



SITUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POCO FRECUENTES EN LA COMUNIDAD DE MADRID

INFORME SIERMA 2024



Dirección General de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SANIDAD

CONSEJERÍA DE SANIDAD
Dirección General de Salud Pública

Coordina: Unidad Técnica de Informe de Estado de Salud y Registros
Área de Vigilancia de Factores de Riesgo y Enfermedades No Transmisibles
Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública

Edita: Dirección General de Salud Pública

Diseño y maquetación: Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública

Edición: Agosto 2024
ISSN: 1695 – 7059
Publicado en España – Published in Spain

Cita recomendada:
Dirección General de Salud Pública. Situación de las enfermedades poco frecuentes en la Comunidad de Madrid. Informe SIERMA 2024. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 2024; 29(8): 41-94.



SITUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POCO FRECUENTES EN LA COMUNIDAD DE MADRID. INFORME SIERMA 2024

ÍNDICE

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. METODOLOGÍA	6
2.1. Fuentes de información	6
2.2. Notificación, captación automática y validación	7
2.3. Población y periodo	7
2.4. Indicadores	8
3. RESULTADOS	8
3.1. Resultados generales	8
3.2. Casos registrados en formulario específico en historia clínica de hospitales (REPF) 14	
3.2.1. Casos registrados en el Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA).....	17
3.3. Resultados específicos por enfermedades ReeR	19
3.3.1. Artrogriposis Múltiple Congénita	23
3.3.2. Artrogriposis Múltiple Congénita Distal	24
3.3.3. Ataxia de Friedreich	25
3.3.4. Atrofia Muscular Espinal Proximal	25
3.3.5. Cirrosis Biliar Primaria	26
3.3.6. Complejo Esclerosis Tuberosa.....	27
3.3.7. Displasia Renal.....	27
3.3.8. Distrofia Miotónica de Steinert	28
3.3.9. Enfermedad de Fabry	29
3.3.10. Enfermedad de Gaucher	29
3.3.11. Enfermedad de Huntington.....	30
3.3.12. Enfermedad de Niemann-Pick.....	31
3.3.13. Enfermedad Rendu-Osler	31
3.2.14. Enfermedad de Wilson.....	32
3.3.15. Esclerosis Lateral Amiotrófica	33
3.3.16. Fenilcetonuria	33
3.3.17. Fibrosis Quística	34

3.3.18. Hemofilia A.....	35
3.3.19. Hipotiroidismo Congénito.....	35
3.3.20. Osteogénesis Imperfecta.....	36
3.3.21. Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Sindrómicas.....	36
3.3.22. Síndrome de Angelman.....	37
3.3.23. Síndrome de Beckwith-Wiedemann.....	38
3.3.24. Síndrome de Goodpasture.....	38
3.3.25. Síndrome de Marfan.....	39
3.3.26. Síndrome de Prader-Willi.....	40
3.3.27. Síndrome de Williams.....	40
3.3.28. Síndrome de X Frágil.....	41
3.3.29. Tetralogía de Fallot.....	42
3.4. Otras enfermedades.....	42
3.4.1. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker.....	42
3.4.2. Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber.....	45
3.4.3. Síndrome de Turner.....	46
4. DISCUSIÓN.....	47
5. BIBLIOGRAFÍA.....	49
6. ANEXO.....	53

RESUMEN

Introducción: Las Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) o Enfermedades Raras (ER) son un conjunto de enfermedades muy diversas que se caracterizan por su baja prevalencia y su elevada morbilidad y mortalidad prematura. El Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA) tiene como finalidad estudiar y analizar, desde el punto de vista epidemiológico, las EPF en la Comunidad de Madrid. El objetivo de este informe es proporcionar información epidemiológica actualizada sobre las EPF en la Comunidad de Madrid.

Metodología: El registro poblacional SIERMA utiliza fuentes de información sanitaria para la captación de casos. Algunas aportan casos ya validados (el diagnóstico está normalizado y/o codificado con ORPHA) y en otras se requiere validación (comprobación del diagnóstico y asignación de código ORPHA) mediante revisión de historia clínica. La validación se hace preferentemente para las enfermedades priorizadas por el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR). Para los indicadores de morbilidad y prevalencia generales se han considerado los pacientes con alguna EPF incluidos en el SIERMA residentes en la Comunidad de Madrid, vivos a 1 de enero de 2023, y para los indicadores de mortalidad se han considerado los fallecidos en 2022. Se describen los indicadores por sexo, grupo de edad, zona de residencia y grupo de enfermedad. Además, se presenta un análisis detallado de las notificaciones mediante el formulario específico en historia clínica de hospitales (incluido el Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica, denominado RELA), y de las características epidemiológicas de las 29 enfermedades del ReeR (periodo 2010-2021), la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker, la Neuropatía Óptica de Leber, y el síndrome de Turner.

Resultados: A 01/01/2023, constan en el SIERMA 443.605 casos de EPF lo que representa una prevalencia estimada en la Comunidad de Madrid de 6,6 por 100 habitantes (6,9 en mujeres y 6,2 en hombres). Las prevalencias más altas corresponden a los mayores de 64 años, con tasas bastante similares en hombres y mujeres; en la población infantil son más prevalentes en varones, mientras que en la edad adulta son más prevalentes en mujeres. Se observan prevalencias más altas en los distritos del corredor del Henares, Aranjuez-Valdemoro y suroeste de la región. Los grupos diagnósticos más frecuentes son las malformaciones congénitas (30,3%) y la patología endocrinometabólica (18,6%). En el año 2022 hubo 13.846 fallecidos residentes en la Comunidad de Madrid e incluidos en SIERMA, siendo las causas más frecuentes las oncológicas (27,0%) y las cardiovasculares (20,0%).

En el formulario específico en historia clínica de hospitales (REPF) hasta el 1 de enero de 2024 se han registrado 1.495 casos y el 96,7% son confirmados. Los casos confirmados corresponden a 387 enfermedades (códigos ORPHA distintos). Además, en RELA constan 1.006 casos (antiguos y nuevos de enfermedades de motoneurona), con 154 casos de ELA registrados durante 2023.

De los 10.202 casos de enfermedades del ReeR, residentes en la Comunidad de Madrid a 1 de enero de 2022, las más frecuentes fueron la Cirrosis Biliar Primaria (15,8%) y la Retinosis Pigmentaria (10,1%). Las principales diferencias por sexo se presentaron en la Hemofilia A (Hombres: Mujeres, 24,7:1) y la Cirrosis Biliar Primaria (Razón H:M: 0,1:1). La mediana de edad de los casos fue de 45 años, siendo la más baja para el Hipotiroidismo Congénito (7 años) y la más alta para la Cirrosis Biliar Primaria y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (66 años). En los fallecidos en el periodo 2010-2021 destacan la Esclerosis Lateral Amiotrófica con 1.540 fallecidos, la Cirrosis Biliar Primaria con 537 y la Distrofia Miotónica de Steinert con 317 (estas tres causas suponen el 71,1% de todos los fallecidos con enfermedades ReeR).

Conclusiones: Los datos de prevalencia, morbilidad y mortalidad de los pacientes del SIERMA son similares en su mayoría a los publicados a nivel nacional e internacional. El SIERMA está

permitiendo avanzar en el conocimiento epidemiológico de las EPF en la Comunidad de Madrid. La contribución de los profesionales asistenciales mediante la notificación de casos permite mejorar la exhaustividad del SIERMA.

1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) o Enfermedades Raras (ER) son un conjunto de enfermedades muy diversas que se caracterizan por su baja prevalencia (menos de 5 casos por 10 mil habitantes, según lo establecido por la Unión Europea)¹, con elevada morbilidad y mortalidad prematura².

Consideradas globalmente se estima que afectan a tres millones de españoles y al 6-8% de la población europea³. Debido a su gran complejidad, baja frecuencia y dispersión de casos, presentan dificultades diagnósticas y de seguimiento; por lo que requieren de una clara coordinación para un abordaje integral y multidisciplinar, y el avance en la investigación y el conocimiento sobre las mismas^{2,4,5}.

En el marco de la estrategia europea y estatal de las EPF, la Comunidad de Madrid creó el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA), con Orden de creación 571/2015, de 9 de junio, del Consejero de Sanidad⁶. El SIERMA es un registro poblacional que tiene como finalidad estudiar y analizar, desde el punto de vista epidemiológico, las EPF en la Comunidad de Madrid y ha aportado los datos para la elaboración de este informe.

No existe una lista totalmente consensuada de EPF a nivel internacional. Inicialmente el SIERMA utilizó el listado de la Red Española de Registros para la Investigación de Enfermedades Raras (Grupo Spain-RDR), además del listado de las EPF priorizadas en la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Posteriormente los listados se actualizan periódicamente tomando como referencia el portal de Orphanet⁷ y las actualizaciones de códigos en las clasificaciones internacionales de enfermedades.

El Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR) se creó en 2015 (RD 1091/2015, de 24 de diciembre) y se basa en que las Comunidades Autónomas comuniquen los datos que constan en sus respectivos registros autonómicos⁸. Se realiza un envío anual de los casos prevalentes desde el 2010 hasta dos años antes del año del envío, correspondientes a aquellas enfermedades que se han consensado en el grupo ReeR.

El objetivo de este informe es actualizar la información epidemiológica sobre las enfermedades poco frecuentes en la Comunidad de Madrid.

2. METODOLOGÍA

2.1. Fuentes de información

La fuente de información utilizada ha sido el SIERMA (Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid), con los datos más actualizados a fecha de realización del informe. En el SIERMA se integran datos de EPF procedentes de varias fuentes de información sanitarias. Para las enfermedades incluidas en este informe, las fuentes de información que han aportado casos han sido el Conjunto Mínimo Básico de Datos de altas hospitalarias de centros públicos y privados (RAE-CMBD), la historia clínica electrónica de atención primaria (HCEAP), el registro de mortalidad, el Registro Madrileño de Enfermos Renales (REMER), la notificación de consumo de los medicamentos huérfanos (Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios), los datos del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas, el registro de pacientes del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), la notificación de los profesionales de casos de registros clínicos y la notificación a través del formulario de EPF en la Historia Clínica

Electrónica (HCE) de hospitales que incluye también un formulario específico para el registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA) por Neurología. Se excluyen las enfermedades oncológicas raras, las infecciones agudas raras, las enfermedades relacionadas con el embarazo o el puerperio y los envenenamientos raros.

Los datos demográficos de los casos se han complementado mediante la información de la base de datos de Tarjeta Sanitaria Individualizada (CIBELES), el sistema de información de salud pública (SISPAL) y el Índice Nacional de Defunciones (INDEF).

Los datos de población, para el cálculo de las tasas, se han obtenido del padrón de habitantes.

2.2. Notificación, captación automática y validación

En algunas notificaciones de EPF al SIERMA (registros clínicos, IIER, cribado neonatal o formulario EPF en HCE) el diagnóstico de la enfermedad está normalizado y/o codificado con ORPHA, por lo que no necesita validación adicional. Los casos procedentes de las demás fuentes de información son captados a partir de una selección de códigos CIE-10-ES y CIE-10 (RAE-CMBD y registro de mortalidad, respectivamente), a través de textos descriptores de los episodios de atención (HCEAP), o de una selección de códigos específicos de enfermedad renal (REMER) o de fármacos (consumo de medicamentos huérfanos). Para considerar estos casos como validados se realiza una revisión de historia clínica y se asignan los códigos ORPHA y SNOMED-CT correspondientes. Este procedimiento de validación se hace prioritariamente para las enfermedades que por consenso entre las Comunidades Autónomas (CCAA) son enviadas anualmente al Registro Estatal (ReeR). La lista completa y actualizada de las EPF que se envían al ReeR aparece en su página web⁹.

2.3. Población y periodo

Se han considerado a todos los pacientes con alguna EPF incluidos en el SIERMA residentes en la Comunidad de Madrid. Para aquellas personas con más de un diagnóstico de EPF, se contabilizan tantos casos como EPF distintas se hayan identificado.

La población se clasifica por sexo y en 5 grupos de edad (0, 1-14, 15-39, 40-64 y 65 y más años). La edad se calcula a fecha de estimación de la prevalencia o a fecha de defunción. Para el análisis geográfico, cada caso se asignó al Distrito de Salud Pública al que correspondía el último domicilio registrado.

Se han considerado diferentes periodos, dependiendo de la disponibilidad de los datos. Y así, para los indicadores de morbilidad y prevalencia generales y para los casos de Distrofia Muscular de Duchenne y Becker y de Neuropatía Óptica de Leber se han considerado los casos vivos a 1 de enero de 2023; y para los indicadores generales de mortalidad se han considerado los fallecidos en el año 2022.

El formulario específico en historia clínica de hospitales (REPF) comenzó a estar accesible para los profesionales sanitarios de los hospitales públicos de la Comunidad de Madrid a inicios de 2020 y el registro RELA se inició en mayo de 2023. Estas fuentes de información permiten tener datos más actualizados, por lo que para ambas se presentan los datos registrados hasta 1 de enero de 2024.

En el envío del año 2024 al ReeR se han incluido casos de 29 enfermedades (a partir de ahora denominadas 'enfermedades ReeR') correspondientes al periodo de 1 de enero de 2010 al 1 de enero del 2022. Para este informe se han considerado los casos residentes en la Comunidad de Madrid, vivos a final de periodo para los indicadores de morbilidad y prevalencias, y fallecidos

durante ese periodo para los datos de mortalidad. Adicionalmente se presentan datos similares para el Síndrome de Turner.

2.4. Indicadores

Para el análisis de la morbilidad general en SIERMA y de los casos notificados mediante el formulario específico (REPF) se han agrupado los diagnósticos de acuerdo con los capítulos de la CIE-10-ES, y para el formulario REPF se ha considerado también la diversidad de códigos ORPHA. Para la mortalidad general, las causas básicas de muerte se agruparon según los capítulos de la CIE-10.

Las tasas de prevalencia general y de enfermedades específicas, por sexo y grupo de edad, se han calculado por 10 mil habitantes con el padrón a 1 de enero de 2022, con intervalos de confianza al 95% calculados con el método de Wilson para proporciones. Se han calculado para cada Distrito de Salud Pública tasas de prevalencia ajustadas por edad, por 10 mil habitantes, totales y por sexo, utilizando la población estándar europea de EUROSTAT¹⁰.

Las tasas de mortalidad en 2022 se han calculado por 100 mil habitantes con el padrón estimado a mitad de año, por sexo y grupo de edad. La mortalidad proporcional se define como el cociente entre las defunciones por todas las causas por grupo de edad y sexo de pacientes residentes en la Comunidad de Madrid y registrados en el SIERMA, sobre el total de defunciones de residentes en la Comunidad de Madrid por esos grupos de edad y sexo¹¹.

En los análisis por edad, además de los grupos, se han considerado diversos estadísticos (media, mediana y percentiles 25 y 75).

3. RESULTADOS

3.1. Resultados generales

Con los datos provisionales, actualizados a 1 de enero de 2023, constan en SIERMA 494.096 personas afectadas por alguna EPF que son o han sido residentes en la Comunidad de Madrid. De ellas, 346.560 continuaban a esa fecha en seguimiento en nuestra Comunidad. Dado que una persona puede tener más de una EPF, esto se corresponde con 443.605 casos, lo que representa una prevalencia estimada de EPF en la Comunidad de Madrid de 657,2 por 10 mil habitantes (616,7 en hombres y 694,3 en mujeres). En el análisis por sexo y edad (tabla 1) se observan prevalencias más altas a partir de los 65 años, con tasas bastante similares en hombres (1.211,4 por 10 mil habitantes) y mujeres (1.183,9 por 10 mil). En la población infantil son más prevalentes en varones, mientras que en la edad adulta (15-39 y 40-64 años) son más prevalentes en mujeres.

Tabla 1. Enfermedades poco frecuentes. Prevalencia según sexo y grupos de edad. Número de casos y tasas por 10 mil habitantes a 1 enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Grupo de edad	Hombres		Mujeres		Total	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
0	1.310	508,0	982	406,7	2.292	459,0
1-14	3.328	746,6	27.060	603,0	62.388	676,7
15-39	38.343	389,5	45.277	452,6	83.620	421,3
40-64	62.139	503,4	85.389	645,4	147.528	576,9
65 y más	62.080	1.211,4	85.697	1.183,9	147.777	1.195,3
Total	199.200	616,7	244.405	694,3	443.605	657,2

En cuanto a la distribución geográfica de las prevalencias ajustadas por edad, se observan tasas más altas en los Distritos de Salud Pública del corredor del Henares (Alcalá de Henares, Coslada), Aranjuez-Valdemoro, suroeste de la Comunidad de Madrid (Navalcarnero, Móstoles, Fuenlabrada, Alcorcón, Leganés) y Puente de Vallecas, dentro del municipio de Madrid (figura 1). Por sexos el patrón es similar, incorporándose al cuartil superior en el caso de los hombres el distrito de Collado-Villalba (y pasando Leganés al siguiente cuartil, figura 2) y en el caso de las mujeres el distrito de Parla-Pinto (y pasando Alcorcón al siguiente cuartil, figura 3). Las tasas más bajas se observan en los distritos de municipio de Madrid (exceptuando Vallecas -Puente de Villa-, Arganzuela y Villaverde) y en el distrito de Boadilla-Pozuelo.

Figura 1. Enfermedades poco frecuentes. Prevalencia total según Distrito de Salud Pública por cuartiles: tasa ajustada por edad por 10 mil habitantes, a 1 enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

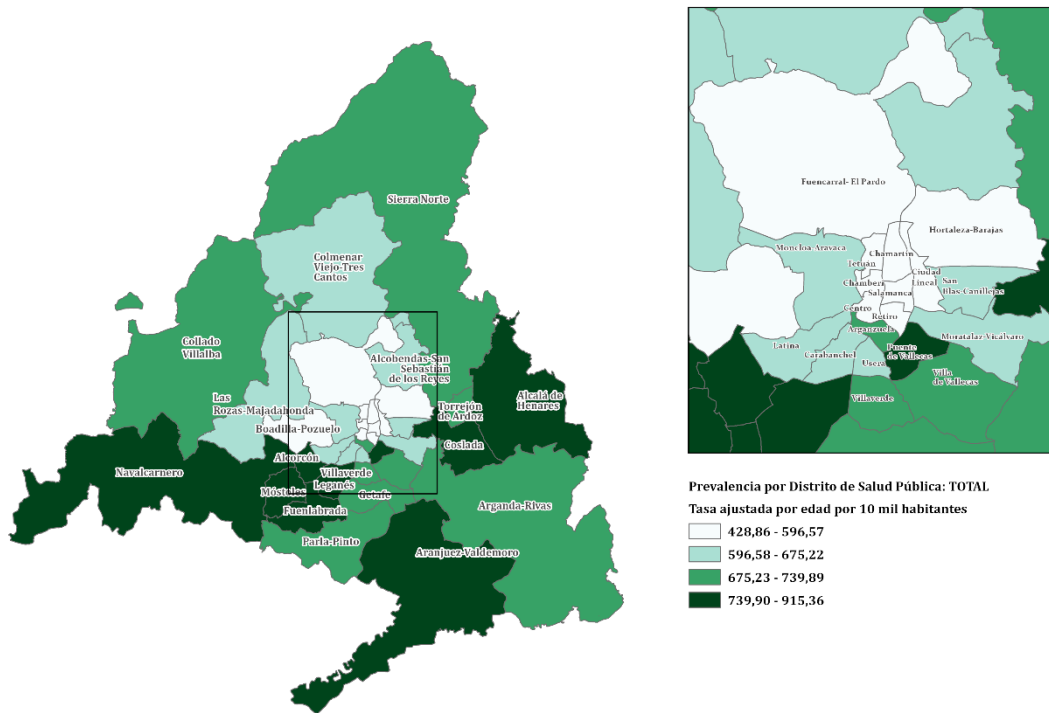


Figura 2. Enfermedades poco frecuentes. Prevalencia en hombres según Distrito de Salud Pública por cuartiles: tasa ajustada por edad por 10 mil habitantes, a 1 enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

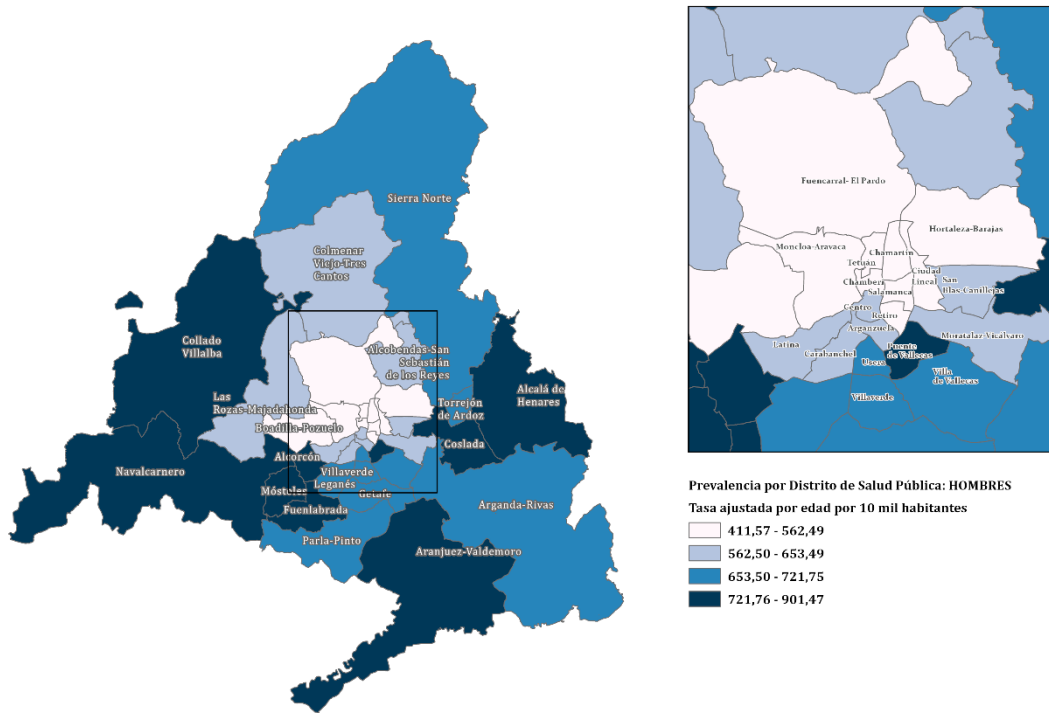
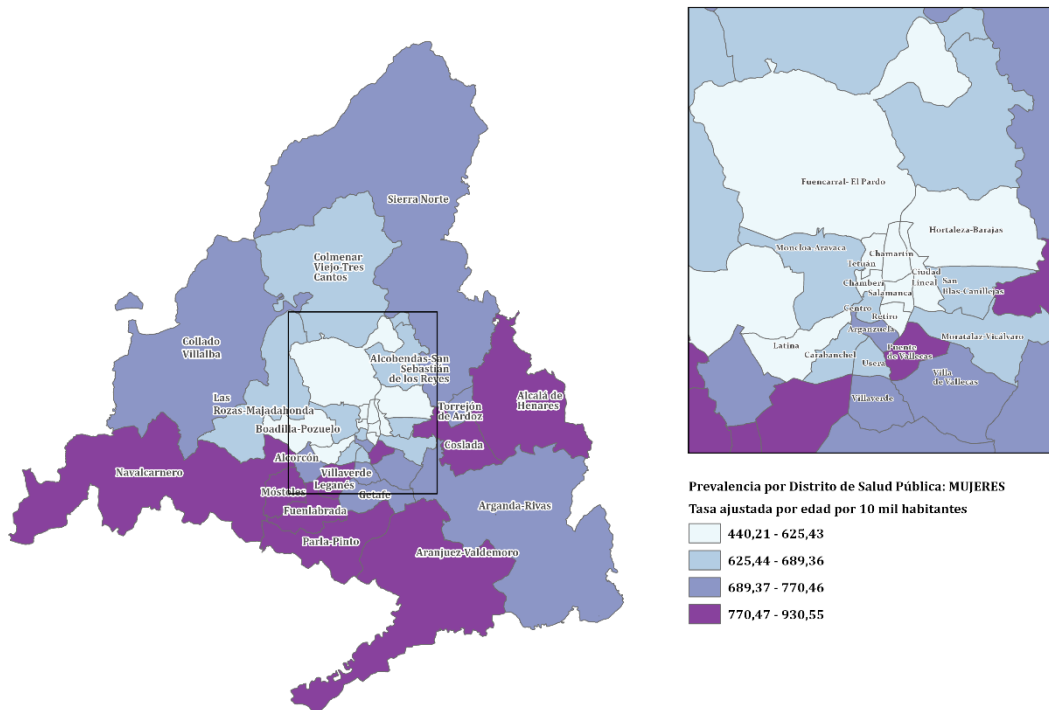


Figura 3. Enfermedades poco frecuentes. Prevalencia en mujeres según Distrito de Salud Pública por cuartiles: tasa ajustada por edad por 10 mil habitantes, a 1 enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

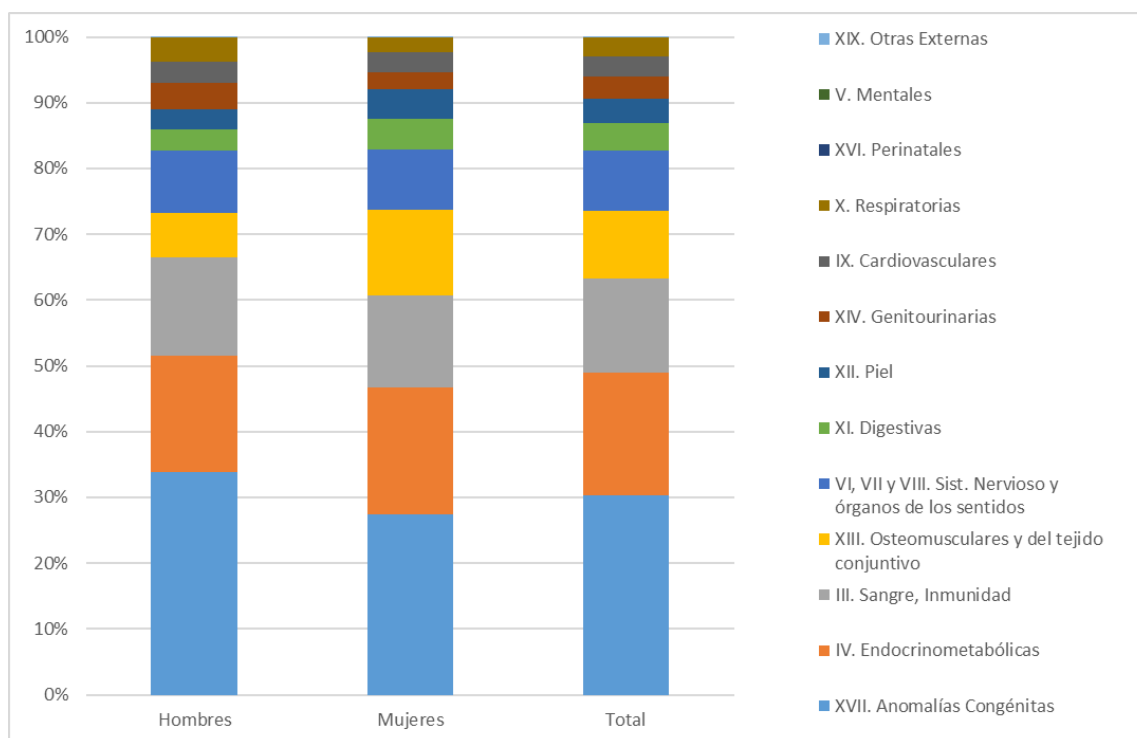


Con respecto a la morbilidad agrupada por capítulos de la CIE-10-ES (tabla 2 y figura 4), destacan el grupo de anomalías congénitas en ambos sexos (30,3%, 33,9% en hombres y 27,4% en mujeres), seguido por el grupo de patología endocrinometabólica (18,6%, 17,7% en hombres y 19,3% en mujeres) y el grupo de patología hematológica y de la inmunidad (14,4%, 14,9% en hombres y 14,0% en mujeres). Existe una proporción casi el doble en mujeres que en hombres en el grupo de enfermedades osteomusculares y del tejido conjuntivo (6,8% en hombres y 13,0% en mujeres). En la tabla A1 del anexo se detalla la proporción de casos por sexo y edad según los capítulos de la CIE-10-ES, destacando en varias de ellas la progresión según se avanza en edad, destacando el capítulo de las enfermedades endocrinometabólicas, con un 5,7% en menores de un año al 23,8% de los casos en el grupo 65 años y más, y de forma similar pero en menor proporción en las enfermedades del Sistema Nervioso y órganos de los sentidos, que va de una proporción de 0,8% en menores de un año a 12,0% en el grupo de 65 y más años. La situación inversa se ve en la proporción de casos de las anomalías congénitas, que va del 87,6% de los casos en menores de un año, a un 13,0% de los casos en el grupo de 65 años y más. Un caso aparte es el capítulo de enfermedades de la sangre e inmunidad, con una proporción de 3,5% en menores de 1 año, alcanza un 17,1% en el grupo de 15-39 años y disminuye a 12,9% en el grupo de 65 y más años.

Tabla 2. Enfermedades poco frecuentes. Morbilidad según sexo y capítulo de la CIE-10-ES a 1 de enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Capítulos CIE-10-ES	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	Total N (%)
III. Sangre, Inmunidad	29.615 (14,9)	34.114 (14,0)	63.729 (14,4)
IV. Endocrinometabólicas	35.310 (17,7)	47.105 (19,3)	82.415 (18,6)
V. Mentales	13 (0,0)	85 (0,0)	98 (0,0)
VI, VII y VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	18.706 (9,4)	22.481 (9,2)	41.187 (9,3)
IX. Cardiovasculares	6.308 (3,2)	7.268 (3,0)	13.576 (3,1)
X. Respiratorias	7.365 (3,7)	5.608 (2,3)	12.973 (2,9)
XI. Digestivas	6.656 (3,3)	11.660 (4,8)	18.316 (4,1)
XII. Piel	5.915 (3,0)	10.700 (4,4)	16.615 (3,7)
XIII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo	13.558 (6,8)	31.719 (13,0)	45.277 (10,2)
XIV. Genitourinarias	8.100 (4,1)	6.505 (2,7)	14.605 (3,3)
XVI. Perinatales	121 (0,1)	70 (0,0)	191 (0,0)
XVII. Anomalías Congénitas	67.485 (33,9)	67.056 (27,4)	134.541 (30,3)
XIX. Otras Externas	48 (0,0)	34 (0,0)	82 (0,0)
Total	199.200 (100,0)	244.405 (100,0)	443.605 (100,0)

Figura 4. Enfermedades poco frecuentes. Distribución porcentual de la morbilidad según sexo y capítulo de la CIE-10-ES a 1 de enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).



En el año 2022 se produjeron 13.846 fallecimientos entre los casos registrados en el SIERMA y residentes en la Comunidad de Madrid en ese año. La tasa de mortalidad por sexo es mayor en hombres que en mujeres (tabla 3) en todos los grupos de edad. En el análisis de la mortalidad proporcional se observa que aproximadamente uno de cada cuatro residentes (27,1%) en la Comunidad de Madrid fallecidos en 2022 tenían alguna EPF según SIERMA.

Tabla 3. Enfermedades poco frecuentes. Mortalidad en 2022 (todas las causas de muerte) según sexo y grupos de edad. Número de fallecidos, tasas por 100 mil y mortalidad proporcional*. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Grupo de edad	Hombres			Mujeres			Total		
	N	Tasa	Mortalidad %	N	Tasa	Mortalidad %	N	Tasa	Mortalidad %
0	19	72,5	25,0	15	60,6	28,8	34	66,7	26,6
1-14	38	8,1	63,3	29	6,5	74,4	67	7,3	67,7
15-39	104	10,4	27,8	66	6,5	32,4	170	8,4	29,4
40-64	1136	91,4	29,1	770	57,8	34,5	1.906	74,0	31,0
65 y más	5.783	1.114,4	28,2	5.886	805,3	24,8	11.669	933,6	26,4
Total	7.080	217,3	28,4	6.766	190,7	25,8	13.846	203,4	27,1

*Porcentaje de fallecidos registrados en el SIERMA sobre el total de fallecidos en la Comunidad de Madrid.

De los fallecidos en 2022, en el 93,3% (12.922) consta la causa básica de defunción. Agrupadas las causas por capítulos de la CIE-10 (tabla 4 y figura 5), se observa que las más frecuentes son las oncológicas (27,0%, 30,3% en hombres y 23,4% en mujeres), siendo el cáncer de pulmón, de páncreas y de colon las más frecuentes en este grupo. Le siguen las cardiovasculares (20,0%, 17,9% en hombres y 22,2% en mujeres), siendo la insuficiencia cardiaca, el infarto agudo de miocardio y la isquemia cardiaca crónica las más frecuentes. El tercer grupo más frecuente son las respiratorias (13,8%, 15,0% en hombres y 12,5% en mujeres), con la infección respiratoria no

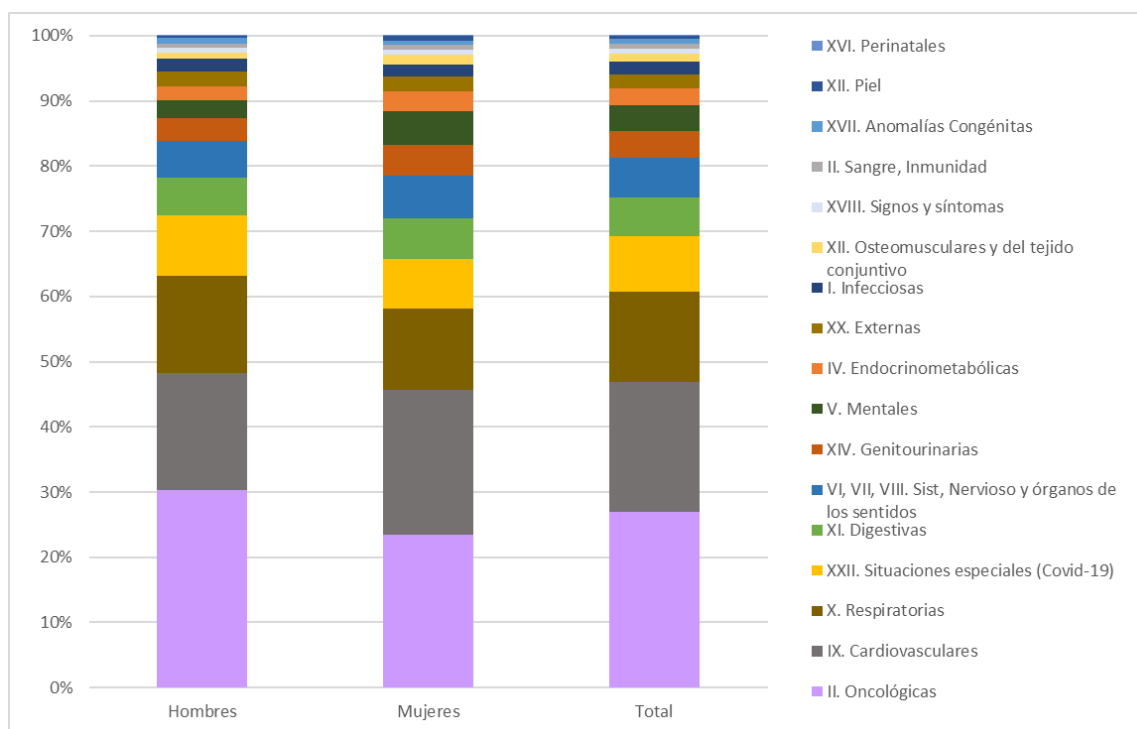
especificada, las neumonías no especificadas y otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis como más frecuentes. En la tabla A2 del anexo se detalla la proporción de fallecidos por capítulos de la CIE-10 sobre el total de cada grupo de edad y sexo, y se observa un patrón similar al de la población general, destacando en la edad infantil y juvenil las anomalías congénitas y la patología oncológica, y en las edades adultas la patología oncológica y cardiovascular.

Tabla 4. Enfermedades poco frecuentes. Mortalidad en 2022 (todas las causas de muerte) según sexo y capítulo de la CIE-10. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Capítulo CIE-10	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	Total N (%)
I. Infecciosas	135 (2,0)	120 (1,9)	255 (2,0)
II. Oncológicas	2.019 (30,3)	1.464 (23,4)	3.483 (27,0)
II. Sangre, Inmunidad	45 (0,7)	50 (0,8)	95 (0,7)
IV. Endocrinometabólicas	142 (2,1)	189 (3,0)	331 (2,6)
V. Mentales	188 (2,8)	324 (5,2)	512 (4,0)
VI, VII, VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	376 (5,6)	402 (6,4)	778 (6,0)
IX. Cardiovasculares	1.196 (17,9)	1387 (22,2)	2.583 (20,0)
X. Respiratorias	1.003 (15,0)	783 (12,5)	1.786 (13,8)
XI. Digestivas	386 (5,8)	396 (6,3)	782 (6,1)
XII. Piel	22 (0,3)	44 (0,7)	66 (0,5)
XII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo	53 (0,8)	89 (1,4)	142 (1,1)
XIV. Genitourinarias	232 (3,5)	299 (4,8)	531 (4,1)
XVI. Perinatales	2 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,0)
XVII. Anomalías Congénitas	53 (0,8)	37 (0,6)	90 (0,7)
XVIII. Signos y síntomas	55 (0,8)	53 (0,8)	108 (0,8)
XX. Externas	151 (2,3)	138 (2,2)	289 (2,2)
XXII. Situaciones especiales (covid-19) *	614 (9,2)	474 (7,6)	1.088 (8,4)
Total	6.672 (100)	6.250 (100)	12.922 (100)

*Covid-19 confirmado y de sospecha.

Figura 5. Enfermedades poco frecuentes. Mortalidad en 2022 (todas las causas de muerte) según sexo y capítulo de la CIE-10. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).



De los 12.922 fallecidos en el año 2022 con causa básica de muerte registrada en el SIERMA, 693 tienen como causa básica de muerte una EPF.

3.2. Casos registrados en formulario específico en historia clínica de hospitales (REPF)

El REPF comenzó a estar accesible para los profesionales sanitarios de los hospitales públicos de la Comunidad de Madrid a inicios de 2020. Hasta el 1 de enero de 2024 se han registrado 1.495 casos (tabla 5), sin incluir los casos que se han registrado en el Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA) que se presentan a continuación en un subapartado específico.

Las notificaciones se han realizado desde 11 hospitales distintos. Han registrado 56 facultativos, pertenecientes a 28 servicios diferentes.

Tabla 5. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): evolución anual del número de notificaciones.

Año	2020	2021	2022	2023	Total
Número de notificaciones (%)	91 (6,1)	459 (30,7)	574 (38,4)	371 (24,5)	1.495 (100,0)

Del total de casos registrados, el 99,2% eran residentes en la Comunidad de Madrid en el momento del registro.

Los casos notificados a través del REPF se clasifican en cuatro categorías según el tipo de diagnóstico en el momento del registro inicial o de actualización de los datos: confirmado, pendiente de resultados, portador y descartado. A 1 de enero de 2024, constan 1.446 casos (96,7%) como confirmados, 38 (2,5%) en la categoría pendiente de resultados, 9 como portadores y 2 como descartados (tabla 6).

Tabla 6. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): clasificación de los casos según el tipo de diagnóstico registrado a 1 de enero de 2024.

Tipo de diagnóstico	N (%)
Confirmado	1.446 (96,7)
Pendiente de resultados	38 (2,5)
Portador	9 (0,6)
Descartado	2 (0,1)
Total	1.495 (100,0)

Si consideramos la fecha de diagnóstico de los casos confirmados (tabla 7), se observa que en los años más recientes (entre el 2019 y el 2023) se han diagnosticado 548 casos (37,9%).

Tabla 7. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): número (N) de casos confirmados y porcentaje (%) por año de diagnóstico.

Año de diagnóstico	1956-1998	1999-2008	2009-2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
N (%)	82 (5,7)	155 (10,7)	661 (45,7)	104 (7,2)	114 (7,9)	140 (9,7)	104 (7,2)	86 (5,9)	1.446 (100,0)

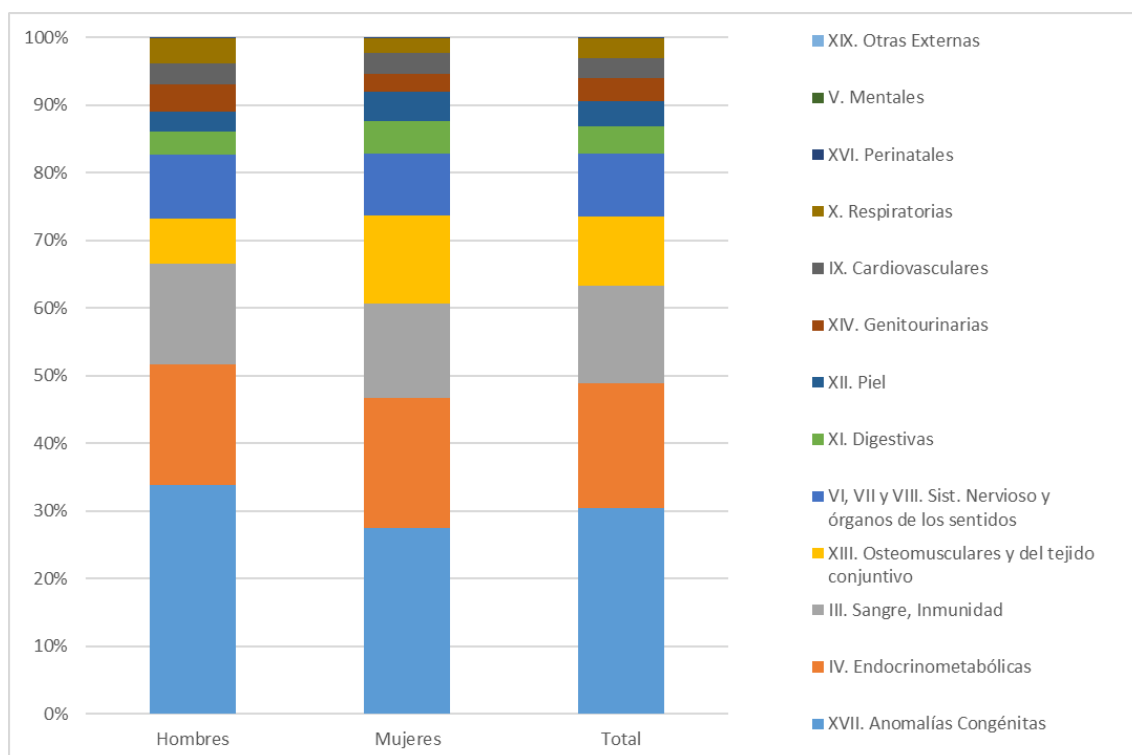
Del total de casos notificados mediante el REPF con diagnóstico confirmado, el número de hombres (759, con un 52,5%) es superior al de mujeres (687, 47,5%) (tabla 8). Los casos con diagnóstico confirmado se agrupan en 13 capítulos de la CIE-10-ES (tabla 8 y figura 6). Los capítulos de las enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos son los que reúnen el mayor porcentaje de casos (48,3%), seguidos por el capítulo de enfermedades endocrinometabólicas (30,1%) y el de anomalías congénitas (16,3%). El resto de los casos se reparten entre los 8 capítulos restantes de la CIE-10-ES (5,3%).

Al considerar la distribución por capítulos de la CIE-10-ES según sexo (tabla 8 y figura 6), solo se observan diferencias importantes en el capítulo de las enfermedades cardiovasculares, con un mayor número de mujeres (21 casos) que de hombres (4) con una proporción mujer-hombre de 1:0,2. Entre las 21 mujeres, 14 tienen diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática.

Tabla 8. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): número y porcentaje de los casos confirmados agrupados según sexo y capítulo de la CIE-10-ES, a 1 de enero de 2024.

Capítulos CIE-10-ES	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	Total N (%)
VI, VII y VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	373 (25,8)	325 (22,5)	698 (48,3)
IV. Endocrinometabólicas	224 (15,5)	211 (14,6)	435 (30,1)
XVII. Anomalías Congénitas	133 (9,2)	103 (7,1)	236 (16,3)
IX. Cardiovasculares	4 (0,3)	21 (1,5)	25 (1,7)
XI. Digestivas	8 (0,6)	9 (0,6)	17 (1,2)
V. Mentales	6 (0,4)	8 (0,6)	14 (1,0)
XIII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo	5 (0,3)	7 (0,5)	12 (0,8)
III. Sangre, Inmunidad	3 (0,2)	3 (0,2)	6 (0,4)
X. Respiratorias	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
XIV. Genitourinarias	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
XVI. Perinatales	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
Total	759 (52,5)	687 (47,5)	1.446 (100,0)

Figura 6. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): porcentaje de los casos confirmados agrupados según sexo y capítulo de la CIE-10-ES, a 1 de enero de 2024.



En los casos notificados en el REPF con diagnóstico confirmado la mediana de edad al diagnóstico es de 22,9 años, siendo la de las mujeres (27,0) mayor que la de los hombres (17,1) (tabla 9).

Al considerar la distribución según capítulos de la CIE-10-ES, se observa la mediana de edad al diagnóstico más alta en los capítulos de las enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos (42 años) y la más baja en el capítulo de las anomalías congénitas (3 años).

Tabla 9. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): estadísticos de edad (en años) al diagnóstico de los casos confirmados según sexo y capítulo de la CIE-10-ES, a 1 de enero de 2024.

Capítulos CIE-10-ES	Edad (en años) al diagnóstico								
	Hombres			Mujeres			Total		
	M	Md	Percentil 25-75	M	Md	Percentil 25-75	M	Md	Percentil 25-75
VI, VII y VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	40,3	43	19 - 59	40,7	41	25 - 56	40,5	42	22 - 58
IV. Endocrinometabólicas	16,5	3	0 - 30	20,1	5	0 - 37	18	4	0 - 35
XVII. Anomalías Congénitas	6,7	3	1 - 8	6,8	2	1 - 9	6,7	3	1 - 9
Otros Capítulos (IX, XI, V, XIII, III, X, XIV y XVI) *	30,2	32	4- 49	31,0	31	8 - 51	30,7	31	6 - 50
Total	27,0	17	3 - 51	28,6	27	3- 51	27,8	23	3 - 51

M: media, Md: mediana.

* Los capítulos con pocos casos (n<200) se han agrupado en el epígrafe 'Otros Capítulos' y contiene: IX. Cardiovasculares, XI. Digestivas, V. Mentales, XIII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo, III. Sangre, Inmunidad, X. Respiratorias, XIV. Genitourinarias y XVI. Perinatales.

Los casos notificados en el REPF con diagnóstico confirmado corresponden a 387 enfermedades (códigos ORPHA distintos). El número de casos por código ORPHA oscila entre 1 y 103. Al agrupar los códigos ORPHA por capítulos de la CIE-10-ES, se observa que el capítulo con mayor número de códigos diferentes registrados (164) es el correspondiente al sistema nervioso y órganos de los sentidos (tabla 10). Los códigos ORPHA con mayor número de casos en los capítulos de las enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos son: el ORPHA 273 (Distrofia miotónica de Steinert, 103 casos), ORPHA 589 (Miastenia grave, 87) y ORPHA 269 (Distrofia facioescapulohumeral, 59 casos).

En el capítulo de enfermedades endocrinometabólicas destacan por su mayor número de casos: el ORPHA 79254 (Fenilcetonuria clásica, 34 casos), el ORPHA 42 (Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, 30 casos) y ORPHA 550 (Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al ictus, MELAS, 27 casos). En el capítulo de anomalías congénitas destacan en frecuencia: el ORPHA 636 (Neurofibromatosis tipo 1, 57 casos), el ORPHA 805 (Complejo Esclerosis Tuberosa, 42 casos) y el ORPHA 870 (Síndrome de Down, 17 casos).

Tabla 10. Formulario de registro de enfermedades poco frecuentes en historia clínica de hospitales (REPF): análisis de códigos ORPHA recogidos por capítulos de la CIE-10-ES, a 1 de enero de 2024.

Capítulos CIE-10-ES	Códigos ORPHA distintos	Número de casos por código ORPHA		
		Rango	Md	Percentil 25 - 75
VI, VII y VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	164	1-103	1	1- 3
IV. Endocrinometabólicas	105	1-34	2	1 - 4
XVII. Anomalías Congénitas	84	1-57	1	1 - 2
IX. Cardiovasculares	8	1-17	1	1- 1
V. Mentales	8	1-4	2	1 - 2
XIII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo	8	1-2	2	1 - 2
III. Sangre, Inmunidad	4	1-3	1	1 - 3
XI. Digestivas	3	1-15	1	1 - 15
XIV. Genitourinarias	1	1		
XVI. Perinatales	1	1		
X. Respiratorias	1	1		
Total	387	1-103	1	1 - 3

Md: mediana.

3.2.1. Casos registrados en el Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA)

El registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA) de la Comunidad de Madrid se estableció en mayo de 2023 y permite que los neurólogos de las Unidades ELA registren los casos atendidos por esta patología y otras enfermedades neurológicas seleccionadas. Antes de su puesta en marcha se incorporaron los datos recopilados en un registro clínico previo, que sumados a los 183 casos registrados en 2023 alcanzaron un total de 1.006 casos registrados en RELA (tabla 11).

Tabla 11. Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA) de la Comunidad de Madrid: número de casos totales y registrados en 2023 según centro hospitalario y enfermedad.

Centro hospitalario	Enfermedad	Año 2023	Casos acumulados
H. U. Clínico San Carlos	Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	17	135
	Demencia frontotemporal con ELA	1	1
	Parálisis bulbar progresiva	3	3
	Atrofia muscular espinal progresiva	3	3
H. U. Doce de Octubre	Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	58	207
	Demencia frontotemporal con ELA	2	2
	Parálisis bulbar progresiva	5	5
	Esclerosis lateral primaria	4	4
	Atrofia muscular espinal progresiva	5	5
H.G.U. Gregorio Marañón	Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	47	272
	Demencia frontotemporal con ELA	1	1
	Parálisis bulbar progresiva	3	3
	Atrofia muscular espinal progresiva	4	4
H. U. La Paz - H. Carlos III	Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	28	359
	Parálisis bulbar progresiva	2	2
Total		183	1.006

Los casos de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) registrados en 2023 fueron 154 (4 de ellos con demencia frontotemporal) de los cuales la mitad (52,6%) habían sido diagnosticados en ese mismo año (tabla 12).

Tabla 12. Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica (RELA): número de casos registrados a 1 de enero de 2024 según año de diagnóstico, enfermedad y centro hospitalario.

Enfermedad	Centro hospitalario	Año de diagnóstico				
		Previo a 2021	2021	2022	2023	Total
Esclerosis lateral amiotrófica	H. U. Clínico San Carlos	121	2	1	11	135
	H. U. Doce de Octubre	159	4	14	30	207
	H.G.U. Gregorio Marañón	239	4	13	16	272
	H. U. La Paz - H. Carlos III	335	2	2	20	359
	Total	854	12	30	77	973
Demencia frontotemporal con ELA	H. U. Clínico San Carlos	0	0	0	1	1
	H. U. Doce de Octubre	0	0	0	2	2
	H.G.U. Gregorio Marañón	0	0	0	1	1
	Total	0	0	0	4	4
Parálisis bulbar progresiva	H. U. Clínico San Carlos	0	0	0	3	3
	H. U. Doce de Octubre	1	1	1	2	5
	H.G.U. Gregorio Marañón	1	1	0	1	3
	H. U. La Paz - H. Carlos III	0	0	1	1	2
	Total	2	2	2	7	13
Esclerosis lateral primaria	H. U. Doce de Octubre	1	0	0	3	4
	Total	1	0	0	3	4
Atrofia muscular espinal progresiva	H. U. Clínico San Carlos	3	0	0	0	3
	H. U. Doce de Octubre	1	0	2	2	5
	H.G.U. Gregorio Marañón	1	0	0	3	4
	H. U. La Paz - H. Carlos III	0	0	0	0	0
	Total	5	0	2	5	12

3.3. Resultados específicos por enfermedades ReeR

De los 14.111 casos de enfermedades ReeR detectados desde el 1 de enero de 2010 hasta el 1 de enero de 2022, 10.202 están vivos y registrados como residentes en la Comunidad de Madrid a final de periodo (tabla 13). La Cirrosis Biliar Primaria (15,8% de los casos), la Retinosis Pigmentaria (10,1%), la Distrofia Miotónica de Steinert (8,8%), la Hemofilia A (6,8%), la tetralogía de Fallot (6,5%) y la Fibrosis Quística (5,7%) representan el 53,6% de todos los casos. Las principales diferencias por sexo se encuentran en la Hemofilia A (Razón Hombres: Mujeres, H:M: 24,7:1), la Cirrosis Biliar Primaria (Razón H:M: 0,1:1), el Síndrome de X Frágil (Razón H:M: 4,2:1), la Enfermedad de Niemann-Pick (Razón H:M: 2,3:1) y la Enfermedad de Gaucher (Razón H:M: 1,9:1).

Tabla 13. Enfermedades ReeR. Casos vivos a 1 de enero de 2022. Número y porcentaje según sexo y razón Hombres: Mujeres (H:M). Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	Total N	Razón H:M
Artrogriposis Múltiple Congénita	23 (53,5)	20 (46,5)	43	1,2:1
Artrogriposis Múltiple Congénita Distal	24 (61,5)	15 (38,5)	39	1,6:1
Ataxia de Friedreich	79 (55,2)	64 (44,8)	143	1,2:1
Atrofia muscular espinal proximal	45 (52,3)	41 (47,7)	86	1,1:1
Cirrosis Biliar Primaria	137 (8,5)	1.471 (91,5)	1.608	0,1:1
Complejo Esclerosis Tuberosa	200 (50,8)	194 (49,2)	394	1,0:1
Displasia Renal	301 (58,1)	217 (41,9)	518	1,4:1
Distrofia miotónica de Steinert	430 (47,9)	468 (52,1)	898	0,9:1
Enfermedad de Fabry	33 (44,0)	42 (56,0)	75	0,8:1
Enfermedad de Gaucher	23 (65,7)	12 (34,3)	35	1,9:1
Enfermedad de Huntington	120 (40,7)	175 (59,3)	295	0,7:1
Enfermedad de Niemann-Pick	9 (69,2)	4 (30,8)	13	2,3:1
Enfermedad de Rendu-Osler	118 (41,4)	167 (58,6)	285	0,7:1
Enfermedad de Wilson	142 (56,6)	109 (43,4)	251	1,3:1
Esclerosis lateral amiotrófica	251 (56,8)	191 (43,2)	442	1,3:1
Fenilcetonuria	145 (47,1)	163 (52,9)	308	0,9:1
Fibrosis quística	285 (49,4)	292 (50,6)	577	1,0:1
Hemofilia A	667 (96,1)	27 (3,9)	694	24,7:1
Hipotiroidismo Congénito	118 (46,3)	137 (53,7)	255	0,9:1
Osteogénesis imperfecta	145 (43,9)	185 (56,1)	330	0,8:1
Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Sindrómicas	462 (44,9)	567 (55,1)	1.029	0,8:1
Síndrome de Angelman	35 (43,8)	45 (56,3)	80	0,8:1
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	42 (51,2)	40 (48,8)	82	1,1:1
Síndrome de Goodpasture	49 (38,0)	80 (62,0)	129	0,6:1
Síndrome de Marfan	243 (50,9)	234 (49,1)	477	1,0:1
Síndrome de Prader-Willi	71 (50,7)	69 (49,3)	140	1,0:1
Síndrome de Williams	83 (58,5)	59 (41,5)	142	1,4:1
Síndrome de X frágil	137 (80,6)	33 (19,4)	170	4,2:1
Tetralogía de Fallot	359 (54,1)	305 (45,9)	664	1,2:1
Total	4.776	5.426	10.202	

En los 10.202 casos residentes en la Comunidad de Madrid con una Enfermedad ReeR a 1 de enero de 2022, la media de edad fue de 42,7 años (37,5 en hombres y 47,4 en mujeres), con una

mediana de 45 años (38 en hombres y 50 en mujeres) y un rango de percentil 25 a 75 de 22-61 años (17-55 en hombres y 30-66 en mujeres) (tabla 14). El Hipotiroidismo Congénito presentó la menor mediana de edad, con 7 años y la Cirrosis Biliar Primaria junto con la Esclerosis Lateral Amiotrófica presentaron la mayor mediana de edad, con 66 años. En general la mediana de edad era algo inferior para hombres respecto a mujeres, salvo en Artrogriposis Múltiple Congénita, Ataxia de Friedreich, Cirrosis Biliar Primaria, Enfermedad de Niemann-Pick, Síndrome de Williams y Síndrome de X frágil.

Tabla 14. Enfermedades Reer. Estadísticos de edad (en años) de casos vivos a 1 de enero de 2022, según sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres			Mujeres			Total		
	Media	Md*	Percentil 25-75	Media	Md*	Percentil 25-75	Media	Md*	Percentil 25-75
Artrogriposis Múltiple Congénita	32,0	32	17-49	26,5	23	16-35	29,4	27	17-41
Artrogriposis Múltiple Congénita Distal	24,3	17	7-40	29,7	18	12-45	26,4	18	8-44
Ataxia de Friedreich	46,8	47	36-58	43,9	45	33-53	45,5	46	34-56
Atrofia muscular espinal proximal	29,8	23	10-51	30,5	27	8-51	30,2	25	10-51
Cirrosis Biliar Primaria	69,3	72	59-79	65,7	66	56-76	66,0	66	56-76
Complejo Esclerosis Tuberosa	33,5	35	16-50	39,4	41	23-52	36,4	38	18-51
Displasia Renal	13,5	11	7-16	15,6	12	8-18	14,3	12	7-17
Distrofia miotónica de Steinert	44,7	46	33-55	47,8	48	39-59	46,3	47	37-57
Enfermedad de Fabry	42,6	45	34-53	49,0	54	35-61	46,2	47	35-60
Enfermedad de Gaucher	41,4	44	31-54	42,7	44	31-59	41,8	44	31-58
Enfermedad de Huntington	57,5	57	48-70	57,6	58	46-67	57,5	58	47-68
Enfermedad de Niemann-Pick	39,1	45	9-57	27,5	23	9-47	35,5	42	9-57
Enfermedad de Rendu-Osler	49,4	53	38-61	54,1	56	45-66	52,1	54	41-65
Enfermedad de Wilson	38,3	38	24-51	39,3	40	29-50	38,8	39	26-50
Esclerosis lateral amiotrófica	63,4	64	56-72	66,7	67	57-76	64,8	66	56-74
Fenilcetonuria	16,1	14	7-23	20,4	16	9-30	18,3	15	8-27
Fibrosis quística	25,4	24	11-37	26,3	26	12-37	25,9	25	12-37
Hemofilia A	37,6	36	20-54	48,3	48	39-61	38,0	37	21-54
Hipotiroidismo Congénito	13,4	7	3-14	18,5	7	3-36	16,1	7	3-19
Osteogénesis imperfecta	33,3	32	18-49	39,3	42	19-55	36,6	38	18-53
Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Síndromicas	54,9	55	45-67	59,7	60	48-72	57,5	58	46-71
Síndrome de Angelman	17,8	13	9-25	20,2	19	10-31	19,1	18	9-27
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	11,0	11	5-18	14,8	13	8-19	12,9	12	5-18
Síndrome de Goodpasture	61,1	63	52-72	60,7	64	42-76	60,8	64	49-74
Síndrome de Marfan	36,0	36	23-48	38,5	41	25-51	37,3	38	23-50
Síndrome de Prader-Willi	19,1	17	6-25	21,8	18	8-33	20,4	18	8-31

Síndrome de Williams	22,5	20	10-36	20,3	16	9-30	21,6	18	10-34
Síndrome de X frágil	27,7	24	16-36	25,4	23	17-30	27,3	24	16-36
Tetralogía de Fallot	27,9	27	13-43	28,1	27	11-44	28,0	27	12-44
Total	37,5	38	17-55	47,4	50	30-66	42,7	45	22-61

* Md: mediana.

Las tasas de prevalencia por 10 mil habitantes a 1 de enero de 2022 (tabla 15) muestran a la Cirrosis Biliar Primaria con la mayor prevalencia entre las 29 enfermedades ReeR, con 2,38 casos por 10 mil (0,42 en hombres y 4,18 en mujeres) seguida por la Retinosis Pigmentaria con 1,52 casos por 10 mil (1,43 en hombres y 1,61 en mujeres) y por la Distrofia Miotónica de Steinert con 1,33 casos por 10 mil (1,33 tanto en hombres como en mujeres).

Por grupo de edad (tablas A3 y A4 del anexo), en la edad infantil destaca la Displasia Renal con tasas para los grupos de 0 años y 1-14 años de 1,60 y 3,64 casos por 10 mil habitantes, la Tetralogía de Fallot con unas prevalencias de 2,20 y 2,13 casos por 10 mil habitantes respectivamente y la Fibrosis quística con 2,40 y 1,82 casos por 10 mil habitantes respectivamente. Resaltar que la Fibrosis Quística sigue siendo muy prevalente hasta el grupo 15-39 años con una prevalencia de 1,38 casos por 10 mil. En los grupos de 15-39 y 40-64 años destacan la Hemofilia A con 1,27 y 0,97 casos por 10 mil, respectivamente, y la Distrofia Miotónica de Steinert con 1,16 y 2,02 casos por 10 mil. En el grupo de 40-64 años también aparece con una prevalencia alta entre estas enfermedades la Cirrosis Biliar Primaria con 2,80 casos por 10 mil. En el grupo de 65 y más años destacan las ya mencionadas Distrofia Miotónica de Steinert (0,94 casos por 10 mil), la Esclerosis Lateral Amiotrófica (1,92 casos por 10 mil), la Retinosis Pigmentarias (3,03 casos por 10 mil) y destaca por encima de todas la Cirrosis Biliar Primaria (7,0 casos por 10 mil).

Tabla 15. Enfermedades ReeR. Prevalencia por 10 mil habitantes a 1 de enero de 2022, según sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Prevalencias (intervalo confianza al 95%)		
	Hombres	Mujeres	Total
Artrogriposis Múltiple Congénita	0,07 (0,05-0,11)	0,06 (0,04-0,09)	0,06 (0,05-0,09)
Artrogriposis Múltiple Congénita Distal	0,07 (0,05-0,11)	0,04 (0,03-0,07)	0,06 (0,04-0,08)
Ataxia de Friedreich	0,24 (0,20-0,30)	0,18 (0,14-0,23)	0,21 (0,18-0,25)
Atrofia muscular espinal proximal	0,14 (0,10-0,19)	0,12 (0,09-0,16)	0,13 (0,10-0,16)
Cirrosis Biliar Primaria	0,42 (0,36-0,50)	4,18 (3,97-4,40)	2,38 (2,27-2,50)
Complejo Esclerosis Tuberosa	0,62 (0,54-0,71)	0,55 (0,48-0,63)	0,58 (0,53-0,64)
Displasia Renal	0,93 (0,83-1,04)	0,62 (0,54-0,70)	0,77 (0,70-0,84)
Distrofia miotónica de Steinert	1,33 (1,21-1,46)	1,33 (1,21-1,46)	1,33 (1,25-1,42)
Enfermedad de Fabry	0,10 (0,07-0,14)	0,12 (0,09-0,16)	0,11 (0,09-0,14)
Enfermedad de Gaucher	0,07 (0,05-0,11)	0,03 (0,02-0,06)	0,05 (0,04-0,07)
Enfermedad de Huntington	0,37 (0,31-0,44)	0,50 (0,43-0,58)	0,44 (0,39-0,49)
Enfermedad de Niemann-Pick	0,03 (0,01-0,05)	0,01 (0,00-0,03)	0,02 (0,01-0,03)
Enfermedad de Rendu-Osler	0,37 (0,31-0,44)	0,47 (0,41-0,55)	0,42 (0,38-0,47)
Enfermedad de Wilson	0,44 (0,37-0,52)	0,31 (0,26-0,37)	0,37 (0,33-0,42)
Esclerosis lateral amiotrófica	0,78 (0,69-0,88)	0,54 (0,47-0,63)	0,65 (0,60-0,72)
Fenilcetonuria	0,45 (0,38-0,53)	0,46 (0,4-0,54)	0,46 (0,41-0,51)
Fibrosis quística	0,88 (0,79-0,99)	0,83 (0,74-0,93)	0,85 (0,79-0,93)
Hemofilia A	2,06 (1,91-2,23)	0,08 (0,05-0,11)	1,03 (0,95-1,11)

Hipotiroidismo Congénito	0,37 (0,31-0,44)	0,39 (0,33-0,46)	0,38 (0,33-0,43)
Osteogénesis imperfecta	0,45 (0,38-0,53)	0,53 (0,46-0,61)	0,49 (0,44-0,54)
Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Síndromicas	1,43 (1,31-1,57)	1,61 (1,48-1,75)	1,52 (1,43-1,62)
Síndrome de Angelman	0,11 (0,08-0,15)	0,13 (0,10-0,17)	0,12 (0,10-0,15)
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	0,13 (0,10-0,18)	0,11 (0,08-0,15)	0,12 (0,10-0,15)
Síndrome de Goodpasture	0,15 (0,11-0,20)	0,23 (0,18-0,28)	0,19 (0,16-0,23)
Síndrome de Marfan	0,75 (0,66-0,85)	0,66 (0,58-0,76)	0,71 (0,65-0,77)
Síndrome de Prader-Willi	0,22 (0,17-0,28)	0,2 (0,15-0,25)	0,21 (0,18-0,24)
Síndrome de Williams	0,26 (0,21-0,32)	0,17 (0,13-0,22)	0,21 (0,18-0,25)
Síndrome de X frágil	0,42 (0,36-0,50)	0,09 (0,07-0,13)	0,25 (0,22-0,29)
Tetralogía de Fallot	1,11 (1,00-1,23)	0,87 (0,77-0,97)	0,98 (0,91-1,06)

Con respecto al número de fallecidos con enfermedades ReeR en el periodo de 1 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2021 (tabla 16), por orden de frecuencia, destacan: la Esclerosis Lateral Amiotrófica con 1.540 fallecidos (803 hombres y 737 mujeres), la Cirrosis Biliar Primaria con 537 (88 Hombres y 449 mujeres), la Distrofia Miotónica de Steinert con 317 fallecidos (187 hombres y 130 mujeres) y la Enfermedad de Huntington con 198 fallecidos (98 hombres y 100 mujeres), que juntos representan el 77,0% de todos los fallecimientos de estas enfermedades ReeR. En los dos extremos de la vida destaca la mediana de edad de fallecimiento de 1 año en la Atrofia Muscular Espinal Proximal (36 fallecidos en el periodo considerado) y la Artrogriposis Múltiple Congénita (4 fallecidos); y de 7 años en la enfermedad de Niemann-Pick (8 fallecidos). En el otro extremo, la Cirrosis Biliar Primaria y la Retinosis Pigmentaria, ambas con mediana de 82 años y el Síndrome de Goodpasture con 81 años de mediana.

Tabla 16. Enfermedades ReeR. Número y distribución porcentual de fallecidos entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021, según sexo y mediana de edad. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres	Mujeres	Total	Mediana* de edad de fallecimiento		
	N (%)	N (%)	N	Hombres	Mujeres	Total
Artrogriposis Múltiple Congénita	3 (75,0)	1 (25,0)	4	1	0	1
Ataxia de Friedreich	14 (35,9)	25 (64,1)	39	52	63	56
Atrofia muscular espinal proximal	23 (63,9)	13 (36,1)	36	8	0	1
Cirrosis Biliar Primaria	88 (16,4)	449 (83,6)	537	82	82	82
Complejo Esclerosis Tuberosa	12 (50,0)	12 (50,0)	24	50	43	48
Displasia Renal	8 (42,1)	11 (57,9)	19	17	13	13
Distrofia miotónica de Steinert	187 (59,0)	130 (41,0)	317	61	63	61
Enfermedad de Fabry	4 (50,0)	4 (50,0)	8	83	70	72
Enfermedad de Gaucher	3 (60,0)	2 (40,0)	5	79	85	79
Enfermedad de Huntington	98 (49,5)	100 (50,5)	198	62	71	67
Enfermedad de Niemann-Pick	4 (50,0)	4 (50,0)	8	4	32	7
Enfermedad de Rendu-Osler	36 (48,0)	39 (52,0)	75	78	80	79
Enfermedad de Wilson	5 (45,5)	6 (54,5)	11	64	52	57
Esclerosis lateral amiotrófica	803 (52,1)	737 (47,9)	1.540	69	72	71
Fenilcetonuria	4 (66,7)	2 (33,3)	6	29	45	43
Fibrosis quística	26 (45,6)	31 (54,4)	57	33	39	34
Hemofilia A	49 (94,2)	3 (5,8)	52	73	82	74
Hipotiroidismo Congénito	4 (26,7)	11 (73,3)	15	62	49	60

Osteogénesis imperfecta	14 (53,8)	12 (46,2)	26	73	74	74
Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Sindrómicas	80 (48,5)	85 (51,5)	165	77	85	82
Síndrome de Angelman	4 (57,1)	3 (42,9)	7	39	21	27
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	0 (0)	3 (100)	3	0	39	39
Síndrome de Goodpasture	60 (54,5)	50 (45,5)	110	80	84	81
Síndrome de Marfan	22 (57,9)	16 (42,1)	38	52	51	52
Síndrome de Prader-Willi	7 (43,8)	9 (56,3)	16	37	33	35
Síndrome de Williams	1 (50,0)	1 (50,0)	2	67	37	52
Síndrome de X frágil	6 (75,0)	2 (25,0)	8	56	57	57
Tetralogía de Fallot	23 (56,1)	18 (43,9)	41	40	35	40
Total	1.588 (47,2)	1.779 (52,8)	3.367	68	74	71

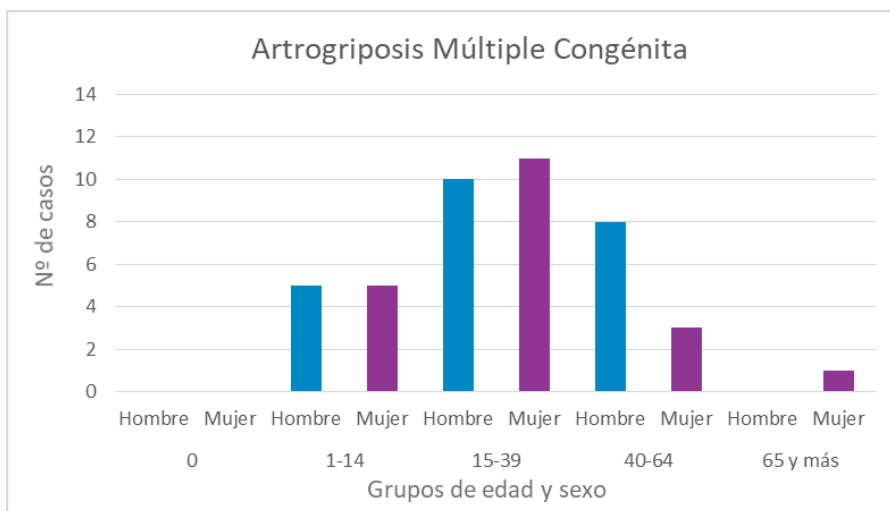
*Cuando el número de fallecidos es pequeño hay que tener en cuenta la posible variabilidad en la distribución de los números pequeños.

3.3.1. Artrogriposis Múltiple Congénita

Es un grupo de trastornos caracterizados por contracturas congénitas de las extremidades. Se manifiesta al nacimiento como una limitación del movimiento de las articulaciones de varias extremidades que, generalmente, no es progresiva y puede incluir debilidad muscular y fibrosis. La Artrogriposis Múltiple Congénita siempre se asocia con una disminución del movimiento fetal intrauterino que deriva, de manera secundaria, en contracturas¹².

En la figura 7 se observa la distribución por sexo y edad de los 43 casos de Artrogriposis Múltiple Congénita prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,06 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,05-0,09). El 48,8% pertenece al grupo de edad de 15 a 39 años.

Figura 7. Artrogriposis Múltiple Congénita. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

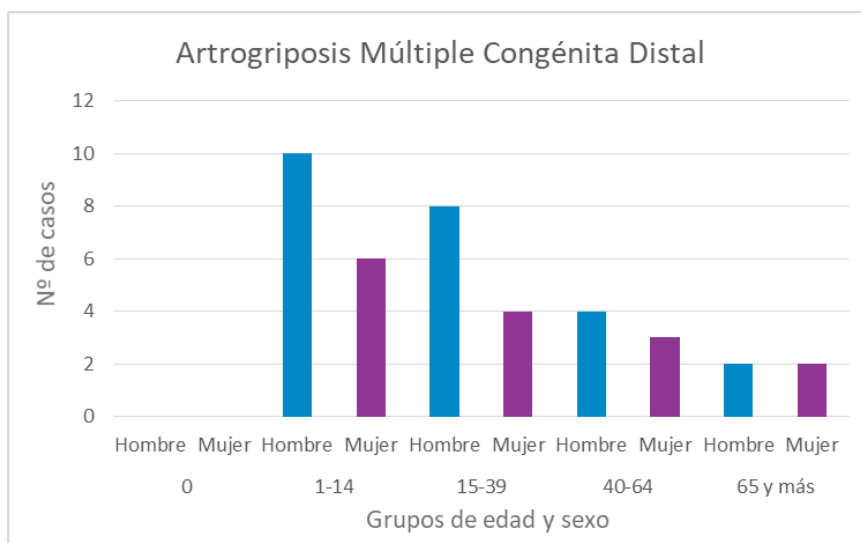


3.3.2. Artrogriposis Múltiple Congénita Distal

Es un grupo de síndromes de artrogriposis poco frecuente que se caracterizan por contracturas congénitas de dos o más zonas del cuerpo y que afectan principalmente a las manos y los pies, mientras que las articulaciones proximales están prácticamente intactas, en ausencia de una enfermedad neurológica y/o muscular primaria que afecte a la función de las extremidades. Las características diagnósticas incluyen camptodactilia o pseudocamptodactilia, pliegues de flexión hipoplásicos o ausentes, cabalgamiento de los dedos de las manos, desviación cubital de la muñeca, talipes equinovarus, deformidades del calcaneoalگو, astrágalo vertical y/o metatarso varo¹².

En la figura 8 se observa la distribución por sexo y edad de los 39 casos de Artrogriposis Múltiple Congénita Distal prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,06 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,04-0,08). El 25,6% de los casos son varones de entre 1 y 14 años.

Figura 8. Artrogriposis Múltiple Congénita Distal. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

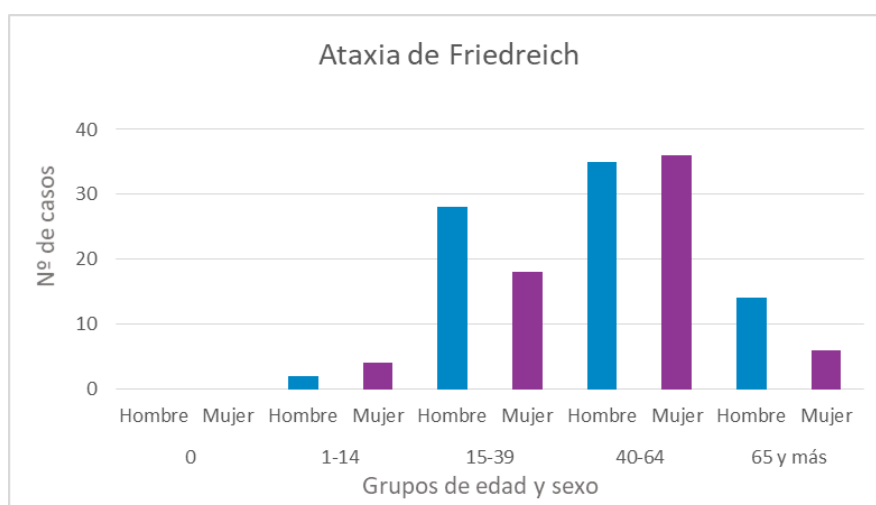


3.3.3. Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es un trastorno neurodegenerativo hereditario que se caracteriza clásicamente por una ataxia progresiva de la marcha, disartria, disfagia, disfunción oculomotora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, signos de afectación del tracto piramidal, escoliosis, y en algunos casos, miocardiopatía, diabetes mellitus, pérdida visual y audición defectuosa¹².

En la figura 9 se observa la distribución por sexo y edad de los 143 casos de Ataxia de Friedreich prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,21 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,18-0,25). El 49,7% pertenece al grupo de edad de 40 a 64 años.

Figura 9. Ataxia de Friedreich. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

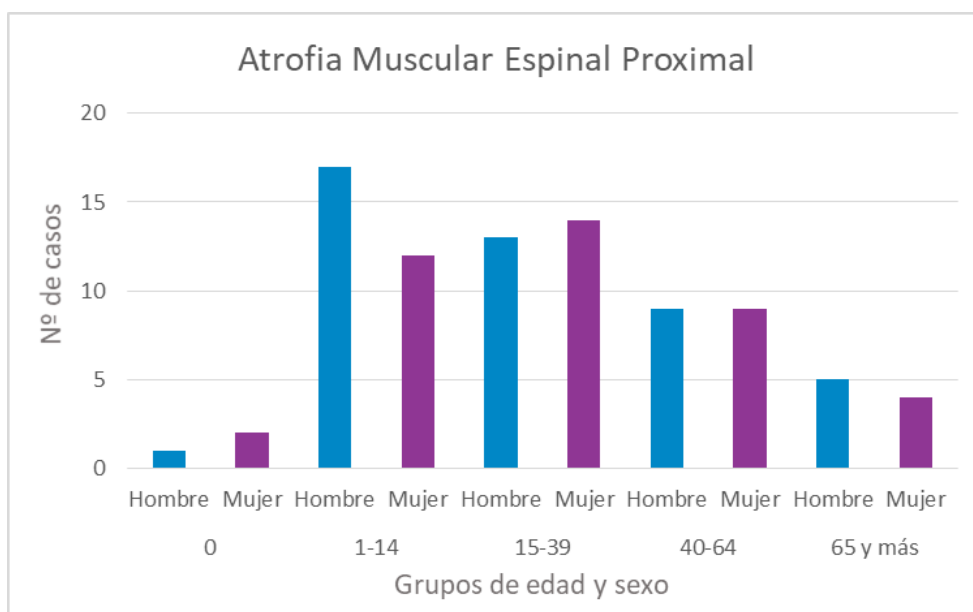


3.3.4. Atrofia Muscular Espinal Proximal

Las atrofas musculares espinales proximales son un grupo de trastornos musculares caracterizados por una debilidad muscular progresiva resultado de una degeneración y pérdida de las neuronas motoras inferiores en la médula espinal y en los núcleos del tronco encefálico¹².

En la figura 10 se observa la distribución por sexo y edad de los 86 casos de Atrofia Muscular Espinal Proximal prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,13 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,10-0,16). El 65,1% pertenece a los grupos de edad de 1 a 39 años.

Figura 10. Atrofia Muscular Espinal Proximal. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

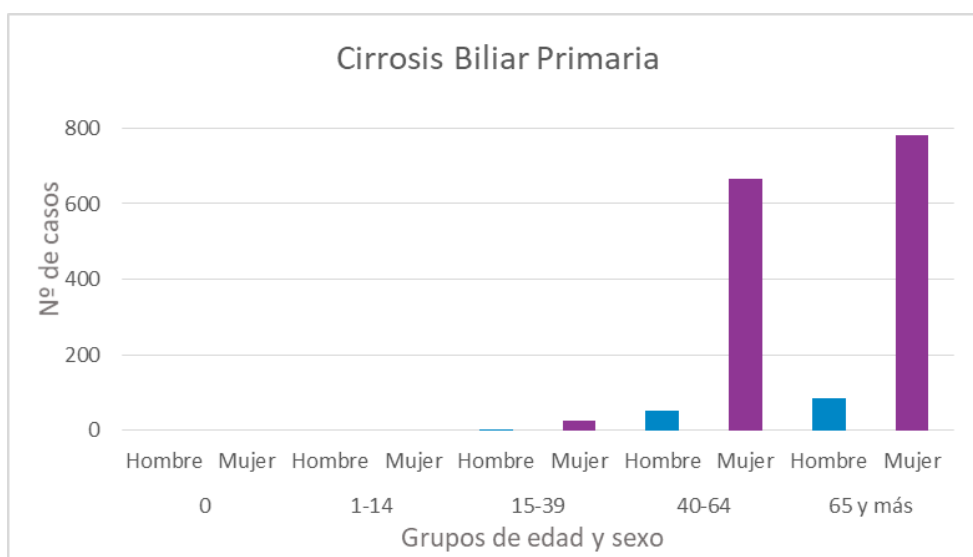


3.3.5. Cirrosis Biliar Primaria

Es una enfermedad hepática colestásica autoinmune poco frecuente caracterizada por daño de los pequeños conductos biliares intrahepáticos de origen autoinmune que conduce a colestasis, fibrosis y posible cirrosis¹².

En la figura 11 se observa la distribución por sexo y edad de los 1.608 casos de Cirrosis Biliar Primaria prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (2,38 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 2,27-2,50). El 90,0% de los casos son mujeres de 40 años en adelante (41,4% de entre 40 y 64 años y 48,6% de 65 y más años).

Figura 11. Cirrosis Biliar Primaria. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

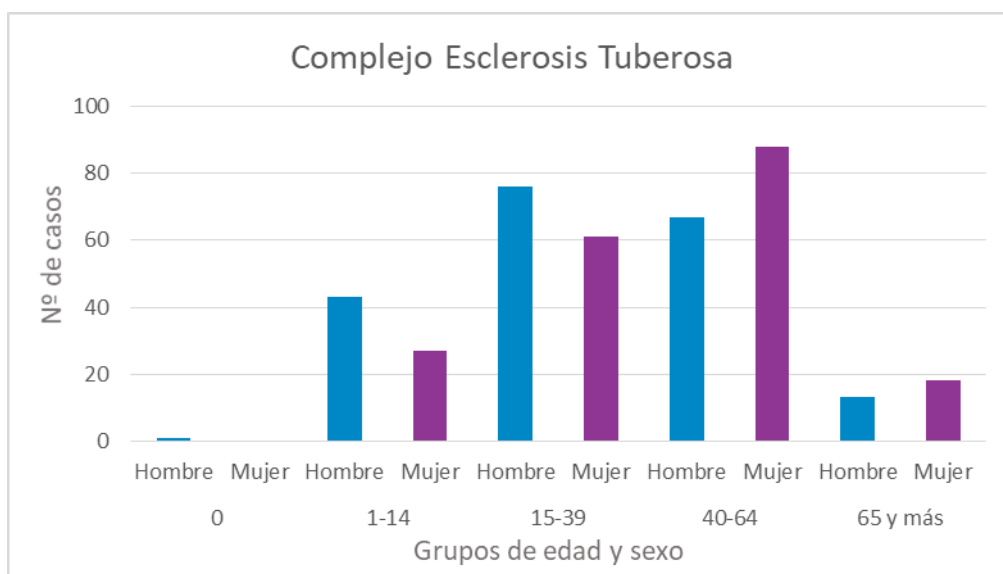


3.3.6. Complejo Esclerosis Tuberosa

Es un trastorno neurocutáneo poco frecuente caracterizado por hamartomas multisistémicos que afectan mayoritariamente a la piel, cerebro, riñones, pulmones, ojos y corazón, y que se asocia a trastornos neuropsiquiátricos¹².

En la figura 12 se observa la distribución por sexo y edad de los 394 casos de Complejo Esclerosis Tuberosa prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,58 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,53-0,64). El 74,1% pertenece a los grupos de edad de 15 a 64 años.

Figura 12. Complejo Esclerosis Tuberosa. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

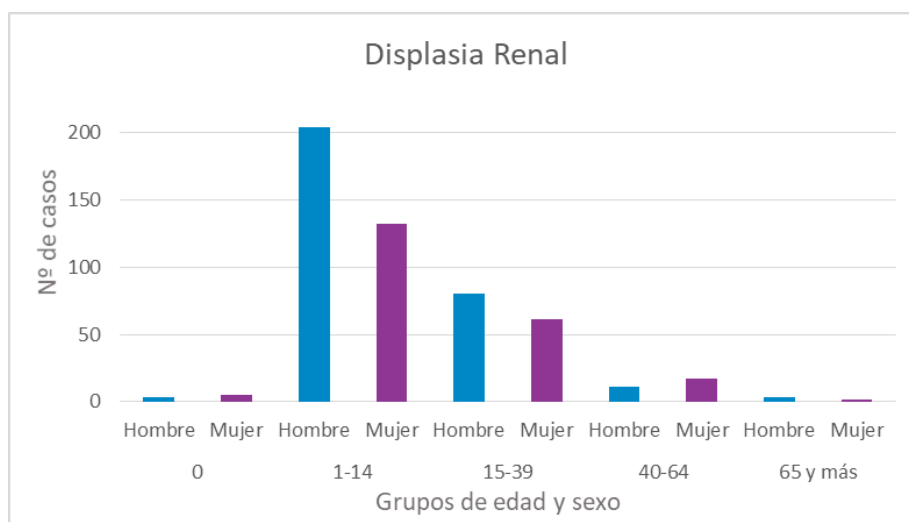


3.3.7. Displasia Renal

Es una malformación renal poco frecuente en la que los riñones están presentes pero su desarrollo es anómalo, lo que deriva en una malformación de la arquitectura histológica del riñón y a la presencia de tejido embriológico, a modo de collaretes mesenquimales u otras formas de tejidos metaplásicos e indiferenciados. La displasia renal puede ser uni- o bilateral, segmentaria y de gravedad variable¹².

En la figura 13 se observa la distribución por sexo y edad de los 518 casos de Displasia Renal prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,77 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,70-0,84). El 64,9% pertenece al grupo de edad de 1 a 14 años, en el que destacan los varones (39,4% del total de casos).

Figura 13. Displasia Renal. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

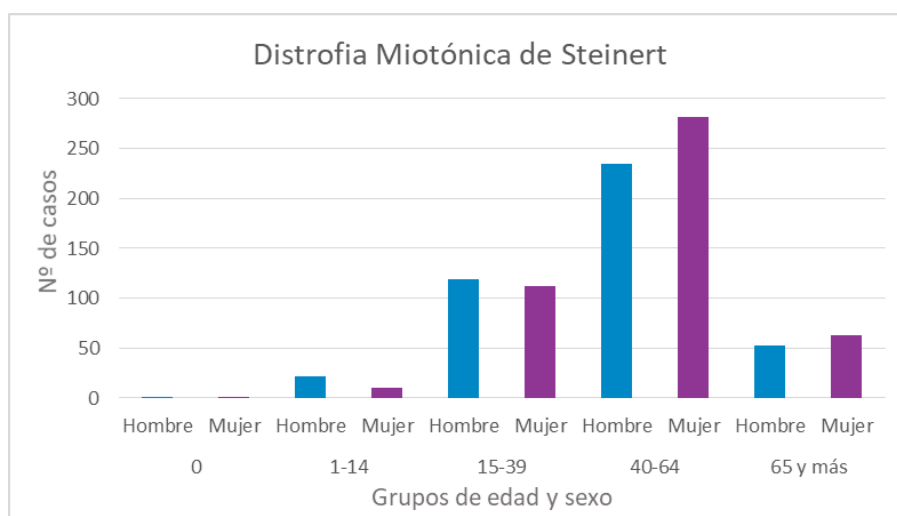


3.3.8. Distrofia Miotónica de Steinert

Es un trastorno multisistémico de origen genético poco frecuente caracterizado por una amplia gama de manifestaciones musculares (debilidad muscular, miotonía), cataratas de inicio temprano (antes de los 50 años) y manifestaciones sistémicas (cerebral, endocrina, cardíaca, del tubo digestivo, útero, piel y afección inmunológica) que varían en función de la edad de inicio. El amplio espectro clínico va desde presentaciones letales en el periodo de lactancia hasta una enfermedad leve de aparición tardía¹².

En la figura 14 se observa la distribución por sexo y edad de los 898 casos de Distrofia Miotónica de Steinert prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (1,33 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 1,25-1,42). El 57,6 % pertenece al grupo de edad de 40-64 años, siendo el 31,4% mujeres de ese grupo de edad.

Figura 14. Distrofia Miotónica de Steinert. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

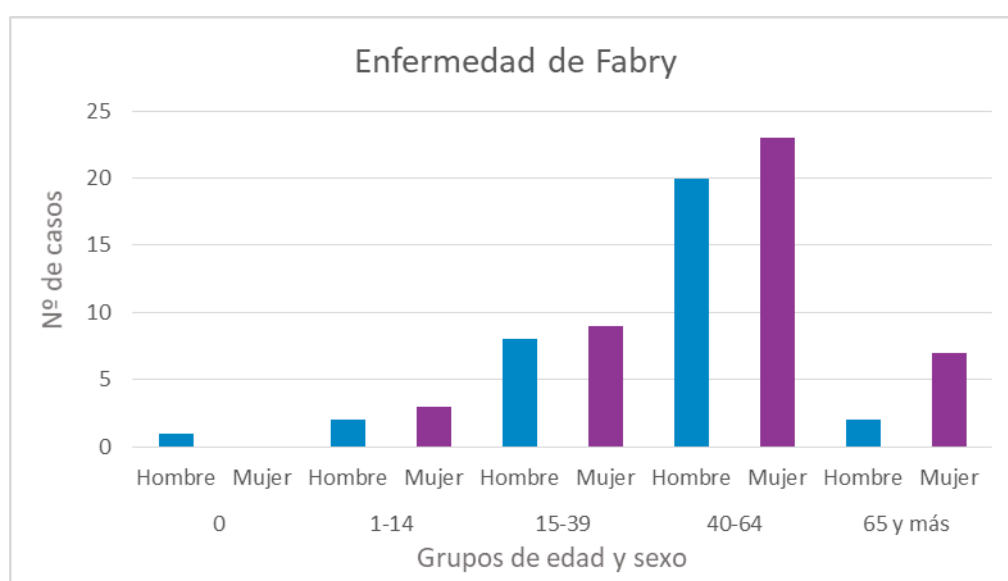


3.3.9. Enfermedad de Fabry

Es una enfermedad lisosomal multisistémica poco frecuente de origen genético caracterizada por manifestaciones cutáneas específicas (angioqueratoma), neurológicas (dolor), renales (proteinuria, insuficiencia renal crónica), cardiovasculares (miocardiopatía, arritmia), cocleovestibulares y cerebrovasculares (ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares). La expresión fenotípica depende de la edad de aparición y, en las mujeres, del nivel de inactivación del cromosoma X¹².

En la figura 15 se observa la distribución por sexo y edad de los 75 casos de Enfermedad de Fabry prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,11 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,09-0,14). El 57,3% pertenece al grupo de edad de 40 a 64 años.

Figura 15. Enfermedad de Fabry. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

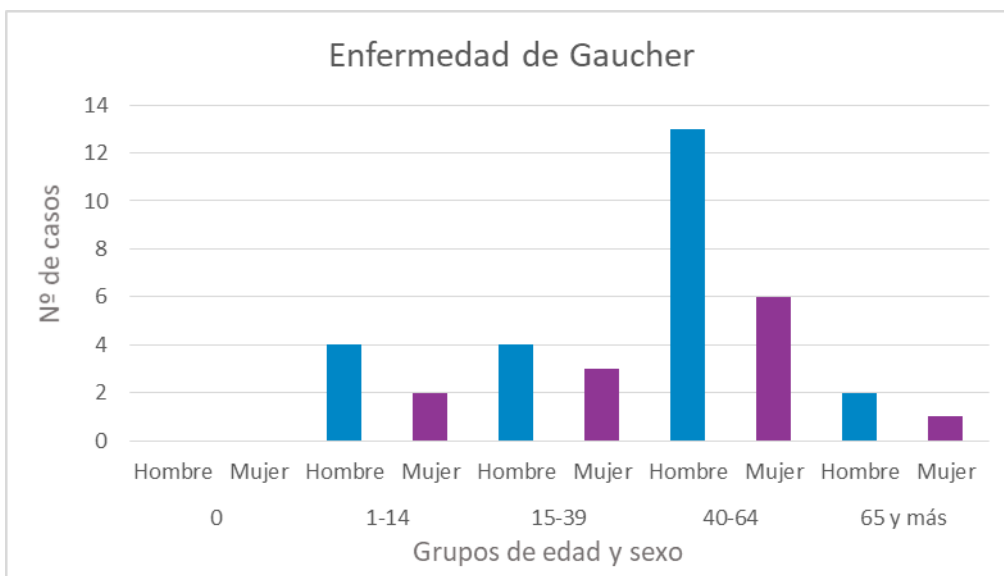


3.3.10. Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad de depósito lisosomal que comprende 3 tipos principales (tipos 1, 2 y 3), una forma fetal y una variante con afectación cardiovascular (Enfermedad de Gaucher-oftalmoplegia-calcificación cardiovascular o enfermedad similar a Gaucher)¹².

En la figura 16 se observa la distribución por sexo y edad de los 35 casos de Enfermedad de Gaucher prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,05 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,04-0,07). El 37,1% de los casos son varones de 40 a 64 años.

Figura 16. Enfermedad de Gaucher. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

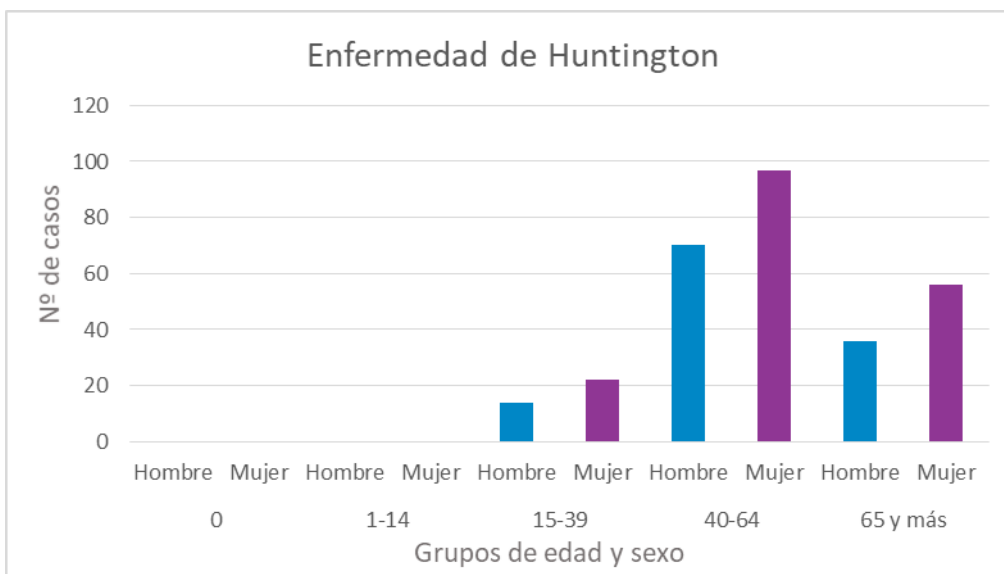


3.3.11. Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos, y demencia¹².

En la figura 17 se observa la distribución por sexo y edad de los 295 casos de Enfermedad de Huntington prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,44 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,39-0,49). El 56,6% pertenece al grupo de edad de 40 a 64 años.

Figura 17. Enfermedad de Huntington. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

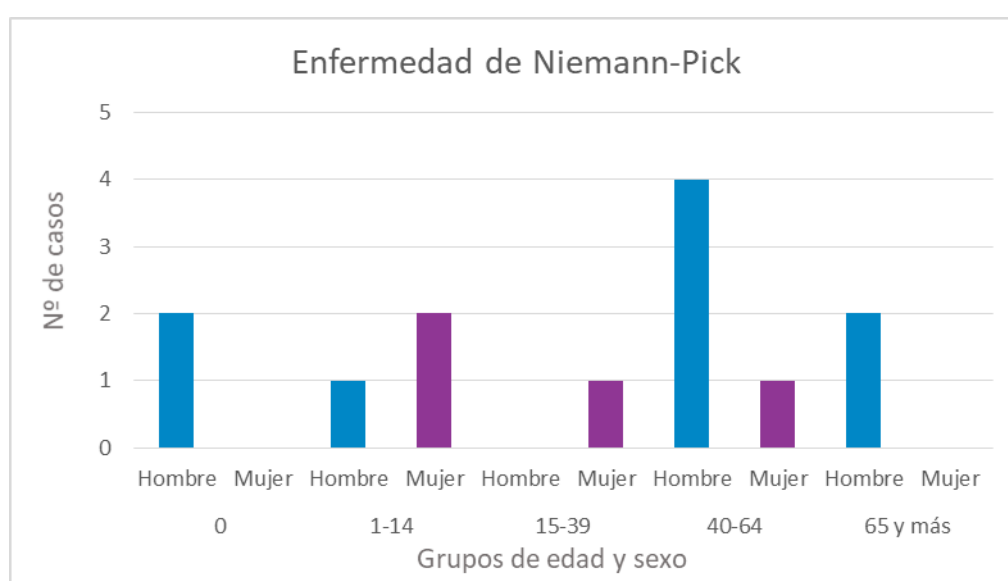


3.3.12. Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick agrupa varias enfermedades metabólicas hereditarias en las que se acumulan cantidades nocivas de una sustancia grasa (lípidos) en el bazo, el hígado, los pulmones, la médula ósea, y el cerebro. Los síntomas pueden incluir falta de coordinación muscular, degeneración cerebral, problemas de aprendizaje, pérdida del tono muscular, aumento de la sensibilidad al tacto, espasticidad, dificultades para comer y tragar, dificultad para hablar, y aumento del hígado y del bazo. La herencia es autosómica recesiva¹³.

En la figura 18 se observa la distribución por sexo y edad de los 13 casos de Enfermedad de Niemann-Pick prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,02 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,01-0,03). El 46,2% son varones de 40 años en adelante.

Figura 18. Enfermedad de Niemann-Pick. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

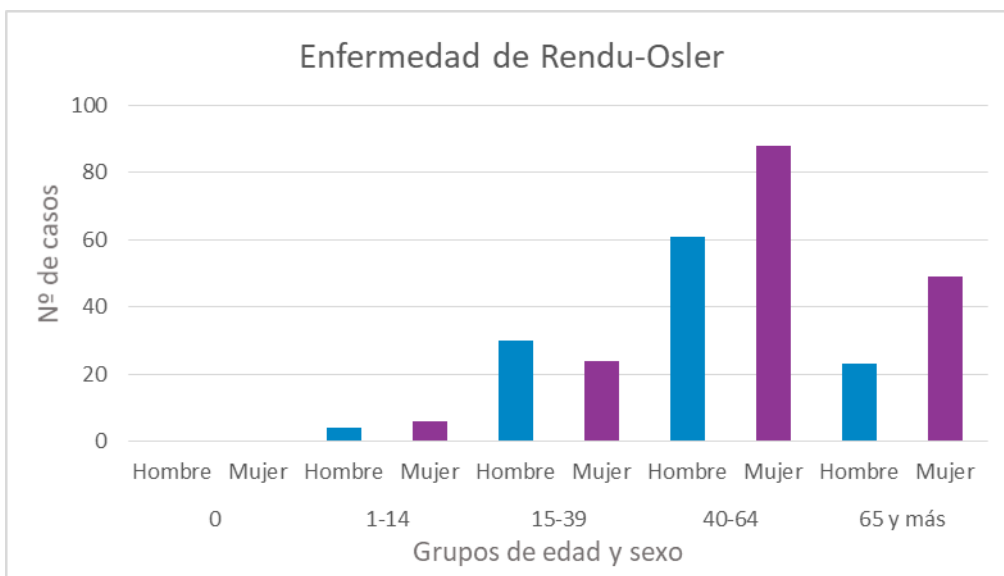


3.3.13. Enfermedad Rendu-Osler

La Telangiectasia hemorrágica hereditaria o Enfermedad de Rendu-Osler es un trastorno hereditario que afecta a la angiogénesis, caracterizado por telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas viscerales¹².

En la figura 19 se observa la distribución por sexo y edad de los 285 casos de Enfermedad Rendu-Osler prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,42 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,38-0,47). El 52,3% pertenece al grupo de edad de 40 a 64 años, siendo las mujeres a partir de 40 años el 48,1% del total de casos.

Figura 19. Enfermedad de Rendu-Osler. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

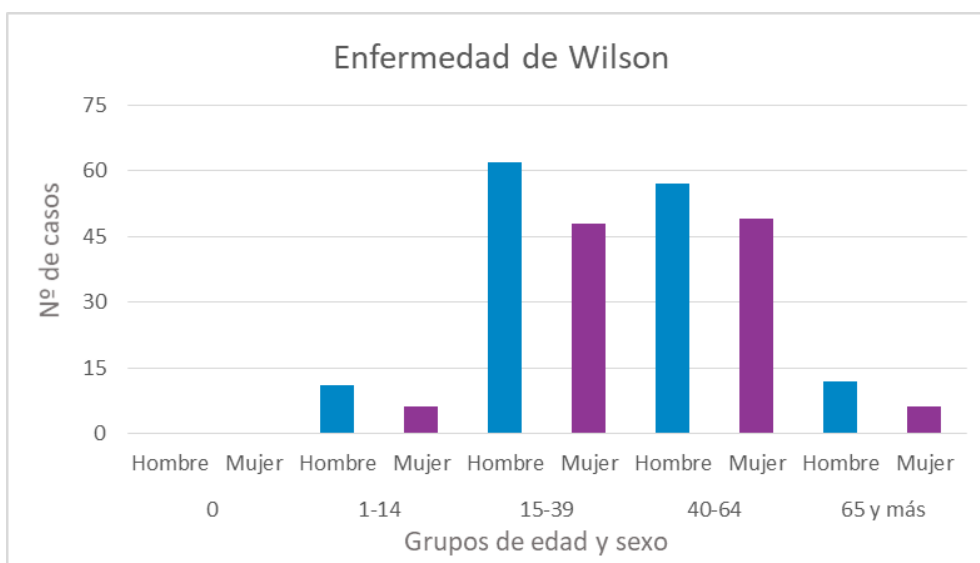


3.2.14. Enfermedad de Wilson

Es un trastorno genético y poco frecuente del metabolismo del cobre que debuta con manifestaciones hepáticas, neurológicas, psiquiátricas u oftalmológicas inespecíficas debido a la alteración de la excreción biliar de cobre y al consiguiente depósito excesivo de cobre en el organismo¹².

En la figura 20 se observa la distribución por sexo y edad de los 251 casos de Enfermedad de Wilson prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,37 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,33-0,42). El 86,0% pertenece a los grupos de edad de 15 a 64 años.

Figura 20. Enfermedad de Wilson. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

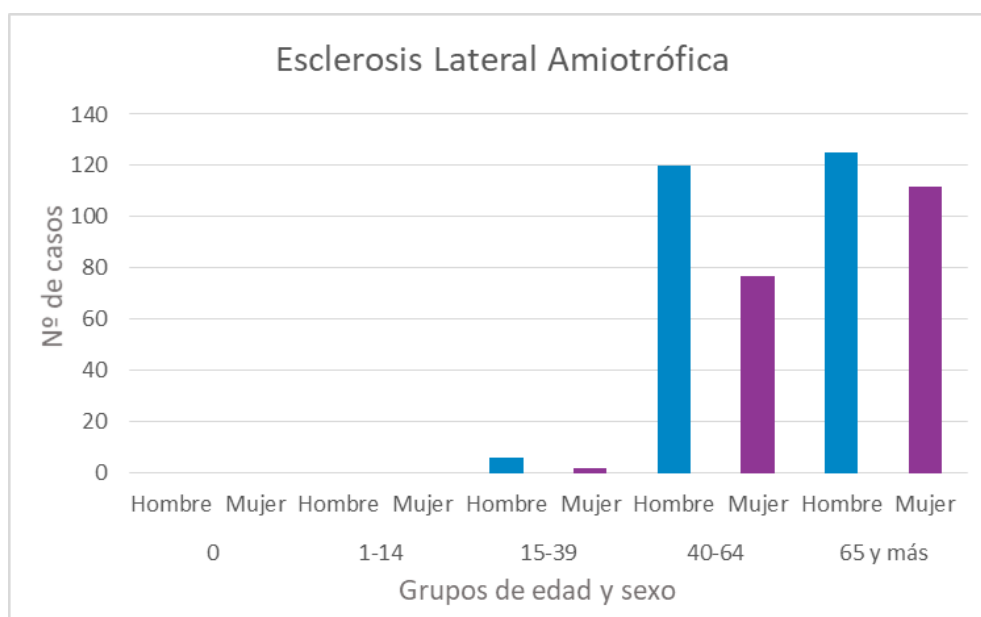


3.3.15. Esclerosis Lateral Amiotrófica

Es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por parálisis muscular progresiva a consecuencia de una degeneración de las neuronas motoras en la corteza motora primaria, tracto corticoespinal, tronco encefálico y médula espinal¹².

En la figura 21 se observa la distribución por sexo y edad de los 442 casos de Esclerosis Lateral Amiotrófica prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,65 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,60-0,72). El 53,6 % pertenece al grupo de edad de 65 y más.

Figura 21. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

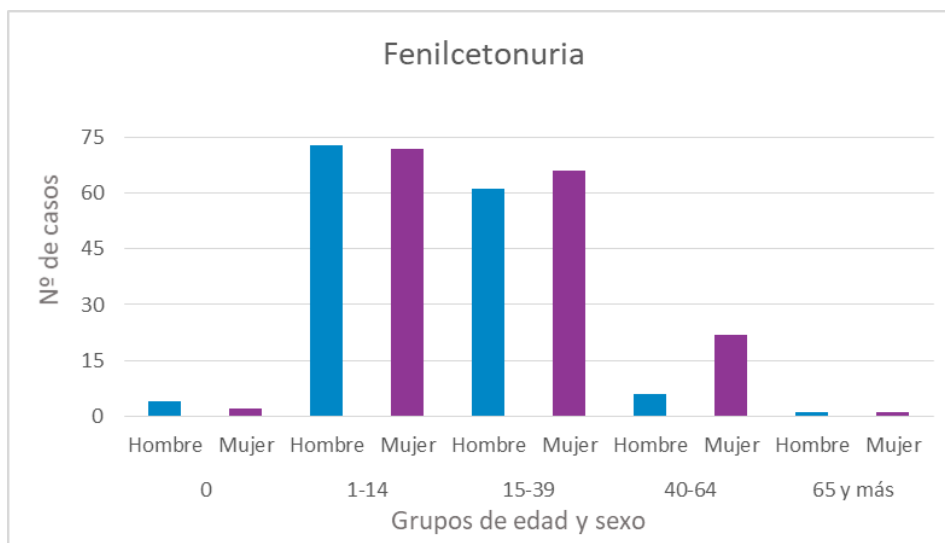


3.3.16. Fenilcetonuria

Es un error congénito poco frecuente del metabolismo de los aminoácidos caracterizado por un aumento de fenilalanina en sangre y niveles bajos o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Sin diagnóstico precoz o sin tratamiento, el trastorno se manifiesta con discapacidad intelectual de leve a grave¹².

En la figura 22 se observa la distribución por sexo y edad de los 308 casos de Fenilcetonuria prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,46 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,41-0,51). El 88,3% pertenece a los grupos de edad de 1 a 39 años.

Figura 22. Fenilcetonuria. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

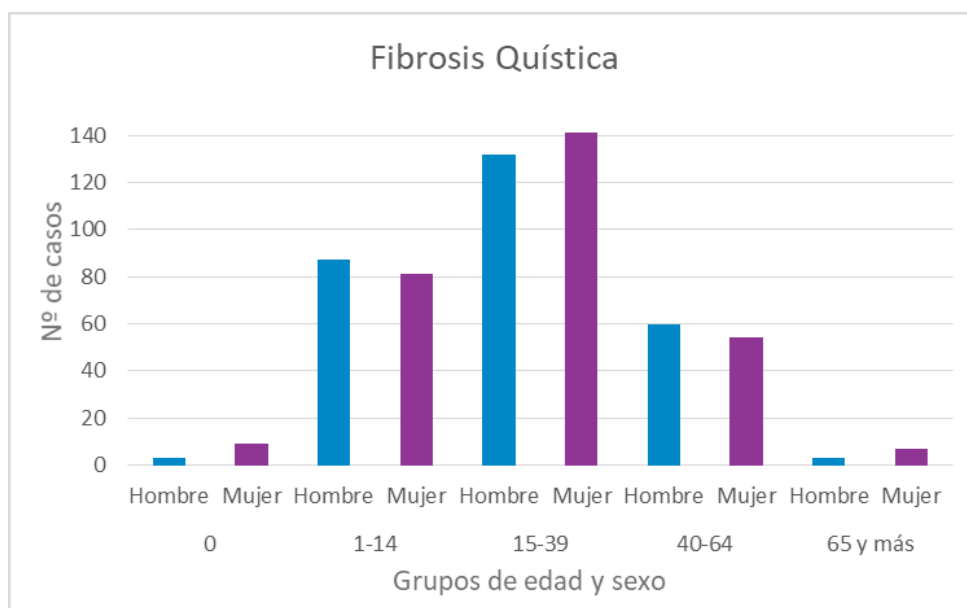


3.3.17. Fibrosis Quística

Es un trastorno pulmonar de origen genético poco frecuente, caracterizado por sudoración salada y secreciones mucosas espesas que resultan en enfermedad multisistémica, infecciones pulmonares crónicas, diarrea voluminosa y talla baja¹².

En la figura 23 se observa la distribución por sexo y edad de los 577 casos de Fibrosis Quística prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,85 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,79-0,93). Cerca de la mitad de los casos (47,3%) tienen edades comprendidas entre los 15 y 39 años.

Figura 23. Fibrosis Quística. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

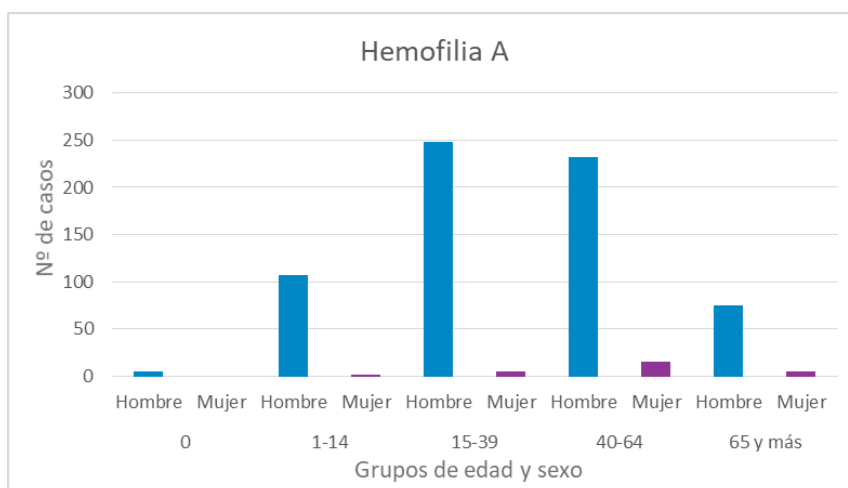


3.3.18. Hemofilia A

Es una enfermedad hematológica poco frecuente de origen genético y caracterizada por hemorragias espontáneas o prolongadas debido a un déficit del factor VIII¹².

En la figura 24 se observa la distribución por sexo y edad de los 694 casos de Hemofilia A prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (1,03 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,95-1,11). El 69,1% de los casos son varones de entre 15 y 64 años.

Figura 24. Hemofilia A. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

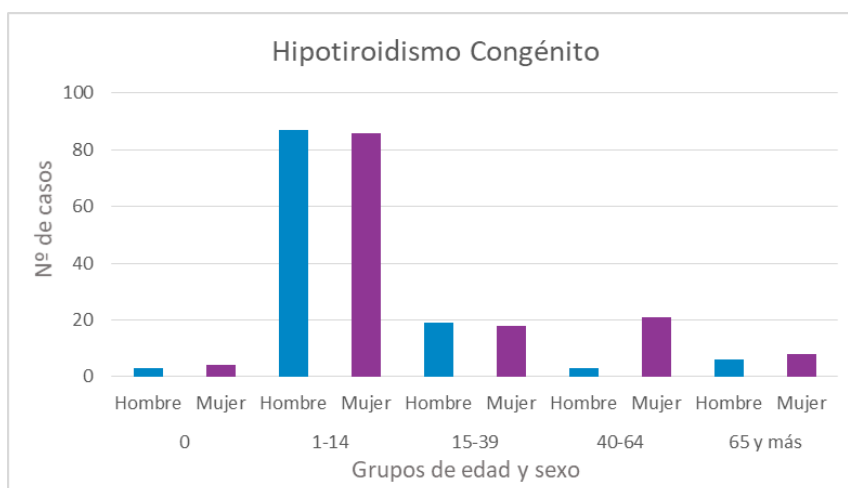


3.3.19. Hipotiroidismo Congénito

El Hipotiroidismo Congénito se define como el déficit de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento¹².

En la figura 25 se observa la distribución por sexo y edad de los 255 casos de Hipotiroidismo Congénito prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,38 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,33-0,43). El 67,8% pertenece a los grupos de edad de 1 a 14 años.

Figura 25. Hipotiroidismo Congénito. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

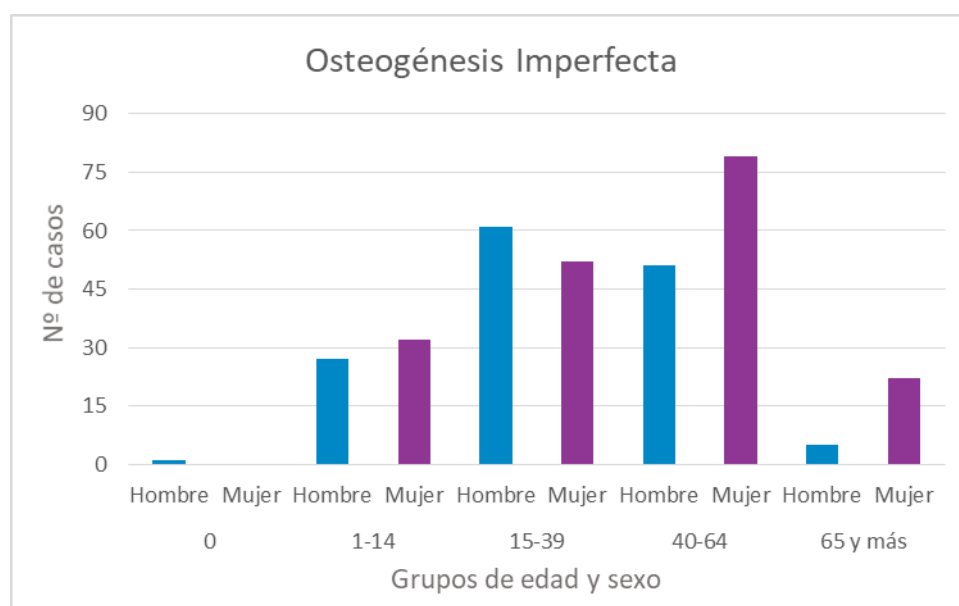


3.3.20. Osteogénesis Imperfecta

Es una displasia ósea primaria, de base genética y poco frecuente, caracterizada por un incremento de la fragilidad ósea, baja masa ósea y susceptibilidad a las fracturas óseas. La gravedad clínica es heterogénea¹².

En la figura 26 se observa la distribución por sexo y edad de los 330 casos de Osteogénesis Imperfecta prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,49 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,44-0,54). El 73,6% pertenece a los grupos de edad de 15 a 64 años, siendo el 23,9% del total de casos mujeres de entre 40 y 64 años.

Figura 26. Osteogénesis Imperfecta. Número de casos de a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

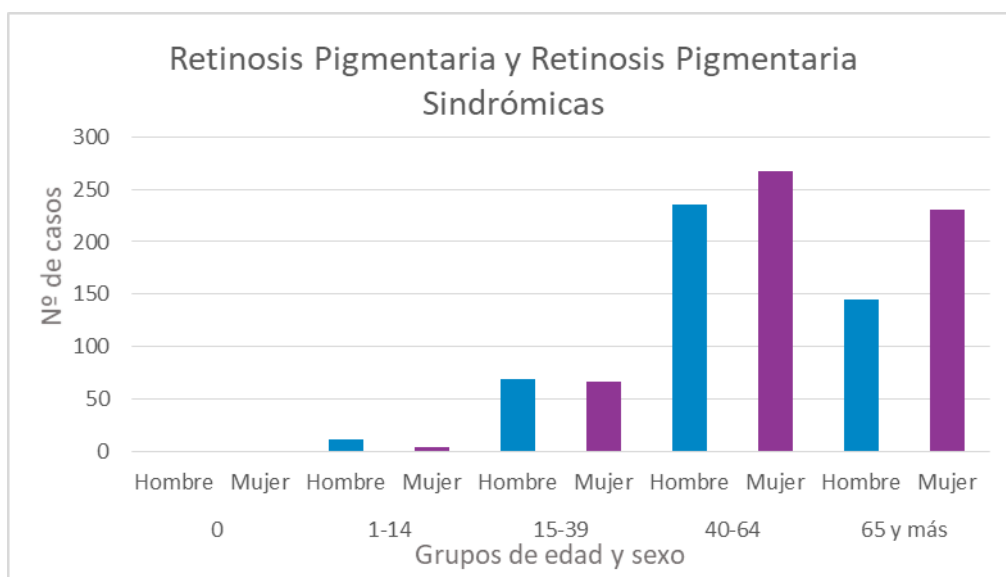


3.3.21. Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Sindrómicas

La retinosis pigmentaria (RP) es un grupo de enfermedades oculares hereditarias que afectan la parte del ojo sensible a la luz (retina). La RP hace que las células de la retina mueran, provocando una pérdida progresiva de la visión. El primer signo de RP suele ser la ceguera nocturna. A medida que la afección progresa, los individuos afectados desarrollan visión de túnel (pérdida de la visión periférica) y, finalmente, pérdida de la visión central. La herencia es autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X¹⁴.

En la figura 27 se observa la distribución por sexo y edad de los 1.029 casos de Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Sindrómicas prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (1,52 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 1,43-1,62). El 85,3% de los casos tienen de 40 años en adelante y son predominantemente mujeres.

Figura 27. Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Síndrómicas. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

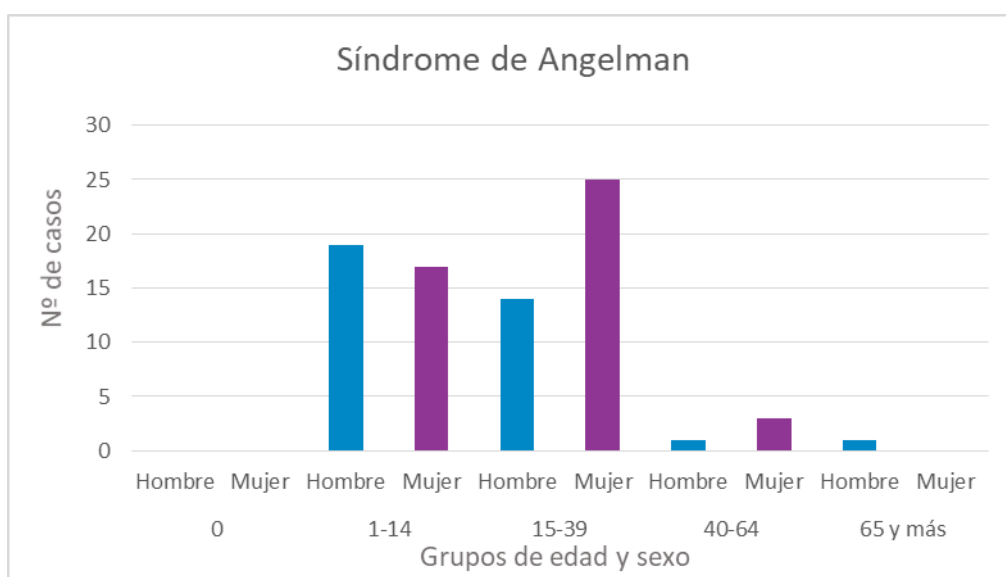


3.3.22. Síndrome de Angelman

El Síndrome de Angelman es un trastorno neurogenético caracterizado por una discapacidad intelectual profunda y rasgos dismórficos faciales distintivos¹².

En la figura 28 se observa la distribución por sexo y edad de los 80 casos de Síndrome de Angelman prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,12 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,10-0,15). El 93,8% pertenece a los grupos de edad de 1 a 39 años, siendo casi un tercio de los casos (31,3%) mujeres de entre 15 y 39 años de edad.

Figura 28. Síndrome de Angelman. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

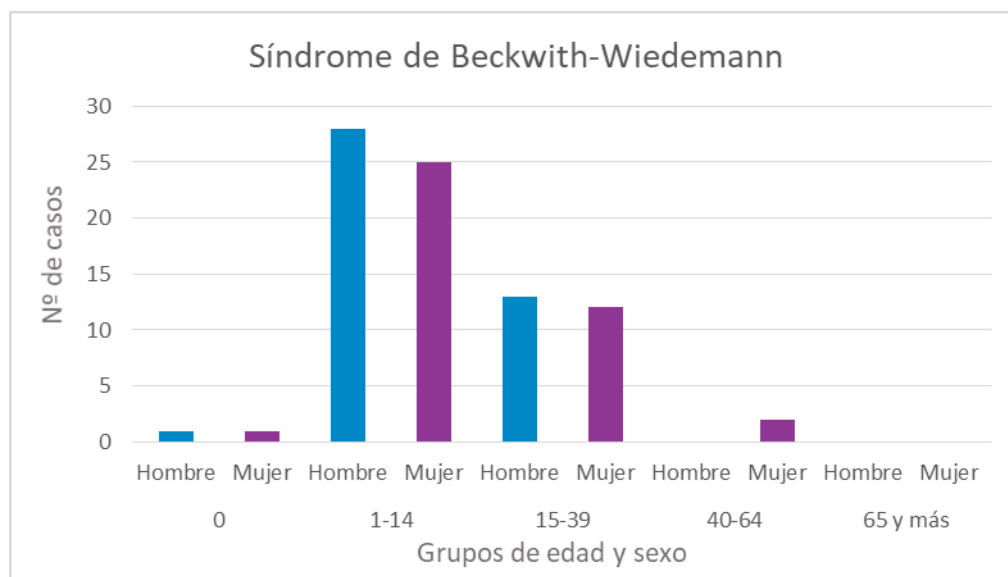


3.3.23. Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un trastorno genético caracterizado por sobrecrecimiento, predisposición tumoral y malformaciones congénitas¹².

En la figura 29 se observa la distribución por sexo y edad de los 82 casos de Síndrome de Beckwith-Wiedemann prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,12 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,10-0,15). El 64,6% pertenece al grupo de edad de 1-14 años.

Figura 29. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

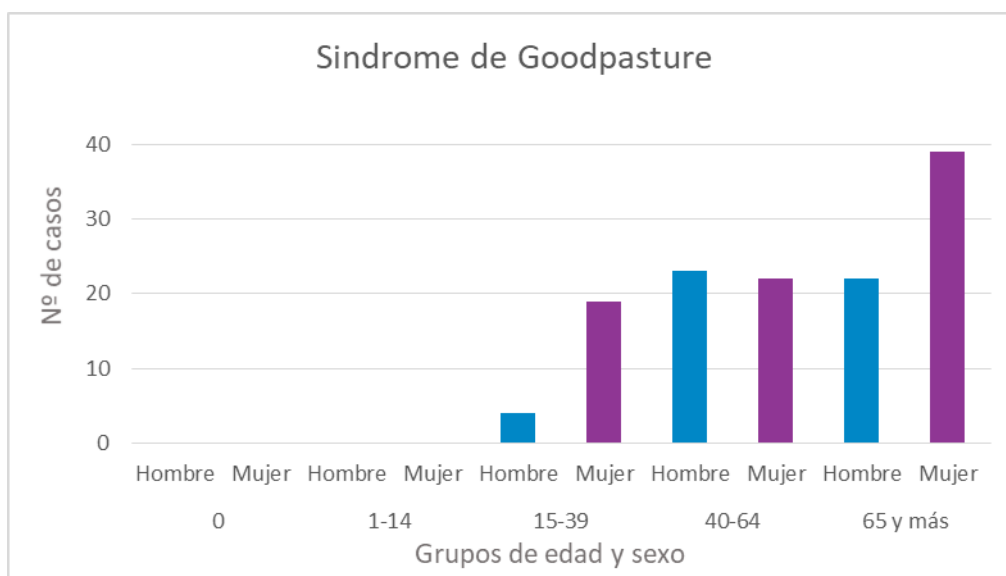


3.3.24. Síndrome de Goodpasture

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular es una vasculitis fulminante de pequeño vaso poco frecuente que afecta al lecho capilar de los riñones y los pulmones y que se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG) y, en su forma completa, de anticuerpos anti-membrana basal alveolar (MBA). En consecuencia, puede manifestarse como glomerulonefritis rápidamente progresiva aislada (nefritis anti-MBG) o como síndrome pulmonar-renal con hemorragia pulmonar grave¹².

En la figura 30 se observa la distribución por sexo y edad de los 129 casos de Síndrome de Goodpasture prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,19 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,16-0,23). El 82,2% de los casos tienen de 40 años en adelante, y las mujeres de 65 y más años suponen el 30,2% del total de casos.

Figura 30. Síndrome de Goodpasture. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

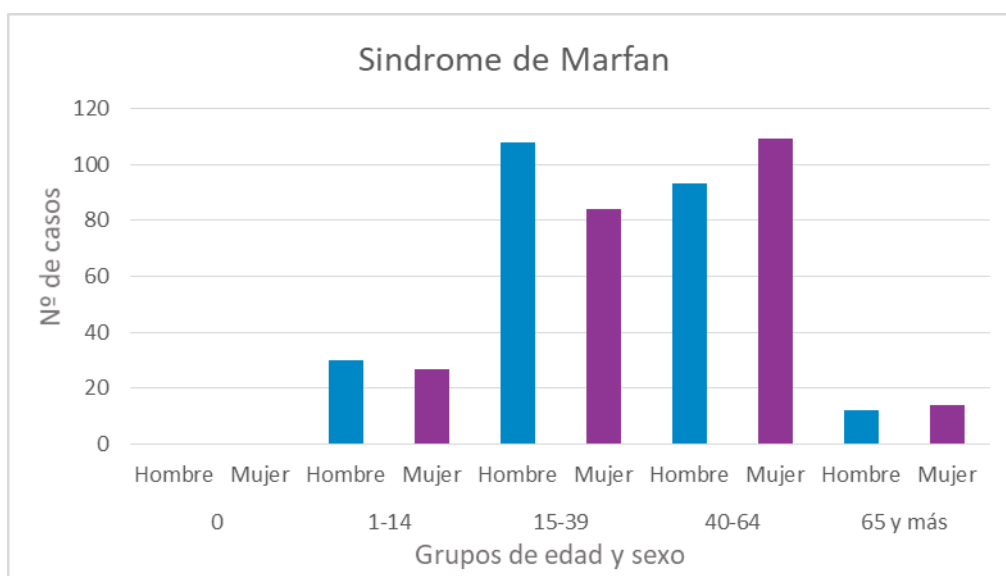


3.3.25. Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, caracterizada por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares, músculo-esqueléticas, oftalmológicas y pulmonares¹².

En la figura 31 se observa la distribución por sexo y edad de los 477 casos de Síndrome de Marfan prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,71 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,65-0,77). El 82,6% pertenece a los grupos de edad de 15 a 64 años.

Figura 31. Síndrome de Marfan. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

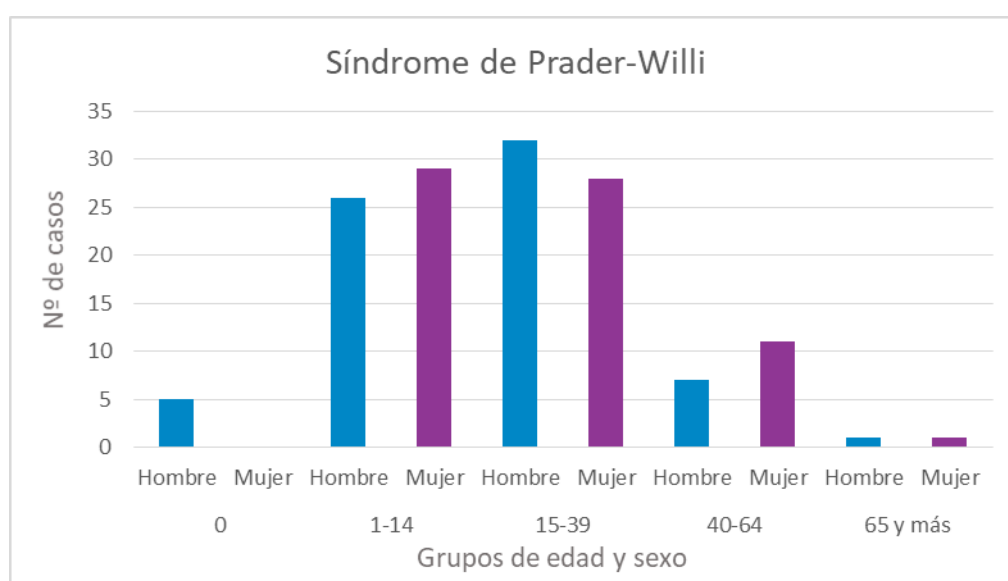


3.3.26. Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi es un síndrome genético poco frecuente del neurodesarrollo caracterizado por disfunción hipotálamo-hipofisaria con hipotonía grave y problemas en la alimentación durante el período neonatal seguidos de un período de aumento ponderal excesivo con hiperfagia y riesgo de obesidad grave durante la infancia y la edad adulta, dificultades de aprendizaje, déficit de habilidades sociales y trastornos de la conducta o problemas psiquiátricos graves¹².

En la figura 32 se observa la distribución por sexo y edad de los 140 casos del Síndrome de Prader-Willi prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,21 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,18-0,24). El 82,2% pertenece a los grupos de edad de 1-39 años.

Figura 32. Síndrome de Prader-Willi. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

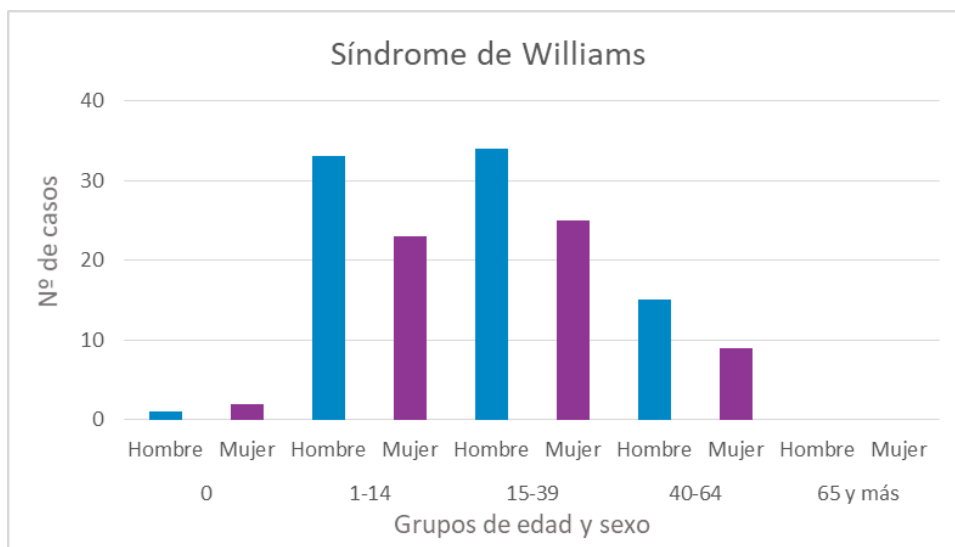


3.3.27. Síndrome de Williams

El síndrome de Williams es un trastorno multisistémico del neurodesarrollo, poco frecuente y de origen genético, caracterizado por una apariencia facial característica, anomalías cardíacas (siendo la estenosis aórtica supra-avalvular la más común), anomalías cognitivas, del desarrollo y del tejido conectivo (como laxitud articular). La dismorfia facial se caracteriza por frente amplia, estrechamiento bitemporal, plenitud periorbitaria, patrón estrellado del iris y/o en encaje, nariz corta y con la punta elevada, filtrum largo, boca ancha, labios gruesos y leve micrognatia¹².

En la figura 33 se observa la distribución por sexo y edad de los 142 casos de Síndrome de Williams prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,21 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,18-0,25). El 80,9% de los casos tienen entre 1 y 39 años, siendo los varones de ese grupo de edad el 47,1% del total de casos.

Figura 33. Síndrome de Williams. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

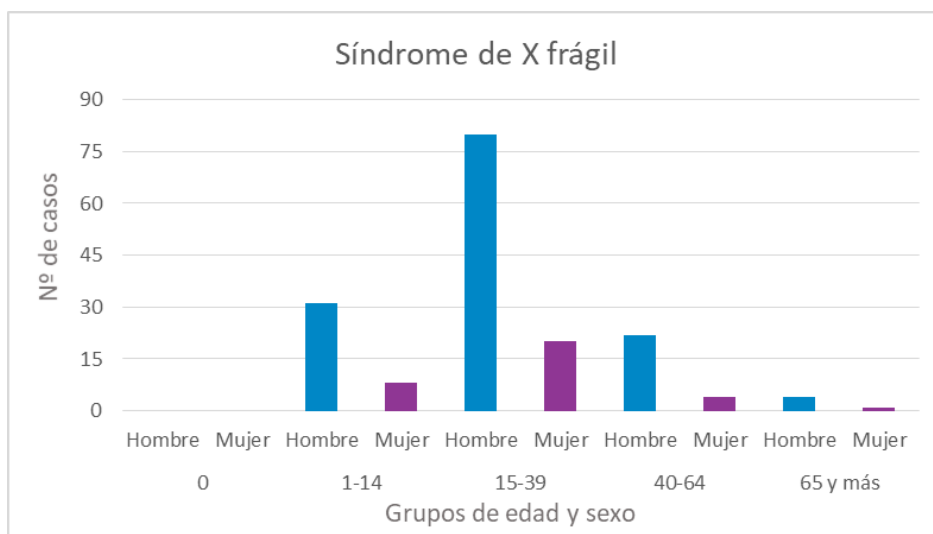


3.3.28. Síndrome de X Frágil

El síndrome X frágil es una enfermedad de origen genético poco frecuente que cursa con discapacidad intelectual de leve a grave, pudiendo asociar trastornos de conducta y rasgos físicos característicos incluyendo frente ancha, orejas prominentes y grandes, hiperextensibilidad de las articulaciones de los dedos de las manos, pies planos con pronación y, en varones adolescentes y adultos, macroorquidia¹².

En la figura 34 se observa la distribución por sexo y edad de los 170 casos de Síndrome de X Frágil prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,25 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,22-0,29). Cerca de la mitad de los casos (47,1%) son varones de 15-39 años.

Figura 34. Síndrome de X Frágil. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

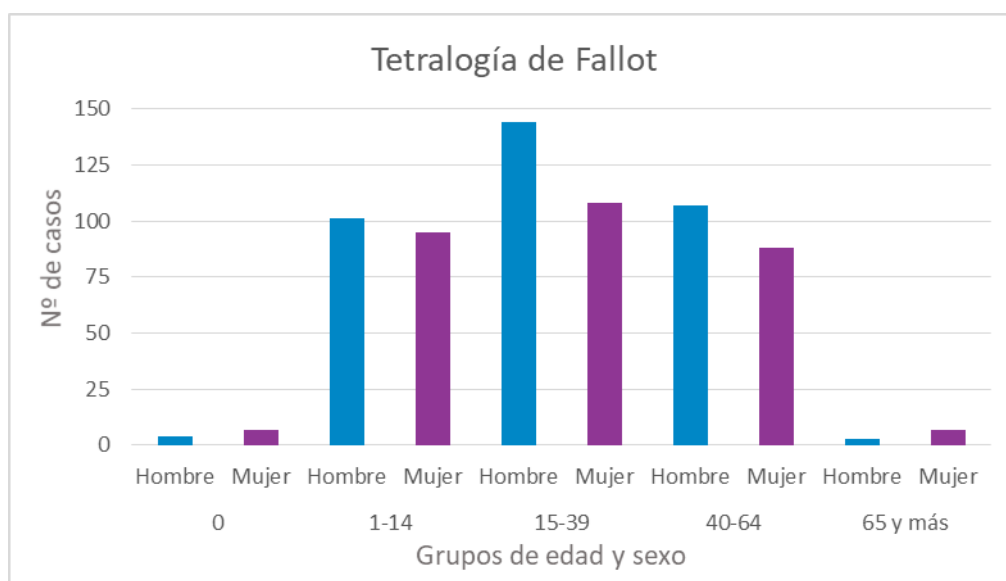


3.3.29. Tetralogía de Fallot

La Tetralogía de Fallot es una malformación cardíaca congénita que consiste en la presencia de una comunicación interventricular, una obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, un acabalgamiento del septo ventricular por la raíz aórtica y una hipertrofia del ventrículo derecho¹².

En la figura 35 se observa la distribución por sexo y edad de los 664 casos de la Tetralogía de Fallot prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid (0,98 casos por 10 mil habitantes, IC95%: 0,91-1,06). El 67,5% pertenece al grupo de edad de 1 a 39 años.

Figura 35. Tetralogía de Fallot. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).



3.4. Otras enfermedades

3.4.1. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker

La Distrofia Muscular de Duchenne y Becker es un grupo de distrofias musculares progresivas, genéticas y poco frecuentes, que incluyen la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la distrofia muscular de Becker (DMB) y una forma sintomática en mujeres portadoras. Las enfermedades representan un espectro de gravedad que va desde distrofia y debilidad progresiva del músculo esquelético y cardíaco (DMD, DMB) hasta una debilidad muscular menos grave o una miocardiopatía aislada que afecta a las mujeres portadoras¹².

De los 190 casos confirmados de Distrofia Muscular de Duchenne y Becker en el SIERMA, el número de hombres (134, con un 70,5%) es superior al de mujeres (56, 29,5%) (tabla 17). El trastorno con mayor número de casos (110, 57,9%) es el de Distrofia Muscular de Duchenne.

Tabla 17. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. Casos vivos a 1 de enero de 2023. Número y porcentaje según sexo y razón Hombres: Mujeres (H:M). Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	Total N (%)	Razón H:M
(Grupo de trastornos) Distrofia muscular de Duchenne y Becker*	4 (2,1)	1 (0,5)	5 (2,6)	4:1
(Trastorno) Distrofia muscular de Duchenne	96 (50,5)	14 (7,14)	110 (57,9)	6,9:1
(Trastorno) Distrofia muscular de Becker	34 (17,9)	3 (1,6)	37 (19,5)	11,3:1
(Trastorno) Forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras	0 (0,0)	38 (20,0)	38 (20,0)	-
Total	134 (70,5)	56 (29,5)	190 (100,0)	2,4:1

*Casos que no han podido clasificarse a nivel de trastorno

La prevalencia estimada de la Distrofia Muscular de Duchenne en la Comunidad de Madrid es de 0,30/10 mil hombres. En el caso de la Distrofia Muscular de Becker, la prevalencia estimada es de 0,11/10 mil hombres. Respecto a las mujeres portadoras sintomáticas en la Comunidad de Madrid se ha estimado una prevalencia de 0,11/10 mil mujeres.

Tabla 18. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. Prevalencias por 10 mil habitantes a 1 de enero de 2023, según sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Prevalencias (intervalo confianza al 95%)		
	Hombres	Mujeres	Total
(Grupo de trastornos) Distrofia muscular de Duchenne y Becker*	0,01 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)
(Trastorno) Distrofia muscular de Duchenne	0,30 (0,24-0,36)	0,04 (0,02-0,07)	0,16 (0,14-0,20)
(Trastorno) Distrofia muscular de Becker	0,11 (0,08-0,15)	0,01 (0,01- 0,03)	0,05 (0,04-0,08)
(Trastorno) Forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras	0,00 (0,00-0,00)	0,11 (0,08- 0,15)	0,06 (0,04-0,08)
Total	0,41 (0,35-0,49)	0,16 (0,13-0,23)	0,28 (0,24-0,32)

*Casos que no han podido clasificarse a nivel de trastorno.

La mediana de edad de los casos de Distrofia Muscular de Duchenne y Becker es de 22 años, siendo la de las mujeres (43 años) mayor que la de los hombres (18 años) (tabla 19). Al considerar los distintos diagnósticos la mediana de la edad es más baja en la Distrofia muscular de Duchenne (16 años), frente a la forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras que presenta la mediana más alta (44 años).

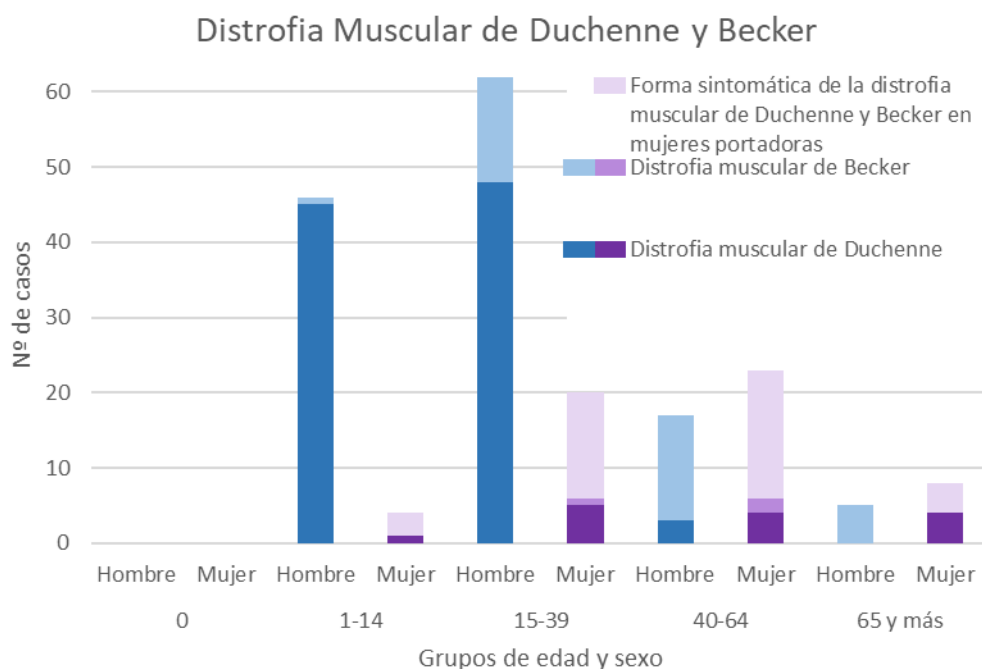
Tabla 19. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. Estadísticos de edad (en años) de casos de vivos a 1 de enero de 2023, según sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres			Mujeres			Total		
	Media	Mediana	Percentil 25-75	Media	Mediana	Percentil 25-75	Media	Mediana	Percentil 25-75
(Grupo de trastornos) Distrofia muscular de Duchenne y Becker*	38,2	37	16-62	48,3	48	-	40,3	48	16-60
(Trastorno) Distrofia muscular de Duchenne	16,8	16	9-21	50,7	49	35-69	21,1	17	9-26
(Trastorno) Distrofia muscular de Becker	41,0	45	22-56	44,6	42	35-57	41,3	44	23-56
(Trastorno) Forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras	-	-	-	39,3	44	24-49	39,3	44	24-49
Total	23,5	18	11-27	42,6	43	29-54	29,2	22	14- 45

*Casos que no han podido clasificarse a nivel de trastorno.

En la figura 36 se observa la distribución por sexo y edad de los casos de Distrofia Muscular de Duchenne y Becker prevalentes a 1 de enero de 2023 en la Comunidad de Madrid. El 43,7% pertenece al grupo de edad de 15-39 años.

Figura 36. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. Número de casos a 1 de enero de 2023 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).



En el periodo 2010 a 2022 han fallecido 44 casos de Distrofia Muscular de Duchenne y Becker y la mediana de edad al fallecimiento fue de 30 años, siendo inferior en hombres (29 años) (tabla 20).

Tabla 20. Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. Número y distribución porcentual de fallecidos entre el 1 de enero 2010 y el 31 de diciembre de 2022, según sexo y mediana de edad. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres	Mujeres	Total	Mediana de edad de fallecimiento		
	N (%)	N (%)	N	Hombres	Mujeres	Total
(Trastorno) Distrofia muscular de Duchenne.	36 (81,8)	3 (6,8)	39	29	66	29
(Trastorno) Distrofia muscular de Becker.	2 (4,5)	1 (2,3)	3	56	52	52
(Trastorno) Forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras.	-	2 (4,5)	2	-	72	72
Total	38 (86,4)	6 (13,6)	44	29	68	30

3.4.2. Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber

La neuropatía óptica hereditaria de Leber, o NOHL, es una neuropatía poco frecuente que se caracteriza por una presentación súbita de pérdida indolora de la visión central, pérdida de las células ganglionares de la retina y atrofia óptica¹².

En la figura 37 se observa la distribución por sexo y edad de los 37 casos de Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber prevalentes a 1 de enero de 2023 en la Comunidad de Madrid. El 70,3% de los casos son varones, siendo un tercio de los casos (32,4%) hombres de entre 40 y 64 años, con una mediana de edad de 48 años en los hombres y 51 en las mujeres (tabla 21).

La prevalencia estimada es de 0,06 por 10 mil habitantes (IC95%: 0,04-0,08), 0,08 (IC95%: 0,06-0,12) en hombres y 0,03 (IC95%: 0,02-0,06) en mujeres.

Figura 37. Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber. Número de casos a 1 de enero de 2023 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

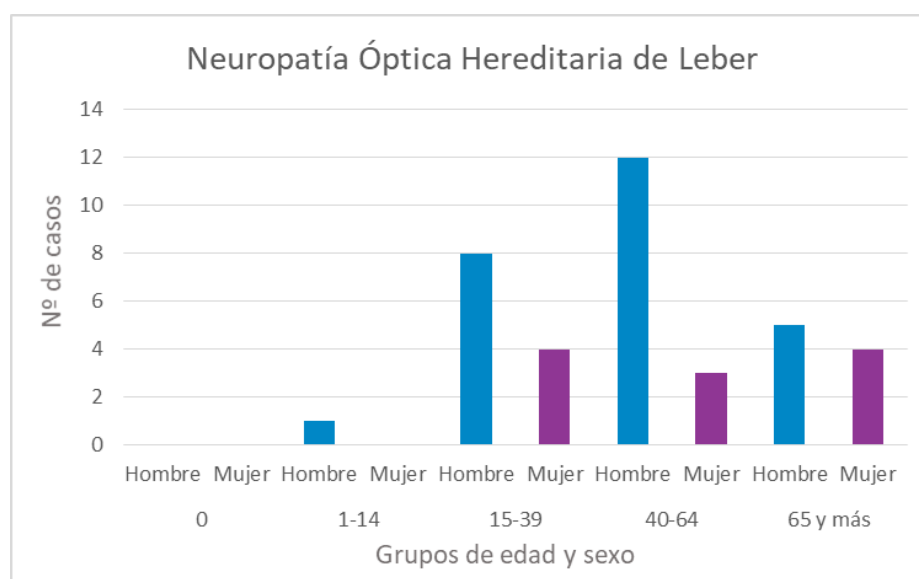


Tabla 21. Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber. Estadísticos de edad (en años) de casos vivos a 1 de enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Hombres			Mujeres			Total		
	Media	Mediana	Percentil 25-75	Media	Mediana	Percentil 25-75	Media	Mediana	Percentil 25-75
Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber	48,7	48	33-62	49,3	51	35-66	48,9	49	35 - 62

3.4.3. Síndrome de Turner

El Síndrome de Turner es un síndrome poco frecuente de anomalías cromosómicas caracterizado por la pérdida total o parcial de un cromosoma X en pacientes con fenotipo femenino, que se manifiesta clínicamente con talla baja e insuficiencia ovárica primaria, así como con enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, autoinmunes, hipoacusia y anomalías neurocognitivas¹².

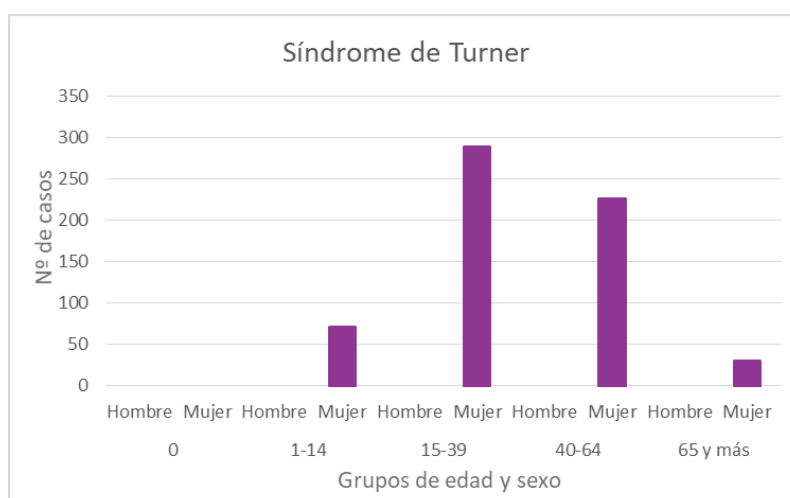
La prevalencia estimada de Síndrome de Turner en la Comunidad de Madrid es de 1,75 por 10 mil mujeres, con una mediana de edad de 36 años (tabla 22).

Tabla 22. Síndrome de Turner. Prevalencia por 10 mil habitantes y estadísticos de edad (en años) de casos de casos vivos a 1 de enero de 2022. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	Mujeres N	Prevalencia (intervalo confianza al 95%)	Edad		
			Media	Mediana	Percentil 25-75
Síndrome de Turner	616	1,75 (1,62- 1,89)	36,1	36	23-48

En la figura 38 se observa la distribución por sexo y edad de los casos de Síndrome de Turner prevalentes a 1 de enero de 2022 en la Comunidad de Madrid. El 46,9% pertenece al grupo de edad de 15-39 años.

Figura 38. Síndrome de Turner. Número de casos a 1 de enero de 2022 según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).



4. DISCUSIÓN

La prevalencia estimada de EPF en la Comunidad de Madrid, a 1 de enero de 2023 es de 6,6 por 100 habitantes, y esta cifra se encuentra cerca del rango de las estimaciones más actuales de prevalencia globales calculadas por Orphanet (3,5–5,9 por 100 habitantes)¹⁵.

La prevalencia es ligeramente superior en mujeres (6,9 por 100) que en hombres (6,2 por 100). Las prevalencias más altas corresponden a los mayores de 64 años, con valores ligeramente superiores en varones. En la población infantil (hasta 14 años) son más prevalentes en hombres, mientras que en la edad adulta (15 a 64 años) son más prevalentes en mujeres. A pesar de que un número elevado de casos se diagnostican en la edad pediátrica (en consonancia con que el 80% son de origen genético y también que muchas son anomalías congénitas), la prevalencia de las EPF se presenta en gran medida en personas adultas. Esto es resultado tanto de la mortalidad infantil de las formas graves, como de las formas con mejor pronóstico que llegan a la vida adulta, así como de las enfermedades que aparecen en la edad adulta¹⁶.

En cuanto a la distribución geográfica de las prevalencias ajustadas por edad, parece observarse un patrón de predominio en la periferia de la región en ambos sexos. Estas diferencias deben analizarse de forma más detallada, ya que se pueden deber a diversos factores que van desde la heterogeneidad de las distintas enfermedades raras (en cuanto a su diagnóstico, seguimiento, supervivencia), a diferencias en la utilización de servicios, así como a otros de carácter metodológico como la factibilidad en la captación de casos por el SIERMA.

Al agrupar las EPF según los capítulos de la CIE-10-ES, casi dos tercios de los casos corresponden a malformaciones congénitas, patología endocrinometabólica y patología hematológica y de la inmunidad. Estos datos son similares a los observados en otros registros poblacionales como el registro de la región italiana de Véneto, donde los principales grupos diagnósticos son las malformaciones congénitas, las enfermedades hematológicas, las enfermedades oculares y del sistema nervioso central y las enfermedades metabólicas¹⁷.

En la mortalidad general del año 2022 de los pacientes registrados en SIERMA, se aprecia que en todas las edades las tasas de mortalidad en hombres son ligeramente más altas que en mujeres, y de forma más marcada en las edades más avanzadas, muy similar a la distribución de mortalidad por sexo y edad en la población general¹⁸. Al analizar la mortalidad proporcional se observa que uno de cada cuatro residentes en la Comunidad de Madrid fallecidos en 2022 tenían alguna EPF según SIERMA. En el análisis global de la causa básica de defunción se aprecia una tendencia parecida a la de la población general, con las causas oncológicas en primer lugar, seguidas de las cardiovasculares^{4,19}.

Los datos presentados del formulario específico en historia clínica de hospitales (REPF) obedecen a una estrategia de complementar la captación de casos mediante notificación voluntaria de los especialistas de los hospitales públicos de la Comunidad de Madrid y refleja, a través de los Servicios que notifican más activamente, los grupos de diagnósticos más frecuentemente registrados. Es aceptado que, en registros poblacionales de casos poco prevalentes como el de las enfermedades raras, se recomienda una vigilancia integral (activa y pasiva) en la medida que sea asumible por los servicios de salud²⁰⁻²². El registro de ELA de las Unidades ELA de los hospitales públicos madrileños ejemplifica la colaboración estrecha de un registro eminentemente clínico al compartir sus datos con un registro poblacional como el SIERMA. Es necesario continuar con la difusión del formulario a todos los profesionales que atienden pacientes con enfermedades raras, para mejorar la exhaustividad y la especificidad de los datos del SIERMA.

En relación a los datos más detallados de algunas enfermedades seleccionadas, las prevalencias en la Comunidad de Madrid están dentro de los rangos de prevalencias presentadas por las demás CCAA para las enfermedades ReeR con una metodología similar²³. Si comparamos con los datos de prevalencia más actuales estimados para Europa por Orphanet²⁴ (tabla A5 en anexo), se observan tasas más elevadas en la Comunidad de Madrid para las siguientes enfermedades: Distrofia Miotónica de Steinert (1,33 por 10 mil; Europa 0,50 por 10 mil), la Enfermedad de Fabry (0,09 por 10 mil; Europa 0,03 por 10 mil²⁵), la Esclerosis Lateral Amiotrófica (0,65 por 10 mil; Europa 0,52 por 10 mil) y la Hemofilia A (1,03 por 10 mil; Europa 0,80 por 10 mil). Situación distinta con prevalencia por debajo a lo publicado por Orphanet se observan para el Síndrome de Angelman (0,12 por 10 mil; Global 0,75 por 10 mil), el Síndrome X frágil (0,25 por 10 mil; Europa 2,0 por 10 mil) y la Neuropatía Óptica de Leber (0,06 por 10 mil; Europa 2,3 por 10 mil)²⁶.

En la interpretación de la variabilidad en la prevalencia, además de variaciones geográficas en la frecuencia de las enfermedades, también hay que tener en cuenta la variabilidad de fuentes entre diferentes registros europeos, así como en los procedimientos tanto de identificación y codificación de casos como de cálculo de indicadores entre otros factores¹⁵.

En relación a la distribución por sexo de las diferentes enfermedades, se manifiestan las diferencias obvias por su naturaleza etiológica, con una mayoría del sexo masculino en la Hemofilia A, las Distrofias Musculares (Duchenne y Becker) y el Síndrome de X Frágil, también más frecuente en hombres^{12,27}. Por otro lado, el Síndrome de Goodpasture, cuando aparece en la edad adulta tardía, es más frecuente en mujeres²⁸. Las diferencias encontradas por sexo en la Enfermedad de Gaucher se pueden explicar por su baja prevalencia y la variabilidad de las distribuciones cuando las cifras son pequeñas. La Cirrosis Biliar Primaria, por el contrario, es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres²⁹ y el Síndrome de Turner exclusivamente a mujeres¹².

En cuanto a la edad, destacan por una edad más baja el Hipotiroidismo Congénito (7 años de mediana) y el Síndrome de Beckwith-Wiedemann y la Displasia Renal (ambas con 12 años de mediana), y en el otro extremo se encuentran la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la Cirrosis Biliar Primaria (ambas con 66 años de mediana) y el Síndrome de Goodpasture (64 años de mediana). Todo ello relacionado, de forma diferente en cada una de estas enfermedades, con factores como la edad de inicio de la enfermedad, al diagnóstico y la supervivencia de estas enfermedades, así como al aumento de las posibilidades diagnósticas de algunas de estas enfermedades en los últimos años⁷.

Las defunciones, en el periodo de 2010-2021, de personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica (1.540 fallecidos), con Cirrosis Biliar Primaria (537 fallecidos), la Distrofia Miotónica de Steinert (317 fallecidos) y con la Enfermedad de Huntington (198 fallecidos), representan el 77,0% de los fallecidos con enfermedades ReeR en ese mismo periodo. La mayoría de ellas son enfermedades neurológicas con alta letalidad, lo que confirma la importancia de estas enfermedades como causa básica o asociada de fallecimiento entre las EPF^{17,30}.

Si bien solo un porcentaje pequeño de las EPF han sido validadas (principalmente enfermedades ReeR), el resto de casos incluidos en el SIERMA a partir de la captación automática permite aproximarnos a la estimación de la prevalencia y las características epidemiológicas básicas de las EPF en nuestro medio con datos normalizados (con identificación nominal y codificación de enfermedad), con uso eficiente de recursos. Otra limitación de la captación automática es que pueden estar infrarrepresentadas aquellas enfermedades que requieran menor ingreso hospitalario o con menor seguimiento en atención primaria, así como de aquellos pacientes con seguimiento exclusivo en el sector asistencial privado. Actualmente se está trabajando para facilitar la incorporación automática al SIERMA de los datos de casos de enfermedades raras con

seguimiento en un CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud).

En conclusión, la información presenta en este informe permite avanzar en el conocimiento epidemiológico de las EPF en la Comunidad de Madrid. La realización de futuros estudios, con análisis más detallados de enfermedades para las que se puede llegar a una validación específica de todos los casos, contribuirá a ir ampliando este conocimiento.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de todos los profesionales asistenciales que están contribuyendo al SIERMA con la notificación de casos, de los profesionales de sistemas de información y de gestión (de hospitales, atención primaria y farmacia) del Servicio Madrileño de Salud que están facilitando la mejora del SIERMA, y a los compañeros por el apoyo técnico e informático y la elaboración de la información geográfica.

Informe elaborado por

Juan Pablo Chalco Orrego, Marina Gutiérrez Moronta, María D. Esteban Vasallo, Jenaro Astray Mochales, María Felicitas Domínguez Berjón

Unidad Técnica de Informe de Estado de Salud y Registros
Área de Vigilancia de Factores de Riesgo y Enfermedades No Transmisibles
Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública
Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

5. BIBLIOGRAFÍA

1. European Commission. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Internet]. No dic 16, 1999 p. 5. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
2. Solves Almela JA. Estudio sobre situación de necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España: estudio ENSERio, datos 2016-2017 [Internet]. Madrid: FEDER CREER; 2018. 248 p. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/images/pdf/FINAL-ENSERio_Estudio-sobre-situacion%20de-Necesidades-Sociosanitarias-Personas-con-Enfermedades-Raras-en-Espana.pdf
3. European Commission. Rare diseases [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [citado 28 de junio de 2024]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
4. Consejería de Sanidad, DG de Salud Pública. Informe del estado de salud de la población de la Comunidad de Madrid. 2023 [Internet]. Madrid: Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública; 2023 mar p. 290. Disponible en: <https://gestiona3.madrid.org/bvirtual/BVCM051150.pdf>
5. Consejería de Sanidad-Comunidad de Madrid. Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a las Personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid. 2016-2020

- [Internet]. 1ra ed. Madrid: Consejería de Sanidad-Comunidad de Madrid; 2016 [citado 4 de mayo de 2024]. 98 p. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/transparencia/informacion-institucional/planes-programas/plan-mejora-atencion-sanitaria-personas-enfermedades-poco>
6. Comunidad de Madrid. Creación del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA) [Internet]. BOCM. Sec. Otras jun 18, 2015 p. 349-52. Disponible en: <http://www.bocm.es/boletin-completo/bocm-20150618/143/i.-comunidad-de-madrid/c%29-otras-disposiciones/consejer%C3%ADa-de-sanidad>
 7. Orphanet. Orphadata: Free access data from Orphanet. [Internet]. [citado 11 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php>
 8. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras [Internet]. Boletín Oficial del Estado. Sec. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, RD 1091/2015 dic 25, 2015 p. 121965-70. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1091>
 9. Sistema de información del Registro Estatal de Enfermedades Raras. ReeR - Manuales y procedimientos. Sistema de información del Registro Estatal de Enfermedades Raras [Internet]. Sistema de información del Registro Estatal de Enfermedades Raras. [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://reer.isciii.es/Documentacion>
 10. European Commission E. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's Task Force. 2013. Edition [Internet]. Luxemburg Publication Office of the European Union; 2013. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-manuals-and-guidelines/-/ks-ra-13-028>
 11. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34492/9789275319819-spa.pdf?sequence=7>
 12. Orphanet. Orphanet : Enfermedad [Internet]. Conocimiento sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease>
 13. GARD. Enfermedad de Niemann-Pick [Internet]. GARD Genetic and Rare Diseases. [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13510/enfermedad-de-niemann-pick>
 14. GARD. Retinitis pigmentosa [Internet]. GARD Genetic and Rare Diseases. [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5694/retinitis-pigmentosa>
 15. 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;28(2):165-73.
 16. Gorini F, Coi A, Mezzasalma L, Baldacci S, Pierini A, Santoro M. Survival of patients with rare diseases: a population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2021;16(1):275.

17. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9(1):37.
18. DG de Economía. SG de Estadística y oficina del dato. Comunidad de Madrid. Demografía - Indicadores demográficos básicos [Internet]. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. [citado 24 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/padron/estructuindese.htm>
19. DG de Economía. SG de Estadística y oficina del dato. Comunidad de Madrid. Estadística del movimiento natural de la población de la Comunidad de Madrid. Defunciones 2022 [Internet]. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. [citado 1 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.madrid.org/iestadis/fijas/estructu/demograficas/mnp/imnp22defunciones.htm>
20. Smith MG, Royer J, Mann J, McDermott S, Valdez R. Capture-recapture methodology to study rare conditions using surveillance data for fragile X syndrome and muscular dystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):76.
21. Elliott EJ, Chant KG. Rare disease surveillance. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(6):463-5.
22. Reichard A, McDermott S, Ruttenber M, Mann J, Smith MG, Royer J, et al. Testing the Feasibility of a Passive and Active Case Ascertainment System for Multiple Rare Conditions Simultaneously: The Experience in Three US States. *JMIR Public Health Surveill*. 2016;2(2):e151.
23. Ministerio de Sanidad, Grupo ReeR. Informe ReeR 2023: Situación de las Enfermedades Raras en España. Diciembre 2023 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023 dic [citado 20 de agosto de 2024] p. 67. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/vigilancia/docs/InformeEpidemiologicoAnual_2023_ACCESIBLE.pdf
24. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) [Internet]. Orphanet; 2023 nov [citado 20 de agosto de 2024] p. 191. (Orphanet Report Series). Report No.: 1. Disponible en: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
25. European Medicines Agency. EU/3/00/003 - orphan designation for treatment of Fabry disease | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. European Medicines Agency. 2009 [citado 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-00-003>
26. Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Chalco-Orrego JP, González Martín-Moro J. Prevalence of Leber hereditary optic neuropathy in the Community of Madrid (Spain), estimation with a capture-recapture method. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):220.
27. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1648-58.

28. DeVrieze BW, Hurley JA. Goodpasture Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459291/>
29. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KMJ, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int.* 2014;34(6):e31-38.
30. Alonso-Ferreira V, Escobar-Martínez FJ, Sanchez-Diaz G, Posada de la Paz M. Atlas de Mortalidad debida a Enfermedades Raras en España [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2019 [citado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/8847>

6. ANEXO

Tabla A1. Distribución proporcional según grupos de edad y sexo de la morbilidad por capítulos de la CIE-10-ES en pacientes vivos a 1 de enero de 2023. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Capítulo CIE-10-ES	0			1-14			15-39			40-64			65 y más		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
III. Sangre, Inmunidad	3,44	3,67	3,53	10,25	10,61	10,41	15,64	18,26	17,06	16,76	15,72	16,16	15,36	11,11	12,89
IV. Endocrinometabólicas	5,19	6,31	5,67	7,21	8,79	7,90	13,05	15,53	14,39	20,90	20,08	20,42	23,69	23,91	23,82
V. Mentales	0,00	0,00	0,00	0,02	0,14	0,07	0,01	0,08	0,05	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
VI, VII y VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	0,84	0,81	0,83	2,97	2,98	2,97	7,22	7,39	7,31	11,24	9,90	10,46	12,72	11,51	12,02
IX. Cardiovasculares	0,46	0,71	0,57	0,72	0,76	0,74	2,12	1,56	1,82	3,99	2,27	2,99	4,44	5,14	4,85
X. Respiratorias	0,31	0,00	0,17	0,20	0,24	0,22	0,68	0,57	0,62	3,01	1,74	2,28	8,31	4,43	6,06
XI. Digestivas	0,31	0,20	0,26	0,43	0,51	0,46	2,59	2,97	2,80	4,48	5,89	5,30	4,38	6,01	5,32
XII. Piel	0,31	0,10	0,22	0,78	1,04	0,89	2,23	3,05	2,67	3,44	4,63	4,13	4,26	5,93	5,23
XIII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo	0,15	0,61	0,35	5,70	4,78	5,30	5,04	7,18	6,20	8,21	15,33	12,33	7,26	16,43	12,58
XIV. Genitourinarias	0,23	0,31	0,26	0,58	0,52	0,56	2,06	1,98	2,02	5,74	3,14	4,24	5,69	3,24	4,27
XVI. Perinatales	0,61	0,41	0,52	0,31	0,24	0,28	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
XVII. Anomalías Congénitas	88,17	86,86	87,61	70,81	69,36	70,18	49,30	41,40	45,02	22,21	21,27	21,67	13,86	12,28	12,95
XIX. Otras Externas	0,00	0,00	0,00	0,02	0,03	0,02	0,04	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla A2. Distribución proporcional según grupo de edad y sexo, de la mortalidad por capítulos de CIE-10 en el año 2022. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Capítulo CIE-10	0			1-14			15-39			40-64			65 y más		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
I. Infecciosas	0,00	6,67	2,94	3,13	4,00	3,51	4,49	0,00	2,72	2,54	1,94	2,30	1,88	1,91	1,90
II. Oncológicas	0,00	0,00	0,00	21,88	24,00	22,81	21,35	44,83	30,61	42,75	51,25	46,18	28,14	19,57	23,87
II. Sangre, Inmunidad	5,26	6,67	5,88	6,25	0,00	3,51	0,00	0,00	0,00	0,47	0,42	0,45	0,68	0,85	0,76
IV. Endocrinometabólicas	0,00	6,67	2,94	15,63	4,00	10,53	4,49	5,17	4,76	1,41	1,39	1,40	2,16	3,20	2,68
V. Mentales	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,12	1,72	1,36	0,75	0,83	0,79	3,27	5,84	4,55
VI, VII, VIII. Sist. Nervioso y órganos de los sentidos	5,26	0,00	2,94	28,13	20,00	24,56	14,61	10,34	12,93	6,31	7,50	6,79	5,23	6,20	5,71
IX. Cardiovasculares	0,00	6,67	2,94	0,00	12,00	5,26	14,61	6,90	11,56	16,29	11,53	14,37	18,46	23,86	21,15
X. Respiratorias	0,00	0,00	0,00	6,25	4,00	5,26	7,87	8,62	8,16	6,78	7,22	6,96	16,86	13,35	15,11
XI. Digestivas	0,00	0,00	0,00	6,25	4,00	5,26	7,87	5,17	6,80	8,00	5,56	7,01	5,34	6,48	5,91
XII. Piel	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	0,81	0,61
XII. Osteomusculares y del tejido conjuntivo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47	0,83	0,62	0,88	1,53	1,20
XIV. Genitourinarias	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,45	1,36	1,51	2,08	1,74	3,95	5,19	4,57
XVI. Perinatales	10,53	6,67	8,82	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
XVII. Anomalías Congénitas	68,42	60,00	64,71	9,38	20,00	14,04	8,99	3,45	6,80	1,41	0,97	1,23	0,26	0,26	0,26
XVIII. Signos y síntomas	5,26	0,00	2,94	0,00	0,00	0,00	2,25	0,00	1,36	1,51	1,25	1,40	0,66	0,81	0,73
XX. Externas	5,26	6,67	5,88	3,13	4,00	3,51	7,87	5,17	6,80	3,30	2,22	2,86	1,96	2,15	2,05
XXII. Situaciones especiales (Covid-19)	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	1,75	4,49	5,17	4,76	6,50	5,00	5,89	9,89	7,99	8,94
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla A3. Enfermedades ReeR. Prevalencias específicas por 10 mil habitantes a 1 de enero de 2022, según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedades	0			1-14			15-39			40-64			65 y más		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Artrogriposis Múltiple Congénita	0,00	0,00	0,00	0,11	0,11	0,11	0,10	0,11	0,11	0,06	0,02	0,04	0,00	0,01	0,01
Artrogriposis Múltiple Congénita Distal	0,00	0,00	0,00	0,21	0,13	0,17	0,08	0,04	0,06	0,03	0,02	0,03	0,04	0,03	0,03
Ataxia de Friedreich	0,00	0,00	0,00	0,04	0,09	0,07	0,28	0,18	0,23	0,28	0,27	0,28	0,27	0,08	0,16
Atrofia muscular espinal proximal	0,39	0,83	0,60	0,36	0,27	0,31	0,13	0,14	0,14	0,07	0,07	0,07	0,10	0,06	0,07
Cirrosis Biliar Primaria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,24	0,13	0,41	5,03	2,80	1,64	10,79	7,00
Complejo Esclerosis Tuberosa	0,39	0,00	0,20	0,91	0,60	0,76	0,77	0,61	0,69	0,54	0,67	0,61	0,25	0,25	0,25
Displasia Renal	1,16	2,07	1,60	4,31	2,94	3,64	0,81	0,61	0,71	0,09	0,13	0,11	0,06	0,03	0,04
Distrofia miotónica de Steinert	0,39	0,41	0,40	0,46	0,22	0,35	1,21	1,12	1,16	1,90	2,13	2,02	1,03	0,87	0,94
Enfermedad de Fabry	0,39	0,00	0,20	0,04	0,07	0,05	0,08	0,09	0,09	0,16	0,17	0,17	0,04	0,10	0,07
Enfermedad de Gaucher	0,00	0,00	0,00	0,08	0,04	0,07	0,04	0,03	0,04	0,11	0,05	0,07	0,04	0,01	0,02
Enfermedad de Huntington	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,22	0,18	0,57	0,73	0,65	0,70	0,77	0,74
Enfermedad de Niemann-Pick	0,78	0,00	0,40	0,02	0,04	0,03	0,00	0,01	0,01	0,03	0,01	0,02	0,04	0,00	0,02
Enfermedad de Rendu-Osler	0,00	0,00	0,00	0,08	0,13	0,11	0,30	0,24	0,27	0,49	0,67	0,58	0,45	0,68	0,58
Enfermedad de Wilson	0,00	0,00	0,00	0,23	0,13	0,18	0,63	0,48	0,55	0,46	0,37	0,41	0,23	0,08	0,15
Esclerosis lateral amiotrófica	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,02	0,04	0,97	0,58	0,77	2,44	1,55	1,92
Fenilcetonuria	1,55	0,83	1,20	1,54	1,60	1,57	0,62	0,66	0,64	0,05	0,17	0,11	0,02	0,01	0,02
Fibrosis quística	1,16	3,73	2,40	1,84	1,81	1,82	1,34	1,41	1,38	0,49	0,41	0,45	0,06	0,10	0,08
Hemofilia A	1,94	0,00	1,00	2,26	0,04	1,18	2,52	0,05	1,27	1,88	0,11	0,97	1,46	0,07	0,65
Hipotiroidismo Congénito	1,16	1,66	1,40	1,84	1,92	1,88	0,19	0,18	0,19	0,02	0,16	0,09	0,12	0,11	0,11
Osteogénesis imperfecta	0,39	0,00	0,20	0,57	0,71	0,64	0,62	0,52	0,57	0,41	0,60	0,51	0,10	0,30	0,22
Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Síndrómicas	0,00	0,00	0,00	0,25	0,09	0,17	0,70	0,66	0,68	1,91	2,02	1,97	2,83	3,18	3,03

Enfermedades	0			1-14			15-39			40-64			65 y más		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Síndrome de Angelman	0,00	0,00	0,00	0,40	0,38	0,39	0,14	0,25	0,20	0,01	0,02	0,02	0,02	0,00	0,01
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	0,39	0,41	0,40	0,59	0,56	0,57	0,13	0,12	0,13	0,00	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Síndrome de Goodpasture	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,19	0,12	0,19	0,17	0,18	0,43	0,54	0,49
Síndrome de Marfan	0,00	0,00	0,00	0,63	0,60	0,62	1,10	0,84	0,97	0,75	0,82	0,79	0,23	0,19	0,21
Síndrome de Prader-Willi	1,94	0,00	1,00	0,55	0,65	0,60	0,33	0,28	0,30	0,06	0,08	0,07	0,02	0,01	0,02
Síndrome de Williams	0,39	0,83	0,60	0,70	0,51	0,61	0,35	0,25	0,30	0,12	0,07	0,09	0,00	0,00	0,00
Síndrome de X frágil	0,00	0,00	0,00	0,66	0,18	0,42	0,81	0,20	0,50	0,18	0,03	0,10	0,08	0,01	0,04
Tetralogía de Fallot	1,55	2,90	2,20	2,13	2,12	2,13	1,46	1,08	1,27	0,87	0,67	0,76	0,06	0,10	0,08

Tabla A4. Enfermedades ReeR. Distribución porcentual de casos a 1 de enero de 2022, según grupos de edad y sexo. Comunidad de Madrid: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA).

Enfermedad	0			1-14			15-39			40-64			65 y más		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Artrogriposis Múltiple Congénita	0,0	0,0	0,0	11,6	11,6	23,3	23,3	25,6	48,8	18,6	7,0	25,6	0,0	2,3	2,3
Artrogriposis Múltiple Congénita Distal	0,0	0,0	0,0	25,6	15,4	41,0	20,5	10,3	30,8	10,3	7,7	17,9	5,1	5,1	10,3
Ataxia de Friedreich	0,0	0,0	0,0	1,4	2,8	4,2	19,6	12,6	32,2	24,5	25,2	49,7	9,8	4,2	14,0
Atrofia muscular espinal proximal	1,2	2,3	3,5	19,8	14,0	33,7	15,1	16,3	31,4	10,5	10,5	20,9	5,8	4,7	10,5
Cirrosis Biliar Primaria	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,5	1,6	3,2	41,4	44,6	5,2	48,6	53,8
Complejo Esclerosis Tuberosa	0,3	0,0	0,3	10,9	6,9	17,8	19,3	15,5	34,8	17,0	22,3	39,3	3,3	4,6	7,9
Displasia Renal	0,6	1,0	1,5	39,4	25,5	64,9	15,4	11,8	27,2	2,1	3,3	5,4	0,6	0,4	1,0
Distrofia miotónica de Steinert	0,1	0,1	0,2	2,4	1,1	3,6	13,3	12,5	25,7	26,2	31,4	57,6	5,9	7,0	12,9
Enfermedad de Fabry	1,3	0,0	1,3	2,7	4,0	6,7	10,7	12,0	22,7	26,7	30,7	57,3	2,7	9,3	12,0

Enfermedad	0			1-14			15-39			40-64			65 y más		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Enfermedad de Gaucher	0,0	0,0	0,0	11,4	5,7	17,1	11,4	8,6	20,0	37,1	17,1	54,3	5,7	2,9	8,6
Enfermedad de Huntington	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,7	7,5	12,2	23,7	32,9	56,6	12,2	19,0	31,2
Enfermedad de Niemann-Pick	15,4	0,0	15,4	7,7	15,4	23,1	0,0	7,7	7,7	30,8	7,7	38,5	15,4	0,0	15,4
Enfermedad de Rendu-Osler	0,0	0,0	0,0	1,4	2,1	3,5	10,5	8,4	18,9	21,4	30,9	52,3	8,1	17,2	25,3
Enfermedad de Wilson	0,0	0,0	0,0	4,4	2,4	6,8	24,7	19,1	43,8	22,7	19,5	42,2	4,8	2,4	7,2
Esclerosis lateral amiotrófica	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,5	1,8	27,1	17,4	44,6	28,3	25,3	53,6
Fenilcetonuria	1,3	0,6	1,9	23,7	23,4	47,1	19,8	21,4	41,2	1,9	7,1	9,1	0,3	0,3	0,6
Fibrosis quística	0,5	1,6	2,1	15,1	14,0	29,1	22,9	24,4	47,3	10,4	9,4	19,8	0,5	1,2	1,7
Hemofilia A	0,7	0,0	0,7	15,4	0,3	15,7	35,7	0,7	36,5	33,4	2,2	35,6	10,8	0,7	11,5
Hipotiroidismo Congénito	1,2	1,6	2,7	34,1	33,7	67,8	7,5	7,1	14,5	1,2	8,2	9,4	2,4	3,1	5,5
Osteogénesis imperfecta	0,3	0,0	0,3	8,2	9,7	17,9	18,5	15,8	34,2	15,5	23,9	39,4	1,5	6,7	8,2
Retinosis Pigmentaria y Retinosis Pigmentaria Síndromicas	0,0	0,0	0,0	1,2	0,4	1,6	6,7	6,4	13,1	22,9	25,9	48,9	14,1	22,4	36,4
Síndrome de Angelman	0,0	0,0	0,0	23,8	21,3	45,0	17,5	31,3	48,8	1,3	3,8	5,0	1,3	0,0	1,3
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	1,2	1,2	2,4	34,1	30,5	64,6	15,9	14,6	30,5	0,0	2,4	2,4	0,0	0,0	0,0
Síndrome de Goodpasture	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,1	14,7	17,8	17,8	17,1	34,9	17,1	30,2	47,3
Síndrome de Marfan	0,0	0,0	0,0	6,3	5,7	11,9	22,6	17,6	40,3	19,5	22,9	42,3	2,5	2,9	5,5
Síndrome de Prader-Willi	3,6	0,0	3,6	18,6	20,7	39,3	22,9	20,0	42,9	5,0	7,9	12,9	0,7	0,7	1,4
Síndrome de Williams	0,7	1,4	2,1	23,2	16,2	39,4	23,9	17,6	41,5	10,6	6,3	16,9	0,0	0,0	0,0
Síndrome de X frágil	0,0	0,0	0,0	18,2	4,7	22,9	47,1	11,8	58,8	12,9	2,4	15,3	2,4	0,6	2,9
Tetralogía de Fallot	0,6	1,1	1,7	15,2	14,3	29,5	21,7	16,3	38,0	16,1	13,3	29,4	0,5	1,1	1,5

Tabla A5. Prevalencias de enfermedades, según Orphanet^{12,24}.

Enfermedades	ORPHANET: Prevalencia de las enfermedades raras (por 10 mil)	Enfermedades	ORPHANET: Prevalencia de las enfermedades raras (por 10 mil)
Artrogriposis Múltiple Congénita (ORPHA 1037)	-	Fibrosis Quística (ORPHA 586)	1,11* / 1,94 BP*
Ataxia de Friedreich (ORPHA 95)	0,20*	Forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras (ORPHA:206546)	-
Atrofia Muscular Espinal Proximal (ORPHA 70)	2,00 BP*	Hemofilia A (ORPHA 98878)	0,49 / 0,80* / 1,13 BP
Cirrosis Biliar Primaria (ORPHA 186)	2,11 / 2,50*	Hipotiroidismo Congénito (ORPHA 442)	1-5
Complejo Esclerosis Tuberosa (ORPHA 805)	0,1-0,9	Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (ORPHA 104)	0,43 / 0,23*
Displasia Renal (ORPHA 93108)	4,35 BP*	Osteogénesis Imperfecta (ORPHA 666)	0,81
Distrofia Miotónica de Steinert (ORPHA 273)	1,25 / 0,50*	Retinosis Pigmentaria (ORPHA 791)	2,67 / 3,00*
Distrofia Muscular de Becker (ORPHA 98895)	0,15 / 0,20* / 0,22 BP*	Síndrome de Angelman (ORPHA 72)	0,75 / 0,13 BP*
Distrofia Muscular de Duchenne (ORPHA 98896)	0,28 / 0,99 BP	Síndrome de Beckwith-Wiedemann (ORPHA 116)	0,35 BP*
Enfermedad de Fabry (ORPHA 324)	0,66 BP	Síndrome de Goodpasture (ORPHA 375)	0,02*
Enfermedad de Gaucher (ORPHA 355)	0,10* / 0,13 BP	Síndrome de Marfan (ORPHA 558)	1,50 / 2,00*
Enfermedad de Huntington (ORPHA 399)	0,27 / 1,20*	Síndrome de Prader-Willi (ORPHA 739)	0,31 BP*
Enfermedad de Niemann-Pick (ORPHA 646)	0,10*	Síndrome de Turner (ORPHA 881)	0,55 BP*
Enfermedad Rendu-Osler (ORPHA 774)	0,16*	Síndrome de Williams (ORPHA 904)	-
Enfermedad de Wilson (ORPHA 905)	0,20 / 0,60* / 0,23 BP	Síndrome de X Frágil (ORPHA 908)	3,25 / 2,00* / 0,24 BP*
Esclerosis Lateral Amiotrófica (ORPHA 803)	0,39 / 0,52*	Tetralogía de Fallot (ORPHA 3303)	3,40 BP / 2,93 BP*
Fenilcetonuria (ORPHA 716)	0,41 / 1,15* / 1,14 BP*		

Si no se especifica, las cifras publicadas son mundiales. Un asterisco * indica datos europeos. BP indica prevalencia al nacimiento.