

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Recibido: 7 de septiembre de 2021

Aceptado: 25 de octubre de 2021

Publicado: 10 de enero de 2022

RETRASO DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES RARAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA^(*)

Minerva Berrocal-Acedo (1)^(*), Juan Benito-Lozano (2)^(*), Verónica Alonso-Ferreira (2,3) [ORCID: 0000-0002-8560-1336] y Ángel Vilches-Arenas (1) [ORCID: 0000-0003-2197-3760]

(1) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla (US). Sevilla. España.

(2) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. España.

(3) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

(*) **Financiación:** Proyecto RT12018-094035-A-100 dirigido por Verónica Alonso-Ferreira y financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Programa Estatal de I+D+i orientada a los Retos de la Sociedad. Juan Benito-Lozano disfruta de un contrato FPI (PRE2019-091508) asociado a este proyecto.

(**) Minerva Berrocal-Acedo y Juan Benito-Lozano contribuyeron igualmente a este trabajo.

RESUMEN

Fundamentos: Según el Consorcio Internacional para la Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC) el diagnóstico de una enfermedad rara (ER) conocida debería hacerse en el plazo de un año. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar las evidencias científicas sobre el tiempo que transcurre hasta obtener el diagnóstico en pacientes con ER y conocer si se produce retraso, conforme al objetivo del IRDiRC (más de un año).

Métodos: Se realizó una revisión sistemática según criterios PRISMA en las bases de datos *PubMed*, *Scopus* y *Web of Science* (WoS). Se valoró la calidad de los estudios incluidos conforme a la declaración STROBE.

Resultados: Se incluyeron 17 artículos orientados a ER específicas, principalmente metabólicas, neurológicas y trastornos que afectan a la inmunidad. Los diseños fueron fundamentalmente transversales, aunque también se incluyeron dos de cohorte retrospectivos. La mayoría de los estudios reflejan que se emplea más de un año en obtener el diagnóstico de estas ER.

Conclusiones: La literatura científica que cuantifica el tiempo hasta el diagnóstico en ER es aún escasa y ningún estudio se orienta a estas enfermedades en su conjunto. Según el objetivo del IRDiRC, existe un evidente retraso en el diagnóstico de ER, ya que en la mayoría de los casos se requiere de un tiempo superior a un año. Por tanto, son necesarios nuevos avances en campo de las ER para contribuir a la reducción del tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico adecuado.

Palabras clave: Enfermedades raras, Tiempo hasta el diagnóstico, Retraso diagnóstico, Revisión sistemática.

ABSTRACT

Diagnostic delay in rare diseases: systematic review

Background: The aims of the International Consortium for Rare Diseases Research (IRDiRC) include that the diagnosis of a known rare disease (RD) must be made within a year. The objective of this systematic review was to identify the scientific evidence about the time to diagnosis in patients affected by RDs and also to know if there is a diagnostic delay (more than one year) according to the objective set by the IRDiRC.

Methods: A systematic review was carried out according to PRISMA criteria in the *PubMed*, *Scopus* and *Web of Science* (WoS) databases. The quality of the articles was assessed using the STROBE statement.

Results: 17 articles were included. They were devoted to specific RDs, most of them metabolic diseases, neurological and disorders that affect immunity. The study designs were mainly cross-sectional, and two retrospective cohorts were also included. Most articles showed that it takes more than a year to get a diagnosis for these RDs.

Conclusions: Scientific literature quantifying the time to diagnosis is still scarce and no study addresses RDs as a whole. In most cases, it takes more than one year to obtain a diagnosis of a RD, so there is an obvious delay according to the objective set by the IRDiRC. Therefore, new advances in the RD field are necessary to reduce the time from the onset of symptoms to the accurate diagnosis.

Key words: Rare diseases, Time to diagnosis, Diagnostic delay, Systematic review.

Correspondencia:
Verónica Alonso-Ferreira
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Avenida Monforte de Lemos, 5
28029 Madrid, España
valonso@isciii.es

Cita sugerida: Berrocal-Acedo M, Benito-Lozano J, Alonso-Ferreira V, Vilches-Arenas A. Retraso diagnóstico en enfermedades raras: revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2022; 96: 10 de enero e202201001.

INTRODUCCIÓN

La Unión Europea define como enfermedad rara (ER) aquella que no supera los cinco casos por cada 10.000 habitantes. A pesar de su baja prevalencia, las ER en su conjunto afectan a un 6%-8% de la población europea, por lo que en su conjunto suponen un problema de Salud Pública⁽¹⁾. Hasta ahora se conocen alrededor de 7.000 ER y se estima que el 80% son de origen genético, aunque la etiología es desconocida en gran parte de ellas.

La heterogeneidad que manifiestan las ER en su historia natural, su forma de presentación clínica diversa e inespecífica, sumado a su baja prevalencia, provoca que las investigaciones en este campo sean limitadas. La falta de conocimiento y la complejidad de estas enfermedades, junto a la escasez de políticas sanitarias específicas sobre las mismas, ha derivado en que exista un retraso diagnóstico importante, es decir, el tiempo desde la aparición de los síntomas o primer contacto médico hasta que se realiza un diagnóstico completo resulta prolongado⁽²⁾. De hecho, muchas familias se enfrentan a una odisea diagnóstica que, en ocasiones, deriva en un aumento de las comorbilidades y la discapacidad, así como en un posible empeoramiento del pronóstico.

Entre los objetivos del Consorcio Internacional para la Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC) de cara a 2027 se encuentra que todas las ER conocidas se diagnostiquen en el plazo de un año desde que se consulta debido a los síntomas⁽³⁾. Bajo esta consideración, se produciría un retraso siempre que este tiempo se prolongara más allá de un año. El retraso en el diagnóstico de las ER es evidente, pero existen pocos estudios científicos que cuantifiquen el tiempo que tardan en diagnosticarse estas enfermedades. En España, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) denuncia/avisa que los pacientes con

ER tardan de media cuatro años en obtener un diagnóstico y hasta en un 20% de los casos transcurren diez años o más⁽⁴⁾. Dado que existen muy pocos datos sobre el retraso diagnóstico en ER, se suelen utilizar este tipo de estimaciones generales obtenidas desde las asociaciones de pacientes.

El objetivo del presente estudio fue identificar, mediante una revisión sistemática, las evidencias científicas sobre el tiempo hasta el diagnóstico en pacientes con ER, así como conocer si se produce retraso en el diagnóstico según los objetivos del IRDiRC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica. Se realizó una revisión sistemática cualitativa de la literatura científica en las bases de datos *PubMed*, *Scopus* y *Web of Science* (WoS). Debido a los avances recientes en el diagnóstico y abordaje de las ER⁽⁵⁾, la búsqueda se limitó al periodo entre enero de 2016 y mayo de 2021. La estructura de la revisión sistemática siguió los principios propuestos en la declaración PRISMA⁽⁶⁾.

Dado que incluir todos los nombres y sinónimos que se utilizan para denominar las miles de ER conocidas no es factible, la búsqueda se limitó a las palabras clave “rare” o “rare diseases”, completada con los términos “diagnostic delay” o “delayed diagnosis”. Con el objeto de identificar artículos que aportaran datos cuantitativos sobre el retraso diagnóstico se añadió el término “months”, debido a que fue más específico que el término “year”. Se combinaron con los operadores booleanos *OR* y *AND*, obteniendo la siguiente estrategia de búsqueda: (*Rare OR “rare diseases”*) *AND* (“diagnostic delay” *OR* “delayed diagnosis”) *AND* months.

Criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron artículos publicados en inglés o español, sin limitación por país, y que tratasen enfermedades

consideradas como raras dentro de la base de datos de Orphanet⁽⁷⁾. Se excluyeron los estudios de caso, al carecer de evidencia científica suficiente y no aportar información que pudiera extrapolarse al objeto de este estudio, así como aquellos artículos con problemas de potencia, variabilidad y tamaño muestral. Por último, debido a su particularidad diagnóstica, se excluyeron las enfermedades englobadas dentro de la categoría de infecciosas y tumores raros. Cabe destacar que esta búsqueda orientada al “retraso diagnóstico” dejó fuera aquellas ER que se diagnostican de forma temprana como sucede, por ejemplo, con las incluidas en los programas de cribado neonatal.

Extracción de datos. De cada uno de los estudios incluidos se obtuvo la siguiente información: título del artículo, nombre del primer autor, año de publicación, país, tipo de diseño epidemiológico, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. También se obtuvo el tiempo hasta el diagnóstico y/o el porcentaje de personas que sufrían retraso diagnóstico, en función de lo reflejado en cada artículo.

Valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos. La calidad de los artículos se evaluó conforme a los criterios propuestos en la declaración STROBE⁽⁸⁾. La puntuación fue aplicada por dos investigadores y se basa en el número de ítems que se consideran esenciales para una buena presentación de estudios observacionales. En caso de discrepancias, se consultó a un tercer investigador.

RESULTADOS

Resultados de búsqueda. Se obtuvieron 905 artículos en las tres bases de datos consultadas (tabla 1). Tras eliminar los duplicados, se revisaron un total de 452 artículos. Siguiendo los criterios establecidos, se descartaron 321 artículos mediante la lectura del título, debido a que no trataban sobre ER o eran reportes de un caso.

Posteriormente, a partir de la lectura del resumen, se descartaron otros 103 artículos por ser reportes de un caso o porque no mencionaban el tiempo de retraso hasta el diagnóstico. Los 28 artículos restantes fueron leídos a texto completo y se eliminaron 11 por criterios relacionados con potencia, variabilidad y tamaño muestral. Finalmente, se incluyeron un total de 17 artículos en este estudio (figura 1).

Descripción de los estudios incluidos. Los artículos hacían referencia principalmente a estudios llevados a cabo en Europa. Los diseños fueron fundamentalmente transversales, aunque también se incluyeron dos de cohorte retrospectivos. Los estudios eran heterogéneos, con muestras y tipos de enfermedades analizadas diferentes.

Información aportada tiempo al diagnóstico y/o retraso diagnóstico. tiempo al diagnóstico y/o retraso diagnóstico. Se obtuvieron 17 artículos que trataban el tiempo hasta el diagnóstico en distintas ER⁽⁹⁻²⁴⁾. En la mayoría de los trabajos (9 de los 17) se utilizaba la terminología “*tiempo hasta el diagnóstico*”^(10,12-17,19,20), mientras que en cinco se hacía referencia a “*retraso diagnóstico*”^(9,18,21,22,24). En los tres restantes se analizaba el retraso diagnóstico clasificando los resultados en periodos de tiempo^(11,23,25).

Varios estudios hacían referencia al tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica de la enfermedad⁽⁹⁻¹²⁾, mientras que otros consideraban el tiempo desde el comienzo de la enfermedad⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. También se encontraron otras denominaciones diferentes, como el intervalo medio entre la primera sospecha y el diagnóstico definitivo, medido por D’Amico *et al*⁽¹⁸⁾, o el retraso diagnóstico como el tiempo entre el primer contacto con los profesionales sanitarios y la confirmación de la enfermedad^(13,19).

La figura 2 resume los meses de retraso diagnóstico y la figura 3 el tiempo hasta el diagnóstico

Tabla 1
Estrategia de búsqueda y número de artículos obtenidos en cada base de datos.

Estrategia de búsqueda	Filtros	Base de datos	Nº de documentos
<i>(Rare OR “rare diseases”) AND (“diagnostic delay” OR “delayed diagnosis”) AND months</i>	Año 2016-2021 Idioma inglés o español	PUBMED	312
		SCOPUS	367
		WOS	226

Figura 1
Diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica.

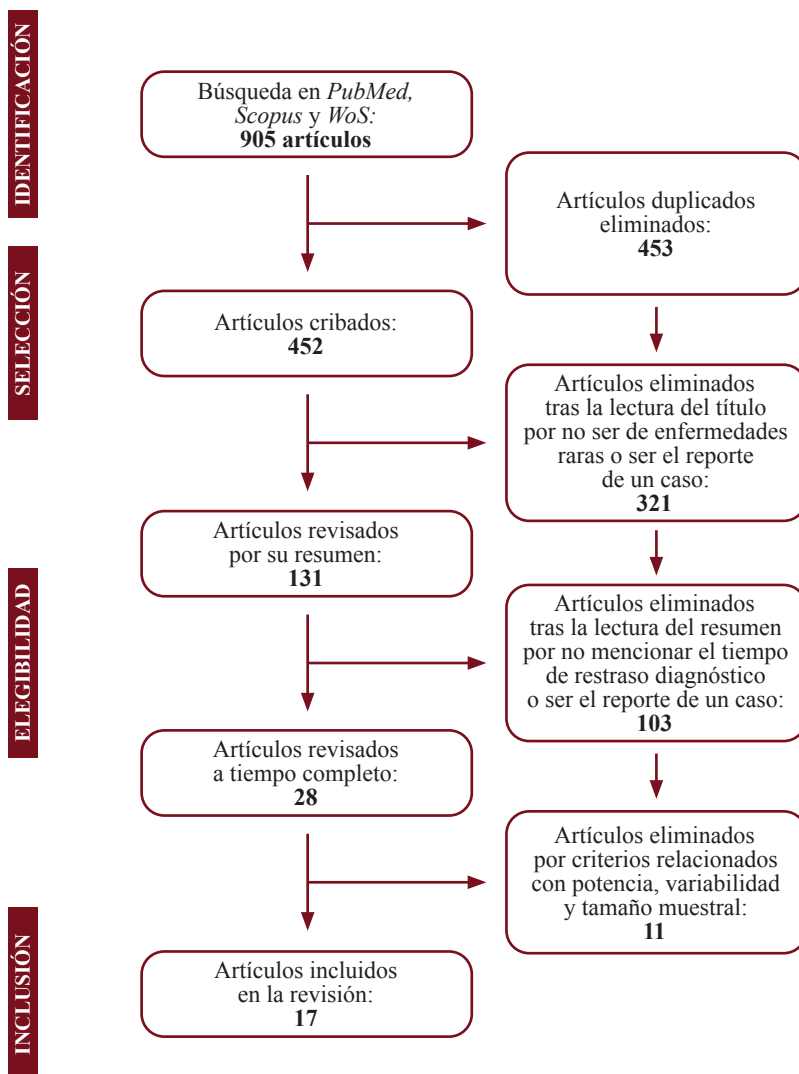
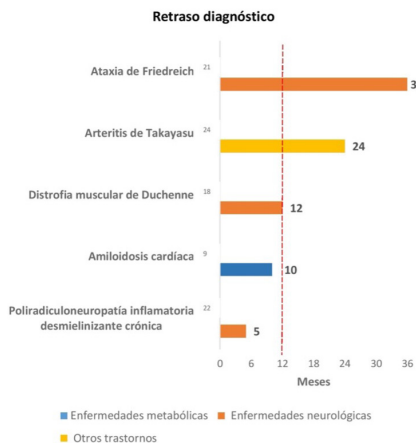


Figura 2
Retraso diagnóstico según enfermedad rara (meses).



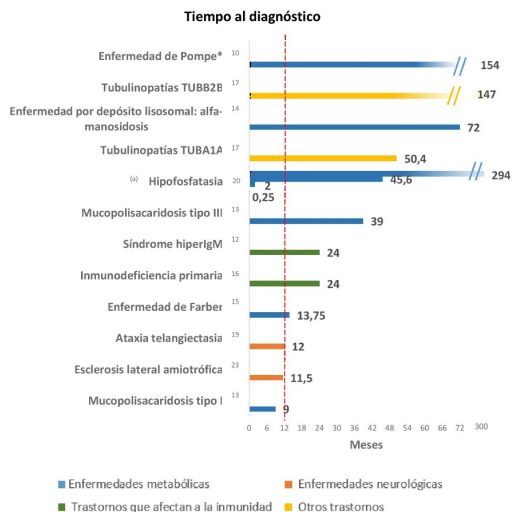
Se representan los valores de la mediana, salvo para la distrofia muscular de Duchenne que muestra la media. La línea discontinua representa el objetivo de 12 meses definido por el IRDiRC.

de las diferentes ER recogidas en todos los trabajos analizados. Se observa que los artículos seleccionados utilizaban diferentes medidas de resumen en los resultados, lo que dificulta la comparación. Estos estadísticos son de diferente naturaleza, tanto de tendencia central (media y mediana) como frecuencias relativas (porcentaje).

Resultados en función de los tipos de enfermedades. Las características de los 17 artículos seleccionados se detallan en la [tabla 2](#). En algunos conocer el retraso diagnóstico fue uno de los objetivos del estudio; sin embargo, en otros fue una variable secundaria.

i) Enfermedades metabólicas. Cinco artículos mostraron un retraso diagnóstico mayor a un año. En Vanherpe *et al* se analiza la enfermedad de Pompe e indica que la media de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico genético era de 12,9 años⁽¹⁰⁾. En Zielonka *et al* se muestra que la mediana de retraso diagnóstico

Figura 3
Tiempo al diagnóstico según enfermedad rara (meses).



Se representan los valores de la mediana, salvo para la distrofia muscular de Duchenne que muestra la media. La línea discontinua representa el objetivo de 12 meses definido por el IRDiRC. (a) Se muestran dos valores para la Hipofosfatasa de aparición en edad adulta (294 meses=24,5 años si es antes de los 18 años y 45,6 meses=3,8 años si es después) y otros dos para la presentación infantil (0,25 meses=1 semana si tienen menos de 1 año y 2 meses=8,4 semanas cuando tienen más de 1 año de edad).

era de 72 meses para la enfermedad de depósito lisosomal: alfa-manosidosis⁽¹⁵⁾. En Höglér *et al*, para la hipofosfatasa en la forma de presentación infantil, indican un retraso diagnóstico diferente en función de la aparición de los síntomas: mediana de menos de 1 semana cuando tienen menos de 1 año y 8,4 semanas cuando tienen más de 1 año. En la hipofosfatasa de forma adulta también difiere en función de la aparición de los síntomas: si es antes de los 18 años, 24,5 años, y si es después, 3,8 años⁽²⁰⁾. En Zielonka *et al* se señala que para la enfermedad de Farber la mediana del retraso diagnóstico era de 13,75 meses⁽¹⁴⁾. Por último, Balashova *et al* muestra que el tiempo hasta el diagnóstico para la enfermedad de Wilson era superior a un año

Tabla 2
Características de los estudios incluidos según el tipo de enfermedad rara.

Artículo, autor, año, país	Calidad	Tipo de estudio	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusiones
ENFERMEDADES METABÓLICAS						
Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis. ⁽⁹⁾ Dang D, Fournier P, Cariou E, Huart A, Ribes D, Cinta P <i>et al.</i> 2020 Francia.	18/22	Estudio transversal.	Describir el proceso diagnóstico de la amiloidosis cardiaca y analizar el tiempo hasta el diagnóstico.	Obtención de las variables de estudio a partir del análisis retrospectivo de los registros médicos de 270 pacientes diagnosticados de amiloidosis sistémica.	Mediana de tiempo hasta el diagnóstico en todo el grupo 10 meses. No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos. En función de la no realización o realización diagnósticas: biopsia de glándula salival 8 (3–27) vs 12 (5–25); biopsia renal 10 (4–28) vs 9 (4–17) y biopsia endomiocárdica 10 (4–26) vs 10 (5–26) meses.	La mediana de retraso diagnóstico para AC no presentó diferencias significativas entre los subgrupos. El elevado número de pruebas que requiere el diagnóstico de la enfermedad deriva en un mayor retraso diagnóstico.
Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. ⁽¹⁰⁾ Vanherpe P, Fleuws S, D'Hont A, Bleyenheuft C, Demaereel P, De Bleecker J <i>et al.</i> 2020 Bélgica.	19/22	Estudio de cohortes retrospectivo.	Estudio retrospectivo de la clínica, imagen cerebral y características genéticas de la LOPD. Análisis y seguimiento de la limitación de la actividad y pruebas funcionales.	Recopilación de datos de 52 pacientes con LOPD a partir de Centros de Referencia, y seguimiento durante 7 años para estudiar la sensibilidad de las pruebas funcionales.	Tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico genético: 12,9 años (rango 0-45; SD: 10,8 años)	El retraso diagnóstico en Bélgica es mayor comparado con otros países, posiblemente por la baja prevalencia de la enfermedad.
Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. ⁽¹⁵⁾ Zielonka M, Garbade S, Kölker S, Hoffmann G, Ries M. 2019 Alemania.	19/22	Estudio transversal.	Analizar los criterios de valoración clínicos de la Alfa-Manosidosis descritos en la literatura y conocer la distribución geográfica de los pacientes.	Análisis cuantitativo de casos de Alfa-Manosidosis clínicos (n=111). Variables de estudio principales: edad de comienzo de la enfermedad, retraso diagnóstico y supervivencia.	Mediana de retraso diagnóstico: 72 meses (RIQ: 28,5-17) .	Hay un importante retraso diagnóstico en esta enfermedad. El diagnóstico precoz puede tener efectos positivos sobre el pronóstico de la enfermedad.
The spectrum of pathogenic variant of the ATP7B gene in Wilson disease in the Russian Federation. ⁽¹¹⁾ Balashova M, Tuluzanovskaya I, Glotov O, Glotov A, Barbitoff Y, Fedyakov M <i>et al.</i> 2020 Rusia.	16/22	Estudio transversal.	Hacer una estimación de la frecuencia de la mutación del gen ATP7B en pacientes con Enfermedad de Wilson en Rusia.	Se estudió a un total de 75 pacientes con enfermedad de Wilson, a los que se le hizo un examen genético para determinar la mutación asociada al gen ATP7B junto a otros estudios.	Tiempo hasta el diagnóstico tras inicio de los síntomas: <3 meses: 33% 3-12 meses: 29% 1-10 años: 33% >10 años: 8%	El estudio del perfil genético es la única forma de confirmar la Enfermedad de Wilson.

Tabla 2 (continuación)
Características de los estudios incluidos según el tipo de enfermedad rara.

Artículo, autor, año, país	Calidad	Tipo de estudio	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusiones
Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. ⁽²⁰⁾ Högler W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K <i>et al.</i> 2019 Estados Unidos.	18/22	Estudio transversal.	Describir la epidemiología, el curso clínico y el tiempo hasta el diagnóstico de la Hipofosfatasa a partir de datos extraídos de un registro global.	Se realizó un análisis descriptivo de pacientes con diagnóstico confirmado de HPP a partir de datos extraídos del <i>Global HPP Registry</i> .	Mediana retraso diagnóstico: Inicio enfermedad antes del 1º año de vida vs después del año: <1 semana vs 8,4 meses Inicio enfermedad antes de los 18 años vs después de los 18: 24,5 años vs 3,8 años.	Existe retraso diagnóstico cuando la enfermedad se manifiesta en la edad adulta. La HPP debería incluirse en el cribado neonatal.
Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. ⁽¹³⁾ Kuiper GA, Meijer O, Langeris E, Wijburg F. 2018 Holanda.	20/22	Estudio transversal.	Evaluar el alcance del retraso diagnóstico en MPS I y III y cómo ha variado en las últimas décadas.	Se recogieron datos a partir de una entrevista telefónica realizada a pacientes diagnosticados entre 1988-2017 y se revisaron sus historias médicas.	Mediana retraso en el tiempo hasta el diagnóstico MPS I: 9 meses. No diferencias significativas entre forma Hurler/ No-Hurler. Mediana tiempo diagnóstico MPS III: (pediatra general vs especialista) 39 meses vs 33 meses.	No ha habido cambios en el tiempo hasta el diagnóstico desde 1988 hasta 2017 en Holanda. Una posible solución a esto podría ser incluir la MPS dentro del cribado neonatal.
A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of Farber disease: an ultra-orphan condition with rheumatologic and neurological cardinal disease features. ⁽¹⁴⁾ Zielonka M, Garbade S, Kölker S, Hoffmann G, Ries M. 2017 Alemania.	19/22	Estudio transversal.	Analizar los criterios de valoración clínicos de la Enfermedad de Farber descritos en la literatura. Conocer la distribución geográfica de pacientes.	Análisis cuantitativo de casos de Enfermedad de Farber publicados (n=96). Las variables principales fueron la supervivencia y el retraso diagnóstico.	Mediana de retraso diagnóstico: 13,75 meses (RIQ 6-29,5) para n=86.	El retraso diagnóstico en la enfermedad de Farber sigue siendo importante. Un diagnóstico precoz de la enfermedad podría mejorar el pronóstico de ésta.
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS						
Onset features and time to diagnosis in Friedrich's Ataxia. ⁽²¹⁾ Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci R, Giunti P <i>et al.</i> 2020 Austria.	19/22	Estudio transversal.	Analizar el impacto de las pruebas genéticas sobre el diagnóstico y la correlación entre el fenotipo inicial y el tiempo hasta el diagnóstico.	En una muestra de 611 pacientes incluidos en un estudio multicéntrico realizado por la EFACTS con diagnóstico de FDRA, se recogieron y analizaron las variables principales del estudio a partir de los datos incluidos en su base de datos.	Mediana en el retraso diagnóstico: 3 años (RIQ 1-7). Retraso diagnóstico antes y después de 1996: 4 años (RIQ 2-9) vs 2 años (RIQ 1-5). Formas no neurológicas vs formas neurológicas: 6,7 años (IC 95%: 5,5-7,9) vs 4,5 años (IC 95%: 4,2-5). Presentación atípica vs típica: 6,5 años (IC 95%: 5,2-7,8) vs 4,1 años (IC 95%: 3,7-4,6). En familiares afectos, diagnóstico en el primer hermano vs el segundo: 4 años (RIQ 1-9) vs 1 año (IQR 0-4).	La introducción de pruebas diagnósticas no ha influido en el tiempo hasta el diagnóstico de las formas no neurológicas y las formas de presentación en la edad adulta.

Tabla 2 (continuación)
Características de los estudios incluidos según el tipo de enfermedad rara.

Artículo, autor, año, país	Calidad	Tipo de estudio	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusiones
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS						
Ataxia telangiectasia: presentation and diagnostic delay. ⁽¹⁹⁾ Devaney R, Pasalodos S, Suri M, Bush A, M Bhatt J. 2016 Reino Unido.	12/22	Estudio transversal.	Estudiar si existe retraso diagnóstico de A-T en niños que asisten a la <i>National Paediatric A-T Clinic</i> en Nottingham.	Análisis retrospectivo de datos extraídos de 79 pacientes de la <i>National A-T Clinic</i> .	Mediana en el retraso diagnóstico: 12 meses.	La mediana de retraso diagnóstico en Reino Unido es mayor en comparación con un estudio francés. Falta de concienciación sobre la enfermedad.
Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. ⁽¹⁸⁾ D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Carlo-Previtali S et al. 2017 Italia.	16/22	Estudio transversal.	Definir la edad al momento del diagnóstico, signos de presentación más frecuentes y evaluar la vía diagnóstica de la DMD en Italia.	Análisis retrospectivo de datos de 384 pacientes a partir de 15 Centros Neuromusculares italianos que participaron en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con DMD entre 2005-2014.	Intervalo medio de tiempo hasta el diagnóstico: 12 meses (rango 10 días a 80 meses). Pacientes con aumento de CPK: 3.7 meses. Pacientes con discapacidad intelectual 22 meses.	En Italia el diagnóstico de DMD es más precoz en comparación a otros países debido a que la medición de la CPK se incluye en los análisis de rutina. Podría plantearse como método de cribado en familias con antecedentes.
Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. ⁽²²⁾ Bunschoten C, Blomkwist-Markens P, Horemans A, van Doorn P, Jacobs B. 2019 Holanda.	19/22	Estudio transversal.	Determinar la práctica clínica actual en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la CDIP.	Se analizaron los datos de 112 pacientes diagnosticados de CDIP, a través de un cuestionario predefinido, historial clínico, tiempo hasta el diagnóstico, síntomas, tratamiento y seguimiento.	Tiempo hasta el diagnóstico de CDIP: Toda la muestra (n=112) 5 meses (RIQ 2-12) Diagnóstico precoz (n=61) 3 meses (RIQ 2-3) Diagnóstico tardío (n=51) 12 meses (RIQ 8-24).	En los pacientes con diagnóstico tardío había una mayor prevalencia de formas atípicas de CDIP. Necesidad de revisar las guías clínicas (EAN/PNS).
Predictors of diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study based on administrative and electronic medical records data. ⁽²³⁾ Palese F, Sartori A, Logroscino G, Pisa FE. 2019 Italia.	20/22	Estudio de cohortes retrospectivo.	Caracterizar la vía y el tiempo diagnósticos e identificar los factores relacionados con el retraso diagnóstico en la Esclerosis Lateral Amiotrófica.	Estudio de cohortes retrospectivo de los casos con ELA entre 2010-2014, obteniendo los datos a partir de bases administrativas y registros médicos.	Mediana de tiempo hasta el diagnóstico: 11,5 meses (RIQ: 7,1-18,3) Pacientes >60a: 12,4 vs 8,1 ^(*) Comorbilidades neurológicas: 19,7 vs 11,1 ^(*) Sometidos a terapia física o rehabilitación: 22,9 vs 10,6 ^(*) Derivados a neurólogo: 10,2 vs 13,2 ^(*) (*) Grupos complementarios	En el 48% de los pacientes existe retraso en el diagnóstico de ELA. Es más frecuente en mayores de 60 años, con comorbilidades neurológicas y aquellos que tardan más en derivarse a neurología.

Tabla 2 (continuación)
Características de los estudios incluidos según el tipo de enfermedad rara.

Artículo, autor, año, país	Calidad	Tipo de estudio	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusiones
TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA INMUNIDAD						
Primary Immunodeficiencies in Russia: data from the National Registry. ⁽¹⁶⁾ Mukhina A, Kuzmenko N, Rodina Y, Kondrokatenko I, Bologov A, Latysheva T <i>et al.</i> 2020 Rusia.	19/22	Estudio transversal.	Describir la epidemiología de las IDP en Rusia.	Extracción de datos clínicos y epidemiológicos de 2.738 pacientes incluidos en el Registro Ruso de IDP (2017-2020).	Mediana de retraso diagnóstico: 2 años No diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados antes y después de 2015: (M=2; n= 997) vs (M=2; n=1400).	Aumento de casos diagnosticados de IPD en los últimos años sin mejoría en el tiempo hasta el diagnóstico. Necesidad de incluir las IDP en el cribado neonatal.
Clinical manifestations, immunological characteristics, and genetics analysis of patients with Hyper-IgM Syndrome in Iran. ⁽¹²⁾ Tafakori-Delbari M, Cheraghi T, Yazdani R, Fekrvand S, Delvari S, Azizi G <i>et al.</i> 2019 Irán.	16/22	Estudio transversal.	Describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio y moleculares en pacientes con Sd. HiperIgM (HIGM).	Revisión retrospectiva de los registros médicos + análisis genético de 75 pacientes con HIGM en Irán.	Mediana de retraso diagnóstico: 24,0 meses (RIQ: 7,0-53,0).	La mediana de retraso en el diagnóstico ha disminuido desde 2009 en Irán. Y es más baja que en otros países asiáticos.
OTROS TRASTORNOS						
Clinical characteristics and long-term outcome of Takayasu arteritis in Iran: a multicentre study. ⁽²⁴⁾ Malek A, Rashtchizadeh N, Kavandi H, Hajjalilo M, Kolahi S, Reza Jafari M <i>et al.</i> 2019. Irán.	18/22	Estudio transversal multicéntrico.	Evaluar la demografía, clínica, angiografía y el pronóstico de la Arteritis de Takayasu en Irán.	Obtención de las variables principales de estudio a partir del análisis retrospectivo de los registros médicos de 92 pacientes diagnosticados de TA a los que se les aplica un cuestionario preformado.	La mediana en el retraso diagnóstico fue de 24 meses.	Existe un mayor tiempo hasta el diagnóstico de TA en Irán en comparación a otros países. El diagnóstico y tratamiento precoces podrían influir sobre el pronóstico de la enfermedad. Se necesita mayor concienciación.

Tabla 2 (continuación)
Características de los estudios incluidos según el tipo de enfermedad rara.

Artículo, autor, año, país	Calidad	Tipo de estudio	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusiones
OTROS TRASTORNOS						
A retrospective study of patient-reported data of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid from US-bases registry. ⁽²⁵⁾ Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, Sinha A. 2019 Estados Unidos.	18/22	Estudio retrospectivo.	Conocer las características clínicas y demográficas del PB y MMP en los Estados Unidos.	Comparación de pacientes con BP y MMP incluidos en el IPPF (2010-2016) con una muestra local de pacientes de Nueva York.	Retraso diagnóstico en BP: <3 meses: 38% 3-6 meses: 24% 6-12 meses: 17% >12 meses: 21%. Pacientes con MMP: <3 meses: 16% 3-6 meses: 25% 6-12 meses: 21% >12 meses: 38%. Mediana retraso diagnóstico muestra local: BP (n=19): 1,1 ± 2,3 años; MMP (n=43) 2,0 ± 4,6 años.	Existe de forma general un menor retraso en el diagnóstico de BP en comparación a MMP.
Cross-sectional quantitative analysis of the natural history of TUBA1A and TUBB2B tubulinopathies. ⁽¹⁷⁾ Schröter J, Döring J, Garbade S, Hoffmann G, Kölker S, Ries M <i>et al.</i> 2020 Alemania.	18/22	Estudio transversal.	Analizar los criterios de valoración clínicos de las Tubulinopatías y describir los signos iniciales asociados.	Revisión de la literatura (n=63) + entradas de las bases de datos DECIPHER y ClinVar (n=61) de pacientes con tubulinopatías (TUBA1A y TUBB2B).	Mediana retraso diagnóstico: TUBA1A 4,2 ± 4,0 años TUBB2B 12,3 ± 9,9 años.	Gran retraso diagnóstico en Tubulinopatías Necesidad de concienciación sobre las enfermedades ultra-raras Necesidad de desarrollar pruebas genéticas prenatales si anomalías en el embarazo.

en un 41% de los casos⁽¹¹⁾. Un artículo muestra que existe retraso diagnóstico en función del tipo de la enfermedad. Kuiper *et al* señala la diferencia entre la Mucopolisacaridosis I y III: el tiempo al diagnóstico para el tipo I era de 9 meses, mientras que para el tipo III era de 39 meses⁽¹³⁾. Un artículo indica que no había retraso diagnóstico, siendo el tiempo hasta el diagnóstico de la Amiloidosis cardíaca de 10 meses⁽⁹⁾.

ii) Enfermedades neurológicas. Un artículo indica retraso diagnóstico, en concreto Indelicato *et al* para la Ataxia de Friedreich: 36 meses⁽²¹⁾. Dos artículos muestran un retraso diagnóstico de 12 meses, en el límite del objetivo del

IRDIRC. En concreto, en D'Amico *et al* para la Distrofia muscular de Duchenne⁽¹⁸⁾ y en Devaney *et al* para la Ataxia telangiectasia⁽¹⁹⁾. Dos artículos muestran que no existía retraso, siendo el tiempo hasta el diagnóstico inferior a un año: 5 meses en Bunschoten *et al* para la Poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica⁽²²⁾ y 11,5 meses en Palese *et al* para la Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)⁽²³⁾.

iii) Trastornos que afectan a la inmunidad. Dos artículos muestran retraso diagnóstico, en concreto ambos de 24 meses: en Mukhina *et al* para la Inmunodeficiencia primaria⁽¹⁶⁾ y en Tafakori *et al* para el Síndrome hiperIgM⁽¹²⁾.

iv) Otros trastornos. Tres artículos indican retraso diagnóstico: Malek *et al* para la Arteritis de Takayasu (24 meses)⁽²⁴⁾, Lee *et al* para el Penfigoide bulloso (>12 meses en el 21%) y membrano-mucoso (>12 meses en el 38%)⁽²⁵⁾ y Schröter *et al* para las Tubulinopatías TUBA1A (4,2 años) y TUBB2B (12,3 años)⁽¹⁷⁾.

Calidad de los estudios incluidos. La puntuación de los estudios tuvo un rango de 12 a 20 puntos (anexo I), con una media de 17,9 puntos.

DISCUSIÓN

Esta es la primera revisión sistemática, según nuestro conocimiento, que aborda el tiempo hasta el diagnóstico y su retraso en las ER en general. Otros estudios similares realizan una revisión sistemática en ER concretas, como la Arteritis de Células Gigantes⁽²⁶⁾, la Atrofia Muscular Espinal⁽²⁷⁾ o la Discinesia Ciliar Primaria⁽²⁸⁾.

Con este trabajo se pretende visibilizar una parte de la problemática que engloba el padecimiento de una ER, como es el diagnóstico. Es importante tomar conciencia de estas patologías poco frecuentes, ya que en su conjunto suponen un problema de Salud Pública. Esta revisión sistemática confirma que las evidencias científicas sobre el retraso diagnóstico en las ER son escasas y abarcan una pequeña parte de las numerosas enfermedades que existen. Además, no existe ningún artículo que aborde el retraso diagnóstico en las ER en conjunto, sino que los estudios hallados se limitan a enfermedades específicas. Los resultados obtenidos indican que existe un evidente retraso diagnóstico de las ER, ya que, en la mayoría de los estudios analizados, el tiempo hasta el diagnóstico es superior a un año, es decir, supera el objetivo marcado por el IRDiRC. Estos resultados están en línea con los datos proporcionados por las asociaciones de pacientes, en relación al

retraso y odisea diagnóstica que sufren las personas afectadas por ER⁽⁴⁾.

En cuanto al cálculo del tiempo concreto hasta el diagnóstico, algunos estudios han cuantificado los meses que tarda en diagnosticarse una ER concreta, mientras que otros estudios se limitan a valorar si existe o no retraso diagnóstico. En este sentido, de los cinco artículos que hacen referencia al tiempo hasta el diagnóstico (*time to diagnosis*), en tres de ellos se refleja que el diagnóstico se consigue en los primeros doce meses de la enfermedad: para la Distrofia Muscular de Duchenne⁽¹⁸⁾, para la Poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica⁽²²⁾ y para la Amiloidosis cardíaca⁽⁹⁾. En este último trabajo, aunque muestra una mediana de diez meses, Dang *et al* consideran en su discusión que sí existe retraso diagnóstico⁽⁹⁾. Los otros dos artículos sobre el tiempo hasta el diagnóstico reflejan que fue mayor a doce meses, tanto para la Arteritis de Takayasu⁽²⁴⁾ como para la Ataxia de Friedreich⁽²¹⁾, concluyendo que existe un mayor retraso diagnóstico en las formas atípicas de esta enfermedad, en comparación con las típicas.

En referencia a los trabajos que tratan sobre el retraso diagnóstico (*diagnostic delay* o *delayed diagnosis*), en ocho de ellos coincide que este período de tiempo sí que es superior a un año. Sin embargo, Högler *et al* obtienen una mediana de tiempo de 1 y 8,4 semanas para la hipofosfatasa en la forma de presentación infantil y de 24,5 y 3,8 años en la forma adulta. A pesar de que en la primera no existe retraso y en la segunda sí, no se hace distinción y hacen referencia a los dos períodos de tiempo como “retraso diagnóstico”⁽²⁰⁾. En Balashova *et al*⁽¹¹⁾ y Lee *et al*⁽²⁵⁾ se clasifican los resultados de tiempo hasta el diagnóstico en períodos, considerando aquellos que tardan más de doce meses como retraso diagnóstico. Por otro lado, Palese *et al* definen claramente las

variables tiempo hasta el diagnóstico y retraso diagnóstico, considerando el segundo un período mayor a doce meses⁽²³⁾. Además, trata de identificar qué factores pueden influir en que el tiempo hasta el diagnóstico se prolongue. Los otros tres artículos restantes analizan el tiempo hasta el diagnóstico y determinan el porcentaje de pacientes que sufren retraso diagnóstico para la Enfermedad de Wilson⁽¹¹⁾, Penfigoide⁽²⁵⁾ y ELA⁽²³⁾.

En resumen, estos hallazgos ponen también de manifiesto que, en algunos artículos, los conceptos “*tiempo hasta el diagnóstico*” y “*retraso diagnóstico*” no están claramente definidos o se usan indistintamente. Sin embargo, en otros estudios sí se hace una clara distinción entre ambos términos. Cabe destacar que el tiempo hasta el diagnóstico normalmente es una variable secundaria del estudio y que la información recogida presenta limitaciones al depender de los registros médicos o de datos reportados por los pacientes. Además, medir el tiempo hasta el diagnóstico en ER supone un reto, dada la dificultad para definir el momento exacto de la aparición de la enfermedad. Otra limitación es la utilización de diferentes medidas de resumen en los resultados (media, mediana o porcentaje), lo que dificulta la comparabilidad de los datos aportados por estos estudios.

Por otro lado, la mayoría de los artículos coinciden en cuanto a las posibles causas de retraso diagnóstico en las ER. Además del elevado número de pruebas diagnósticas y visitas a múltiples especialistas que requieren estas patologías, existe un problema a la hora de identificar la clínica, ya que una misma enfermedad puede presentarse de forma típica o atípica, no suelen manifestar síntomas específicos y es posible que se retrase el primer contacto médico. Cuando se produce el contacto con la atención sanitaria, habitualmente no se sospecha de una ER sino que se descartan primero las

enfermedades más comunes y se realizan pruebas diagnósticas que, en la mayoría de los casos, no ofrecen resultados esclarecedores. Tras esto, comienza a derivarse a especialistas pero, como se comentaba anteriormente, la presencia de síntomas inespecíficos hace de esta situación una odisea diagnóstica. Hay que tener en cuenta que un gran número de ER con etiología conocida podrían ser diagnosticadas mediante pruebas genéticas, pero siempre es necesario tener primero la sospecha. En algunos estudios se menciona la posibilidad de incluir algunas de ellas en el cribado neonatal, pero para que una enfermedad pueda ser incluida en un programa de cribado es necesario que se cumplan determinados criterios como tener una elevada incidencia en la población, que exista un tratamiento óptimo para esa enfermedad y que la prueba sea precisa, fiable y de bajo coste⁽²⁹⁾. Es por este motivo por el que muy pocas enfermedades huérfanas son cribadas al nacimiento. Este porcentaje de ER que sí son diagnosticadas a tiempo, gracias a que están incluidas en programas de cribado neonatal, es variable dentro del territorio español y también entre países^(30,31). Aunque en muchos casos es posible el diagnóstico genético, en ocasiones llegar hasta él es igualmente complicado debido a la presencia de múltiples variantes en los genes. En definitiva, el diagnóstico de las ER es, en general, complejo y su etiología muy diversa.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar que es imposible hacer una búsqueda orientada a cada una de las miles de ER que existen, por lo que esta revisión sistemática únicamente identifica los artículos en los que se menciona que la patología de estudio es una ER o, en su defecto, se hace referencia a la baja prevalencia con el término “*rare*”. Además, al orientar la búsqueda al retraso diagnóstico, se han dejado fuera las ER que se diagnostican de forma temprana como, por ejemplo, las incluidas en los programas de cribado neonatal.

Otra limitación es el uso de las bases de datos *PubMed*, *Scopus* y *WoS* que dejan fuera otros tipos de publicaciones como libros, *preprints*, tesis doctorales y literatura gris. En consecuencia, se ha podido incurrir en un sesgo de publicación. Además, entre los criterios de inclusión del estudio se encontraba el idioma, limitando la búsqueda a artículos en inglés o español, pudiendo esto suponer un sesgo de selección. El hecho de restringir la búsqueda a los artículos publicados en los últimos años también influye en los resultados obtenidos, si bien está justificado por el avance continuo en los métodos diagnósticos y en el conocimiento de las ER⁽⁵⁾. Como fortaleza se destaca el seguimiento de la declaración PRISMA de revisión sistemática⁽⁶⁾ y la valoración de los artículos conforme a la lista STROBE⁽⁸⁾, además del enfoque global seguido para la búsqueda de evidencias científicas sobre el retraso diagnóstico orientado a ER en general.

A modo de conclusiones, esta revisión sistemática pone de manifiesto que la literatura científica que cuantifica el tiempo hasta el diagnóstico en ER es escasa y solo se dispone de información sobre unas pocas patologías de las miles de ER que existen. Los artículos incluidos reflejan que el retraso en el diagnóstico de este tipo de enfermedades es evidente, ya que en la mayoría de los casos se requiere de un tiempo superior a un año y, por tanto, no se cumple el objetivo establecido por el IRDiRC. En consecuencia, sigue siendo necesario avanzar en mejoras para reducir este tiempo hasta la obtención del diagnóstico de ER, así como desarrollar nuevas investigaciones que aporten datos cuantitativos del tiempo hasta el diagnóstico y que abarquen más ER (o, idealmente, su conjunto).

AGRADECIMIENTOS

Al personal de la biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla por su

asesoramiento en la depuración de la estrategia de búsqueda.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Ángel Vilches y Verónica Alonso-Ferreira han contribuido en la concepción y el diseño del estudio. Minerva Berrocal-Acedo realizó la búsqueda de literatura. Minerva Berrocal-Acedo y Juan Benito-Lozano revisaron y analizaron los resultados y escribieron la versión inicial del artículo. Ángel Vilches y Verónica Alonso-Ferreira han realizado una revisión crítica, con importantes contribuciones a la redacción final del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión definitiva para su publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posada M, Alonso V, Bermejo E. Enfermedades raras. Madrid: Los libros de la catarata; 2016.
2. Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens M, Morales-Piga A, Abaitua I, Posada de la Paz M. Public health research on rare diseases. *Georgian Med News*. 2011;193:11-6.
3. Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Rath A, Julkowska D *et al*. Future of rare diseases research 2017–2027: an IRDiRC perspective. *Clin Transl Sci*. 2018;11:21–27.
4. FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras. Estudio ENSERio. [Consultado 26/07/2021]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/estudio-enserio>
5. Dawkins H, Draghia-Akli R, Lasko P, Lau L, Jonker A, Cutillo C *et al*. Progress in rare diseases research 2010–2016: An IRDiRC perspective. *Clin Transl Sci*. 2018;11(1):11-20.
6. PRISMA. [Consultado 26/07/2021]. Disponible en: <https://prisma-statement.org/>
7. Orphanet [Internet]. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Consultado 26/07/2021]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>

8. STROBE [Consultado 26/07/2021]. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/>
9. Dang D, Fournier P, Cariou E, Huart A, Ribes D, Cintas P *et al*. Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2418-2430.
10. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hont A, Bleyenheuft C, Demaerel P, De Bleecker J *et al*. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):83.
11. Balashova M, Tuluzanovskaya I, Glotov O, Glotov A, Barbitoff Y, Fedyakov M *et al*. The spectrum of pathogenic variant of the ATP7B gene in Wilson disease in the Russian Federation. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;59:126420.
12. Tafakori-Delbari M, Cheraghi T, Yazdani R, Fekrvand S, Delavari S, Azizi G *et al*. Clinical manifestations, immunological characteristics and genetic analysis of patients with hyper-immunoglobulin M syndrome in Iran. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):52-63.
13. Kuiper GA, Meijer O, Langereis E, Wijburg F. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:2.
14. Zielonka M, Garbade S, Kölker S, Hoffmann G, Ries M. A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of Farber disease: an ultra-orphan condition with rheumatologic and neurological cardinal disease features. *Genet Med*. 2018;20(5):524-530.
15. Zielonka M, Garbade S, Kölker S, Hoffmann G, Ries M. Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:975-983.
16. Mukhina A, Kuzumelo N, Rodina Y, Kondratenko I, Bologoy A, Latysheva T *et al*. Primary Immunodeficiencies in Russia: data from de National Registry. *Front Immunol*. 2020;11:1491.
17. Schröter J, Döring J, Garbade S, Hoffman G, Kölker S, Ries M *et al*. Cross-sectional quantitative analysis of the natural history of TUBA1A and TUBB2B tubulinopathies. *Genet Med*. 2021;23(3):516-523.
18. D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Carlo-Previtali S *et al*. Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:447-451.
19. Devaney R, Pasalodos S, Suri M, Bush A, M Bhatt J. Ataxia telangiectasia: presentation and diagnostic delay. *Arch Dis Child*. 2017;102:328-330.
20. Höglér W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K *et al*. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20:80.
21. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci R, Giunti P *et al*. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:198.
22. Bunschoten C, Blomkwist-Markens P, Horemans A, van Doorn P, Jacobs B. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(3):253-259.
23. Palese F, Sartori A, Logroscino G, Pisa F. Predictors of diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: cohort study based on administrative and electronic medical records data. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20(3-4):176-185.
24. Malek A, Rashtchizadeh N, Kavandi H, Hajjalilo M, Kolahi S, Nakhjavani *et al*. Clinical characteristics and long-term outcome of Takayasu arteritis in Iran: a multi-centre study. *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):713-723.

25. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, Sinha A. A retrospective study of patient-reported data of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid from US-bases registry. *Front Immunol.* 2019;10:2219.
26. Prior J, Ranjbar H, Belcher J, Mackie S, Helliwell T, Liddle J *et al.* Diagnostic delay for giant cell arteritis- a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017;15(1):120.
27. Lin CW, Kalb S, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4):293-300.
28. Inaba A, Furuhata M, Morimoto K, Rahman M, Takahashi O, Hijikata M *et al.* Primary ciliary dyskinesia in Japan: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2019;19:135.
29. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *Anales Sis San Navarra.* 2017;40(1):131-140.
30. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K *et al.* Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(4):603-611.
31. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR *et al.* Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(1):15.

Anexo I
Calidad de los artículos según los 22 ítems de la declaración STROBE.

Recomendación	Dang et al ⁽⁹⁾ et al ⁽²⁴⁾	Indelicato et al ⁽²¹⁾	Devaney et al ⁽¹⁹⁾	D'Amico et al ⁽¹⁸⁾	Zielonka et al ⁽¹⁴⁾	Vanherpe et al ⁽¹⁰⁾	Zielonka et al ⁽¹⁵⁾	Balashova et al ⁽¹¹⁾	Högler et al ⁽²⁰⁾	Mukhina et al ⁽¹⁶⁾	Kuiper et al ⁽¹³⁾ et al ⁽²⁵⁾	Lee et al ⁽²²⁾	Schröter et al ⁽¹⁷⁾	Tafakori et al ⁽¹²⁾	Paiese et al ⁽²³⁾
Título y resumen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Contexto / Fundamentos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Objetivos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Diseño del estudio	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Contexto	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Participantes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Variables	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
Fuentes de datos / medidas	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1
Sesgos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Tamaño muestral	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
Variables cuantitativas	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Métodos estadísticos	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Participantes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Datos descriptivos	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Datos de las variables de resultado	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Resultados principales	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Otros análisis	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
Resultados clave	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1
Limitaciones	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
Interpretación	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Generabilidad	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Financiación	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Puntuación total	18	18	19	12	16	19	19	16	18	19	20	18	19	16	20