

RARAS, PERO NO INVISIBLES: AVANZANDO EN INVESTIGACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE GENÓMICA PARA ENFERMEDADES NO DIAGNOSTICADAS^a

DRA. MARÍA GABRIELA REPETTO LISBOA^b
Académica de Número

RARE, BUT NOT INVISIBLE: ADVANCING GENOMICS RESEARCH AND IMPLEMENTATION FOR UNDIAGNOSED DISEASES

Abstract

Rare diseases comprise thousands of very diverse, chronic conditions that can cause disability and/or premature death. Each one affects a few people, but collectively, it is estimated that they impact up to 5% of the population. Most rare diseases are of genetic origin. The development of new genomic tools, such as massive or next-generation sequencing, has led to a revolution in discovery, diagnosis and therapeutic developments. However, access to these technologies is very limited in Chile. This article describes our work in advancing the implementation and evaluation of genomic strategies for people with rare diseases in Chile, as well as reflections and proposals for the development of genomics in health in our country.

Keywords: Rare Diseases; Genomics; High-Throughput Nucleotide Sequencing; Undiagnosed Diseases.

Resumen

Las enfermedades raras o poco frecuentes son miles de condiciones muy diversas, crónicas, y que pueden causar discapacidad y/o muerte precoz. Cada una afecta a pocas personas, pero colectivamente, se estima que impactan al 5% de la población. La mayoría de las enfermedades raras o poco frecuentes son de causa genética. El desarrollo nuevas herramientas genómicas,

^a Conferencia pronunciada en sesión pública y solemne de la Academia Chilena de Medicina, realizada el 3 de mayo de 2023.

^b Profesora titular. Programa de Enfermedades Poco Frecuentes, Centro de Genética y Genómica, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina. Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo Avda. Plaza 680, Las Condes, Santiago. Email: grepetto@udd.cl

como la secuenciación masiva o de nueva generación, han llevado a una revolución en descubrimiento, diagnóstico y desarrollos terapéuticos. Sin embargo, el acceso a estas tecnologías es muy limitado en Chile. Este artículo describe nuestro trabajo en avanzar en la implementación y la evaluación de estrategias genómicas para las personas con enfermedades raras o poco frecuentes en Chile, así como reflexiones y propuestas para el desarrollo de la genómica en salud en nuestro país.

Palabras clave: Enfermedades Raras o Poco Frecuentes; Genómica; Secuenciación de Nueva Generación; Enfermedades no diagnosticadas.

PREÁMBULO

Agradezco la invitación a incorporarme a la Academia Chilena de Medicina. Espero ser un aporte a este grupo y a la Medicina en Chile desde este nuevo rol, y aprender de sus miembros. Aprecio el reconocimiento a mi trayectoria, pero sobre todo considero que este es un reconocimiento a la importancia de la Genética y Genómica en salud. Asumo con responsabilidad este impulso a seguir contribuyendo a su crecimiento, y espero que mis colegas del área se sientan representados también.

Quisiera honrar la memoria y el trabajo del Dr. Eduardo Rosselot, quien ocupaba el asiento n°33 en la Academia. El Dr. Rosselot fue internista y cardiólogo, realizando su carrera completa en la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, desde estudiante de pregrado a decano. Son relevantes sus aportes, no sólo en dicha Universidad, sino también al país. Resumiré brevemente algunos de sus logros. En primer lugar, en Liderazgo y Servicio, iniciándose precozmente como presidente de Centro de Alumnos de Medicina de dicha universidad. Fue director del Departamento de Medicina del Hospital José Joaquín Aguirre, Gobernador del Capítulo Chileno del American College of Physicians, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Presidente de la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH), de la Sociedad Chilena de Cardiología y de la Sociedad Médica de Santiago. Fue también impulsor de la creación de la Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM) y presidente de Sociedad Chilena de Educación en Ciencias de la Salud (SOEDUCSA). El Dr. Rosselot recibió múltiples distinciones, entre las que destaco el haber sido miembro de la Academia de Medicina desde 1991 y haber recibido el Premio de la Sociedad Médica de Santiago y las más altas distinciones de su *Alma Mater*, la Universidad de Chile, que lo distinguió como Profesor Emérito y le otorgó la Medalla Juvenal Hernández⁽¹⁾. Sin duda, fue un profesional muy destacado.

Menciono también al Dr. Ricardo Cruz-Coke, quien fue el primer genetista miembro de la Academia y fundador de la especialidad clínica en Chile.

INTRODUCCIÓN ¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES RARAS O POCO FRECUENTES?

La situación de salud de las personas que sufren de enfermedades raras ha adquirido notoriedad en la última década. El término en inglés “rare diseases” se refiere a la baja prevalencia de estas condiciones, pero en castellano, la traducción “raro” también significa curioso o inusual, por lo que se suele ocupar el término “poco frecuentes” en el mundo hispano-parlante.

Como su nombre lo indica, son condiciones que afectan a pocas personas. La definición más usada es la de la Unión Europea (UE), que señala que son enfermedades raras o poco frecuentes (ERoPF) las con prevalencia menor a 1/2.000 personas⁽²⁾. Chile aún no cuenta con una definición de ERoPF, pero considerando la de la UE, y una población aproximada de 20 millones de personas en el país, cualquier condición que afecte a menos de 10.000 personas sería considerada una ERoPF.

Hay aproximadamente 8.000 condiciones que cumplen esta definición. La mayoría son de origen genético⁽³⁾. El resto son neoplasias, infecciones o condiciones del sistema inmune. Si bien cada enfermedad es individualmente poco frecuente, se estima que el conjunto de ellas puede afectar al 5-8% de la población⁽⁴⁾, lo que en Chile implicaría que 1 millón de personas pudiera sufrir una enfermedad rara a lo largo de su vida. Es decir, no es raro tener una enfermedad rara.

Desde el punto de vista clínico, cerca de la mitad de las personas con ERoPF inicia sus manifestaciones en la edad pediátrica como anomalías congénitas o alteraciones del neurodesarrollo, y son una importante causa de discapacidad y muerte precoz.

Una de las razones fundamentales de esta mayor “notoriedad” de la situación de salud de las personas con ERoPF es la reducción de la mortalidad infantil en Chile en las últimas décadas⁽⁵⁾. Las causas de mortalidad por causas infecciosas, perinatales, respiratorias y otras se han reducido de manera dramática, pero no así la mortalidad por anomalías congénitas, que ha permanecido relativamente estable. En 1970 eran la 6ta causa de mortalidad infantil y en 2003, la 2da causa, constituyendo la causa con menor descenso en más de 30 años⁽⁶⁾. Los avances han permitido la sobrevivencia de niños que hubieran fallecido por otras causas. En consecuencia, las anomalías congénitas, tanto aisladas como en el contexto de síndromes, muchos de ellos ERoPF, toman predominancia y visibilidad como problema de salud.

“Atesora tus excepciones”, exhortó William Bateson a sus estudiantes. Bateson fue un biólogo y botánico inglés de finales del siglo XIX y principios del s. XX. A él se atribuye la introducción del término de “Genética” (del griego génesis u origen) para describir el estudio de la herencia y de la variación. Fue el principal promotor de las ideas de Mendel en el mundo angloparlante. Entre 1900 y 1910, dirigió una escuela informal de Genética en Cambridge, Inglaterra, en el que la mayoría de sus alumnas eran mujeres

del Newnham College. Este grupo realizó experimentos que apoyaron y extendieron los principios de Mendel. La frase, “atesora tus excepciones”, fue dirigida a las y los iniciados en genética en unos de sus libros “El método y el alcance de la genética”, con el fin de motivarles a observar acuciosamente, continuar su trabajo, evitar la rutina, y avizorar futuros desarrollos⁽⁷⁾.

En esta era de protocolos y estándares en atención en salud, por cierto, muy necesarios, debemos “atesorar las excepciones”. No podemos dejar de poner atención a aquellas circunstancias excepcionales que “no calzan” con lo que esperamos o conocemos. Estas situaciones aparentemente inusuales de quienes consultan a profesionales de la salud por ERoPF son desafiantes, pues requieren de nosotros el pensar más allá de lo conocido, considerar nuevas maneras de abordar la situación de salud de una persona o una familia, o intuir que podemos estar frente a un nuevo descubrimiento.

LA “ODISEA DIAGNÓSTICA” DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS O POCO FRECUENTES

¿Cómo se presentan las personas con ERoPF a las y los profesionales de salud?

Muchas veces pueden tener signos y síntomas inusuales, como malformaciones estructurales múltiples sin un patrón reconocible, o imitar enfermedades comunes, como discapacidad intelectual, o arritmias cardíacas conducentes a muerte súbita. Ambas situaciones dificultan el diagnóstico. Llegar a una confirmación diagnóstica puede ser complejo, pero muy importante, ya que el diagnóstico correcto puede tener implicancias terapéuticas y también familiares, pues pudiera haber otras personas con la misma enfermedad, o con altas probabilidades de transmitirla a la descendencia.

Las personas con ERoPF se enfrentan a múltiples dificultades en su atención de salud. Los equipos de salud muchas veces no hemos visto o no conocemos estas enfermedades por las que consultan, o las confundimos con otras más comunes. También hay grandes limitaciones de acceso a exámenes confirmatorios cuando se plantea una hipótesis diagnóstica. Esto es particularmente relevante en Chile, un país con muy escasa cobertura de exámenes genéticos⁽⁸⁾. También hay grandes brechas de existencia y acceso a terapias específicas. Si bien muchas personas con ERoPF reciben tratamientos sintomáticos, se estima que hay terapias específicas para sólo unas 500 de las 8.000 condiciones raras conocidas⁽⁹⁾.

Las personas usualmente sufren la llamada “odisea diagnostica”, desde el inicio de los síntomas hasta eventualmente llegar a un diagnóstico⁽¹⁰⁾. Este proceso conlleva múltiples derivaciones, exámenes, procedimientos y terapias que a veces pueden ser incorrectas. Estudios realizados en Canadá y la UE en personas con ERoPF muestran que un 25% personas de ellas han demorado entre 5 y 30 años en llegar a un diagnóstico, y un 60% consultó a 2-20 profesionales de salud en el proceso⁽¹¹⁾. En Chile, datos de agrupaciones

de pacientes que ya han alcanzado un diagnóstico muestra que 85% demoró más de 1 año, y más de la mitad, más de 4 años⁽¹²⁾. Esto, sin duda, genera un desgaste personal, familiar, y para el sistema de salud.

NUESTROS APORTES EN INVESTIGACIÓN EN EROPF. LA PRIMERA ETAPA

Hemos contribuido al descubrimiento de nuevas EROPF de causa genética⁽¹³⁻¹⁹⁾, en personas que nos consultan durante su odisea diagnóstica. Como siempre en medicina, realizamos una clínica detallada, y si el diagnóstico no es evidente, podemos recurrir a programas computacionales de ayuda al diagnóstico, como Phenomyzer⁽²⁰⁾, Online Mendelian Inheritance in Man⁽²¹⁾, Face2Gene^{®(22)} o similares, que ayudan a generar propuestas de diagnóstico diferencial, para guiar una revisión más profunda.

Sin embargo, en muchas ocasiones, las herramientas clínicas tradicionales y los apoyos computacionales no son suficientes para llegar a un diagnóstico ya que podemos estar frente a una condición nueva, previamente no descrita. Un ejemplo de esto es una familia de 3 generaciones, en que los adultos tenían poliposis colónica y cáncer de colon, y los niños, malformaciones arteriovenosas (MAV) pulmonares. Descubrimos que estas dos manifestaciones tenían una misma causa y correspondían a una sola enfermedad. El gen causal, *SMAD4*, está incluido ahora en los paneles genéticos de poliposis familiar, cáncer de colon hereditario y de MAV viscerales⁽¹⁵⁾. Esto permite diagnosticar a personas con esta condición e implementar protocolos personalizados de seguimiento clínico.

En colaboración internacional, encontramos que personas en Chile, Argentina, España y Guam con una displasia esquelética severa y discapacidad intelectual, llamada síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, compartían las mismas variantes genéticas en el gen *DMC*⁽¹⁴⁾. Esta es una enfermedad recesiva, es decir, que necesita cambios o variantes en ambas copias de dicho gen. Que estas personas tuvieran la misma variante genética, en un mismo contexto genético, que llamamos “haplotipo”, nos hace suponer que esta variante tiene un origen único y pudo haber sido dispersada por el mundo a través de los viajes de circunnavegación en el siglo XVI. Es así como los viajes no sólo diseminan agentes infecciosos, sino también variación genética en humanos.

LAS NUEVAS ESTRATEGIAS GENÓMICAS

Estos ejemplos ilustran las estrategias que utilizamos en genética para descubrimiento de nuevos genes hasta hace unos 15 años atrás, dependientes de hipótesis basadas en potencial función o en la posición del gen y evaluando uno o pocos candidatos a la vez. La invención de la secuenciación masiva en paralelo de nueva generación (NGS por

su sigla en inglés) el año 2000, significó una revolución en la manera y capacidad de analizar genomas, con aumento en la velocidad de secuenciación, reducción dramática del costo, de aproximadamente 5 órdenes de magnitud en dos décadas⁽²³⁾ y con una tasa de descubrimiento de causas genéticas de ERoPF nunca antes vista⁽²⁴⁾. En paralelo, se han generado los métodos computacionales, indispensables para el análisis de las grandes cantidades de datos generados. Esto permite hoy analizar genomas humanos completos en pocos días y a un costo que, para muchos países de ingresos altos, permite investigación y uso clínico a gran escala.

La tasa de diagnóstico de la secuenciación de genoma completo, o del exoma (el 2% del genoma que codifica para aminoácidos) para personas con anomalías congénitas múltiples y/o discapacidad intelectual llega hoy 50%⁽²⁵⁾. En contraste, el cariotipo, que ha sido el pilar de diagnóstico de laboratorio por décadas, tiene una tasa de dg de aprox 3-5%⁽²⁶⁾.

Además de llegar a un diagnóstico, hay evidencia de otros beneficios. En primer lugar, el uso precoz de secuenciación de exoma en la odisea diagnóstica es costo-efectiva en comparación con la estrategia usual de múltiples rondas de evaluaciones dirigidas por hipótesis⁽²⁷⁾. También, conocer el diagnóstico puede llevar a cambios de conducta clínica y a cambios en decisiones reproductivas para las familias, al saber cuál es la probabilidad de recurrencia⁽²⁸⁾. Ensayos clínicos *randomizados*, de secuenciación de genoma completo ultra rápido en 24-48 h, para niños graves hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos o Neonatológicos han demostrado utilidad clínica, además, de costo-efectividad⁽²⁹⁾. Este conjunto de evidencia ha llevado al Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, a anunciar la incorporación de secuenciación genómica en su sistema de salud, entre otros, para niños y niñas con ERoPF u otras enfermedades graves en que se sospeche una causa genética⁽³⁰⁾.

EL USO DE LA GENÓMICA HUMANA Y MÉDICA EN CHILE

Las herramientas de diagnóstico genómico como la NGS no están disponibles aún en la atención clínica en Chile. Hubo un crecimiento en capacidades de secuenciación durante la pandemia de COVID-19 para vigilancia epidemiológica, pero el genoma de SARS CoV2 es aproximadamente 20.000 veces más pequeño que el humano. Las capacidades existentes en secuenciación e informática, tanto equipamiento como personas capacitadas son razonables para agentes microbiológicos, pero aún insuficientes para investigación y clínica en humanos.

Los equipos y reactivos son más caros que para países de mayores recursos, en parte por volumen bajo, y por costos de envíos, importaciones e impuestos. Los exámenes clínicos genómicos tienen escasa o nula cobertura por el sistema de salud, público o

privado. Esto genera un ciclo vicioso de uso escaso y costos altos e implica que, en Chile, las personas con EROPF no tienen acceso a los exámenes que necesitan, o que éstos deban ser enviados al extranjero (el llamado “diagnóstico por courier”), quedando restringidos a quienes puedan pagar de su bolsillo.

NUESTROS APORTES EN INVESTIGACIÓN, DESCUBRIMIENTO E IMPLEMENTACIÓN DE GENÓMICA PARA PERSONAS CON EROPF-LA ETAPA ACTUAL

¿Cómo podemos implementar en Chile, estas mejores herramientas diagnóstico y evaluar su impacto de manera local?

Dadas las necesidades y brechas descritas en las secciones previas, el año 2019 iniciamos el programa de Enfermedades No Diagnosticadas, llamado “DECIPHERD” por Decoding Complex Inherited Phenotypes for Rare Diseases. Este proyecto está basado en el marco de las ciencias de la implementación. Éstas se definen como “el estudio de métodos para promover la adopción e integración de prácticas, intervenciones y políticas basadas en evidencia, en la atención de salud y en la salud pública para mejorar el impacto en la salud poblacional”⁽³¹⁾.

DECIPHERD es un programa transdisciplinar, formado por clínicos, científicos de laboratorio y bioinformáticos, e investigadores de las ciencias sociales. El foco de nuestro programa son las personas con EROPF sin diagnóstico. Invitamos a participar a personas con condiciones en las que se sospeche una causa genética, con manifestaciones como anomalías congénitas múltiples, discapacidad intelectual y/o alteraciones del sistema inmune, para quienes las herramientas disponibles en el sistema de salud no han permitido llegar a un diagnóstico etiológico.

En primer lugar, realizamos evaluaciones clínicas detalladas de pacientes presentados por profesionales de todo el país. Si el diagnóstico es desconocido, realizamos secuenciación de exoma en el o la paciente y sus padres. Esto se denomina “exoma trío”. Dada la ausencia de capacidades de NGS en Chile en la actualidad, organizamos el trabajo en un modelo híbrido, en el que la secuenciación se realiza en laboratorios de servicio en el extranjero, y el análisis bioinformático en Chile. Esto ha permitido generar un equipo interdisciplinar con experiencia en análisis de variantes genéticas en el contexto de EROPF. A la fecha, han participado más de 100 personas, con edades que van entre pocos meses a más de 50 años, reflejando la duración de la odisea diagnóstica. Las y los participantes tienen manifestaciones clínicas muy heterogéneas, que afectan prácticamente a todos los sistemas, siendo las del sistema nervioso central las más frecuentes, seguidas de músculo esqueléticas y craneofaciales. La mayoría tiene entre 3 y 7 sistemas afectados, lo que evidencia la complejidad de su condición de salud. Hemos encontrado

la causa genética definitiva o probable en aproximadamente 50% de los participantes, similar a lo reportado en la literatura internacional. De éstos, aproximadamente la mitad tiene variantes genéticas causales previamente no descritas. Además, hemos encontrado una decena de potenciales genes candidatos nuevos. Para aquellas personas con causa genética identificada, la mayoría de las veces se trata de un cambio genético nuevo o *de novo* en la familia, lo cual implica un menor riesgo de recurrencia en futuros hermanos (aunque no cero).

En segundo lugar, obtenemos información sobre utilización de recursos de salud y de calidad de vida de las personas con EROPF y sus cuidadores, a través de encuestas y entrevistas a ellos y a miembros del equipo de salud, con el objetivo de entender, comparar y contrastar el efecto de recibir o no un diagnóstico causal. Esperamos que los resultados de este proyecto generen información relevante sobre la utilidad de la genómica para la salud de las personas con EROPF, el sistema de salud y la sociedad.

OTROS APRENDIZAJES-NUEVAS MANERAS DE HACER INVESTIGACIÓN

Durante este proceso, hemos aprendido a tener nuevos tipos de vínculos con los participantes en investigación. Primero, incorporando sus miradas y sus preguntas de investigación de manera explícita, con la inclusión de algunos como co-investigadores y coautores. Además, estamos en proceso de entregar los resultados a cada familia y sus tratantes, lo cual ha sido un desafío de calidad de los resultados, y de comunicación en el contexto de un proyecto de investigación. También difundimos nuestros resultados por plataformas abiertas en redes sociales (www.pocofrecuentes.cl), además, de las publicaciones o conferencias académicas.

Ampliamos nuestro trabajo clínico y de laboratorio al espacio de las políticas públicas. La Tabla 1 muestra los servicios y programas disponibles para personas con enfermedades raras en Chile, desde pesquisa neonatal a Garantías Explícitas en Salud y Ley Ricarte Soto. Son avances, pero sin duda, queda mucho por hacer. Para contribuir a cerrar brechas, colaboramos con más de un centenar de personas que representan a agrupaciones de pacientes, legisladores, profesionales de salud, la academia y la industria farmacéutica en la generación de una propuesta de Plan Nacional de Enfermedades Raras, Poco Frecuentes, Huérfanas y de Diagnóstico Complejo, entregado al Ministro de Salud en mayo del año 2021. Esta propuesta prioriza objetivos y metas en áreas de regulación, educación, servicios asistenciales, registro y protección financiera⁽³²⁾. Así, las EROPF fueron incluidas por primera vez en los objetivos sanitarios de la década al 2030⁽³³⁾. Esperamos que esto resulte en mejoras reales en acceso.

Tabla 1. Garantías de salud para personas con Enfermedades Raras o Poco Frecuentes en Chile (Basado en ⁽⁸⁾)

Programa o Ley	Enfermedad	Población objetivo	Cobertura
Garantías Explícitas en Salud GES (Ley N° 19.966)	Hemofilia Fibrosis quística Cánceres pediátricos	Personas con diagnóstico presunto o confirmado	Confirmación diagnóstica (excluye diagnóstico molecular y consejo genético), seguimiento y terapias
Cobertura de medicamentos y dispositivos de alto costo (Ley 20.850 “Ley Ricarte Soto”)	Mucopolisacaridosis tipos I, II, VI Tirosinemia tipo I Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Fabry Angioedema hereditario Tumores neuroendocrinos pancreáticos Distonía generalizada Esclerosis múltiple Inmunodeficiencia primaria Enfermedad de Huntington Epidermolisis ampollosa Esclerosis lateral amiotrófica Pérdida auditiva neurosensorial bilateral de severa a profunda Tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos	Personas con diagnóstico presunto o confirmado	Medicamentos específicos de alto costo
Programa de pesquisa neonatal	Fenilcetonuria	Todos los recién nacidos	Detección, confirmación, seguimiento, intervenciones nutricionales
Piloto ampliado de pruebas de detección de recién nacidos	Fibrosis quística Otros errores congénitos del metabolismo	Todos los recién nacidos	En evaluación

¿CÓMO ENFRENTAMOS ESTOS DESAFÍOS EN CHILE?

Me permito parafrasear al Dr. Eduardo Rosselot en sus reflexiones sobre el futuro de la educación médica, ya que los principios que él enuncia son aplicables también a la atención de salud de personas con EROPF: Es necesario avanzar en la atención oportuna y de calidad para las personas con EROPF, “tareas que abordarán grupos interdisciplinarios y multiprofesionales”, incluyendo la mirada de los pacientes, y “vinculados a través de la ciencia y la técnica con una proyección esencialmente humanista...buscará integrar el pregrado con el posgrado y la educación continua, y utilizará masivamente las infotecnologías” y herramientas de inteligencia artificial⁽³⁴⁾.

El problema de la atención de salud adecuada y oportuna para las personas con EROPF es un asunto complejo, que requiere aportes de muchos actores. ¿Qué elementos concretos debemos considerar? Sin duda, la educación de los equipos de salud es clave. Pero sabemos que eso es difícil, ante las múltiples tareas y exigencias. No se trata de que enseñemos o sepamos de cada una de las EROPF; eso es imposible, sino de estar alerta a estas excepciones y estructurar una red de referencia y derivación. También es clave contar con las tecnologías de la información, como herramientas de apoyo a la decisión clínica que se pueden incorporar en la ficha electrónica y pudieran generar alertas sobre la existencia potencial de una EROPF, ante, por ejemplo, ciertos patrones de consultas. Y sin duda, la comunicación empática y respetuosa también es clave.

Con respecto a equipamientos, estos son de alto costo, pero el costo de uso es inversamente proporcional al volumen. En un país demográficamente pequeño, una opción es vincular a los varios sectores, además, de salud, que utilizan NGS, como por ejemplo la agricultura y la veterinaria. Este es una estrategia virtuosa que utiliza, por ejemplo, Canadá en su programa Genome Canada⁽³⁵⁾.

También es necesario incorporar a nuevos profesionales de salud, que no están aún en nuestro Código Sanitario. Entre ellos, los asesores genéticos, profesionales de la salud que ayudan a las personas a comprender sus condiciones actuales o de riesgo genético, para que tomen las decisiones que sean apropiadas para ellos. Una opción que nuestro equipo ha implementado es la formación de pos en asesoramiento genético a profesionales de enfermería, psicología, matronería, entre otros⁽³⁶⁾. Bioinformáticos y biotecnólogos tienen buena formación para investigación, pero deben formarse para trabajar con estándares clínicos.

Necesitamos trabajo interdisciplinar, y generación, implementación y evaluación de políticas públicas integrales para “No dejar a nadie atrás”, como propone la Organización de las Naciones Unidas en los Objetivos de Desarrollo Sustentable⁽³⁷⁾.

Agradecimientos

A mi familia, a miembros actuales y pasados de nuestro equipo, a los pacientes y familias que han confiado en nosotros, y a las agencias que han financiado nuestro trabajo (Child Health Foundation de EUA y la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID)).

REFERENCIAS

1. Chamorro H. In Memoriam Dr. Eduardo Rosselot Jaramillo. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. 2020;39(3):299-300. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0718-85602020000300299>.
2. European Commission. Rare diseases - European Commission [Internet]. [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
3. INSERM. Orphanet: una base de datos en Internet sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. [Internet]. 1999. Disponible en: <http://www.orpha.net>
4. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020 Feb;28(2):165-73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0> PMID: 31527858
5. Llorca-Jaña M, Rivero-Cantillano R, Rivas J, Allende M. [General and infant mortality trends in Chile from 1909 to 2017]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 29];149(7):1047-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751307/>
6. Kaempffer RA, Medina LE. Recent infant mortality rate in Chile: successes and challenges. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 May 29];77(5):492-500. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Cock AG, Forsdyke DR. *Treasure Your Exceptions The Science and Life of William Bateson*. Springer; 2022. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-92099-9>.
8. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec;14(1):289. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1261-8> PMID: 31931841
9. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead [Internet]. Feb 1, 2020 p. 93-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836861/>
10. EURORDIS. Solve-RD infographic on the patient journey to diagnosis [Internet]. ADisponible en: <https://www.eurordis.org/publications/solve-rd-infographic-on-the-patient-journey-to-diagnosis/>
11. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2018 Apr 28];12(1):63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359278> <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0618-0>.
12. FECHER. *Primer Catastro de Enfermedades Raras*. Santiago, Chile: Editorial Segismundo; 2020. 204 pp.
13. Huang-Doran I, Bicknell LS, Finucane FM, Rocha N, Porter KM, Tung YC, et al. Genetic de-

- fects in human pericentrin are associated with severe insulin resistance and diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jun 7];60(3):925-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270239/> <https://doi.org/10.2337/db10-1334>.
14. Pogue R, Ehtesham N, Repetto GM, Carrero-Valenzuela R, de Casella CB, de Pons SP, et al. Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve-Melchior-Clausen/Smith-McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina, and Spain. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2014 Sep 19];138(1):75-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16097008>
 15. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* [Internet]. 2004 Mar 13 [cited 2014 Sep 19];363(9412):852-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031030>
 16. Jampol M, Repetto G, Keith DA, Curtin H, Remensnyder J, Holmes LB. New syndrome? Prominent, constricted ears with malformed condyle of the mandible. *Am J Med Genet*. 1998 Feb;75(5):449-52. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980217\)75:53.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980217)75:53.0.CO;2-I) PMID: 9489786
 17. Shamseldin HE, Alshammari M, Al-Sheddi T, Salih MA, Alkhalidi H, Kentab A, et al. Genomic analysis of mitochondrial diseases in a consanguineous population reveals novel candidate disease genes. *J Med Genet* [Internet]. 2012;49(4):234-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22499341>
 18. Campeau PM, Kasperaviciute D, Lu JT, Burrage LC, Kim C, Hori M, et al. The genetic basis of DOORS syndrome: An exome-sequencing study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Aug 18];13(1):44-58. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3895324&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Neuser S, Brechmann B, Heimer G, Brösse I, Schubert S, O'Grady L, et al. Clinical, neuroimaging, and molecular spectrum of TECPR2-associated hereditary sensory and autonomic neuropathy with intellectual disability. *Hum Mutat* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jun 7];42(6):762-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847017/> <https://doi.org/10.1002/humu.24206>.
 20. Köhler S, Schulz MH, Krawitz P, Bauer S, Dölken S, Ott CE, et al. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am J Hum Genet*. 2009 Oct;85(4):457-64. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.003> PMID: 19800049
 21. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. (Johns Hopkins University). OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 9]. Disponible en: <https://www.omim.org/>
 22. Home - Face2Gene [Internet]. [cited 2023 Jun 7]. Disponible en: <https://www.face2gene.com/>
 23. National Human Genome Research Institute (NHGRI). The Cost of Sequencing a Human Genome [Internet]. 2016 [cited 2015 Sep 1]. Disponible en: <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>
 24. Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, Alkuraya FS, Baynam G, et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017 [cited 2017 May 4];100(5):695-705. Disponible en: [http://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297\(17\)30147-7.pdf](http://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297(17)30147-7.pdf) <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003>.
 25. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics

- (ACMG). *Genet Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jun 17];23(11):2029-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211152/>
26. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2010 May 14 [cited 2016 Sep 2];86(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466091/>
 27. Stark Z, Schofield D, Alam K, Wilson W, Mupfeki N, Macciocca I, et al. Prospective comparison of the cost-effectiveness of clinical whole-exome sequencing with that of usual care overwhelmingly supports early use and reimbursement. *Genet Med*. 2017 Aug;19(8):867-74. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.221> PMID: 28125081
 28. Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, Schroeder MC, et al.; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 2020 Jun;22(6):986-1004. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0771-z> PMID: 32203227
 29. Dimmock DP, Clark MM, Gaughran M, Cakici JA, Caylor SA, Clarke C, et al.; RCIIGM Investigators. An RCT of Rapid Genomic Sequencing among Seriously Ill Infants Results in High Clinical Utility, Changes in Management, and Low Perceived Harm. *Am J Hum Genet*. 2020 Nov;107(5):942-52. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.10.003> PMID: 33157007
 30. National Health Service (NHS). World-first national genetic testing service to deliver rapid life-saving checks for babies and kids [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 17]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/2022/10/world-first-national-genetic-testing-service-to-deliver-rapid-life-saving-checks-for-babies-and-kids/>
 31. Eccles MP, Mittman BS. Welcome to implementation science. Vol. 1. *Implement Sci*. 2006;1(1):1. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-1-1>.
 32. Propuesta de Plan Nacional de Enfermedades Raras. Huérfanas o Poco Frecuentes [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 17]. Disponible en: <https://media.elmostrador.cl/2021/04/PLAN-NACIONAL-DE-ENFERMEDADES-RARAS-HUERFANAS-O-POCO-FRECIENTES.pdf>
 33. de Salud M. Estrategia Nacional de Salud para los Objetivos Sanitarios al 2030 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/03/Estrategia-Nacional-de-Salud-2022-MINSAL-V8.pdf>
 34. Rosselot JE. Planificando la educación médica para las próximas décadas. *Rev Med Chil* [Internet]. 2001 Dec [cited 2023 Jun 17];129(12):1473-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001200018&lng=es&nrm=iso&tlng=es <https://doi.org/10.4067/S0034-98872001001200018>.
 35. Genome Canada [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Disponible en: <https://genomecanada.ca/>
 36. Margarit SB, Alvarado M, Alvarez K, Lay-Son G. Medical genetics and genetic counseling in Chile. *J Genet Couns* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Jun 17];22(6):869-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23744184/>
 37. United Nations Group for Sustainable Development Goals. Leaving No One Behind: Equality and Non-Discrimination at the Heart of Sustainable Development [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 17]. Disponible en: https://unscebg.org/sites/default/files/imported_files/CEBequalityframework-A4-web-rev3.pdf