

HISTORIA DE LA MEDICINA: ARTÍCULO CON REVISIÓN ENTRE PARES
¿Aspectos éticos relevantes sobre cómo ha cambiado la UDN desde su creación?

David A. Pearce, PhD y Elena-Alexandra Tataru, PharmD

Resumen

Para las personas que viven con una enfermedad no diagnosticada y sus familias, obtener un diagnóstico preciso puede ser un proceso largo y complejo. Tener una afección poco frecuente que permanezca sin diagnosticar durante un periodo prolongado constituye una parte significativa de la carga de la enfermedad para estos pacientes. Este artículo plantea la importancia de los enfoques colaborativos internacionales en las prácticas de diagnóstico de enfermedades poco frecuentes y describe cómo la Red de Enfermedades No Diagnosticadas (UDN, por sus siglas en inglés) puede recurrir a las mejores prácticas y a redes clínicas para facilitar el acceso de los pacientes participantes a diagnósticos de enfermedades poco frecuentes.

La American Medical Association designa esta actividad de educación médica continua (CME, por sus siglas en inglés) basada en revista para un máximo de 1 crédito AMA PRA Category 1 Credit™ disponible a través de AMA Ed Hub™. Los médicos solo deben reclamar el crédito correspondiente a su grado de participación en la actividad.

Función de las Redes de Enfermedades No Diagnosticadas

Cualquier persona con síntomas de una afección de salud espera recibir un diagnóstico y alberga la esperanza de un tratamiento para sus síntomas. Cuando se trata de síntomas inexplicables y, a menudo, no relacionados, o incluso de afecciones complicadas con múltiples síntomas, un diagnóstico preciso —y ni que hablar un tratamiento— puede ser difícil de lograr. La Red de Enfermedades No Diagnosticadas (UDN) se esfuerza por proporcionar un diagnóstico a las personas con problemas de salud inexplicables y a quienes viven con una enfermedad no diagnosticada (PLWUD, por sus siglas en inglés). Las UDN, ya sean nacionales o internacionales, comparten **objetivos comunes** que incluyen tres prioridades: (1) acelerar los diagnósticos para las PLWUD, (2) “apoyar y compartir conocimientos y habilidades” para permitir el desarrollo de más UDN y (3) ampliar el conocimiento médico y promover el descubrimiento.¹ En consecuencia, las UDN siguen siendo colaboraciones internacionales que ayudan a los médicos a facilitar el acceso de los pacientes a un diagnóstico de enfermedad poco frecuente. Este artículo plantea la importancia de los enfoques colaborativos internacionales en las prácticas de diagnóstico de enfermedades poco frecuentes y describe cómo la UDN puede recurrir a las mejores prácticas y a redes clínicas para

facilitar el acceso de los pacientes participantes a diagnósticos de enfermedades poco frecuentes.

Ampliación del acceso a las UDN

Con la ampliación de las UDN en todo el mundo (y particularmente en Estados Unidos), los pacientes ahora tienen la oportunidad de obtener posibles respuestas a sus preguntas de larga data sobre la causa de sus síntomas. Aunque las UDN suelen ser específicas de cada país y no están coordinadas a nivel nacional, esta situación está cambiando. En Europa, proyectos como SOLVE-RD, lanzado en 2018 y financiado por la Comisión Europea por un periodo de 5 años,² han aprovechado la experiencia de las Redes de Referencia Europeas para Enfermedades Poco Frecuentes y Complejas y sus mejores prácticas para el intercambio de datos dentro de la Unión Europea (UE), las alianzas eficientes entre centros médicos europeos y el reanálisis de los datos de pacientes que permanecieron sin diagnóstico.³ Además, herramientas como la Plataforma Europea sobre el Registro de Enfermedades Poco Frecuentes, desarrollada por el Centro Común de Investigación y la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea, tienen la función de dar mayor visibilidad a los registros de enfermedades poco frecuentes en toda la UE y de mejorar la fragmentación y la estandarización de los datos de pacientes entre registros.⁴ En Asia, programas más pequeños y específicos de cada país, como BRIDGES (Bringing Research Innovations for the Diagnosis of Genetic diseases in Singapore, por sus siglas en inglés, que significa “Impulsar innovaciones en investigación para el diagnóstico de enfermedades genéticas en Singapur”), establecido en 2014, tienen como objetivo crear colaboraciones entre institutos de investigación genómica, incluidos SingHealth (Singapore Health Services, por sus siglas en inglés, que significa “Servicios de Salud de Singapur”), la Agencia para la Ciencia, la Tecnología y la Investigación y la Facultad de Medicina Duke-NUS, para mejorar las rutas de diagnóstico y el manejo de resultados en pacientes. Además, estos esfuerzos han demostrado ser exitosos.⁵

Cuestiones éticas en la secuenciación del genoma

Acceso. En la última década, los avances en la secuenciación del genoma han provocado un cambio: de asignar un diagnóstico clínico basado en los síntomas a buscar un diagnóstico genético, además del diagnóstico clínico.⁶ Sin embargo, todavía existen barreras para beneficiarse de la secuenciación del genoma y acceder a ella. Los clínicos pueden no estar capacitados para interpretar los resultados y, en algunos casos, incluso las consultas con equipos especializados y expertos pueden no conducir a una interpretación concluyente. Además, en muchos países de ingresos bajos y medios, el acceso a la secuenciación del genoma sigue siendo limitado⁷ y los pacientes que provienen de entornos precarios o de países más pobres tienen menos probabilidades de ser estudiados o incluidos en proyectos piloto de investigación.^{7,8,9} No obstante, desde la creación de las UDN, se han producido rápidos avances y mejoras en la precisión, la interpretación, la disponibilidad, el acceso y el costo de la secuenciación del exoma (ES, por sus siglas en inglés) y de la secuenciación completa del genoma (WGS, por sus siglas en inglés).^{10,11}

Consentimiento informado. Normalmente, las PLWUD que ingresan a un programa UDN se consideran **participantes de investigación**, debido a que, en su esencia, el diagnóstico es un enfoque basado en el “descubrimiento” y no garantiza un resultado. En estos casos, la función del consentimiento informado es fundamental para garantizar que los pacientes comprendan que pueden presentarse situaciones en las que las variantes genéticas tengan un significado desconocido y, por lo tanto, exista una alta probabilidad de recibir resultados no concluyentes, lo que podría tener implicaciones psicológicas para los pacientes.

Implementación. La función de las UDN sigue siendo, principalmente, revisar la información clínica compartida por las PLWUD y crear una base de conocimientos de

información genética en bases de datos públicas. Sin embargo, a pesar de los importantes avances en las prácticas clínicas para enfermedades no diagnosticadas, actualmente no existe un modelo estándar para evaluar a las PLWUD, lo que puede dar lugar a perfiles diagnósticos incompletos en algunos casos. Aún peor, dado que podría necesitarse una segunda opinión, pueden producirse interpretaciones diferentes de los resultados de las pruebas, lo que se ve agravado por la ausencia de estándares específicos para el análisis de secuencias del genoma. Los conocimientos obtenidos a partir de los datos genómicos se encuentran todavía, en muchos aspectos, en una etapa incipiente y están abiertos a la interpretación humana y a la experiencia previa. Así, surgen las siguientes preguntas en cuanto a la evaluación y comunicación de la información o los resultados genéticos: ¿Qué pruebas genéticas deberían realizarse y cuáles son sus beneficios?

¿Qué pruebas deberían realizarse y por qué?

Al tratar una afección no diagnosticada, los clínicos solicitan muchas pruebas, y la elección de cuáles realizar depende, con frecuencia, de su experiencia previa. Estas pruebas suelen explicarse a las PLWUD, como ocurre con cualquier otra (por ejemplo, un análisis de sangre) durante una consulta médica. En algún momento, las PLWUD o sus familias pueden plantear la opción de realizar una prueba genética. De hecho, uno de los mayores cambios en el diagnóstico de enfermedades poco frecuentes ha sido el creciente número de solicitudes por parte de pacientes para obtener un diagnóstico “genético”. Hace algunos años, el método de diagnóstico genético probablemente habría adoptado la forma de un panel que detecta secuencias de genes específicos asociadas a tipos concretos de afecciones. Por ejemplo, todavía se utilizan actualmente pruebas para enfermedades metabólicas y mitocondriales o epilepsias. El panel específico que se solicita suele respaldarse en la experiencia del clínico en la evaluación de los síntomas y en un diagnóstico presuntivo de lo que podría ser una enfermedad poco frecuente.

En las UDN, un diagnóstico normalmente requiere un método de evaluación más sofisticado. Por lo tanto, las PLWUD pueden tener resultados adicionales de ES o WGS que permitan una interpretación más integral, aunque es mucho más probable que se solicite el WGS para abarcar un espectro más amplio. Además, un enfoque menos dirigido, en la mayoría de los casos, se presta a secuenciar a los padres, lo que comúnmente se denomina “tríos”, de las PLWUD, con el fin de identificar mutaciones heredadas en lugar de mutaciones de novo. Como resultado, se recopila una cantidad abrumadora de información, gran parte de la cual podría no ser relevante para el diagnóstico. Incluso, es posible que la información relevante no aporte certeza. En efecto, un diagnóstico genético probablemente ofrezca una causa nominal de la enfermedad en términos de un nombre de gen o podría proporcionar información adicional sobre la afección médica y sugerir una orientación para buscar un diagnóstico clínico. Sin embargo, en última instancia, la variante genética identificada podría estar asociada con la enfermedad y no ser su causa y, por lo tanto, podría o no aportar una conclusión para la persona.¹² Se añade incertidumbre adicional si la evolución de una afección depende, como en numerosos casos, de la edad de inicio, el sexo y el estado físico general de las PLWUD.

Independientemente de las incertidumbres que pueda generar el WGS, este ofrece varios beneficios. Hacer uso de las tecnologías disponibles para ofrecer a los pacientes una solución “intermedia” podría ayudar a brindar alivio a las PLWUD al darles esperanza en soluciones potenciales o enfoques terapéuticos alternativos. Otro beneficio es el crecimiento de la base de conocimientos mediante la notificación adecuada de variantes; la presentación de variantes a bases de datos federadas, regionales, nacionales o internacionales, accesibles a los clínicos, debería convertirse en un requisito obligatorio. Para seguir ampliando la base de conocimientos, debería establecerse un conjunto de procedimientos para el reanálisis periódico de datos y para

la identificación de pacientes que presenten fenotipos o mutaciones genéticas similares. Además, debería considerarse el uso complementario de otras tecnologías (por ejemplo, la elaboración de perfiles de metilación, los estudios funcionales de metabolómica) cuando la secuenciación por sí sola sea inconcluyente para determinar la mutación subyacente.¹³

Conclusión

No cabe duda de que las UDN han contribuido a un aumento significativo de los diagnósticos para las PLWUD gracias al uso clínico de la ES y la WGS.¹⁴ Sin embargo, la WGS, considerada el “estándar de referencia” en cuanto a técnica diagnóstica, proporciona una interpretación de solo el 5 % de los 3000 millones de pares de bases¹⁵ y, en última instancia, podría dejar a muchos pacientes que participan en las UDN con grandes expectativas de un diagnóstico, desalentados por el resultado (o la ausencia de este). Sin minimizar las **cuestiones éticas** que puedan surgir durante este proceso, es importante recordar que la accesibilidad siempre ha sido una preocupación en cualquier tipo de servicio de salud. Sería interesante evaluar las tasas de éxito diagnóstico en toda la UDN y la UDN Internacional, y hacer un seguimiento de los enfoques diagnósticos, además de la secuenciación del genoma, en diferentes países y culturas,¹⁶ así como comparar los puntos de vista sobre la atención y el apoyo en relación con la región geográfica, el desarrollo económico, las prioridades sanitarias y las normativas. Elaborar un conjunto de recomendaciones estandarizadas para la comunicación de resultados basadas en nuevas tecnologías, que tengan en cuenta la naturaleza compleja de los procedimientos diagnósticos, sigue siendo un objetivo de larga data para abordar de manera adecuada las dificultades de las PLWUD.

References

1. Palmer EE, Cederroth H, Cederroth M, et al. Equity in action: the diagnostic working group of the Undiagnosed Diseases Network International. *NPJ Genom Med.* 2024;9(1):37.
2. EURORDIS involvement in solving the unsolved rare diseases. EURORDIS. April 2023. Accessed May 27, 2025. <https://www.eurordis.org/involvement-in-solving-the-unsolved-rare-diseases/>
3. Graessner H, Zurek B, Hoischen A, Beltran S. Solving the unsolved rare diseases in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(9):1319-1320.
4. European Platform on Rare Disease Registration launched—registration can start. European Network of Cancer Registries. Accessed March 20, 2025. <https://www.enrcr.eu/news/european-platform-rare-disease-registration-launched-registration-can-start>
5. Henderson E. Researchers establish BRIDGES program to synergize diagnostic efforts, patient outcome management. *News Medical.* December 22, 2020. Accessed May 12, 2025. <https://www.news-medical.net/news/20201222/Researchers-establish-BRIDGES-program-to-synergize-diagnostic-efforts-patient-outcome-management.aspx>
6. Halbisen AL, Lu CY. Trends in availability of genetic tests in the United States, 2012-2022. *J Pers Med.* 2023;13(4):638.
7. Thorpe E, Williams T, Shaw C, et al. The impact of clinical genome sequencing in a global population with suspected rare genetic disease. *Am J Hum Genet.* 2024;111(7):1271-1281.
8. Clinical overview and objectives. SingHealth Duke NUS. Accessed March 20, 2025. <https://www.singhealthdukenus.com.sg/acp/paediatrics/clinical-overview-and-objectives>
9. D’Angelo CS, Hermes A, McMaster CR, et al. Barriers and considerations for diagnosing rare diseases in Indigenous populations. *Front Pediatr.* 2020;8:579924.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint

consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.

11. DiStefano MT, Goehringer S, Babb L, et al. The Gene Curation Coalition: a global effort to harmonize gene-disease evidence resources. *Genet Med.* 2022;24(8):1732-1742.
12. Roberts AM, DiStefano MT, Riggs ER, et al. Toward robust clinical genome interpretation: developing a consistent terminology to characterize Mendelian disease-gene relationships—allelic requirement, inheritance modes, and disease mechanisms. *Genet Med.* 2024;26(2):101029.
13. Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Med.* 2022;14(1):23.
14. Undiagnosed Diseases Network. Quarterly report: spring 2025. Undiagnosed Diseases Network; 2025. Accessed May 12, 2025. <https://undiagnosed.hms.harvard.edu/wp-content/uploads/2025/04/UDN-Quarterly-Report-Spring-2025.pdf>
15. Wetterstrand KA. Multi-tasking DNA: dual-use codons in the human genome. National Human Genome Research Institute. February 6, 2014. Accessed May 12, 2025. <https://www.genome.gov/multitasking-dna-dualuse-codons-in-the-human-genome>
16. Curic E, Ewans L, Pysar R, et al. International Undiagnosed Diseases Programs (UDPs): components and outcomes. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):348.

David A. Pearce, PhD es profesor de pediatría en la University of South Dakota Sanford School of Medicine, en Vermillion, y preside el Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Poco Frecuentes. Sus intereses de investigación se centran en las causas y los efectos de las enfermedades poco frecuentes.

Elena-Alexandra Tataru, PharmD es gestora de proyectos científicos en la Foundation Maladies Rares (Francia) y participa en las actividades y la gestión del Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Poco Frecuentes. Sus intereses se centran en las políticas públicas, los derechos humanos y las colaboraciones internacionales.

Citation

AMA J Ethics. 2025;27(10):E756-760.

DOI

10.1001/amajethics.2025.756.

Conflict of Interest Disclosure

Contributors disclosed no conflicts of interest relevant to the content.

The viewpoints expressed in this article are those of the author(s) and do not necessarily reflect the views and policies of the AMA.