiago de Cali**

Variable	Categoría	2016	2017	Total (%)
		n (%)	n (%)	
Sexo	Femenino	41 (52,56)	316 (56,73)	357 (56,22)
	Masculino	37 (47,44)	241 (43,27)	278 (43,78)
Edad (años)*		15 (8-32)	16 (6-43)	16 (6-41)
Grupo etario	0-4 años	12 (15,38)	94 (16,88)	106 (16,69)
	5-14 años	26 (33,33)	167 (29,98)	193 (30,39)
	15-29 años	17 (21,79)	98 (17,59)	115 (18,11)
	30-44 años	15 (19,23)	64 (11,49)	79 (12,44)
	45-64 años	6 (7,69)	72 (12,93)	78 (12,28)
	≥ 65 años	2 (2,56)	62 (11,13)	64 (10,08)
Régimen de afiliación	Contributivo	64 (82,05)	426 (76,48)	490 (77,17)
	Subsidiado	12 (15,38)	71 (12,75)	83 (13,07)
	Excepción	1 (1,28)	20 (3,59)	21 (3,31)
	Especial	1 (1,28)	13 (2,33)	14 (2,20)
	No afiliado	0	23 (4,13)	23 (3,62)
	Indeterminado/pendiente	0	4 (0,72)	4 (0,63)
Pertenencia étnica	Indígena	0	1 (0,18)	1 (0,16)
	ROM	0	8 (1,44)	8 (1,26)
	Raizal, palenquero	0	2 (0,36)	2 (0,31)
	Negro, afrocolombiano	1 (1,28)	19 (3,41)	20 (3,15)
	Otros	77 (98,72)	527 (94,61)	604 (95,12)
	Escolaridad	Preescolar	9 (11,54)	38 (6,82)
Básica primaria		11 (14,10)	86 (15,44)	97 (15,28)
Básica secundaria		27 (34,62)	190 (34,11)	217 (34,17)
Media académica		2 (2,56)	15 (2,69)	17 (2,68)
Media técnica		2 (2,56)	13 (2,33)	15 (2,36)
Normalista		0	1 (0,18)	1 (0,16)
Técnica profesional		6 (7,69)	16 (2,87)	22 (3,46)
Tecnológica		2 (0,36)	2 (0,63)	4 (0,63)
Profesional		6 (2,69)	15 (3,31)	21 (3,31)
Especialización		0	1 (0,16)	1 (0,16)
Maestría		0	1 (0,16)	1 (0,16)

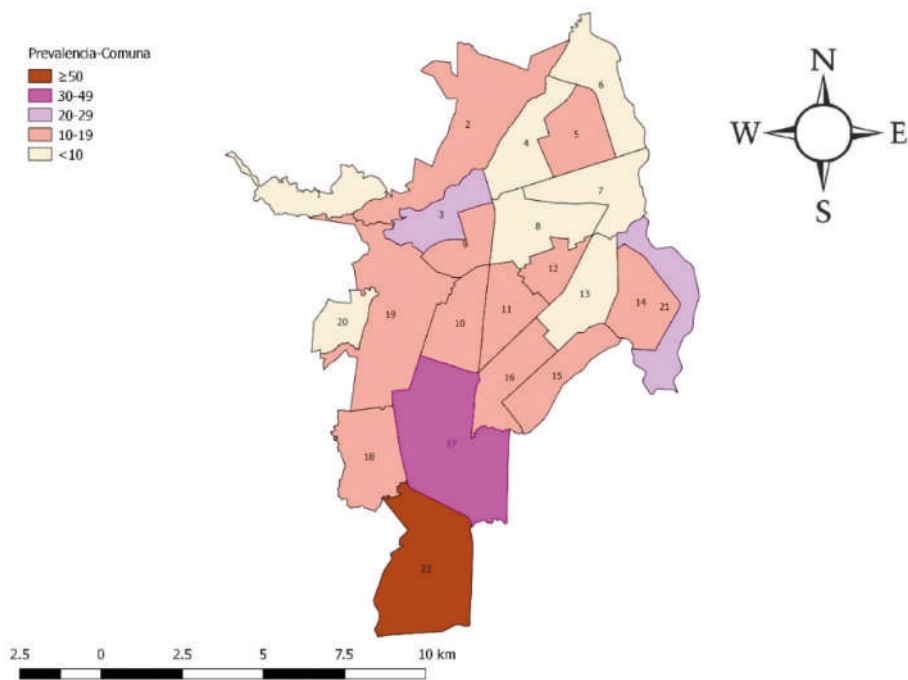
**Tabla 1. Características sociodemográficas de casos de enfermedades huérfanas-raras notificadas en el SIVIGILA entre el 2016 y 2017. Municipio de Santiago de Cali (Continuación)**

Variable	Categoría	2016	2017	Total (%)
		n (%)	n (%)	
Escolaridad	Doctorado	0	1 (0,16)	1 (0,16)
	Ninguno	13 (31,96)	178 (30,08)	191 (30,08)
Condición final	Vivo	74 (94,87)	521 (93,54)	595 (93,70)
	Muerto	4 (5,13)	36 (6,46)	40 (6,30)
Tipo de caso	Confirmado por clínica	43 (55,13)	194 (34,83)	237 (37,32)
	Confirmado por laboratorio	35 (44,87)	363 (65,17)	398 (62,68)

Fuente: SIVIGILA, Secretaría de Salud Pública municipal de Cali, n = 635

El municipio de Cali está conformado por 22 comunas urbanas y 15 corregimientos rurales<sup>(24)</sup>. Entre 2016 y 2017 el mayor número de pacientes con EH-R notificados al SIVIGILA residentes en Cali pertenecen a la comuna 17 (106 casos: 17 %), comuna 16 (40 casos: 6,30 %), comuna 14 (39 casos: 6,14 %), comuna 15 (35 casos: 5,20 %), comuna 11 (30 casos: 4,72 %) y comuna

13 (29 casos: 4,57 %). Estas comunas se localizan en el oriente del municipio, excepto la comuna 17 que está al sur. Las comunas con mayor prevalencia fueron la 22 (204/100.000) y la 17 (72,4/100.000). (Figura 1). Siete casos notificados residen en la zona rural distribuidos en los corregimientos El Hormiguero, Pance, La Buitrera y Villacarmelo.



**Figura 1. Prevalencia de enfermedades huérfanas-raras por comuna en el municipio de Santiago de Cali, 2016 - 2017.** Los datos corresponden a todos los pacientes vivos y muertos residentes en el municipio de Cali notificados en la ficha epidemiológica 342 en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) (mapa elaborado con QGIS®, versión 2.18)

El estudio identificó 635 casos con 162 EH-R diferentes, con esto se estimó una prevalencia de EH-R en Cali de 26,37/100.000 en el periodo del estudio.

De las 162 EH-R encontradas, la más notificada fue la drepanocitosis (Tabla 2), de esta se notificaron 102 casos (25 en 2016 y 77 en 2017).

Al considerar el CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades y problemas relacionados con

la salud, 10ma versión) <sup>(25)</sup>, el grupo de patologías más frecuentes en Cali fue el de las enfermedades de la sangre y otros órganos hematopoyéticos (Capítulo III, 29,13 %) y las malformaciones congénitas, deformidades y otras anomalías cromosómicas (Capítulo XVII, 22,68 %). Las mujeres fueron las más afectadas por estos grupos de enfermedades (Tabla 3).

**Tabla 2. Prevalencia de las cinco primeras enfermedades huérfanas-raras por sexo notificados en el SIVIGILA en los años 2016 y 2017. Municipio de Santiago de Cali**

Año	Código	Enfermedad	Mujeres		Hombres	
			n (%)	Prevalencia* (IC 95 %)	n (%)	Prevalencia* (IC 95 %)
2016	751	Drepanocitosis	14 (46,66)	1,12 (0,12-1,88)	11 (37,93)	0,96 (0,48-1,72)
	771	Enanismo tanatofórico	3 (10)	0,24 (0,04-0,70)	3 (10,34)	0,26 (0,05-0,76)
	931	Fibrosis Quística	2 (6,67)	0,16 (0,01-0,57)	3 (10,34)	0,26 (0,05-0,76)
	769	Enanismo osteocondrodisplásico	1 (3,33)	0,08 (0,00-0,44)	3 (10,34)	0,26 (0,05-0,76)
	856	Enfermedad de Von Willebrand	3 (10)	0,24 (0,04-0,70)	1 (3,44)	0,08 (0,02-0,48)
2017	751	Drepanocitosis	39 (25,32)	3,09 (2,20-4,22)	38 (32,20)	3,28 (2,32-4,51)
	1800	Síndrome de Marinesco-Sjögren	30 (19,48)	2,37 (1,60-3,39)	3 (2,54)	0,25 (0,05-0,75)
	931	Fibrosis quística	14 (9,09)	1,11 (0,06-1,86)	17 (14,40)	1,47 (0,85-2,35)
	633	Displasia broncopulmonar	12 (7,79)	0,95 (0,49-1,66)	17 (14,40)	1,47 (0,85-2,35)
	1732	Síndrome de Guillan Barré	11 (7,28)	0,87 (0,43-1,56)	13 (11,01)	1,12 (0,59-1,92)

\* Prevalencia: 100.000 habitantes Fuente: SIVIGILA, Secretaría de Salud Pública municipal de Cali. Total de casos notificados en el 2016 = 78

**Tabla 3. Distribución de las enfermedades huérfanas-raras por sexo y grupo nosológico de acuerdo con la clasificación CIE-10. Municipio de Santiago de Cali, 2016-2017**

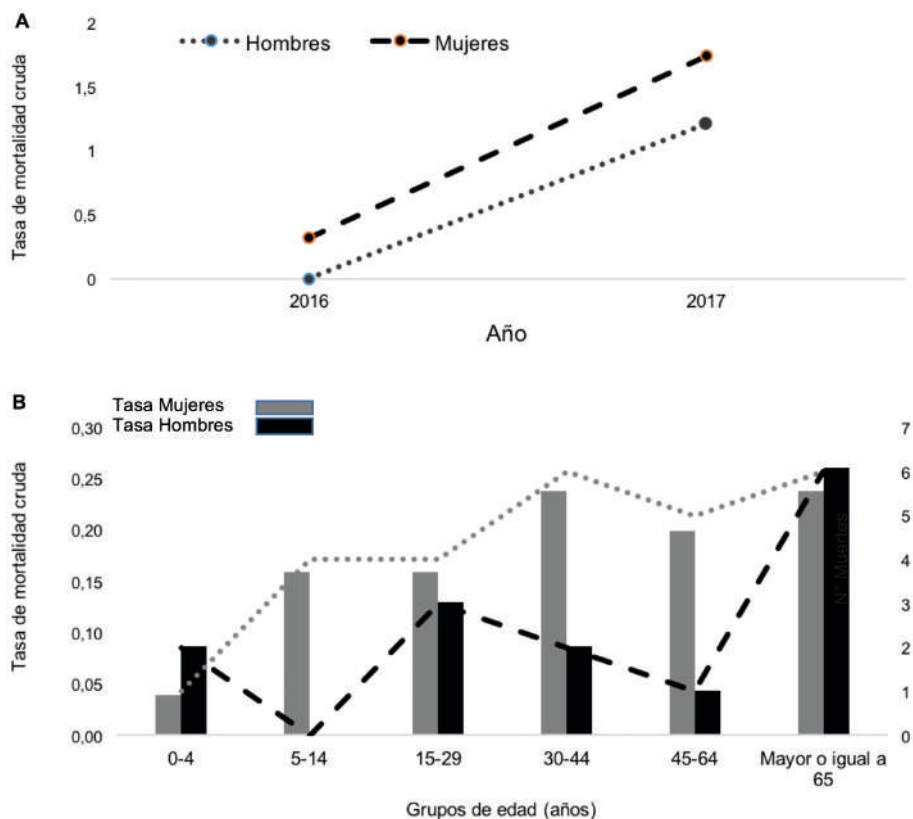
Capítulo CIE-10	Total	%	Mujeres	%	Hombres	%
III. Enfermedades hematopoyéticas	185	29,13	97	27,32	88	31,43
XVII. Malformaciones congénitas	144	22,68	87	24,51	57	20,36
IV. Enfermedades endocrinas y metabólicas	73	11,5	40	11,27	33	11,79
VI. Enfermedades del sistema nervioso	73	11,5	35	9,86	38	13,57
XI. Enfermedades del sistema digestivo	53	8,35	38	10,7	15	5,36
Otras Enfermedades multisistémicas	30	4,72	10	2,82	20	7,14
XIII. Enfermedades del sistema osteomuscular	26	4,09	16	4,51	10	3,57
XII. Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	22	3,46	15	4,23	7	2,5
IX. Enfermedades del sistema circulatorio	17	2,68	12	3,38	5	1,79
II. Tumores	6	0,94	2	0,56	4	1,43
X. Enfermedades del sistema respiratorio	3	0,47	1	0,28	2	0,71
XIX. Traumatismos y envenenamientos	3	0,47	2	0,56	1	0,36
<b>Total</b>	<b>635</b>	<b>100</b>	<b>355</b>	<b>100</b>	<b>280</b>	<b>100</b>

Fuente: creación propia

En el periodo de estudio se registraron 40 defunciones por EH-R en Cali: 4 en 2016 y 36 en 2017. La mayoría de estos casos fueron en el sexo femenino, con edad mayor a 65 años, seguida de los adultos jóvenes entre 30 y 44 años, con nivel de escolaridad básica secundaria, seguida de la población sin ningún grado de escolaridad.

La tasa de mortalidad cruda por EH-R en todo el periodo de estudio fue de 0,83 por 100.000 personas.

El cálculo de tasas de mortalidad por grupo etario mostró que el valor más alto fue para los mayores de 65 años. Al considerar la edad y el sexo se encontró que los hombres tuvieron una mayor mortalidad en los extremos de la vida, mientras que las mujeres tuvieron mayor riesgo entre los 5 y 64 años de edad, especialmente, entre los 30 y 44 años (Figura 2). La enfermedad que causó mayor mortalidad en las mujeres fue la drepanocitosis (0,12/100.000 personas), en hombres, la polineuropatía (0,13/100.000 personas).



**Figura 2. Tasa de mortalidad cruda para enfermedades huérfanas-raras en el municipio de Santiago de Cali.** A: Tasa de mortalidad cruda por sexo en 2016-2017. B: Tasa de mortalidad cruda por grupo de edad en 2016-2017. Los datos corresponden a todos los pacientes que fallecieron por EH-R que fueron notificados en la ficha epidemiológica 342 en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) Fuente: creación propia

En el análisis bivariado se identificó que el manejo intrahospitalario y la afiliación al régimen subsidiado están asociados a mortalidad por EH-R ( $p < 0,05$ ) (Tabla 4). Al calcular las razones de prevalencia ajustadas en el análisis multivariado la tendencia de estas

asociaciones se mantuvo, pero además, se encontró que la pertenencia a ciertos grupos de edad y a las categorías de 'indeterminado' o 'pendiente por aseguramiento al Sistema General de Seguridad Social en Salud', también se asocia con una mayor mortalidad.



El riesgo de mortalidad ajustada en pacientes con edades entre 15 y 29 años fue de 7,06 (IC<sub>95%</sub>: 1,18 – 42,24; p: 0,032), respecto a los pacientes entre 0 y 4 años de edad. Esta misma tendencia se observó en los pacientes entre 30 y 44 años respecto a la misma categoría de referencia (Tabla 4). La razón de prevalencia

de mortalidad ajustada en los pacientes con afiliación pendiente o indeterminada fue de 6,25 (IC<sub>95%</sub>: 2,02 – 19,32; p: 0,001) comparado con aquellos afiliados al régimen contributivo. El sexo y el nivel de escolaridad no presentaron ninguna relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

**Tabla 4. Análisis bivariado y multivariado del riesgo de mortalidad según algunas características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con EH-R notificados al SIVIGILA entre el 2016 y 2017**

Variable	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	RP <sub>c</sub> (IC <sub>95%</sub> )	P	RP <sub>a</sub> (IC <sub>95%</sub> )	P
Edad categorizada (años)				
0-4 años*				
15-29 años	2,15 (0,57-8,11)	0,258	7,06 (1,18-42,24)	0,032
30-44 años	3,57 (0,97-13,07)	0,054	14,07 (1,23-160,4)	0,033
Hospitalización				
No*				
Si	8,98 (3,56-22,65)	0,000	7,73 (3,13-19,11)	0,000
Régimen de afiliación				
Contributivo*				
Subsidiado	2,36 (1,17-4,73)	0,016	2,13 (1,04-4,35)	0,037
Indeterminado-pendiente	4,90 (0,85-27,94)	0,074	6,25 (2,02-19,32)	0,001

\* Categoría de referencia. RP<sub>c</sub>: razón de prevalencia cruda. RP<sub>a</sub>: razón de prevalencia ajustada. IC95 %: intervalos de confianza al 95 %. P: valor p. Fuente: creación propia

## DISCUSIÓN

Se ha estimado que la prevalencia global aproximada de las EH-R consideradas en conjunto oscila entre el 6 y 8 %<sup>(26)</sup>. El umbral adoptado por el estado colombiano de una prevalencia inferior a 1 por cada 5.000 personas hace que se considere, aproximadamente, la cuarta parte<sup>(2)</sup>, de las 8.000 que existen. Lo que explica parcialmente la prevalencia obtenida en el actual estudio para 2016 y 2017. Sin embargo, múltiples factores están asociados al bajo número de casos notificados al SIVIGILA, entre ellos, el desconocimiento de la obligatoriedad de la notificación de estas enfermedades y la ausencia de resultados de laboratorio que certifiquen el diagnóstico, entre otras.

Un importante número de casos de mujeres con EH-R fueron notificados. Este hallazgo podría explicarse, en parte, porque una importante cantidad de EH-R son inmunológicas y, se sabe, que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres<sup>(27)</sup>. Sin embargo,

esta tendencia también puede sugerir que las mujeres hacen un mayor uso de los servicios de salud<sup>(28)</sup>.

El hecho de que la gran mayoría de los casos pertenezcan al régimen contributivo podría ser un indicador de una menor oportunidad de diagnóstico o notificación en el régimen subsidiado. Es bien conocido 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<sup>(29)</sup>.

La georeferenciación de casos por comuna en el municipio de Cali permitió la estimación de prevalencias de EH-R en 2016 y 2017, mostrando que las comunas 17 y 22, localizadas al sur de la ciudad, presentaron la mayor prevalencia de estas enfermedades en el periodo del tiempo evaluado, especialmente, en el 2017, año en que se logró aumentar en un 615 % la notificación



comparada con el año anterior. Sin embargo, es posible la coexistencia del sesgo de derivación en el estudio, dado que la institución de salud con mayor porcentaje de notificación se encuentra en la comuna 17.

El significativo aumento de la notificación en Cali de 2016 a 2017 se logró gracias a la implementación de estrategias informativas y educativas generadas desde la Secretaría de Salud Pública municipal, que han incluido actividades dirigidas a la comunidad, asesorías técnicas a las instituciones prestadoras de servicio con alta concentración de casos y el desarrollo de actividades de educación continua sobre EH-R con entrada libre para todos los trabajadores de salud de la red pública y privada de la ciudad. Por tanto, la tendencia al aumento en la notificación es el resultado de la visibilización y posicionamiento del evento a nivel local, conseguidos mediante un trabajo articulado y permanente con las instituciones de salud, aseguradoras, fundaciones y asociaciones de pacientes, entre otros.

El actual estudio mostró que la drepanocitosis fue la enfermedad más notificada en Cali con 25 casos para el 2016 (prevalencia 1,04/100.000) y 77 casos para el 2017 (prevalencia 3,1/100.000). En todo el país se notificaron 35 casos en 2016 (prevalencia 0,07/100.000) y 160 casos en 2017 (prevalencia 0,32/100.00) <sup>(30)</sup>. Como se ve, del total de los casos notificados en Colombia de esta enfermedad, Cali aportó el 71,4 % de casos en 2016 (25/35) y el 48,1 % en 2017 (77/160), esto se refleja en que la prevalencia de drepanocitosis en Cali fue 14 veces en el 2016 y 9 veces en el 2017, nacionalmente. Aunque este hallazgo tiene sentido dado que Cali hace parte de la región pacífica colombiana que alberga población afrodescendiente o migrante de zonas con transmisión endémica de malaria <sup>(31)</sup>, las cifras, tanto las locales como las nacionales, son inferiores a las esperadas si se considera que en estudios previos se ha estimado que en Colombia nacen anualmente 500 niños con drepanocitosis <sup>(32)</sup>, y que la mayoría de estos nacen principalmente en los departamentos de Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño <sup>(33)</sup>, donde la prevalencia de drepanocitosis en la población negra es alrededor del 11 a 12 % <sup>(34,35)</sup>. El panorama a nivel nacional es diferente, siendo el déficit congénito del factor VIII y la miastenia grave las EH-R más frecuentes <sup>(36)</sup>.

En el análisis de las características sociodemográficas de los fallecimientos notificados al SIVIGILA se

observó una mayor proporción de muertes en el año 2017, especialmente, en la población femenina. Sin embargo, al observar las tasas crudas de mortalidad por sexo y grupo etario, se identificó que la población masculina presentó las mayores cifras en los extremos de la vida. Esta tendencia coincide con los datos oficiales sobre la morbimortalidad por EH-R a nivel nacional <sup>(37)</sup>. Estas cifras reflejan la alta carga de morbimortalidad en menores de cinco años y adultos mayores <sup>(38)</sup>.

La mortalidad en menores de cinco años podría explicarse porque muchas de estas enfermedades son genéticas y de inicio temprano <sup>(39)</sup>. La tendencia al aumento de la mortalidad en adultos mayores podría ser reflejo de su naturaleza crónica. Aunque la información disponible en la ficha epidemiológica no da cuenta de la calidad de vida de los afectados, por definición estas enfermedades son debilitantes y muchas de ellas se asocian con discapacidad <sup>(39)</sup>.

En cuanto al nivel educativo, se observó una importante proporción de muertes en las poblaciones sin ninguna escolaridad. El compromiso de las habilidades físicas y mentales no permiten su vinculación al medio educativo y a su vez la baja escolaridad podría constituir un factor de riesgo para morbimortalidad <sup>(40,41)</sup>.

El análisis de los modelos lineales generalizados mostró que los pacientes notificados al SIVIGILA con edades entre 15 y 44 años presentaron un mayor riesgo de mortalidad comparado con los pacientes entre 0 y 4 años de edad (categoría de referencia). Estos resultados varían con los resultados obtenidos en estudios europeos y latinoamericanos, donde se ha encontrado que los pacientes con mayor riesgo son aquellos que tienen edades superiores a 60 años, en especial, los hombres con enfermedades del sistema respiratorio, nervioso, órganos de los sentidos y malformaciones congénitas <sup>(42,43)</sup>. Estas claras diferencias reflejan la variabilidad en la morbimortalidad y el perfil epidemiológico de las EH-R entre localidades.

Por otro lado, el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados, comparado con aquellos pacientes que reciben un manejo ambulatorio, presentó una asociación estadísticamente significativa ( $RP_a$ : 7,73 [3,13-19,11 p: 0,000]). Probablemente, los pacientes que ingresan a hospitalización cursan con complicaciones inherentes a la historia natural de su enfermedad, debidas en algunos casos, a la inexistencia de tratamiento y, en

otros, a que no recibieron diagnóstico temprano que permitiera el acceso a un manejo oportuno.

A pesar de encontrar que la estancia hospitalaria se asocia con la mortalidad, este estudio no logró determinar una relación entre la duración de la hospitalización y el riesgo de mortalidad, debido a que el instrumento de recolección de la información no contempla esta caracterización minuciosa. Una caracterización más detallada de la asociación entre hospitalización y mortalidad permitiría identificar dianas específicas de intervención a la hora de elaborar estrategias direccionadas a disminuir la mortalidad en este tipo de pacientes.

Finalmente, el análisis multivariado mostró una relación estadísticamente significativa entre el régimen de afiliación al sistema de salud y el riesgo de mortalidad por EH-R. Los pacientes del régimen subsidiado o afiliación indeterminada presentaron un mayor riesgo de mortalidad comparado con afiliados del régimen contributivo. Esto podría ser secundario a las limitaciones laborales y económicas en los pacientes del régimen subsidiado <sup>(29)</sup>.

## CONCLUSIONES

La revisión de los casos de pacientes afectados con EH-R con residencia en Cali en los primeros dos años (2016 y 2017) de notificación obligatoria muestra que hubo una gran mejoría en la notificación de un año al siguiente. Entre los casos registrados en este periodo de tiempo, una gran mayoría son del régimen contributivo y la drepanocitosis fue la enfermedad más notificada con una prevalencia 14 veces en el 2016 y 9 veces en el 2017, nacionalmente. Se evidenció un mayor riesgo de mortalidad para el grupo etario de 15 a 44 años, pacientes hospitalizado, pacientes del régimen subsidiado o afiliación indeterminada al sistema de salud.

## RECOMENDACIONES

Aunque, este estudio es un intento por describir por primera vez las EH-R notificadas en Cali a partir de una vigilancia rutinaria, es necesario admitir que existe un importante subregistro. Es necesario realizar y publicar a futuro, estudios que indaguen sobre las causas del subregistro, así como análisis más

profundos a través de la revisión detallada de historias clínicas y la incorporación de otras fuentes disponibles como el Registro Individual de la Prestación de Servicios (RIPS), el Registro Único de Afiliados (RUAF) y Estadísticas Vitales, con el fin de disminuir el subregistro y suministrar a toda la comunidad información más precisa y detallada. Por el momento, la práctica que potencialmente podría mejorar la notificación de enfermedades huérfanas en el país sería la realización de campañas de educación en enfermedades huérfanas al personal de salud en las que se destaque la importancia y obligatoriedad de la notificación.

## LIMITACIONES

Este estudio utilizó como única fuente los datos de SIVIGILA, producto de los primeros dos años de notificación obligatoria del evento de enfermedad huérfana-rara. Varias limitaciones se derivan de este hecho.

El subregistro del evento puede hacer que las tasas de prevalencia estimadas no correspondan a las reales. Este mismo y el sesgo de supervivencia pueden hacer que las tasas y el análisis de la mortalidad no se ajusten a la realidad. El sesgo de selección es una limitación del estudio, ya que la principal institución notificadora de la ciudad fue la Clínica Fundación Valle del Lili, una institución privada de alta complejidad del municipio. Esto impide la extrapolación de los resultados a la totalidad de centros médicos de la región.

Además, no es posible tener certeza sobre la calidad de los datos diligenciados por los médicos en las fichas, variables como la ocupación, el estrato socioeconómico y la fecha de diagnóstico, entre otras, estaban sin diligenciar en una gran proporción de las fichas.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodwell C, Aymé S. Evolution of national and European policies in the field of rare diseases and their impact over the past five years. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(Suppl 1):13. DOI 10.1186/1750-1172-9-S1-P13.

2. Pinzón-Gutiérrez C, Mendivelso-Duarte FO. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: enfermedades huérfanas-raras [Internet]. [Consultado 2018 nov 3]. Disponible en: <http://cort.as/NZ0W>
3. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008 Jun;371(9629):2039-41. DOI 10.1016/S0140-6736(08)60872-7.
4. Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47(1):83-93.
5. Kodra Y, Fantini B, Taruscio D. Classification and codification of rare diseases. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep;65(9):1026-7. DOI 10.1016/j.jclinepi.2012.02.014.
6. Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, et al. National Registries of Rare Diseases in Europe: An Overview of the Current Situation and Experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18(1):20-5. DOI 10.1159/000365897.
7. Rubinstein YR, Groft SC, Bartek R, Brown K, Christensen RA, Collier E, et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB). *Contemp Clin Trials*. 2010 Sep;31(5):394-404. DOI 10.1016/j.cct.2010.06.007.
8. INSERM. ORPHANET [Internet]. Francia: Orphanet; 2008. [Consultado 2018 oct 10] Disponible en: <http://www.orpha.net>
9. Richesson RL, Sutphen R, Shereff D, Krischer JP. The Rare Diseases Clinical Research Network Contact Registry update: Features and functionality. *Contemp Clin Trials*. 2012 Jul;33(4):647-56. DOI 10.1016/j.cct.2012.02.012.
10. Groft SC, Rubinstein YR. New and Evolving Rare Diseases Research Programs at the National Institutes of Health. *Public Health Genomics*. 2013;16(6):259-67. DOI 10.1159/000355929.
11. Rubinstein YR, McInnes P. NIH/NCATS/GRDR® Common Data Elements: A leading force for standardized data collection. *Contemp Clin Trials*. 2015 May;42:78-80. DOI 10.1016/j.cct.2015.03.003.
12. Azie N, Vincent J. Rare Diseases: The Bane of Modern Society and the Quest for Cures. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Aug;92(2):135-9. DOI 10.1038/clpt.2012.97.
13. Colombia. Ministerio de Salud. Ley 1392 de 2010, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas. Bogotá: El misterio; 2010.
14. Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 1954 de 2012, por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. Bogotá: El Ministerio; 2012.
15. Pérez Zauner AM. Caracterización sociodemográfica de las enfermedades huérfanas en Colombia [Trabajo de grado magister en epidemiología]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2016.
16. Colombia. Ministerio de Salud y protección Social. SIVIGILA [internet]. [Consultado 2018 jul 6]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/SIVIGILA.aspx>
17. DANE. Información Estratégica [Internet]. DANE: Colombia, 1998. [Consultado 2018 jul 6]. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/>
18. Instituto Nacional de Salud. Fichas y protocolos [internet]. [Consultado 2018 jul 6]. Disponible en: <http://cort.as/NZAs>
19. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 2048 de 2015, por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. Bogotá: El Ministerio; 2015.
20. Soporte técnico de Stata. Stata Statistical Software: Release 13 [internet]. Texas: StataCorp LLC; 1985. [Consultado 2018 nov 16]. Disponible en: <https://www.stata.com/>
21. Espelt A, Mari-Dell'Olmo M, Penelo E, Bosque-Prous M. Estimación de la Razón de Prevalencia con distintos modelos de Regresión: ejemplo de un estudio internacional en investigación de las adicciones. *Adicciones*. 2017;29(2):105-12. DOI 10.20882/adicciones.823.
22. gvSIG A. QGIS versión 2.18 [Internet]. España: gvSIG; 2005. Disponible en: <http://www.gvsig.org>
23. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 008430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: El Ministerio; 1993.

24. Secretaria de Salud Pública Municipal del Cali. Análisis de Situación Integrada de Salud, Municipio Santiago de Cali 2016 [internet]. [Consultado 2018 nov 23]. Disponible en <http://cort.as/-NZUL>
25. PAHO. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Cie-10 [internet]. [Consultado 2018 nov 12]. Disponible en <http://cort.as/-NZUr>
26. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):243-5. DOI 10.1111/j.1365-2125.2006.02617.x.
27. Liang Y, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. A vestigial pathway for sex differences in immune regulation. *Cell Mol Immunol.* 2017 Jul 22;14(7):578-80. DOI 10.1038/cmi.2017.28.
28. Gómez Gómez E. Género, equidad y acceso a los servicios de salud: una aproximación empírica. *Rev Panam Salud Pública.* 2002;11(5-6).
29. Mendoza-Sassi R, Béria JU. Health services utilization: a systematic review of related factors. *Cad Saude Publica.* 2001;17(4):819-32. DOI 10.1590/s0102-311x2001000400016.
30. Colombia. Ministerio de Salud. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017. *IQUEN.* 2018;23.
31. Ramírez Cheyne J, Zarante I. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia. *Univ Med.* 2009;50(1):58-76.
32. Huttle A, Maestre G, Lantigua R, Green N. Sickle Cell in Sickle Cell Disease in Latin America and the United States. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;1-6.
33. Quintero M, Jiménez A. Anemia de células falciformes. *Gastrohnap.* 2012;14(2):27-35. DOI <http://hdl.handle.net/10893/5929>.
34. Zavala G, Viera W, Castillo G, Mejía G, Bustillo P, Fajardo E, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de Dan Juan , Yoro. *Rev Fac Cienc Méd.* 2014;15:17-25.
35. Castillo M, Oliveros AL. Caracterización de alteraciones en la molécula de hemoglobina en afrodescendientes colombianos Characterization of molecular alterations of hemoglobin in. *NOVA.* 2014;12(21):151-6.
36. Mateus HE, Pérez AM, Mesa ML, Escobar G, Gálvez JM, Montañó JI, et al. A first description of the Colombian national registry for rare diseases. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):9-11. DOI 10.1186/s13104-017-2840-1.
37. Colombia. Ministerio de Salud. Patricia S, Castrillón M. Informe del evento de vigilancia de enfermedades huérfanas – raras colombia. 2016 [internet]. [Consultado 2018 oct 13]. Disponible en: <http://cort.as/-NZY7>
38. Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramón JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007;30(2):177-90.
39. Eurordis. Rare Diseases: understanding this Public Health Priority [internet]. [Consultado 2018 oct 13]. Disponible en: <http://cort.as/-NZZG>
40. Carbajal Rodríguez L, Navarrete Martínez J. Enfermedades raras. *Acta Pediatr Mex.* 2015;36:369-73. DOI 10.18233/APM36No5pp369-373.
41. Monserrat A, Waligóra J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Public Health Genomics.* 2013;16:268-77. DOI 10.1159/000355930.
42. Zoni A, Domínguez M, Barceló E, Esteban M, Astray J. Enfermedades raras en la Comunidad de Madrid, 2010-2012 [Internet]. [Consultado 2018 nov 9]. Disponible en: <http://cort.as/-NZaT>
43. Valladares-Garrido MJ, Valladares-Garrido D, Bazán-Ruiz S, Mejía CR. Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: Características y factores asociados a la mortalidad. *Uninorte.* 2017;33(1):7-15.

