

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedades raras o huérfanas. Un estudio de revision

Rare or orphan diseases. A review study

Ener Mantilla Horna¹ Jóhel Osorio Fernández¹

¹ Universidad Nacional de Trujillo, Peru

Cómo citar este artículo:

Mantilla-Horna E, Osorio-Fernández J. Enfermedades raras o huérfanas. Un estudio de revision. **Medisur** [revista en Internet]. 2025 [citado 2025 Sep 23]; 23(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/45272>

Resumen

Las enfermedades raras o huérfanas representan un desafío significativo para la medicina moderna debido a su baja prevalencia y la falta de tratamientos efectivos. Esta revisión analiza la literatura actual sobre estas enfermedades, destacando la importancia de la investigación, el diagnóstico temprano y el desarrollo de terapias. Existen más de 6,000 enfermedades raras, cada una con síntomas y trayectorias diferentes, y una prevalencia de menos de 1 caso por cada 2,000 personas. La mayoría de estas enfermedades son crónicas, progresivas, potencialmente mortales e incapacitantes. En conjunto, afectan a 300 millones de personas en todo el mundo. Debido a la rareza de cada condición, los pacientes, a menudo, carecen de información sobre la evolución y tratamiento de su enfermedad, y la dispersión geográfica dificulta el acceso a la atención adecuada y el contacto con otros pacientes con la misma enfermedad. Esto supone un reto tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud, ya que un paciente con una enfermedad rara o huérfana crónica suele ser único en el ámbito de la atención primaria. La atención a la salud mental de los pacientes con enfermedades raras o huérfanas es esencial para mejorar su calidad de vida. Un enfoque integral que incluya el apoyo psicológico, la educación y la investigación puede ayudar a abordar los desafíos únicos que enfrentan estos pacientes y sus familias.

Palabras clave: enfermedades raras, diagnóstico, terapéutica

Abstract

Rare or orphan diseases represent a significant challenge to modern medicine due to their low prevalence and lack of effective treatments. This review analyzes the current literature on these diseases, highlighting the importance of research, early diagnosis, and the development of therapies. There are more than 6,000 rare diseases, each with different symptoms and trajectories, and a prevalence of less than 1 case per 2,000 people. Most of these diseases are chronic, progressive, life-threatening, and disabling. Together, they affect 300 million people worldwide. Due to the rarity of each condition, patients often lack information about the evolution and treatment of their disease, and geographic dispersion makes it difficult to access appropriate care and contact other patients with the same disease. This poses a challenge for both patients and healthcare professionals, as a patient with a chronic rare or orphan disease is often unique in the primary care setting. Mental health care for patients with rare or orphan diseases is essential to improve their quality of life. A comprehensive approach that includes psychological support, education and research can help address the unique challenges faced by these patients and their families.

Key words: rare diseases, diagnosis, therapeutics

Aprobado: 2024-11-25 08:32:03

Correspondencia: Ener Mantilla Horna. Universidad Nacional de Trujillo, Perú. emantillah@unitru.edu.pe

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras o huérfanas son condiciones que impactan a un número limitado de personas en relación con la población general. Por lo general, estas afecciones son graves, crónicas y progresivas, y pueden presentarse desde el nacimiento, durante la infancia o en la edad adulta. Además, se distinguen por su baja prevalencia, su origen incierto en la mayoría de los casos y por la falta de datos epidemiológicos disponibles.⁽¹⁾

En Perú, en el año 2011 se promulgó la Ley N° 29 698, que declara de interés nacional y prioritaria la atención de personas con enfermedades raras o huérfanas. Posteriormente, estas enfermedades se clasificaron en categorías de prioridad: muy alta, alta, baja y muy baja.⁽²⁾ Es importante destacar que en el año 2020, el MINSA aprobó una nueva norma, la RM N°230-2020-MINSA, que actualiza el Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas, donde se incluyen 546 códigos CIE10.⁽¹⁾

Actualmente, se calcula que 400 millones de personas en el mundo padecen alrededor de 7 000 tipos diferentes de enfermedades raras. Entre el 20 % y el 35 % de todas las enfermedades reconocidas son raras, y aproximadamente 250 000 personas en la Unión Europea las padecen.⁽³⁾ En Latinoamérica, la falta de diagnóstico y registro adecuados de enfermedades genéticas ha dificultado la obtención de información específica sobre la prevalencia de estos trastornos. No obstante, según el estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas, se sabe que las enfermedades raras en la región ocupan entre el segundo y quinto lugar en índices de mortalidad en niños menores de 1 año, representando entre el 2 % y 27 % de los casos.⁽⁴⁾

Las enfermedades raras o huérfanas, aunque de baja prevalencia, tienen una alta tasa de mortalidad. Estas afecciones suelen tener una evolución crónica muy severa, con múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas, lo que complica su reconocimiento y diagnóstico.

Entre el 75 % y el 80 % de estas enfermedades se deben a alteraciones genéticas, mientras que el 20 % al 25 % restante son enfermedades autoinmunes, como la esclerodermia o el lupus eritematoso sistémico. Además, el 3 % del ADN de todas las personas está mutado y cada individuo posee entre 8 y 10 genes alterados, lo

que podría llevar al desarrollo de una enfermedad rara.⁽⁵⁾

Un diagnóstico molecular preciso es fundamental para gestionar eficazmente las enfermedades raras o huérfanas, ofreciendo opciones de tratamiento y manejo. También facilita la toma de decisiones informadas sobre la planificación familiar futura y la creación de redes de apoyo para personas y familias afectadas. Los diagnósticos tempranos y precisos ayudan a minimizar la necesidad de pruebas invasivas y costosas adicionales, así como el estrés psicológico asociado a diagnósticos inciertos. Un diagnóstico genético no solo es valioso para las personas sintomáticas, sino que también puede ser útil como método de detección para identificar portadores e individuos asintomáticos, contribuyendo así a la prevención secundaria de enfermedades benignas y malignas.⁽⁶⁾

El principal problema radica en la falta de datos epidemiológicos confiables sobre la prevalencia e incidencia de enfermedades raras en las poblaciones nacionales y globales, lo que dificulta las intervenciones de salud pública.⁽¹⁾

El propósito de esta revisión es ofrecer una visión general de las enfermedades raras o huérfanas, analizando su impacto en los pacientes y las familias, así como los avances recientes en investigación y tratamiento. Además, se abordarán las políticas y estrategias necesarias para mejorar la atención y calidad de vida de quienes se ven afectados.

MÉTODOS

El estudio se fundamenta en la recolección, análisis, síntesis y discusión de la información obtenida de publicaciones de alto impacto. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO, Redalyc, Google Scholar y TripDatabase, seleccionando 23 artículos relevantes mediante la siguiente estrategia de búsqueda: periodo de publicación (enero del 2004 a junio del 2024); idiomas de publicación (inglés y español); se utilizaron términos clave como "enfermedades raras", "orphan disease", "medicamentos huérfanos" y "políticas de salud para enfermedades raras o huérfanas".

Los resultados subrayan la necesidad de una mayor colaboración internacional y políticas de salud pública que apoyen a los pacientes y sus familias.

DESARROLLO

Epidemiología y diagnóstico

Las enfermedades raras o huérfanas, también conocidas como enfermedades poco frecuentes, afectan a una pequeña proporción de la población.^(2,7) En términos epidemiológicos, estas enfermedades se caracterizan por una prevalencia baja, generalmente definida como menos de 5 por cada 10 000 individuos en la población general.^(8,9)

La identificación y el diagnóstico de estas enfermedades presentan desafíos significativos

debido a su rareza, la diversidad de manifestaciones clínicas y la falta de conocimiento entre los profesionales de la salud. A menudo, los pacientes experimentan una “odisea diagnóstica”, que implica múltiples consultas y pruebas antes de obtener un diagnóstico definitivo.^(7,10)

La baja prevalencia de las enfermedades raras complica su diagnóstico, que a menudo es tardío o incorrecto.⁽⁸⁾ Los estudios revisados indican que los pacientes pueden esperar años antes de recibir un diagnóstico preciso. La implementación de técnicas avanzadas de secuenciación genética ha mejorado significativamente la identificación de muchas de estas enfermedades, aunque persisten desafíos debido a la variabilidad genética y la heterogeneidad clínica.⁽¹¹⁾

La evolución en las técnicas de diagnóstico, como la secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing*, NGS, por sus siglas en inglés), ha mejorado la capacidad de identificar mutaciones genéticas asociadas con muchas de estas enfermedades. Sin embargo, la accesibilidad a estas tecnologías y la interpretación de los resultados siguen siendo limitaciones importantes. Además, el establecimiento de registros de pacientes y bases de datos internacionales ha contribuido a mejorar la comprensión de la epidemiología de estas enfermedades, facilitando estudios más amplios y colaboraciones internacionales.⁽¹²⁾

Uno de los mayores avances en el diagnóstico ha sido el uso de la secuenciación del exoma completo (*Whole-Exome Sequencing*, WES, por sus siglas en inglés) y la secuenciación del genoma completo (*Whole-Genome Sequencing*, WGS, por sus siglas en inglés), que han permitido

identificar mutaciones causantes de enfermedades en genes conocidos y desconocidos.⁽¹³⁾ Sin embargo, el acceso a estas tecnologías sigue siendo limitado en muchos países, lo que subraya la necesidad de políticas de salud que promuevan la equidad en el acceso a diagnósticos avanzados.

Tratamientos y terapias

El tratamiento de las enfermedades raras o huérfanas es otro desafío considerable, ya que muchas de estas condiciones carecen de terapias efectivas.⁽¹⁴⁾ La investigación y desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades raras es limitado debido al pequeño número de pacientes, los altos costos de investigación y la baja rentabilidad para las empresas farmacéuticas. Sin embargo, han surgido terapias innovadoras, como las terapias génicas y celulares, que ofrecen esperanza para algunas enfermedades específicas.^(7,11) Los artículos revisados destacan varios avances prometedores, aunque muchos tratamientos aún están en fase experimental.

Un ejemplo notable es el desarrollo de la terapia génica para la atrofia muscular espinal (AME), que ha mostrado resultados positivos en ensayos clínicos y ha sido aprobada por la FDA. Similarmente, las terapias con células madre han demostrado potencial en el tratamiento de enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne y ciertas formas de anemia congénita.⁽¹⁵⁾ No obstante, estos tratamientos suelen ser costosos y su disponibilidad está restringida a centros especializados.

Medicamentos huérfanos, designados específicamente para tratar estas enfermedades, han recibido incentivos regulatorios y financieros para fomentar su desarrollo.⁽¹⁶⁾ La colaboración entre instituciones académicas, organizaciones sin fines de lucro y la industria farmacéutica ha sido crucial en este aspecto.⁽¹⁷⁾ Además, el uso de terapias de reemplazo enzimático y otras terapias biológicas ha mostrado beneficios en el manejo de ciertas enfermedades metabólicas raras.

Políticas y estrategias de Salud

Las políticas de salud pública juegan un papel crucial en el apoyo a los pacientes con enfermedades raras. La creación de registros nacionales e internacionales de pacientes, así como la promoción de redes de investigación colaborativa, son estrategias efectivas para

mejorar la comprensión y el manejo de estas enfermedades.^(18,19) Muchos países han

implementado planes nacionales de enfermedades raras que incluyen la mejora del diagnóstico, el acceso a tratamientos y la promoción de la investigación. Estas políticas, a menudo, implican la colaboración entre gobiernos, organizaciones de pacientes y la comunidad científica.⁽¹⁹⁾

El Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos de la Unión Europea y la Ley de Medicamentos Huérfanos de Estados Unidos han proporcionado incentivos como exclusividad en el mercado y exenciones fiscales para fomentar la investigación y desarrollo de tratamientos para

enfermedades raras.⁽¹⁹⁾ Estas políticas han llevado a un aumento en el número de terapias aprobadas para enfermedades raras o huérfanas, aunque la accesibilidad y asequibilidad de estos tratamientos sigue siendo un desafío.^(14,20) En el Perú, en mayo del 2023, se promulga la Ley N°. 31738 que modifica la Ley N° 29698, que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.⁽²¹⁾ El listado de enfermedades raras o huérfanas (ERH), es el conjunto de diagnósticos considerados como enfermedades raras o huérfanas y que se sustenta sobre la base metodológica del Ministerio de Salud, priorizadas según clasificación médica y código CIE 10 (clasificación internacional de enfermedades).^(1,21)

Listado de enfermedades raras o huérfanas (ERH)

APARATO CIRCULATORIO	Nefropatía hereditaria, NCOP, lesiones glomerulares focales y segmentarias.
Hipertensión secundaria a otros trastornos renales.	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis membranaosa difusa.
Hipertensión pulmonar primaria.	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa.
Enfermedad cistocólica del corazón.	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa.
Otras cardiomiopatías.	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis mesangiocapilar difusa.
Otros trastornos especificados de la conducción.	Nefropatía hereditaria, NCOP, enfermedad por depósitos difusa.
Leucoencefalopatía vascular progresiva.	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis difusa en media luna.
Enfermedad de Moyamoya.	Nefropatía hereditaria, NCOP, otras.
Talademia hemoragica hereditaria.	Nefropatía hereditaria, NCOP, no especificada.
APARATO RESPIRATORIO	Otras enfermedades renales tubulointersticiales especificadas.
Síndrome de Meckel-Gruber.	ANOMALIAS CROMOSÓMICAS
Afecciones alveolares y alveoloarteriales.	Trisomía 11, por falta de disyunción meiótica.
Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis.	Trisomía 18, mosaico (por falta de disyunción mitótica).
Otras enfermedades pulmonares intersticiales especificadas.	Trisomía 14, por translocación.
Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada.	Síndrome de Edwards, no especificado.
APARATO DIGESTIVO	Trisomía 13, por falta de disyunción meiótica.
Otras enfermedades especificadas de los mandíbulas.	Trisomía 13, mosaico (por falta de disyunción mitótica).
Otras enfermedades de las glándulas salivales.	Trisomía 13, por translocación.
Fibrosis hepática.	Trisomía y Trisomía parcial de los autosomas, sin otras.
Otras tipos de malabsorción intestinal.	Especificación.
Malabsorción postquirúrgica, no clasificada en otra parte.	Monoosmia completa de un cromosoma, por falta de disyunción meiótica.
APARATO GENITOCRINARIO	Monoosmia completa de un cromosoma, mosaico (por falta de disyunción mitótica).
Nefropatía hereditaria, NCOP, anomalía glomerular mínima.	Cromosoma reemplazado por anillo o dicromosoma.
Síndrome de Patau, no especificado.	Supresión del brazo corto del cromosoma 4.
Trisomía de un cromosoma completo, por falta de disyunción meiótica.	Supresión del brazo corto del cromosoma 5.
Trisomía de un cromosoma completo, mosaico (por falta de disyunción mitótica).	Otras supresiones de parte de un cromosoma.
Trisomía parcial mayor.	Supresiones visibles sólo en la perinatalidad.
Trisomía parcial menor.	Supresiones con otros reordenamientos complejos.
Duplicaciones visibles sólo en la perinatalidad.	Otras supresiones de los autosomas.
Duplicaciones con otros reordenamientos complejos.	Hipertrofia maligna debida a la metástasis.
Cromosomas marcadores suplementarios.	DERMATOLÓGICAS
Trisomía y poliploidía.	Pénfigo folicular.
Otras trisomías y trisomías parciales de los autosomas.	Pénfigo breñado [tipo subagudo].
Especificadas.	Pénfigo, no especificado.
Supresión de los autosomas, no especificada.	Síndrome de Soto-Löwen.
Individuos con uno o dos autosomas.	Autodermia de Edmundo-Peque-Buzzi.
Otros reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales.	Autodermia de Jaksch-Pollman.
Reordenamiento equilibrado y marcador estructural, sin otra especificación.	Atrofia de Patau y Patau.
Carotipo 45,X.	Lupus eritematoso discóide.
Carotipo 46,X no (Xg).	ENDOCRINOLOGICAS
Carotipo 46,X con cromosoma sexual normal excepto uno (Xg).	Bocio hipofisiario.
Mosaico 45,X/46,XX+XY.	Diabetes (MODY).
Mosaico 45,X (otra(s) línea(s) celular(es) con cromosoma sexual normal).	Diabetes mellitus no insulino dependiente, sin mención de complicación.
Otras variantes del síndrome de Turner.	Otras hipoparatiroidismos.
Síndrome de Turner, no especificado.	Hipoparatiroidismo, no especificado.
Carotipo 47,XXX.	Hipoparatiroidismo primario.
Mujer con más de tres cromosomas X.	Acromegalia y gigantismo hipofisiario.
Mosaico, línea con número variable de cromosomas X.	Hipoparatiroidismo.
Mujer con carotipo 46,XY.	Diabetes insulino dependiente.
Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, especificadas.	Enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis.
Anomalia de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, sin otra especificación.	Síndrome de Nídon.
Síndrome de Klinefelter, carotipo 47,XXY.	Trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia.
Síndrome de Klinefelter, hombre con más de dos cromosomas X.	Encefalitis.
Síndrome de Klinefelter, hombre con carotipo 46,XX.	Otros trastornos adrenogenitales.
Otro hombre con carotipo 46,XX.	Trastorno adrenogenital, no especificado.
Síndrome de Klinefelter, no especificado.	Hiperandrogenismo primario.
Carotipo 47,XYY.	Insuficiencia corticoadrenal primaria.
Hombre con cromosoma sexual estructuralmente normal.	Otras insuficiencias corticoadrenales y las no especificadas.
Hombre con mosaico de cromosomas sexuales.	Síndrome caudado.
Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, especificadas.	Enanismo, no clasificado en otra parte.
Anomalia de los cromosomas sexuales, fenotipo masculino, sin otra especificación.	Síndrome de resistencia androgénica.
Quineto 46,XX/46,XY.	Otros trastornos endocrinos especificados.
Hemodiploidia variable 46,XX.	Los casos de diabetes comprendidos en el listado son del tipo Mody (diabetes del adulto de inicio juvenil), una condición poco frecuente de inicio precoz antes de los 25 años y con ausencia de obesidad.
Cromosoma X Yiggl.	De igual modo, los casos de otras hipoparatiroidismos comprendidos son hiperplasia de las células beta de Agnathodermia.
Otras anomalías de los cromosomas, especificadas.	Trastornos funcionales de los polimorfismos nucleares.
COMPLICACION DE LA ATENCION QUIRURGICA	Anomalías genéticas de los leucocitos.
los saleros del páncreas - SA) y el hiperparatiroidismo congénito. Entre incluidos los casos de hipoparatiroidismo no especificado y otros trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos, según correspondan únicamente a los criterios de enfermedades raras y huérfanas.	Metahemoglobinemia congénita.
HEMATOLOGICAS	Metahemoglobinemia, no especificada.
Anemia debida a deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa [G6PD].	Trastorno normal.
Anemia debida a otros trastornos del metabolismo del Glutámico.	Histiocitosis de las células de Langerhans, no clasificada en otra parte.
Anemia debida a trastornos de las enzimas glucolíticas.	Linfocitocitosis hemofagocítica.
Anemia debida a trastornos del metabolismo de los nucleótidos.	Otras síndromes hemofagocíticas.
Otras anemias debidas a trastornos enzimáticos.	Hipogammaglobulinemia hereditaria.
Anemia debida a trastornos enzimáticos, sin otra especificación.	Hipogammaglobulinemia no familiar.
Alfa talasemia.	Deficiencia selectiva de subunidades de la inmunoglobulina G1gG1.
Beta talasemia.	Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M [IgM].
Delta-beta talasemia.	Imunodeficiencia con aumento de inmunoglobulina M [IgM].
Talasemia.	Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales o con hipergammaglobulinemia.
Talasemia, no especificada.	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.
Anemia falciforme con crisis.	Otras inmunodeficiencias con predominio de defectos de los anticuerpos.
Anemia falciforme sin crisis.	Imunodeficiencia con predominio de defectos de los anticuerpos, no especificada.
Esfenocitosis hereditaria.	Imunodeficiencia combinada severa [ICCS] con Arteria juvenil de comienzo generalizado.
Imunodeficiencia consecutiva a respuesta deficiente.	Otras deformidades adquiridas de los miembros, especificadas.
hereditaria contra el virus de Epstein-Barr.	Poliarteritis nodosa.
Síndrome de hipergammaglobulinemia E [IgE].	Poliarteritis con compromiso pulmonar [Churg-Strauss].
Imunodeficiencia asociada con otros defectos mayores especificados.	Poliarteritis juvenil.
Imunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificados.	Síndrome autoinmune latrodermial [Kawasaki].
Imunodeficiencia variable común con predominio de anomalías en el número y la función de los linfocitos B.	Neovascularización retiniana.
Imunodeficiencia variable común con predominio de trastornos inmunoregulatorios de los linfocitos T.	Grandes tumores de Vagina.
Imunodeficiencia variable común con autoanticuerpos anti-B o anti-T.	Síndrome del caballo de la aorta [Takayasu].
Otras inmunodeficiencias variables comunes.	Arteritis de células gigantes con polimialgia reumática.
Imunodeficiencia variable común, no especificada.	Lupus eritematoso sistémico, inducido por drogas.
Defecto de la función del antígeno-1 del linfocito [LFA-1].	Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas.
Defecto del sistema del complemento.	Otras formas de lupus eritematoso sistémico.
Otras inmunodeficiencias especificadas.	Lupus eritematoso sistémico, sin otra especificación.
Imunodeficiencia, no especificada.	Dematuración juvenil.
	Otras dematuraciones.
	Poliartritis.
	Dematuración polimorfa, no especificada.
	Endonevritis sistémica progresiva.
	Síndrome CR/E/S/T.

Otros trastornos especificados que afectan el mecanismo de la inmunidad, no clasificados en otra parte.	Ecleriosis sistémica, no especificada.
INFECCIOSA	Otros síndromes repetitivos.
Bordismo	Enfermedad de Bérct.
Enfermedad de Crutfrld-Jakob	Espondilitis anquilosante de localizaciones múltiples de la columna vertebral.
Panencefalitis esclerosis subaguda.	Espondilitis anquilosante.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva.	Miositis crónica progresiva.
Otras infecciones del sistema nervioso central por virus atípico.	Hipertrofia del cráneo.
Acantamoebiasis.	Algoonurodriofa.
Nagliniasis.	Policondritis recidivante.
Otras enfermedades especificadas debidas a protozoos -AMERVIDALIBRE.	MALFORMACIONES CONGENITAS
INFECCIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS (ORL)	Amenofilia.
Ceguera nocturna.	Conotrquirquis.
Hipoacusia neurosensorial, sin otra especificación.	Imecofalia.
MUSCULO ESQUELETICO	Encefalocle frontal.
Artritis neonatal juvenil.	Encefalocle nasofrontal.
Espondilitis anquilosante juvenil.	Encefalocle occipital.
Otras hidrocefalias congénitas.	Encefalocle de otros sitios.
Hidrocefalo congénito, no especificado.	Encefalocle, no especificado.
Malformaciones congénitas del cuerpo calloso.	Malformaciones del acoduro de Silvio.
Arriamocofalia.	Atresia de los agujeros de Magneto y de Luchda.
Holoprocenocofalia.	Comexión anómala de las venas pulmonares, sin otra especificación.
Otras anomalías hipoplásicas del cerebro.	Otras malformaciones congénitas de las grandes venas.
Displasia opticoptal.	Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico, especificadas.
Megalocefalia.	Malformaciones aneurismales de los vasos cerebrales.
Quistes cerebrales congénitos.	Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio, especificadas.
Amidia.	Hipoplasia y displasia pulmonar.
Hipoplasia y displasia de la médula espinal.	Otras malformaciones congénitas especificadas del sistema respiratorio.
Diatematomielia.	Malformaciones congénitas de los labios, no clasificadas en otra parte.
Otras anomalías congénitas de la cola de caballo.	Otras malformaciones congénitas de la lengua.
Hidromielia.	Enfermedad de Henschprung.
Otras malformaciones congénitas especificadas de la médula espinal.	Atresia de los conductos biliares.
Malformación congénita de la médula espinal, no especificada.	Entrecer y estrechez congénita de los conductos biliares.
Síndrome de Arnold-Chiari.	Otras malformaciones congénitas del hígado.
Estenosis y estrechez congénita del conducto lagrimal.	Agenesia, aplasia e hipoplasia del páncreas.
Ausencia del iris.	Otras malformaciones congénitas del páncreas y del conducto pancreático.
Malformación congénita de la coroides.	Aplasia y ausencia congénita del pene.
Glaucoma congénito.	Hemafroditismo, no clasificado en otra parte.
Toraco arrieno congénito.	Sudohemafroditismo masculino, no clasificado en otra parte.
Transposición de los grandes vasos en ventrículo derecho.	Sudohemafroditismo femenino, no clasificado en otra parte.
Transposición de los grandes vasos en ventrículo izquierdo.	Sudohemafroditismo, no especificado.
Discordancia de la conexión ventriculoartrial.	Agenesia renal, bilateral.
Ventrículo con doble entrada.	Hipoplasia renal, bilateral.
Discordancia de la conexión auriculoventricular.	Síndrome de Potter.
Isomerismo de los tejidos auriculares.	Rafia poliquística, autósomico recesivo.
Atresia de la válvula pulmonar.	Rafia poliquística, autósomico dominante.
Anomalia de Ebstein.	Rafia poliquística, tipo no especificado.
Síndrome de hipoplasia del corazón derecho.	Displasia renal.
Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.	Rafia quístico medular.
Atresia de la aorta.	Otras enfermedades raras quirúrgicas.
Atresia de la arteria pulmonar.	Enfermedad quirúrgica del riñón, no especificada.
Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias.	Hidronefrosis congénita.
Malformación congénita de las grandes arterias, no especificada.	Exstrofia de la vejiga urinaria.
Comexión anómala total de las venas pulmonares.	Otras deformidades congénitas osteomusculares, especificadas.
Comexión anómala parcial de las venas pulmonares.	Condriodisplasia punctata.
Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) superior(es).	Acandrodiasia.
Ausencia congénita del brazo y del antebrazo con presencia de la mano.	Displasia dentífrica.
Ausencia congénita del antebrazo y de la mano.	Displasia condroectodérmica.
Ausencia congénita de la mano y el (los) dedo(s).	Displasia espondiloplasia.
Defecto por reducción longitudinal del radio.	Otras osteocondrodiasias con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral.
Defecto por reducción longitudinal del cúbito.	Osteocondrodiasia con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral, sin otra especificación.
Mano en pata de langosta.	Osteogénesis imperfecta.
Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) superior(es).	Displasia polioctótica fibrosa.
Defecto por reducción del miembro superior, no especificado.	Ortopotosis.
Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) inferior(es).	Displasia diafisaria progresiva.
Ausencia congénita del muslo y de la pierna con presencia del pie.	Encondromatosis.
Ausencia congénita de la pierna y del pie.	Displasia metatarsia.
Ausencia congénita del pie y del(s) dedo(s) del pie.	Exostosis congénita múltiple.
Defecto por reducción longitudinal del fémur.	Otras osteocondrodiasias especificadas.
Defecto por reducción longitudinal de la tibia.	Osteocondrodiasia, no especificada.
Defecto por reducción longitudinal del peroné.	Hernia diafragmática congénita.
Pie hendido.	Exófalo.
Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) inferior(es).	Gastroquitis.
Defecto por reducción del miembro inferior, no especificado.	Síndrome del abdomen en ciruela pasa.
Ausencia completa de miembro(s) no especificado(s).	Otras malformaciones congénitas de la pared abdominal.
Focomelia, miembro(s) no especificado(s).	Síndrome de Ehlers-Danlos.
Otras malformaciones congénitas del (de los) miembro(s) superior(es), incluida la cintura escapular.	Otras malformaciones congénitas del sistema osteomuscular.
Artrogriposis múltiple congénita.	Malformación congénita del sistema osteomuscular, no especificada.
Crasioencefalia.	Ictiosis vulgar.
Disostosis craneofacial.	Ictiosis ligada al cromosoma X.
Disostosis mandibulofacial.	Ictiosis lamelar.
Disostosis oclodentaria.	Entodermia tricoformo vesicular congénita.
Otras malformaciones congénitas especificadas de los huesos del cráneo y de la cara.	Feto atlépico.
Síndrome de Kippel-Frd.	Otras ictiosis congénitas.
Espondilolietismo congénita.	Ictiosis congénita, no especificada.
Otras malformaciones congénitas del tórax ceno.	Epidemolisis bullosa simple.
Acandrodiasia.	Epidemolisis bullosa letal.
Exemismo transgénico.	Epidemolisis bullosa distrofica.
Síndrome de corolla corta.	Otras epidemolisis bullosas.
Mastocitosis.	Epidemolisis bullosa, no especificada.
Incontinencia pigmentaria.	Linfedema hereditario.
Displasia ectodérmica (ambidróica).	Xeroderma pigmentoso.
Otras malformaciones congénitas de la piel, especificadas.	SISTEMA NERVIOSO
Neurofibromatosis (no maligna).	Ataxia adquirida con epilepsia [Landau-Kleffner].
Ecleriosis tuberosa.	Paraplejia espástica tropical.
Otras facomatosis, no clasificadas en otra parte.	Otras amefalias, mastia y encefaloquistis.
Facomatosis, no especificada.	Enfermedad de Huntington.
Síndrome fetal (dismórfico) debido al alcohol.	Ataxia congénita no progresiva.
Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la apariencia facial.	Ataxia cerebelosa de iniciación temprana.
Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con retraso leve.	Ataxia cerebelosa de iniciación tardía.
Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros.	Ataxia cerebelosa con reparación defectuosa del ADN.
Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoz.	Paraplejia espástica hereditaria.
Síndrome de Marfan.	Otras ataxias hereditarias.
	Ataxia hereditaria, no especificada.
	Atrofia muscular espinal infantil, tipo I (Werdnig-Hoffman).
	Otras atrofas musculares espinales hereditarias.
	Enfermedades de las neuronas motoras.
	Otras atrofas musculares espinales y síndromes afines.

Otros síndromes de malformaciones congénitas con otros cambios esqueléticos.	Atrofia muscular espinal, sin otra especificación.
Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados, no clasificados en otra parte.	Enfermedad de Hallervorden-Spatz.
Malformaciones congénitas de la glándula suprarrenal.	Oftalmoplejia supranuclear progresiva [Steele-Richardson-Olszewski].
Malformaciones congénitas de otras glándulas endocrinas.	Degeneración nigroestriada.
<i>Sinus inversus</i> .	Otras enfermedades degenerativas específicas de los núcleos de la base.
Gemelos siameses.	Enfermedad degenerativa de los núcleos de la base, no
Malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte.	Especificada.
Otras malformaciones congénitas, especificadas.	Distonía idiopática familiar.
NEOPLASICA	Distonía idiopática no familiar.
Tumor benigno del encéfalo, supratentorial.	Distonía bucofacial idiopática.
Policitemia vera.	Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento.
OFTALMOLOGICAS	Atrofia cerebral circumsrita.
Afecciones exoftálmicas.	Otras enfermedades degenerativas especificadas del sistema nervioso.
Distrofia hereditaria de la córnea.	Esclerosis múltiple.
Afaquia.	Neurorretinitis óptica [Devic].
Distrofia corioidea hereditaria.	Leucoencefalitis hemorrágica aguda y subaguda [Hurst].
Retinosis y quistes de la retina.	Otras desmielinizaciones agudas diseminadas especificadas
Degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo.	Desmielinización diseminada aguda, sin otra especificación.
Distrofia hereditaria de la retina.	Esclerosis difusa.
Neuritis óptica.	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados.
Desmielinización central del cuerpo calloso.	Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea.
Mielitis transversa aguda en enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central.	Trastornos del metabolismo de la lisina y la hidroxilisina.
Esclerosis concéntrica (Balo).	Trastornos del metabolismo de la ornitina.
Otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, especificadas.	Trastornos del metabolismo de la glicina.
Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, no especificada.	Otros trastornos especificados del metabolismo de los Aminoácidos.
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados.	Trastorno del metabolismo de los aminoácidos, no especificado.
Otras epilepsias y síndromes epilépticos generalizados.	Deficiencia congénita de lactasa.
Apnea del sueño.	Enfermedad del almacenamiento de glucógeno.
Otros trastornos del sueño.	Trastornos del metabolismo de la fructosa.
Otros trastornos del nervio facial.	Trastorno del metabolismo de la galactosa.
Neuropatía hereditaria motora y sensorial.	Otros trastornos de la absorción intestinal de carbohidratos.
Enfermedad de Refsum.	Trastornos del metabolismo del piruvato y de la Gluconeogénesis.
Síndrome de Guillain-Barré.	Otros trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos.
Miastenia gravis.	Trastorno del metabolismo de los carbohidratos, no especificado.
Miastenia congénita o del desarrollo.	Gangliosidosis GM2.
Distrofia muscular.	Otras gangliosidosis.
Trastornos miotónicos.	Otras esfingolipidosis.
Miopatías congénitas.	Esfingolipidosis, no especificada.
Miopatía mitocondria, no clasificada en otra parte.	Lipofuscinosis cerioide neuronal.
Neuropatía autonómica periférica idiopática.	Otros trastornos del almacenamiento de lípidos.
Disautonomía familiar [Síndrome de Riley-Day].	Trastorno del almacenamiento de lípidos, no especificado.
Degeneración de sistemas múltiples.	Mucopolisacaridosis tipo I.
Quiste cerebral.	Mucopolisacaridosis tipo II.
Siringomielia y siringobulbia.	Otras mucopolisacaridosis.
TRASTORNOS METABOLICOS	Mucopolisacaridosis no especificada.
Fenilcetonuria clásica.	Otros trastornos del metabolismo de los glucosaminoglicanos.
Otras hiperfenilalaninemias.	Trastorno del metabolismo de los glucosaminoglicanos, no especificado.
Trastornos del metabolismo de la tirosina.	Defectos en la modificación postraslacional de enzimas lisosomales.
Albinismo.	Defectos de la degradación de glucoproteínas.
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos.	Otros trastornos del metabolismo de las glucoproteínas.
Trastorno del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, no especificado.	Trastornos del metabolismo de las glucoproteínas, no
Enfermedad de la orina en jarabe de arce.	Otros trastornos del metabolismo de la bilirrubina.
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.	Trastorno del metabolismo de la bilirrubina, no especificado.
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, no especificados.	Trastornos del metabolismo del cobre.
Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.	Trastornos del metabolismo del fósforo y fosfatasa.
Trastornos del transporte de los aminoácidos.	Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares.
Especificado.	Fibrosis quística con manifestaciones intestinales.
Hiperquilonemia.	Fibrosis quística con otras manifestaciones.
Deficiencia de lipoproteínas.	Fibrosis quística, sin otra especificación.
Otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.	Amiloidosis heredo-familiar no neuropática.
Trastorno del metabolismo de las lipoproteínas, no especificado.	Lipodistrofia, no clasificada en otra parte.
Síndrome de Lesch-Nyhan.	Otros trastornos especificados del metabolismo.
Otros trastornos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas.	TRASTORNOS MENTALES
Trastorno del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas, no especificado.	Demencia en la enfermedad de Alzheimer, de comienzo temprano.
Porfiria eritropoyética hereditaria.	Demencia en la enfermedad de Pick.
Porfiria cutánea tardía.	
Otras porfirias.	
Defectos de catalasa y peroxidasa.	
Síndrome de Gilbert.	
Síndrome de Crigler-Najjar.	

Impacto psicosocial y apoyo a los pacientes

El impacto psicosocial de las enfermedades raras o huérfanas en los pacientes y sus familias es profundo. Las cargas emocionales y financieras, el aislamiento social y la incertidumbre sobre el futuro son desafíos comunes.⁽²²⁾ Las enfermedades raras no solo afectan la salud física de los pacientes, sino también su bienestar emocional y social. La carga psicológica de vivir con una enfermedad rara puede ser significativa, y las familias a menudo enfrentan desafíos económicos y sociales adicionales.^(22,23) Los estudios revisados subrayan la importancia de proporcionar apoyo integral, que incluya asesoramiento psicológico y redes de apoyo comunitario. Las organizaciones de pacientes juegan un papel crucial en proporcionar información, apoyo emocional y abogacía. La educación y el empoderamiento de los pacientes son componentes clave del apoyo psicosocial.

Programas de educación para pacientes y cuidadores pueden mejorar la calidad de vida al promover una mejor comprensión de la enfermedad y sus tratamientos.⁽²⁴⁾ Además, el acceso a redes de apoyo y grupos de pares puede aliviar el aislamiento y proporcionar un sentido de comunidad, las campañas de concienciación pública pueden ayudar a reducir el estigma asociado con las enfermedades raras y fomentar una mayor comprensión y apoyo de la comunidad.⁽²⁵⁾

Finalmente, de acuerdo con la revisión bibliográfica sobre las enfermedades raras o huérfanas, cabe destacar la complejidad y los desafíos inherentes a su estudio y manejo; la epidemiología y diagnóstico de estas enfermedades se complican por su baja prevalencia y la variabilidad clínica, aunque los avances en técnicas genéticas y la creación de registros de pacientes están mejorando la identificación y comprensión de estas condiciones.

En el ámbito de los tratamientos y terapias, la investigación está progresando gracias a la medicina personalizada y los incentivos regulatorios para el desarrollo de medicamentos huérfanos, aunque persisten limitaciones en la realización de ensayos clínicos. Las políticas y

estrategias de salud se están adaptando para ofrecer un enfoque integral que incluye la mejora del diagnóstico, el acceso a tratamientos y la promoción de la investigación, con un enfoque particular en la colaboración y la creación de redes de expertos. El impacto psicosocial en los pacientes y sus familias es considerable, subrayando la necesidad de apoyo psicológico, social y educativo.

CONCLUSIONES

Las enfermedades raras o huérfanas representan un desafío complejo que requiere un enfoque multidisciplinario y colaborativo para abordar las necesidades de esta población vulnerable y mejorar su calidad de vida. La investigación continua, la innovación en el tratamiento y las políticas de salud públicas son esenciales para mejorar la vida de los pacientes afectados. A pesar de los avances significativos, persisten muchas barreras que deben ser superadas para garantizar un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo para todas las enfermedades raras.

La implementación de tecnologías avanzadas como la secuenciación de nueva generación ha revolucionado el diagnóstico de enfermedades raras o huérfanas, permitiendo identificar mutaciones genéticas con mayor precisión y rapidez. Sin embargo, la accesibilidad a estas tecnologías y la formación adecuada para interpretar resultados siguen siendo desafíos críticos.

En cuanto al desarrollo de tratamientos, aunque muchas enfermedades raras carecen de tratamientos efectivos, los incentivos regulatorios y financieros para medicamentos huérfanos han fomentado el desarrollo de terapias innovadoras. La terapia génica y las terapias de reemplazo enzimático representan avances significativos en el tratamiento de ciertas enfermedades raras, aunque la viabilidad económica y la logística de estos tratamientos requieren atención continua.

Las políticas de salud pública para enfermedades raras han avanzado significativamente, con la implementación de planes nacionales y legislación específica para medicamentos

huérfanos. Estas políticas promueven la investigación, mejoran el acceso al diagnóstico y tratamiento, y fomentan la colaboración internacional, contribuyendo a un manejo más efectivo de estas enfermedades.

Además, es necesario aumentar la financiación para la investigación de enfermedades raras y asegurar que los pacientes tengan acceso a los tratamientos disponibles sin importar su ubicación geográfica.

La creación de centros de referencia y redes de expertos es fundamental para proporcionar atención especializada y coordinar el manejo de enfermedades raras o huérfanas. Estas redes facilitan la colaboración y el intercambio de conocimiento, mejorando los resultados para los pacientes a través de un enfoque más cohesionado y especializado.

Las enfermedades raras o huérfanas tienen un impacto psicosocial profundo en los pacientes y sus familias, incluyendo aislamiento social, cargas emocionales y financieras significativas, y la incertidumbre sobre el futuro. El apoyo psicológico y social, junto con la educación y el empoderamiento de los pacientes, es crucial para mitigar estos efectos y mejorar la calidad de vida de los afectados.

La investigación sobre enfermedades raras o huérfanas es esencial para entender mejor estas condiciones, desarrollar nuevos tratamientos y mejorar el manejo clínico. La colaboración entre instituciones académicas, organizaciones de pacientes y la industria es vital para superar las barreras en la investigación y lograr avances significativos.

El manejo efectivo de las enfermedades raras o huérfanas requiere un enfoque multidisciplinario que integre la atención médica, el apoyo psicológico, las políticas de salud y la investigación. Este enfoque holístico es fundamental para abordar las complejas necesidades de los pacientes y mejorar sus resultados de salud y calidad de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ener Mantilla Horna, Johél Osorio Fernández.

Visualización: Ener Mantilla Horna.

Redacción: Ener Mantilla Horna, Johél Osorio Fernández.

Redacción, revisión y edición: Johél Osorio Fernández.

Financiación

Sin financiamiento externo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial 230-2020/MINSA. Documento técnico: Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas [Internet]. Lima: MINSA; 2020[citado 20/07/2024]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/662616/RM_230-2020-MINSA.PDF
2. Claussen-Portocarrero G, Gutiérrez-Aguado A. Características socioeconómicas y costos de enfermedades raras y huérfanas en el Perú, 2019. Rev Fac Med Hum [Internet]. 2021[citado];21(4):732-740. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000400732&lng=es.
3. Kaceti J, Marešová P, Maskuriy R, Selamat A. Cuestiones éticas relacionadas con las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos: una revisión sistemática. Risk Manag Healthc Policy [Internet]. 2020[citado 20/07/2024];13:2125-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116992/>.
4. Viteri J, Morales-Carrasco A, Jácome M, Vaca G, Tubón I, Rodríguez V, Morales MF, Vinuesa D. Enfermedades Huérfanas. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2020[citado 20/07/2024];39(5):627-36. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55965386018>
5. Lugones-Botell M, Ramírez-Bermúdez M. Enfermedades raras. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012[citado 20/07/2024];28(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300014&lng=es
6. Kruse J, Mueller R, Aghdassi AA, Lerch MM,

- Salloch S. Genetic Testing for Rare Diseases: A Systematic Review of Ethical Aspects. *Front Genet*[Internet]. 2022[citado 20/07/2024];26;12:701988. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35154238/>
- 7.Dawkins HJ, Draghia-Akli R, Lasko P, Lau LPL, Jonker AH, Cuttillo CM, et al. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Progress in Rare Diseases Research 2010-2016: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci*[Internet]. 2018[citado 20/07/2024];11(1):11-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796411/>
- 8.Nguengang S, Lambert DM, Olry A, Rodwell Ch, Weydan Ch, Lanney V, et al. Estimación de la prevalencia puntual acumulada de enfermedades raras: análisis de la base de datos Orphanet. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020[citado 20/07/2024];28:165-73. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0508-0>
- 9.Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales Sis San Navarra*[Internet]. 2008[citado 20/07/2024];31(2):9-20. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002&lng=es
- 10.Berrocal-Acedo M, Benito-Lozano J, Alonso-Ferreira V, Vilches-Arenas A. Retraso diagnóstico en enfermedades raras: revisión sistemática[Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2022[citado 27/07/2024]. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/347>
- 11.Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov*[Internet]. 2020[citado 27/07/2024];19(2):93-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836861/>.
- 12.Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Milena A, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*[Internet]. 2020[citado 27/07/2024];61(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/U MED/61-\(2020\)/231062391008/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/U MED/61-(2020)/231062391008/).
- 13.Bolano-Romero M. Potencial de la secuenciación del exoma completo en genética médica. *Archivos de Medicina*[Internet]. 2022[citado 27/07/2024];18(11):2. Disponible en: <https://www.itmedicalteam.pl/articles/potencial-de-la-secuenciación-del-exoma-completo-en-genética-médica-115772.html>
- 14.Yoo HW. Development of orphan drugs for rare diseases. *Clin Exp Pediatr*[Internet]. 2024[citado 27/07/2024];67(7):315-327. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37402468/>
- 15.Meza-Cano ME, Dávila-Martínez V. Combinación de terapias modificadoras en atrofia muscular espinal tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*[Internet]. 2022[citado 27/07/2024];60(5):577-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395875/>
- 16.Mishra S, Venkatesh M. Ensayos clínicos de enfermedades raras en la Unión Europea: cómo afrontar los desafíos regulatorios y clínicos. *Orphanet J Rare Dis*[Internet]. 2024[citado 28/07/2024];19:285. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03146-5>
- 17.Morris S, Hudson E, Bloom L, Chitty LS, Fulop NJ, Hunter A, et al. Atención coordinada para personas afectadas por enfermedades raras: el estudio de métodos mixtos CONCORD. *Health Soc Care Deliv Res*[Internet]. 2022[citado 28/07/2024];10(05):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hsdr/LNZZ5321/#/abstract>
- 18.Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera LA, Coté TR, Edfjäll C, et al. International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr*[Internet]. 2012[citado 28/07/2024];101(8):805-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519914/>
- 19.Loehmüller H, Le Cam Y, Jonker AH, Lau LP, Baynam G, Kaufmann P, et al. IRDiRC Recognized Resources': a new mechanism to support scientists to conduct efficient, high-quality research for rare diseases. *Eur J Hum Genet*[Internet]. 2017[citado 01/08/2024];25(2):162-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5255942/>

20.Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. Adv Exp Med Biol[Internet]. 2017[citado 01/08/2024];1031:561-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214592/>

21.Consejo de la República de Perú. Ley N° 31738, Ley que modifica la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas[Internet]. Lima: Consejo de la República de Perú; 2023[citado 01/08/2024]. Disponible en: https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/2021_2026/ADLP/Texto_Consolidado/31738-TXM.pdf

22.Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. Lancet[Internet]. 2008[citado 01/08/2024];14;371(9629):2039-41. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article>

[/PIIS0140-6736\(08\)60872-7/abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790307/)

23.Senior T, Knight A. Rare diseases: a role for primary care. Lancet[Internet]. 2008[citado 01/08/2024];372(9642):890. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790307/>

24.Bogart KR, Irvin VL. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. Orphanet J Rare Dis[Internet]. 2017[citado 02/08/2024];12(1):177. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212508/>

25.Macaluso M, Rothenberg ME, Ferkol T, Kuhnell P, Kaminski HJ, Kimberlin DW, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on People Living With Rare Diseases and Their Families: Results of a National Survey. JMIR Public Health Surveill[Internet]. 2024 [citado 01/08/2024];10:e48430. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38354030/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS