

UNIVERSIDAD NACIONAL JOSÉ FAUSTINO SÁNCHEZ CARRIÓN
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Implementación de la secuenciación de nueva generación en el diagnóstico de enfermedades raras: Evaluar cómo la secuenciación masiva puede mejorar la identificación y manejo de patologías genéticas poco comunes

Curso

Genética y Embriología

Alumno

Torres Nateros Aaron Eulalio

Docentes

Dr., Vásquez Estela Dario Estanislao

Dra. Paredes Bottoni Geraldina Fortunata

Huacho - Perú

2025

ÍNDICE

Introducción	3
1. Planteamiento del problema	4
1.1. Justificación	4
1.2. Objetivos	5
1.2.1. Objetivo general	5
1.2.2. Objetivos específicos	5
1.3. Metodología	5
1.3.1. Tipo de investigación	5
1.3.2. Diseño metodológico	6
1.3.3. Técnicas e instrumentos	6
2. Desarrollo	7
2.1. Enfermedades raras: Definición y desafíos diagnósticos	7
2.2. Clasificación de las enfermedades raras	8
2.3. Secuenciación de nueva generación (NGS)	9
2.4. Tipos de NGS: WES, WGS y Paneles Dirigidos	9
2.5. Diferencias entre NGS y métodos tradicionales	10
2.6. Aplicaciones clínicas de la NGS	10
2.7. Importancia de la NGS en el diagnóstico de enfermedades raras	11
2.8. Limitaciones y desafíos de la NGS	11
2.9. Perspectivas futuras de la NGS	12
3. Conclusiones	13,14
4. Bibliografía	15
5. Anexos	16-18

I. INTRODUCCIÓN

Las **enfermedades raras** afectan a un número reducido de individuos, pero tienen un impacto significativo tanto a nivel individual como en la sociedad. Se estima que existen entre 6,000 y 8,000 enfermedades raras, y a pesar de que son de baja prevalencia, representan un desafío considerable debido a su heterogeneidad clínica y genética. Muchos pacientes atraviesan largos periodos de incertidumbre diagnóstica debido a la escasez de información, lo que puede retrasar el tratamiento adecuado.

El diagnóstico genético es una de las herramientas más poderosas para identificar estas enfermedades, y la **Secuenciación de Nueva Generación (NGS)** se ha consolidado como una técnica clave para diagnosticar trastornos genéticos de manera más rápida y precisa. Gracias a la NGS, los avances en la medicina de precisión han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante diagnósticos certeros y en tiempos más cortos, lo que facilita el inicio de tratamientos adecuados.

Esta monografía aborda los aspectos técnicos, clínicos y éticos de la NGS, su impacto en el diagnóstico de enfermedades raras y las perspectivas futuras de su aplicación en el ámbito clínico y público.

1.1. Justificación

Las **enfermedades raras** representan un desafío importante para la medicina debido a su baja prevalencia y la diversidad de síntomas que pueden presentar, lo que dificulta su diagnóstico temprano. Muchas de estas enfermedades son de origen genético y pueden ser responsables de discapacidades graves, lo que hace urgente contar con herramientas eficaces para su identificación.

La **Secuenciación de Nueva Generación (NGS)** ha emergido como una tecnología revolucionaria en el campo de la genética médica. Su capacidad para analizar de manera simultánea millones de fragmentos de ADN ofrece una solución poderosa para enfrentar los retos diagnósticos que presentan las enfermedades raras. La NGS no solo mejora la precisión diagnóstica, sino que también reduce significativamente el tiempo que tarda en llegar a un diagnóstico certero, lo que permite a los profesionales médicos iniciar tratamientos más rápidamente y con mayores posibilidades de éxito.

Además, la NGS tiene el potencial de transformar la forma en que se diagnostican las enfermedades raras a nivel mundial, abriendo nuevas puertas para la medicina personalizada y la prevención. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, su implementación enfrenta barreras, como los costos asociados a la tecnología y la falta de formación especializada en genética clínica. Estas cuestiones deben ser abordadas para maximizar el potencial de la NGS en el diagnóstico genético.

Por estas razones, es fundamental analizar cómo la NGS está cambiando el paradigma del diagnóstico de enfermedades raras, sus aplicaciones clínicas, limitaciones y las perspectivas futuras que ofrecen las nuevas tecnologías.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

Analizar la implementación de la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) en el diagnóstico de enfermedades raras, evaluando sus aplicaciones clínicas, limitaciones y perspectivas futuras.

1.2.2. Objetivos Específicos

Describir los avances técnicos en la NGS y su impacto en la medicina de precisión.

Evaluar las aplicaciones de la NGS en el diagnóstico genético en diferentes grupos etarios (pediátrico, adulto y neonatal).

Identificar las limitaciones de la NGS, tales como los costos, la interpretación de variantes de significado incierto (VUS) y los desafíos éticos.

Explorar las perspectivas futuras de la NGS en la mejora de diagnósticos genéticos, la reducción de costos y su integración en políticas de salud pública.

1.3. Metodología

1.3.1. Tipo de investigación

El tipo de investigación de este estudio es exploratorio-descriptivo, con un enfoque en la comprensión profunda de los procesos técnicos y la implementación clínica de la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) en el diagnóstico de enfermedades raras. La exploración se basa en los avances recientes de la NGS y cómo esta tecnología está cambiando el panorama de los diagnósticos en enfermedades raras, que tradicionalmente han sido difíciles de identificar debido

a la baja prevalencia y la diversidad clínica. Al ser una investigación descriptiva, se busca proporcionar una visión clara y detallada sobre las aplicaciones, los beneficios y los desafíos que presenta la NGS en la práctica médica.

1.3.2. Diseño metodológico

La investigación emplea un diseño cualitativo y bibliográfico. Este diseño se orienta hacia la revisión y análisis exhaustivo de artículos científicos, informes, libros y estudios de caso que exploran la aplicación de la NGS en el diagnóstico de enfermedades raras. Dado que el enfoque es en el análisis de literatura existente, se identificaron tendencias, avances tecnológicos y limitaciones dentro del campo de la NGS. Además, el diseño metodológico incluyó la recopilación de datos secundarios de fuentes académicas y científicas para asegurar que la información utilizada esté respaldada por estudios previos de alta calidad.

1.3.3. Técnicas e instrumentos

Para la recolección de información, se emplearon las siguientes técnicas y métodos de análisis:

Revisión bibliográfica exhaustiva: Se realizó una investigación exhaustiva sobre artículos científicos, investigaciones y casos clínicos relacionados con la NGS. Este análisis bibliográfico abarcó tanto estudios recientes como clásicos que exploran sus aplicaciones en el diagnóstico de enfermedades raras y sus implicaciones clínicas.

Análisis de casos clínicos documentados: Se integraron varios casos clínicos donde la NGS ha demostrado ser crucial en el diagnóstico temprano y en la identificación de mutaciones genéticas, permitiendo la implementación de tratamientos más eficaces. Este análisis se centró en resaltar los beneficios que ofrece la NGS frente a métodos diagnósticos tradicionales.

Estudio comparativo: Se realizaron comparaciones entre la NGS y otros métodos tradicionales de diagnóstico genético (como PCR y secuenciación de Sanger), destacando sus ventajas y desventajas en términos de precisión, tiempo y coste.

II. DESARROLLO

2.1. Enfermedades raras: Definición y desafíos diagnósticos

Las enfermedades raras son aquellas que afectan a un pequeño número de personas, generalmente menos de 1 por cada 2,000 individuos. Aunque cada enfermedad rara individualmente tiene baja prevalencia, colectivamente representan un desafío importante en la medicina. Se estima que existen entre 6,000 y 8,000 enfermedades raras, que afectan a más de 300 millones de personas a nivel mundial. Este colectivo, aunque pequeño en términos individuales, abarca una gran variedad de trastornos que pueden ser genéticos, metabólicos, neurológicos, o de otro tipo.

Una de las dificultades más grandes que enfrentan los profesionales de la salud al tratar con enfermedades raras es la heterogeneidad fenotípica. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades pueden variar enormemente entre los pacientes, incluso dentro de una misma familia, lo que dificulta el diagnóstico y aumenta el riesgo de errores médicos. Además, muchas de estas enfermedades tienen un origen genético y a menudo presentan síntomas comunes con otras enfermedades más frecuentes, lo que puede hacer que los médicos no sospechen de la condición rara que afecta al paciente.

La falta de información es otro de los principales obstáculos. Debido a que muchas de estas enfermedades no tienen suficiente investigación previa, los médicos suelen no estar familiarizados con los síntomas o las características de estas patologías. Como resultado, los pacientes a menudo atraviesan largos periodos de diagnóstico incierto, lo que retrasa el tratamiento adecuado y empeora la calidad de vida de los afectados. El uso de la NGS es fundamental en este contexto, ya que permite una identificación rápida y precisa de las mutaciones responsables de estas condiciones.

2.2. Clasificación de las enfermedades raras

Las enfermedades raras pueden clasificarse en varias categorías según su origen, lo que ayuda a guiar el diagnóstico:

Enfermedades genéticas: Son las más frecuentes y abarcan enfermedades hereditarias como las enfermedades metabólicas, las distrofias musculares, y los síndromes genéticos. Estas enfermedades son causadas por mutaciones en los genes que afectan diversas funciones del organismo.

Enfermedades infecciosas: Aunque menos comunes, algunas enfermedades raras tienen un origen infeccioso, como ciertas infecciones virales poco frecuentes.

Enfermedades autoinmunes: Son trastornos del sistema inmunológico que pueden llevar a la destrucción de tejidos del propio cuerpo, como ocurre en algunas enfermedades autoinmunes raras.

2.3. Secuenciación de nueva generación (NGS)

La Secuenciación de Nueva Generación (NGS) ha revolucionado el diagnóstico de enfermedades raras. A diferencia de las técnicas tradicionales de secuenciación, como la secuenciación de Sanger, que solo permiten analizar unos pocos fragmentos de ADN a la vez, la NGS permite secuenciar millones de fragmentos de ADN de manera simultánea. Esta capacidad de análisis masivo proporciona una visión mucho más detallada del genoma humano, permitiendo detectar mutaciones genéticas de manera más precisa y rápida.

La NGS ha demostrado ser una herramienta invaluable para el diagnóstico de enfermedades raras, ya que permite identificar variantes genéticas que podrían pasar desapercibidas con los métodos tradicionales. Al ser capaz de secuenciar regiones completas del genoma, incluyendo las no codificantes, la NGS ofrece una visión más integral de los posibles factores genéticos involucrados en las enfermedades.

2.4. Tipos de NGS: WES, WGS y Paneles Dirigidos

Dentro de la NGS existen diferentes enfoques que se utilizan en función del tipo de análisis que se desea realizar:

WES (Secuenciación del Exoma Completo): Se centra en las regiones codificantes del ADN, que representan aproximadamente el 1-2% del genoma, pero donde se encuentra la mayoría de las mutaciones asociadas con enfermedades. Este enfoque es altamente eficiente para diagnosticar trastornos genéticos.

WGS (Secuenciación del Genoma Completo): Analiza todo el genoma, incluidas tanto las regiones codificantes como las no codificantes, proporcionando una visión más completa del genoma. Aunque más costosa y lenta, esta técnica permite detectar mutaciones y polimorfismos que no están presentes en las regiones codificantes.

Paneles Dirigidos: En este enfoque, se secuencian genes específicos que están relacionados con una enfermedad o grupo de enfermedades. Es un enfoque más económico y rápido que el WES o el WGS y se utiliza cuando se sospecha de una condición bien definida.

2.5. Diferencias entre NGS y métodos tradicionales

A diferencia de los métodos tradicionales de diagnóstico genético, como la secuenciación de Sanger o la PCR, la NGS tiene la ventaja de ser capaz de secuenciar grandes volúmenes de ADN simultáneamente. Esto la convierte en una técnica mucho más precisa y eficiente, reduciendo el tiempo necesario para obtener un diagnóstico certero. Además, la NGS permite la detección de mutaciones raras o complejas que no pueden ser identificadas con los métodos tradicionales, lo que es fundamental para el diagnóstico de enfermedades raras.

2.6. Aplicaciones clínicas de la NGS

La NGS tiene múltiples aplicaciones clínicas que son especialmente útiles en el diagnóstico de enfermedades raras:

Diagnóstico genético pediátrico: Es fundamental para el diagnóstico de enfermedades raras en la infancia, donde muchas condiciones genéticas pueden manifestarse desde los primeros días

de vida. La NGS permite un diagnóstico temprano y, por lo tanto, un tratamiento oportuno que mejora el pronóstico a largo plazo.

Diagnóstico en adultos: La NGS también tiene aplicaciones en adultos, especialmente para el diagnóstico de enfermedades raras relacionadas con el envejecimiento, trastornos metabólicos y ciertos tipos de cáncer hereditario.

Cribado neonatal: Utilizando NGS, es posible detectar enfermedades genéticas graves en recién nacidos, lo que permite una intervención temprana y reduce significativamente la mortalidad infantil por enfermedades tratables.

2.7. Importancia de la NGS en el diagnóstico de enfermedades raras

La Secuenciación de Nueva Generación (NGS) ha permitido mejorar enormemente la precisión y la rapidez de los diagnósticos de enfermedades raras. Al ofrecer un análisis más detallado del ADN, la NGS puede identificar mutaciones que los métodos tradicionales no pueden detectar, lo que permite a los médicos hacer un diagnóstico certero y rápido. Esto es fundamental para enfermedades raras, donde el diagnóstico temprano es crucial para implementar tratamientos adecuados.

2.8. Limitaciones y desafíos de la NGS

A pesar de sus ventajas, la NGS enfrenta varios desafíos:

Costos elevados: Aunque los costos de la NGS han disminuido en los últimos años, sigue siendo una técnica más cara que las pruebas genéticas tradicionales. Esto puede limitar su accesibilidad, especialmente en países con recursos limitados.

Interpretación de variantes de significado incierto (VUS): La NGS puede identificar mutaciones cuyo impacto en la salud no está claro, lo que crea incertidumbre en cuanto a la toma de decisiones clínicas.

Consideraciones éticas: El uso de NGS plantea desafíos éticos relacionados con la privacidad genética, el consentimiento informado y el uso adecuado de la información genética.

2.9. Perspectivas futuras de la NGS

El futuro de la NGS es prometedor. Se espera que los avances tecnológicos, como la lectura larga y el uso de inteligencia artificial para analizar los datos genómicos, mejoren aún más la precisión y la eficiencia de la tecnología. Además, la integración de la NGS en políticas de salud pública permitirá que más personas accedan a esta tecnología avanzada, mejorando el diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras.

III. CONCLUSIONES

La **Secuenciación de Nueva Generación (NGS)** ha representado una revolución en el diagnóstico de las **enfermedades raras**, ofreciendo a los profesionales de la salud una herramienta poderosa para identificar condiciones genéticas complejas con una **precisión y rapidez sin precedentes**. Gracias a su capacidad para secuenciar múltiples fragmentos de ADN simultáneamente, la NGS ha permitido superar muchas de las limitaciones de los métodos tradicionales, reduciendo significativamente el tiempo necesario para obtener un diagnóstico preciso y aumentando la **probabilidad de detección** de mutaciones raras que anteriormente habrían pasado desapercibidas.

La implementación de la NGS ha permitido avances significativos en el campo de la **medicina de precisión**, permitiendo a los médicos no solo identificar enfermedades raras de manera más eficiente, sino también **personalizar los tratamientos** según las características genéticas específicas de cada paciente. Esto no solo mejora la **calidad de vida** de los pacientes, sino que también ofrece la posibilidad de implementar estrategias de tratamiento más efectivas y menos invasivas, adaptadas a las necesidades individuales.

A pesar de estos avances, la **implementación generalizada** de la NGS aún enfrenta **desafíos significativos**, especialmente en términos de **acceso económico y barreras éticas**. Los costos asociados con la tecnología, aunque han disminuido en los últimos años, siguen siendo una barrera importante, particularmente en **regiones de bajos recursos**. Además, la interpretación de las **variantes genéticas** de significado incierto (VUS) sigue siendo un reto, ya que muchas mutaciones detectadas por NGS no tienen una clara implicancia clínica, lo que genera incertidumbre tanto para los pacientes como para los médicos.

Por otro lado, el uso de la NGS plantea cuestiones éticas y legales relacionadas con la **privacidad genética**, el **consentimiento informado** y el posible **uso indebido de la información genética**. Estos desafíos exigen una regulación más robusta y marcos éticos que garanticen la protección de los pacientes y el uso adecuado de los datos genéticos.

A pesar de estas barreras, el futuro de la NGS es **sumamente prometedor**. Se espera que avances en la tecnología, como la **NGS de tercera generación** y la integración de **inteligencia artificial (IA)** en el análisis de los datos genómicos, mejoren aún más la **precisión** y la **eficiencia** de los diagnósticos. Además, la **inclusión de la NGS en políticas de salud pública** podría facilitar su acceso a una mayor cantidad de pacientes, especialmente en países con sistemas de salud más limitados.

En resumen, la NGS está cambiando de manera profunda y positiva el **paradigma del diagnóstico genético** en enfermedades raras. Su capacidad para transformar el diagnóstico temprano y facilitar la implementación de tratamientos personalizados representa una **esperanza tangible** para miles de personas afectadas por enfermedades raras en todo el mundo. Sin embargo, para aprovechar completamente su potencial, será necesario superar los desafíos económicos, éticos y formativos, y continuar trabajando en la **educación** y **capacitación** de los profesionales de la salud en el uso adecuado de estas tecnologías avanzadas. La NGS tiene el potencial de transformar no solo el diagnóstico, sino también el tratamiento y la prevención de las enfermedades raras, abriendo nuevas oportunidades para **mejorar la atención médica** globalmente.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

McDonald, E., Nguyen, S., & Roberts, A. (2023). Next-Generation Sequencing in Rare Disease Diagnosis: Advances and Challenges. *Journal of Genetics and Genomics*, 49(3), 145-160. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2023.01.002>

Roberts, S., & Garcia, M. (2022). Genetic Testing for Rare Diseases in Children. *Pediatric Clinics of North America*, 69(5), 881-897. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.06.004>

Nguyen, C., & Lee, K. (2021). The Role of Next-Generation Sequencing in Diagnosing Rare Diseases. *International Journal of Medical Sciences*, 18(12), 2245-2255. <https://doi.org/10.7150/ijms.64389>

World Health Organization. (2021). **Rare Diseases: Fact Sheet.** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rare-diseases>

Genotipia. (2020). **Medicina de precisión en enfermedades raras.** https://genotipia.com/genetica_medica_news/medicina-de-precision-en-enfermedades-raras/

V. ANEXOS

Compromiso
Formación
Ciencia
Newsletter
Bolsa de empleo

Acceso Aula Virtual

Genética Médica News

Presente y futuro de la medicina de precisión en enfermedades raras

junio 6, 2023

Amparo Tolosa, Genotipia

De forma conjunta las **enfermedades raras** afectan a más de 200 millones de personas en todo el mundo. No obstante, por su reducida frecuencia a nivel individual estas enfermedades representan un reto para la medicina. Afortunadamente, el desarrollo de la genética y la genómica en los últimos años está cambiando el escenario de la llamada "odisea del diagnóstico" de las enfermedades menos frecuentes. Se conocen mejor a nivel clínico y genético y se dispone de mejores herramientas para su diagnóstico, como por ejemplo la secuenciación de genomas. Esta situación ha abierto nuevas oportunidades para la **medicina de precisión**, que plantea la atención de los pacientes desde una perspectiva personalizada, considerando sus características clínicas, genéticas y de estilo de vida.

Una reciente revisión publicada en el *Journal of Internal Medicine*, repasa el **estado actual de la medicina de precisión en las enfermedades raras**. En ella, doce profesionales de diferentes instituciones abordan la evolución de la medicina de precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras así como los retos de su aplicación y las nuevas tecnologías emergentes en esta materia.

Número 1 - 1 Julio 2014

Categorías

- Actualidad
- Congresos
- Coronavirus
- CRISPR
- Debates
- Diagnóstico Genético
- Enfermedades Raras
- Entrevistas
- Envejecimiento y longevidad
- Epigenética
- Evolución humana
- Farmacogenética
- Formación
- Genética del cáncer
- Genética en Cardiología
- IA y Genómica
- Medicina Reproductiva
- Microbiología molecular
- Neurociencia
- Noticias de Genotipia
- Noticias de investigación
- Noticias patrocinadas
- Nutrigenética y nutrigenómica
- Proyectos
- Reseñas de libros

[Medicina de precisión en enfermedades raras: presente y futuro](#)

imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health. Learn more: [PMC Disclaimer](#) | [PMC Copyright Notice](#)

► Curr Med Chem. 2018 Jan;25(3):404–432. doi: [10.2174/0929867324666170718101946](#)

NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research, Diagnosis and Treatment

[Ana Fernández-Marmiesse](#)^{1,*}, [Sofia Gouveia](#)¹, [María L Couce](#)^{1,*}

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information

PMCID: PMC5815091 PMID: [28721829](#)

Abstract

Approximately 25-50 million Americans, 30 million Europeans, and 8% of the Australian population have a rare disease. Rare diseases are thus a common problem for clinicians and account for enormous healthcare costs worldwide due to the difficulty of establishing a specific diagnosis. In this article, we review the milestones achieved in our understanding of rare diseases since the emergence of next-generation sequencing (NGS) technologies and analyze how these advances have influenced research and diagnosis. The first half of this review describes how NGS has changed diagnostic workflows and provided an unprecedented, simple way of discovering novel disease-associated genes. We focus particularly on metabolic and neurodevelopmental disorders. NGS has enabled cheap and rapid genetic diagnosis

[View on publisher site](#)

[PDF \(902.8 KB\)](#)

[Cite](#)

[Collections](#)

[Permalink](#)

RESOURCES

Similar articles	+
Cited by other articles	+
Links to NCBI Databases	+

ON THIS PAGE

[Abstract](#)

1. INTRODUCTION: advances in the field of rare diseases reached thanks to the NGS technology

2. Limitations and challenges of NGS technologies

[CONCLUSION](#)

[Consent for Publication](#)

[ACKNOWLEDGEMENTS](#)

[NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research, Diagnosis and Treatment - PMC](#)

Review

Next Generation Sequencing and the Future of Genetic Diagnosis

Katja Lohmann¹, Christine Klein¹✉

Show more ▾

Add to Mendeley
 Share
 Cite

<https://doi.org/10.1007/s13311-014-0288-8>
[Get rights and content ↗](#)

Under an Elsevier [user license](#) ↗ Open archive

Abstract

The introduction of next generation sequencing (NGS) has led to an exponential increase of elucidated genetic causes in both extremely rare diseases and common but heterogeneous disorders. It can be applied to the whole or to selected parts of the genome (genome or exome sequencing, gene panels). NGS is not only useful in large extended families with linkage information, but may also be applied to detect *de novo* mutations or mosaicism in sporadic patients without a prior hypothesis about the mutated gene. Currently, NGS is applied in both research and clinical settings, and there is a rapid transition of research findings to diagnostic

Kevin Yauy, ..., Mireille
 View PDF
Seeking the drive
apparent normal
Annals of Oncology, V
S. Postel-Vinay, ..., J.-C
 View PDF
Using R and Bioco
Genomics and Tra
The Journal of Molecu
Jorge L. Sepulveda
 View PDF
Show 3 more article

Article Metrics
Citations
Citation Indexes
Policy Citations

[Next Generation Sequencing and the Future of Genetic Diagnosis - ScienceDirect](#)