



## Artículos de revisión

---

# Epidemiología de las enfermedades raras: un enfoque cartográfico para el estudio de su mortalidad en España

**Verónica Alonso Ferreira<sup>1</sup>, Germán Sánchez Díaz<sup>1,2</sup>, Manuel Posada de la Paz<sup>1</sup>,  
Francisco J. Escobar Martínez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Geología, Geografía y Medio Ambiente. Universidad de Alcalá. Madrid

Los cuidados médicos de las personas afectadas por enfermedades raras (ER) suponen una carga significativa y un reto adicional para los sistemas de salud, en comparación con algunas enfermedades comunes. Las características específicas de las ER, como el bajo número de pacientes, su complejidad diagnóstica, la alta morbimortalidad y la falta de conocimiento especializado, entre muchas otras, junto con las dificultades metodológicas derivadas de ellas, constituyen estas afecciones en un grupo diferenciado, de interés científico y de gran impacto. La investigación epidemiológica más tradicional orientada a la identificación y la distribución de los determinantes de las ER sigue siendo una asignatura pendiente, lo que limita el conocimiento científico y, sobre todo, la planificación de recursos y su coste, convirtiendo a este grupo de enfermedades en un problema de salud pública<sup>1</sup>.

En este sentido, los datos epidemiológicos sobre las ER son clave para la mejora del conocimiento y el desarrollo ulterior de intervenciones específicas en el marco del Sistema Nacional de Salud (SNS). Concretamente, las tasas de mortalidad son importantes indicadores de salud, y la reducción de las mismas es un objetivo de cualquier política de intervención en salud pública. En ocasiones, se publican datos sobre mortalidad, que en realidad son estudios de letalidad de series de casos y registros de pacientes. La mortalidad es de base poblacional (hace referencia a la población y no a un subconjunto de ella) y estandariza la información del mismo modo en todas las administraciones, lo que permite estimar datos de prevalencia e incidencia. Por todo ello, para el SNS es importante conocer y monitorizar la variabilidad temporal y geográfica de la mortalidad poblacional y las causas de defunción específicas por edad y sexo. Este hecho es especialmente relevante en el caso de las ER, ya que su gravedad conlleva, en la mayor parte de ellas, una mortalidad elevada en edades pediátricas o en el adulto, ya que algunas son enfermedades crónicas y/o de aparición en edades avanzadas. Sin embargo, el abordaje epidemiológico de estas patologías se enfrenta a una mayor complejidad debido a la baja prevalencia, a su falta de visibilidad en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), único sistema utilizado para la elaboración de estadísticas de mortalidad, y al reto que supone su diagnóstico<sup>2,3</sup>.

Las estadísticas oficiales de mortalidad proporcionan información de base poblacional y pueden mejorar el conocimiento epidemiológico de las ER, ayudando a la descripción de la historia natural de la enfermedad. Al estar basadas en sistemas de información con criterios estandarizados y homogéneos, se facilita la comparabilidad a lo largo del tiempo, lo que permite contar con una serie temporal con mayor número de casos y mayor consistencia de los resultados, así como el seguimiento de algunas causas de defunción. Son un complemento importante de los registros, y su aplicación al estudio de las ER incrementa la visibilidad de estas enfermedades.

Por otro lado, las herramientas que ofrecen los Sistemas de Información Geográfica son de gran utilidad en salud pública, convirtiéndose en un complemento a las técnicas de análisis epidemiológico tradicional. Estas herramientas tienen la capacidad de sistematizar procesos estadísticos complejos que integran datos espaciales y de salud, y brindan resultados cartográficos que permiten un mejor y rápido entendimiento de las desigualdades en cuanto a indicadores de salud, tanto para los profesionales especializados como para la

población en general. Respecto a las causas de defunción más frecuentes en la población, incluido el cáncer y las que requieren un especial seguimiento epidemiológico, existe una larga tradición en la elaboración de Atlas y/o sistemas interactivos de información epidemiológica<sup>4</sup>. Sin embargo, no se dispone de estas herramientas para el seguimiento de las ER como causa de defunción, debido principalmente a las mencionadas dificultades de identificación de estas enfermedades en los sistemas de información basados en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)<sup>5</sup>.

Ante este escenario, el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III lideró, con el apoyo de la Universidad de Alcalá, un proyecto de investigación conjunto con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la distribución espacial y la evolución temporal de la mortalidad debida a ER en España. Fruto de esta colaboración, recientemente se ha publicado el «Atlas de mortalidad debida a enfermedades raras en España» («Rare disease mortality atlas of Spain»)<sup>6</sup> y se ha elaborado un sistema *online* de información interactivo sobre la variabilidad temporal y geográfica de la mortalidad debida a ER en nuestro país, que será actualizado periódicamente ([https://enfermedades\\_raras\\_mortalidad.isciii.es/](https://enfermedades_raras_mortalidad.isciii.es/), también accesible desde <http://geogra.uah.es/>).

## Abordaje de las enfermedades raras

A pesar de que las ER están mal representadas en la CIE, es posible rastrear las que se clasifican bajo códigos que corresponden únicamente a una ER o a un grupo bien definido de ellas. Por este motivo, los esfuerzos de la comunidad científica internacional habitualmente se han centrado en el estudio del riesgo de defunción debido a una ER específica o un grupo de ER, ya que de esta forma su identificación en las estadísticas nacionales de mortalidad es más sencilla.

Sin embargo, en el contexto de un grupo tan amplio y heterogéneo como el de las ER, es importante disponer de información epidemiológica, como los datos de mortalidad, de forma masiva para el conjunto de las ER y no sólo para algunas de ellas. De este modo, se podrán implementar más eficazmente los planes de acción y las estrategias orientadas a dar apoyo a los miles de ER conocidas. Este abordaje global se enfrenta al reto de tener bien definido qué se entiende por «conjunto de ER», por dos motivos principales:

1. La lista de ER es dinámica, sometida a actualizaciones periódicas, lo que no permite disponer de un inventario único y estable en el tiempo que contabilice exhaustivamente todas las ER durante una serie de años.
2. Gran parte de las ER no son recuperables o identificables en los sistemas de información de base poblacional, por lo que es necesario delimitar y definir un listado de códigos CIE útiles para la captura de casos de ER.

Por ello, cualquier abordaje epidemiológico realizado sobre el total de las ER será una aproximación necesaria, pero siempre dependiente de las limitaciones del inventario de enfermedades (y códigos CIE) que se considere. En el caso del «Atlas de mortalidad debida a enfermedades raras en España», las causas de defunción atribuidas a ER se seleccionaron conforme al listado de códigos de la 10.<sup>a</sup> revisión de la CIE, consensuado por la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación, SpainRDR, para la captura de casos de ER en los sistemas de información sanitarios del SNS<sup>7</sup>.

## «Atlas de mortalidad debida a enfermedades raras en España»<sup>6</sup>

En este atlas se recoge, por primera vez, información epidemiológica de base poblacional sobre la variabilidad temporal y espacial del riesgo de defunción asociado a ER desde 1999 a 2013 en España. Los resultados descriptivos se organizan en 12 capítulos que corresponden a la mortalidad debida a:

- ER en su conjunto.
- 10 grandes grupos de ER, que hacen referencia al órgano o sistema principalmente afectado, siguiendo criterios de la CIE.
- 19 ejemplos de ER concretas.

<b>ER (total)</b>
<b>Grandes grupos de ER</b>
ER de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad
ER endocrinas, nutricionales y metabólicas
ER del sistema nervioso
ER del sistema circulatorio
ER del sistema respiratorio
ER del aparato digestivo
ER de la piel y tejido subcutáneo

ER (total)
ER del sistema osteomuscular y del tejido conectivo
ER del aparato genitourinario
Malformaciones congénitas raras, deformidades y anomalías cromosómicas
Ejemplos de ER o grupos específicos
Anemias hemolíticas hereditarias
Sarcoidosis
Mucopolisacaridosis
Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos
Fibrosis quística
Enfermedad de Huntington
Enfermedades de las neuronas motoras
Distrofia muscular
Afectación endocárdica y cardiopatías restrictivas
Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Silicosis
Colangitis biliar primaria
Pénfigo
Poliarteritis nodosa y síndrome de Churg-Strauss
Granulomatosis con poliangitis
Esclerodermia
Tetralogía de Fallot
Hernia diafragmática congénita
Polimalformaciones

ER: enfermedades raras.

Esta publicación bilingüe español/inglés se presenta en un formato esencialmente visual, que incluye mapas, figuras y gráficos que facilitan su manejo y consulta. Su contenido se resume en la siguiente tabla, según corresponda a los resultados descriptivos o del análisis temporal y espacial:

Descriptivo			
150 Figuras	Fallecimientos	Total	30
		Porcentaje	30
		Según sexo	30
		Según edad	30
	Tasa de mortalidad	Específica por edad	30
Temporal			
60 Gráficos	Tasa de mortalidad	Ajustada por edad	
		- Anual	30
		- Quinquenal	30
Geográfico/espacial			
30 Diagramas box-plot	Comunidades autónomas	RME	
239 Mapas	Provincias	Distribución de casos	30
		Comarcas	RME
		RME suavizado	74
		Probabilidad <i>a posteriori</i>	74
	Municipios	RME	1
	RME suavizado-representación 3D	30	
30 Tablas	Comarcas	RME	

RME: razón de mortalidad estandarizada.

Gracias a este análisis exhaustivo se conocen las tendencias temporales de la mortalidad asociada a ER y su variabilidad geográfica en España. Los resultados obtenidos dependen en gran medida de la ER considerada, sobre todo en lo referido a las diferencias geográficas en el riesgo de defunción. En cuanto a la variabilidad temporal, a modo de resumen, cabe destacar los datos siguientes:

- Descenso significativo en las tasas de mortalidad debidas al conjunto de las ER de 1999 a 2013.
- Descenso también en la mortalidad debida a ER de la sangre, órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad, ER del sistema circulatorio y malformaciones congénitas raras, deformidades y anomalías cromosómicas.
- Por el contrario, en este periodo ha aumentado ligeramente la mortalidad debida a ER del sistema nervioso, ER del sistema respiratorio y ER que afectan al sistema genitourinario.

Finalmente, este atlas supone un acercamiento a la situación epidemiológica de las ER en España a lo largo de 15 años. Su finalidad es servir como instrumento para la observación de desigualdades espaciales, ya sea por motivos de registro, de diferente prevalencia o de variabilidad en la práctica sanitaria. El «Atlas de mortalidad debida a enfermedades raras en España» y su sistema de información interactivo se presentan como herramientas de divulgación científica, que pueden complementar la información existente en otros registros, contribuir a la generación de hipótesis sobre la etiología de estas enfermedades y sus factores de riesgo, además de aportar evidencias para el desarrollo de políticas de planificación sanitaria.

## Bibliografía

1. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges. Bruselas, 11 de noviembre de 2008.
2. Forrest CB, Bartek RJ, Rubinstein Y, Groft SC. The case for a global rare-diseases registry. *Lancet*. 2011; 377(9771): 1.057-1.059.
3. Posada de la Paz, Alonso Ferreira V, Bermejo Sánchez E. *Enfermedades raras*. Madrid: Catarata, 2016.
4. Gundersen L. Mapping it out: using atlases to detect patterns in health care, disease, and mortality. *Ann Intern Med*. 2000; 133(2): 161-164.
5. Clasificación Internacional de Enfermedades. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
6. Alonso-Ferreira V, Escobar-Martínez F, Sánchez-Díaz G, Posada de la Paz M. *Atlas de mortalidad debida a enfermedades raras en España [Rare disease mortality atlas of Spain]*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; Instituto de Investigación de Enfermedades Raras; Universidad de Alcalá, 2019. Disponible en: <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/8847>
7. SpainRDR. Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación. Disponible en: <https://spainrdr.isciii.es/>