

## Título del trabajo

EL FINAL DE LA ODISEA DEL DIAGNÓSTICO PARA VARIAS DECENAS DE FAMILIAS CON ENFERMEDADES RARAS NO DIAGNOSTICADAS EN EL DEPARTAMENTO DE BOYACÁ.

## Tema de la investigación y su relación con la familia

En el periodo comprendido entre 2017 a 2019, varios autores identificaron incidencias elevadas de enfermedades raras (ER) en el departamento de Boyacá, destacando once casos del Síndrome Sanfilippo (Mucopolisacaridosis del tipo III) y tres del Síndrome Ellis-Van Creveld. De la misma forma nuestro grupo identificó por entonces dos casos en una hermandad con Deficiencia Primaria de Leptina, una enfermedad huérfana (EH) para la cual se han descrito menos de 50 personas en el mundo. Estos hallazgos llamaron la atención sobre las familias con ER y, como posible causa, la alta tasa de endogamia en el departamento de Boyacá (1-3).

Las enfermedades raras (ER), según la Organización Mundial de la Salud (WHO/OMS), son aquellas que cuentan con prevalencia de 1 de cada 2.000 personas y en Colombia la Ley 1.392 de 2010 (Ley de enfermedades huérfanas) (<https://www.minsalud.gov.co>), determinó que son aquellas condiciones de salud que afectan a menos de 1 de cada 5.000. Se ha estimado que las ER afectan al 4.9% de la humanidad y suman unos 400 millones de personas. La mayoría de las ER (>80%) pertenecen a un subgrupo que es denominado como enfermedades raras no diagnosticadas (ERND), precisamente porque las personas afectadas con ER carecen de un diagnóstico y menos de un tratamiento que contribuya a prevenir, aliviar o curar la condición que presentan. Hasta la fecha se ha informado en la literatura médica unas 8.000 enfermedades raras y la mayoría de ellas son condiciones genéticas o asociadas a los materiales genéticos (4,5). En Colombia las ER son de reporte obligatorio ante el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y han sido declaradas de especial interés nacional por el alto impacto en la morbilidad, calidad de vida del afectado y la familia (<https://portalsivigila.ins.gov.co/>).

Para las familias con una ER los beneficios de un diagnóstico preciso incluyen comprender los síntomas, la historia natural de cada enfermedad y el posible pronóstico, facilitar el acceso a tratamientos adecuados y específicos, permitir la interrupción de tratamientos ineficaces y facilitar la asesoría reproductiva y predictiva para los familiares (6). Las características de las ER como: ser de baja prevalencia, de causa genética en su mayoría, estar presentes en grupos familiares aislados, afectar a uno o más miembros de una familia, requerir profesionales de la salud escasos con competencias especiales, limitado acceso a laboratorios de alta complejidad lejanos y requerir análisis genéticos sofisticados, exhaustivos y costosos, determinan que las familias con ER sufren extensas "odiseas de diagnóstico", por lo que el empeoramiento de sus condiciones clínicas y muerte son inevitables por las grandes brechas de acceso y canalización a los servicios de salud.

La endogamia se refiere a la práctica cultural, social o geográfica de elegir parejas reproductivas dentro del mismo grupo étnico, religioso, cultural o geográfico, mientras que la consanguinidad es el fenómeno por el cual dos personas se unen (en pareja o para la reproducción), compartiendo uno o más ancestros comunes y la isonimia es un concepto más indirecto que se estudia cuantificando la frecuencia de apellidos iguales o muy cercanos dentro de una población para evaluar la proximidad demográfica o poblacional. Estos tres indicadores permiten estimar cuánta endogamia o consanguinidad hay en una población y saber el impacto en las ER en las familias con acervos genéticos relativamente cerrados, con múltiples ancestros que se repiten en el árbol genealógico, lo que da como resultado la acumulación de alelos recesivos y, por ende, el riesgo prevalente de algunas enfermedades específicas en las familias.

## Palabra claves

Enfermedades raras, odisea de diagnóstico, genética médica y comunitaria, genética molecular, prevención y asesoramiento genético.

## Planteamiento del problema

El abordaje eficaz de las ER requiere de un equipo multidisciplinar con conocimientos y competencias desde la antropología, la genética comunitaria, la genética de poblaciones, la medicina, la genética clínica, médica y humana, además de la genética molecular y el asesoramiento genético. Para conformar este equipo se estableció un consorcio entre el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia

(IGUN), la IPS Medisens localizada en Tunja, Boyacá, y el Centro de Investigación en Genética y Genómica de la Universidad del Rosario (CIGGUR), que desarrollaron el proyecto de investigación denominado “un método para identificar enfermedades raras con investigación traslacional en aislados biogeográficos del departamento de Boyacá, explorando la ancestría”, el cual tenía como objetivo central estudiar los procesos micro evolutivos, específicamente la endogamia, y su relación con las ER con un enfoque traslacional en el departamento, por medio de análisis genético poblacional y el diagnóstico molecular, acercándonos a las familias y las comunidades olvidadas.

El proyecto buscaba cerrar la brecha de la odisea del diagnóstico para las personas y las familias afectadas con una ER no diagnosticada, llevando directamente a los lugares apartados del departamento el equipo de investigadores en jornadas sucesivas de visita, evitando las barreras logísticas, geográficas y de cobertura en salud. El proyecto tuvo énfasis en la transmisión y empoderamiento del conocimiento y la prevención sobre las ER que los afectaron, la interacción con los gestores de salud locales encargados de la toma de decisiones, de la continuidad de la atención en salud y de las autoridades de salud sobre los datos epidemiológicos y poblacionales de personas afectadas y portadores de mutaciones de los genes más prevalentes en la región.

## **Propósito de la investigación**

Las enfermedades raras, enfermedades raras no diagnosticadas, huérfanas y olvidadas pertenecen a un grupo de enfermedades crónicamente debilitantes, graves y potencialmente mortales que afectan a menos de 1 persona en 5.000 habitantes. Dado que este tipo de enfermedades genera una alta mortalidad en recién nacidos los esfuerzos a nivel internacional están orientados a realizar un diagnóstico temprano; sin embargo, este panorama aún no se alcanza en Colombia, donde las enfermedades suelen diagnosticarse con el paso de los años, a medida que los síntomas de enfermedad se hacen evidentes. De acuerdo con las estadísticas del DANE, la mayor tasa de mortalidad infantil se da durante el período perinatal y el 11% de los niños que mueren padecen de anomalías congénitas. El diagnóstico oportuno de las diferentes enfermedades genéticas es crítico para la implementación temprana de estrategias de manejo multidisciplinario que permitan una reducción en la tasa de morbimortalidad e impactar en la calidad de vida de los individuos afectados.

En las poblaciones con un alto aislamiento genético puede darse con el tiempo una homogeneidad genética, lo que conlleva a una mayor incidencia de enfermedades autosómicas recesivas debido a la pérdida de alelos, genotipos y polimorfismos. La identificación del grado de endogamia en las poblaciones es útil como estrategia de salud pública para la prevención de enfermedades congénitas; así como el reconocimiento del panorama genético familiar a nivel poblacional permite reconocer individuos en riesgo de patologías mendelianas que se beneficiarían de estudios moleculares.

Los avances en el diagnóstico de enfermedades genéticas han evidenciado que hay un mayor número de casos que el estimado en años anteriores y los esfuerzos en investigación sobre estas patologías han demostrado su impacto, posicionándolas como las enfermedades que producen más años de vida potencialmente perdidos. Los estudios genéticos a nivel familiar o poblacional reflejan las variables genéticas causantes de enfermedad, pero también riesgos ambientales y de estilos de vida que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad o impactan en la gravedad de esta.

El uso de los análisis poblacionales en medicina preventiva puede actuar como estrategia de salud pública promoviendo comportamientos de autocuidado que ayuden a reducir la incidencia de las enfermedades multifactoriales en la población, al igual que la disminución de complicaciones clínicas de las patologías genéticas mediante su detección temprana.

En el departamento de Boyacá se reportaron 75 casos de 37 enfermedades raras en las semanas epidemiológicas 1 a 12 del año 2020 y estudios previos han encontrado agrupamientos poblacionales con patologías tales como MPS-III y síndrome de Ellis van Creveld en la vereda de Runta del municipio de Tunja(29) , albinismo oculocutáneo en el municipio de Ciénega(30) y MPS-IV en el municipio de Saboyá (31).

El presente proyecto es una propuesta traslacional que busca integrar la investigación de genética poblacional con el diagnóstico clínico y molecular de enfermedades raras y huérfanas y en diferentes regiones del departamento de Boyacá mediante la identificación de poblaciones con altos índices de endogamia que presenten una mayor incidencia de este tipo de patologías.

Su implementación está en línea con lo propuesto en la ley 1.392 de 2010, que establece la necesidad de “Estudiar, coordinar y promover e implementar con organismos especializados públicos y privados, del orden nacional e internacional, el desarrollo de investigaciones en procura de estudiar las enfermedades huérfanas, buscando la posibilidad de diagnósticos tempranos en pro de una mejor calidad y expectativa de vida” y atendiendo al Artículo 11 de la misma, que indica que se estimularán los mecanismos de promoción y participación en investigaciones que favorezcan el diagnóstico temprano y la instauración de

tratamientos que impacten tanto en los pacientes como en sus familias; del mismo modo, sería relevante para lo propuesto en el Código de Infancia y Adolescencia de Colombia, cuando se garantiza el derecho de los niños con algún tipo de anomalía congénita o discapacidad a recibir atención, diagnóstico, tratamiento especializado, rehabilitación y cuidados especiales; y se plantean directrices para reducir la morbilidad y mortalidad infantil.

La detección temprana de enfermedades huérfanas puede modificar el curso de la enfermedad y disminuir su morbimortalidad, y la detección de factores de riesgo a nivel poblacional permite generar conciencia de la historia familiar y su influencia en la salud pública, particularmente en poblaciones con aislamiento genético. A largo plazo, los resultados de la implementación de este proyecto serán de utilidad en la creación de modelos de búsqueda de poblaciones de alto riesgo, las cuales podrían ser sujeto de programas de medicina personalizada que atiendan las patologías de origen genético y multifactoriales de mayor incidencia.

## **Metodología**

### Enfoque general del estudio

El proyecto se desarrolló bajo un enfoque interdisciplinario, integrando herramientas y conceptos de la genética médica, genética comunitaria, genética de poblaciones, genética molecular y antropología, con el objetivo de caracterizar la carga de enfermedades raras (ER), la estructura genética poblacional y los patrones de endogamia y consanguinidad en el departamento de estudio. Esta aproximación permitió articular el análisis clínico individual con la evaluación genética y sociocultural a nivel comunitario y poblacional.

### Identificación y diagnóstico de enfermedades raras

Para el abordaje diagnóstico de las enfermedades raras, se realizó una selección sistemática de familias y casos índice mediante:

Revisión de los registros del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA).

Revisión de registros clínicos de la IPS Medisens.

Búsqueda activa comunitaria de personas con sospecha clínica de enfermedades genéticas en diferentes municipios del departamento.

Entre los años 2022 y 2025 se llevaron a cabo 12 jornadas clínicas, durante las cuales se atendieron 115 personas, a quienes se les realizó una valoración genética integral, que incluyó historia clínica detallada, elaboración de genealogías, examen físico dirigido y análisis de antecedentes familiares.

Con base en los hallazgos clínicos, se seleccionaron los casos con mayor sospecha de etiología genética para estudios moleculares, los cuales incluyeron:

Secuenciación de exoma completo (WES) para la identificación de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes asociados a enfermedades raras.

Secuenciación Sanger para la confirmación de variantes identificadas y para el análisis dirigido de genes candidatos en casos específicos.

### Muestreo poblacional y recolección de datos demográficos

Para los análisis genético-poblacionales, se recolectaron 939 muestras biológicas provenientes de 37 municipios del departamento. A cada participante se le solicitó consentimiento informado y se diligenció un formulario estructurado que incluyó datos demográficos, lugar de origen, antecedentes familiares y genealogías, con énfasis en la identificación de relaciones de parentesco y patrones de endogamia.

Las muestras se obtuvieron exclusivamente de voluntarios sanos, a quienes se les tomó sangre periférica. Posteriormente, se realizó la extracción de ADN genómico siguiendo protocolos estandarizados, garantizando la calidad y cantidad del material genético para los análisis posteriores.

### Tipificación de marcadores genéticos

Con el fin de caracterizar la estructura genética poblacional, se emplearon diferentes tipos de marcadores:

En un subgrupo de 200 individuos, se analizaron: STRs autosómicos, STRs del cromosoma Y, STRs del cromosoma X, Inserciones-deleciones (Indels), ADN mitocondrial.

Estos marcadores permitieron evaluar linajes paternos y maternos, diversidad genética y relaciones de parentesco.

En 672 muestras, se realizó la tipificación de 758.740 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) mediante el microarreglo Axiom Spain Biobank, lo que permitió un análisis de alta resolución de la diversidad genética, la estructura poblacional y los componentes de mezcla.

### Evaluación de endogamia y consanguinidad

La evaluación de los niveles de endogamia y consanguinidad se realizó mediante aproximaciones genómicas avanzadas, que incluyeron:

Identificación de regiones de homocigosidad (Runs of Homozygosity, RoH), como indicadores de consanguinidad reciente y aislamiento poblacional.

Análisis de identidad por descendencia (Identity by Descent, IBD) para estimar relaciones de parentesco y ancestros compartidos entre individuos.

Estos análisis se llevaron a cabo mediante el desarrollo e implementación de algoritmos bioinformáticos específicos, diseñados para procesar grandes volúmenes de datos genómicos y estimar parámetros de estructura genética poblacional.

Componente antropológico y aproximación comunitaria

El componente antropológico del estudio se desarrolló mediante visitas de campo a los 37 municipios incluidos en el muestreo. Durante estas visitas se realizó una aproximación directa a las comunidades a través de:

Diálogos con los residentes y líderes comunitarios.

Recolección de registros demográficos, fotográficos y testimoniales.

Documentación de prácticas culturales, patrones de asentamiento, migración y relaciones de parentesco.

Esta información permitió contextualizar los hallazgos genéticos dentro del marco histórico, social y cultural de las poblaciones estudiadas, fortaleciendo la interpretación integral de los resultados.

## Resultados y conclusiones

Se evaluaron 86 familias incluyendo 115 personas con ER. Un total de 23 ER fueron diagnosticadas, algunas familias tenían más de una persona afectada, dando fin a amplias odiseas del diagnóstico. En total, se realizaron 185 estudios moleculares de WES y secuenciación de Sanger, alcanzando tasas de identificación de mutaciones causales en el 38.15% y 96.7% respectivamente.

Se identificó la mayor agrupación del mundo de angioedema hereditario (AEH) (7) una ER de herencia autosómica dominante en cuatro familias distintas, la más extensa localizada en Toca, dos más localizadas en San José de Pare y una más en Tunja, con mutaciones en el gen SERPING1, con tres mutaciones en total, una de ellas nueva. El AEH consiste en edema recurrente con hinchazón o edema doloroso y súbito en el tronco, abdomen, extremidades y cuello y fue mortal para algunos miembros de la familia que nunca fueron diagnosticados y/o confundidos como una alergia severa, lo que complica la enfermedad y los desenlaces. El diagnóstico preciso e identificación de unas 79 personas afectadas, ha permitido la finalización de largas odiseas de diagnóstico, suministro tratamientos de precisión para esta ER y EH y ahora todos son visibles ante los sistemas de salud.

El síndrome Zellweger (SZ) es una ER del metabolismo de herencia autosómica recesiva en la que compromete la función de un organelo celular llamado peroxisoma. Las personas afectadas con SZ tienen graves disfunciones neurológicas, anomalías craneofaciales y disfunción hepática. La mayoría fallecen durante el primer año de vida (8).

Si bien se alcanzó el diagnóstico de 23 ER, destacamos una familia donde los dos progenitores consanguíneos tenían dos hijos afectados: uno fallecido a los 5 años con una enfermedad neurológica desconocida, atribuida como una leucodistrofia, y, el segundo a quien evaluamos clínicamente. Los análisis genéticos identificaron una nueva variante patogénica, en el gen PEX5, que confirmó el diagnóstico de precisión de SZ tipo 2A. El segundo hijo falleció durante el estudio y esta pareja de padres que intentó establecer su familia vio fallecer prematuramente a sus dos hijos, por cuenta de una ER que causaba ya para ellos una larga y dolorosa "odisea de diagnóstico". En el asesoramiento genético, comunicamos que cada embarazo tenía un riesgo de repetición del 25%, recibieron información sobre opciones de prevención de la enfermedad. La rareza de la condición genética y la novedad de la mutación fue también presentada a la comunidad científica (9).

Otro grupo familiar consistió en una joven de 12 años quien presentaba movimientos horizontales, rápidos, repetitivos e incontrolables de los ojos (nistagmo), cefalea y mareos. Los padres son consanguíneos y se anotaba una hermana mayor, de 16 años quien era atribuida a una condición de salud distinta, estaba aquejada por fotofobia, estrabismo en el ojo izquierdo, cianosis, hipotermia, sangrado nasal y moretones frecuentes. Las dos hermanas mostraron una variante patogénica nueva en el gen HPS6 estableciéndose el diagnóstico de Síndrome Hermansky-Pudlak del tipo 6.

Otra familia de la vereda Runta presentaba un desorden severo del neurodesarrollo con retraso del lenguaje y anomalías oculares variables, que afectaba a tres miembros de una hermandad, hijos de padres consanguíneos y en quienes se identificó una variante patogénica novedosa para el gen (THUMPD1).

En adición, identificamos otros grupos familiares de personas afectadas con otras ER como: fenilcetonuria (gen PHA); mucopolisacaridosis tipo 3A (gen SSGSH); distrofia muscular de Duchenne (gen DMD); desorden del desarrollo intelectual con rasgos dismórficos, epilepsia y anomalías de extremidades (gen OTUD6B); epilepsia progresiva mioclónica con o sin inclusiones intracelulares (gen KCTD7);

encefalopatía epiléptica y del desarrollo no Dravet tipo 6B (gen SCN1A); hipoplasia ponto cerebelar tipo 1B (gen EXOSC3); síndrome Loey-Dietz (gen TGFRB1); esclerosis tuberosa del tipo 2 (gen TSC2); enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Axonal tipo 2X (gen SPG11) y mucopolisacaridosis del tipo 3D (gen GNS), entre otros diagnósticos de precisión. De estas ER, algunas se informan por primera vez en el país, contribuyendo con las personas y las familias que llevaban años esperando un diagnóstico.

Por su parte, se demostró una consanguinidad del 38.4% (genealogías), mientras que estudios de identidad por descendencia (IBD) y regiones de homocigosidad (RoH) indicaron un 43% de evidencia de consanguinidad, visualizando inclusive, parentescos ocultos. Se demostró la consanguinidad como factor determinante en la arquitectura genética de las ER del departamento, reconociéndose la endogamia y la consanguinidad como factores incidentes en la presencia de estas ER en las familias, permitiendo el planeamiento de acciones en salud para las autoridades y la toma de decisiones informadas para la reproducción.

El 49.6% de las personas mostraron ser portadores sanos de mutaciones para enfermedades autosómicas recesivas y se establecieron modelos predictivos con tasas esperadas de personas afectadas con ER (entre 1:277 a 1:41.217). Se destacaron enfermedades como galactosemia, inmunodeficiencia combinada severa, hemocromatosis hereditaria, deficiencia sistémica primaria de carnitina, sordera hereditaria, homocistinuria y deficiencia de galactoquinasa con cataratas, datos que serán insumo para el establecimiento de políticas públicas y propuestas para las autoridades de salud en un policy brief derivado del estudio.

El análisis antropológico demostró cómo la endogamia se ha sustentado históricamente por factores culturales, religiosos y socioeconómicos, validando el parentesco como una forma de pertenencia al territorio y de continuidad cultural, con valores que han mantenido la endogamia como práctica socialmente aceptada y culturalmente legitimada.

Se publicaron cinco artículos científicos en revistas indexadas, aportando a la generación de nuevo conocimiento. Se desarrollaron ocho tesis como compromiso para la formación de recurso humano. Se entregaron los resultados a las familias participantes, junto con charlas y eventos para socializar los principales resultados del proyecto, como parte de la apropiación social del conocimiento.

En conclusión, el presente estudio constituye la primera caracterización integral que une evidencia antropológica, genética poblacional, genética comunitaria y genética médica y humana, para comprender el impacto de la endogamia en la salud de las comunidades boyacenses. El modelo metodológico de este trabajo es de gran robustez y abarca diferentes dimensiones de análisis que sirve de base para estudios futuros considerando que Colombia se caracteriza por tener otros clusters de ER relacionadas con procesos de endogamia y consanguinidad.

## Referencias y bibliografía

### Referencias.

1. Yupanqui-Lozno H, Bastarrachea RA, Yupanqui-Velazco ME, Alvarez-Jaramillo M, Medina-Méndez E, Giraldo-Peña AP, et al. Congenital Leptin Deficiency and Leptin Gene Missense Mutation Found in Two Colombian Sisters with Severe Obesity. *Genes* [Internet]. 7 de mayo de 2019 [citado 3 de diciembre de 2025];10(5):342. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/5/342>
2. Velasco HM, Sanchez Y, Martin AM, Umaña LA. Natural History of Sanfilippo Syndrome Type C in Boyacá, Colombia: A Neurogenetic Description. *J Child Neurol* [Internet]. febrero de 2017 [citado 3 de diciembre de 2025];32(2):177-83. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816672391>
3. Velasco H, Galvis J, Martin AM, Buelvas L, Sanchez J, Umaña LA, et al. Genética clínica comunitaria: exploración de patología genética en Boyacá, Colombia. *Rev Salud Pública* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 3 de diciembre de 2025];19(1):32-8. Disponible en: <http://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/55238>
4. Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Med* [Internet]. 28 de febrero de 2022 [citado 3 de diciembre de 2025];14(1):23. Disponible en: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-022-01026-w>
5. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. febrero de 2020 [citado 3 de diciembre de 2025];19(2):77-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00180-y>
6. Liu Z, Zhu L, Roberts R, Tong W. Toward Clinical Implementation of Next-Generation Sequencing-Based Genetic Testing in Rare Diseases: Where Are We? *Trends Genet* [Internet]. noviembre de 2019

[citado 2 de diciembre de 2025];35(11):852-67. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168952519301799>

7. Arias-Flórez JS, Ramirez SX, Bayona-Gomez B, Castro-Castillo L, Correa-Martinez V, Sanchez-Gomez Y, et al. Phenotypic and molecular characterization of the largest worldwide cluster of hereditary angioedema type 1. Novelli G, editor. PLOS ONE [Internet]. 26 de diciembre de 2024 [citado 5 de diciembre de 2025];19(12):e0311316. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0311316>

8. Wanders RJA. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review. *Am J Med Genet A*. 1 de mayo de 2004;126A(4):355-75.

9. Bernal-Bonilla I, Arias-Florez J, Ramirez S, Bayona-Gomez B, Castro-Castillo L, Correa-Martinez V, et al. Detection of a Novel Homozygous PEX5 Stop-Loss Variant Associated with Zellweger Syndrome in a Highly Endogamic Family. *Appl Clin Genet* [Internet]. septiembre de 2025 [citado 5 de diciembre de 2025];Volume 18:165-73. Disponible en: <https://www.dovepress.com/detection-of-a-novel-homozygous-pex5-stop-loss-variant-associated-with-peer-reviewed-fulltext-article-TACG>