

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 Mar 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^o. 31738 que modifica la Ley N^o 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)

<p>APARATO CIRCULATORIO Hipertensión secundaria a otros trastornos renales. Hipertensión pulmonar primaria. Enfermedad fibroelástica del corazón. Otras cardiomiopatías. Otros trastornos específicos de la conducción. Leucoencefalopatía vascular progresiva. Enfermedad de Moyamoya. Telangiectasia hemorragica hereditaria. APARATO RESPIRATORIO Síndrome de Madariel. Afecciones alveolares y alveoloarteriales. Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis. Otras enfermedades pulmonares intersticiales especificadas. Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada. APARATO DIGESTIVO Otras enfermedades especificadas de los mandíbulas. Otras enfermedades de las glándulas salivales. Fibrosis hepática. Otras tipos de malabsorción intestinal. Malabsorción postquirúrgica, no clasificada en otra parte. APARATO GENITOURINARIO Nefropatía hereditaria, NCOP, anomalía glomerular mínima. Síndrome de Patau, no especificado. Trisomía de un cromosoma completo, por falta de disyunción meiótica. Trisomía de un cromosoma completo, mosaico (por falta de disyunción meiótica). Trisomía parcial mayor. Trisomía parcial menor. Duplicaciones visibles solo en la prometafase. Duplicaciones con otros reordenamientos complejos. Cromosomas marcados suplementarios. Triploidía y poliploidía. Otras trisomías y trisomías parciales de los autosomas. Especificadas. Supresión de los autosomas, no especificada. Individuos con más de un cromosoma. Otros reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales. Reordenamiento equilibrado y marcador estructural, sin otra especificación. Carotipo 45,X. Carotipo 46,X no (Xg). Carotipo 46,X con cromosoma sexual normal excepto no (Xg). Mosaico 45,X/46,XX o XY. Mosaico 47,X (otra) línea(s) celular(es) con cromosoma sexual normal. Otras variantes del síndrome de Turner. Síndrome de Turner, no especificado. Carotipo 47,XXX. Mujer con más de tres cromosomas X. Mosaico, línea con número variable de cromosomas X. Mujer con carotipo 46,XY. Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, especificadas. Anomalia de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, sin otra especificación. Síndrome de Klinefelter, carotipo 47,XXY. Síndrome de Klinefelter, hombre con más de dos cromosomas X. Síndrome de Klinefelter, hombre con carotipo 46,XX. Otro hombre con carotipo 46,XX. Síndrome de Klinefelter, no especificado. Carotipo 47,XYY. Hombre con cromosoma sexual estructuralmente normal. Hombre con mosaico de cromosomas sexuales. Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, especificadas. Anomalia de los cromosomas sexuales, fenotipo masculino, sin otra especificación. Quineto 46,XX/46,XY. Heteromocia variable 46,XX. Cromosoma X fragil. Otras anomalías de los cromosomas, especificadas. COMPLICACION DE LA ATENCION QUIRURGICA los síndromes del páncreas - SA) y el hiperparatiroidismo congénito. Entre muchos los casos de hipoparatiroidismo no especificada y otros trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos, según correspondan únicamente a los criterios de enfermedades raras y huérfanas. HEMATOLOGICAS Anemia debida a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Anemia debida a otros trastornos del metabolismo del Glutámico. Anemia debida a trastornos de las enzimas glucolíticas. Anemia debida a trastornos del metabolismo de los nucleótidos. Otras anemias debidas a trastornos enzimáticos. Anemia debida a trastornos enzimáticos, sin otra especificación. Alfa talasemia. Beta talasemia. Delta-beta talasemia. Otras talasemias. Talasemia, no especificada. Anemia falciforme con crisis. Anemia falciforme sin crisis. Esferocitosis hereditaria. Inmunodeficiencia consecutiva a respuesta deficiente hereditaria contra el virus de Epstein Barr. Síndrome de hipogammaglobulina E [IgE]. Inmunodeficiencia asociada con otros defectos mayores especificados. Inmunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificados. Inmunodeficiencia variable común con predominio de anomalías en el número y la función de los linfocitos B. Inmunodeficiencia variable común con predominio de trastornos autorreguladores de los linfocitos T. Inmunodeficiencia variable común con anticuerpos anti-B o anti-T. Otras inmunodeficiencias variables comunes. Inmunodeficiencia variable común, no especificada. Defecto de la función del antígeno-1 del linfocito [LFA-1]. Defecto del sistema del complemento. Otras inmunodeficiencias especificadas. Inmunodeficiencia, no especificada.</p>	<p>Nefropatía hereditaria, NCOP, lesiones glomerulares focales y segmentarias. Nefropatía hereditaria, NCOP, glomeruloesclerosis membranosa difusa. Nefropatía hereditaria, NCOP, glomeruloesclerosis proliferativa mesangial difusa. Nefropatía hereditaria, NCOP, glomeruloesclerosis proliferativa endocapilar difusa. Nefropatía hereditaria, NCOP, glomeruloesclerosis mesangiocapilar difusa. Nefropatía hereditaria, NCOP, enfermedad por depósitos difusa. Nefropatía hereditaria, NCOP, glomeruloesclerosis difusa en media luna. Nefropatía hereditaria, NCOP, otras. Nefropatía hereditaria, NCOP, no especificada. Otras enfermedades renales tubulointersticiales especificadas. ANOMALIAS CROMOSOMICAS Trisomía 11, por falta de disyunción meiótica. Trisomía 18, mosaico (por falta de disyunción meiótica). Trisomía 18, por translocación. Síndrome de Edwards, no especificado. Trisomía 13, por falta de disyunción meiótica. Trisomía 13, mosaico (por falta de disyunción meiótica). Trisomía 13 por translocación. Trisomía y Trisomía parcial de los autosomas, sin otra especificación. Monosomía completa de un cromosoma, por falta de disyunción meiótica. Monosomía completa de un cromosoma, mosaico (por falta de disyunción meiótica). Cromosoma reemplazado por millo o dicentrico. Supresión del brazo corto del cromosoma 4. Supresión del brazo corto del cromosoma 5. Otras supresiones de parte de un cromosoma. Supresiones visibles sólo en la prometafase. Supresiones con otros reordenamientos complejos. Otras supresiones de los autosomas. Hipertrofia maligna debida a la metestasis. DERMATOLOGICAS Píntigo fálico. Píntigo tratado [epo relogues]. Píntigo, no especificado. Síndrome de Smole-Lohm. Anetodermia de Scleromixoplo-Duini. Anetodermia de Jadlovská-Pollman. Anetodermia de Painsi y Perini. Lupus eritematoso discoide. ENDOCRINOLOGICAS Bocio diformonómico. Diabetes (DIABETIS). Diabetes mellitus no insulino-dependiente, sin mención de complicación. Otras hipoglucemias. Hipoglucemia, no especificada. Hiperinsulinemia exagerada del glucagón. Hipoparatiroidismo idiopático. Hipoparatiroidismo, no especificado. Hipoparatiroidismo primario. Acromegalia y gigantismo hipofisarios. Hipoparatiroidismo. Diabetes mellitus. Enfermedad de Cushing dependiente de la hipofisis. Síndrome de Nelson. Trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia enzimática. Otros trastornos adrenogenitales. Trastorno adrenogenital, no especificado. Hiperaldosteronismo primario. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Otras insuficiencias corticosuprarrenales y las no especificadas. Síndrome carotídeo. Exantema, no clasificado en otra parte. Síndrome de resistencia androgénica. Otros trastornos endocrinos especificados. Los casos de diabetes comprendidos en el listado son del tipo 1b (diabetes del adulto de inicio juvenil), una comorbilidad poco frecuente de inicio precoz antes de los 25 años y con ausencia de obesidad. De igual modo, los casos de otras hipoglucemias comprendidos son hiperplasia de las células beta de Aggrauldosis. Trastornos funcionales de los polimerofosforilases asarifilos. Anomalias genéticas de los leucocitos. Metahemoglobinemia congénita. Metahemoglobinemia, no especificada. Trombocitosis esencial. Histiocitosis de las células de Langhans, no clasificada en otra parte. Linfocitocitosis hemofagocítica. Otros síndromes hemofagocíticos. Hipogammaglobulinemia hereditaria. Hipogammaglobulinemia no familiar. Deficiencia selectiva de subclases de la inmunoglobulina G [IgG]. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M [IgM]. Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M [IgM]. Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales o con hipergammaglobulinemia. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Otras inmunodeficiencias con predominio de defectos de los anticuerpos. Inmunodeficiencia con predominio de defectos de los anticuerpos, no especificada. Inmunodeficiencia combinada severa [ICCS] con Antena juvenil de comienzo generalizado. Otras deformidades adquiridas de los miembros, especificadas. Poliartritis reumática. Poliartritis juvenil. Síndrome autoinmunitario latidoide [Kawasaki]. Microgammaglobulinemia. Granulomatosis de Wegener. Síndrome del craxo de la aorta [Takayasu]. Arteritis de células gigantes con polimialgia reumática. Lupus eritematoso sistémico, inducido por drogas. Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas. Otras formas de lupus eritematoso sistémico. Lupus eritematoso sistémico, sin otra especificación. Dermatomiositis juvenil. Otras dermatomiositis. Polimiositis. Dermatomiositis, no especificada. Esclerosis sistémica progresiva. Síndrome CREST.</p>
--	---

Otros trastornos especificados que afectan el mecanismo de la inmunidad, no clasificados en otra parte.

INFECCIOSA

Bordetismo

Enfermedad de Crivellato-Jakob

Panencefalitis esclerosis subaguda

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Otros infecciones del sistema nervioso central por virus atípico.

Acantamebiasis

Neogitiasis

Otros enfermedades especificadas debidas a protozoos -AMEBA VIDALIBRE

INFECCIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS (ORL)

Ceguera nocturna

Hipocausa neurosensorial, sin otra especificación.

MUSCULO ESQUELETICO

Artritis reumatoide juvenil

Epididimitis agulosa juvenil

Otros hidrocefalos congénitos

Hidrocefalo congénito, no especificado

Malformaciones congénitas del cuerpo calloso

Arriamocéfala

Holoprosencéfala

Otras anomalías hipoplásicas del encéfalo

Displasia epigeopital

Megalencefalia

Quistes cerebrales congénitos

Amida

Hipoplasia y displasia de la médula espinal

Diatrematocelia

Otras anomalías congénitas de la cola de caballo

Hidrocefalia

Otras malformaciones congénitas especificadas de la médula espinal

Malformación congénita de la médula espinal, no especificada

Síndrome de Arnold-Chiari

Estenosis y estrechez congénitas del conducto lagrimal

Ausencia del iris

Malformación congénita de la coroides

Glaucoma congénito

Torco arterioso común

Tranposición de los grandes vasos en ventrículo derecho

Tranposición de los grandes vasos en ventrículo izquierdo

Discordancia de la conexión ventriculoarterial

Ventriculo con doble entrada

Discordancia de la conexión auriculoventricular

Isomerismo de los apéndices auriculares

Atresia de la válvula pulmonar

Anomalia de Ebstein

Síndrome de hipoplasia del corazón derecho

Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo

Atresia de la aorta

Atresia de la arteria pulmonar

Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias

Malformación congénita de las grandes arterias, no especificada

Conexión anómala total de las venas pulmonares

Conexión anómala parcial de las venas pulmonares

Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) superior(es)

Ausencia congénita del brazo y del antebrazo con presencia de la mano

Ausencia congénita del antebrazo y de la mano

Ausencia congénita de la mano y el (los) dedo(s)

Defecto por reducción longitudinal del radio

Defecto por reducción longitudinal del cúbito

Mano en pala de langosta

Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) superior(es)

Defecto por reducción del miembro superior, no especificado

Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) inferior(es)

Ausencia congénita del muslo y de la pierna con presencia del pie

Ausencia congénita de la pierna y del pie

Ausencia congénita del pie y dedo(s) del pie

Defecto por reducción longitudinal del fémur

Defecto por reducción longitudinal de la tibia

Defecto por reducción longitudinal del peroné

Pie hendido

Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) inferior(es)

Defecto por reducción del miembro inferior, no especificado

Ausencia completa de miembro(s) no especificado(s)

Focomelia, miembro(s) no especificado(s)

Otras malformaciones congénitas del (de los) miembro(s) superior(es), incluida la cintura escapular

Artritis múltiple congénita

Craniosinostosis

Dicostosis craneofacial

Dicostosis mandibular

Dicostosis oedomandibular

Otras malformaciones congénitas especificadas de los huesos del cráneo y de la cara

Síndrome de Klippel-Fiel

Epididimitis congénita

Otras malformaciones congénitas del tórax ceno

Acrodysplasia

Exantema tauriforme

Síndrome de oreja corta

Mastocitosis

Incontinencia pigmentaria

Displasia ectodérmica (ambidérmica)

Otras malformaciones congénitas de la piel, especificadas

Neurofibromatosis (no maligna)

Ecleriosis tuberosa

Otras facomatosis, no clasificadas en otra parte

Facomatosis, no especificada

Síndrome fetal (dismérfico) debido al alcohol

Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la apariencia facial

Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con entera baja

Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros

Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoc

Síndrome de Marfan

Ecleriosis sistémica, no especificada

Otros síndromes repetuados

Enfermedad de Bózet

Espodiolitis agulosa de localizaciones múltiples de la columna vertebral

Espodiolitis agulosa simple

Miosis oxidante progresiva

Hipertrofia del cráneo

Algoeurodrafia

Policostosis recidivante

MALFORMACIONES CONGENITAS

Amocéfala

Conocerebraquistis

Isomocéfala

Encefalocelo frontal

Encefalocelo nasofrontal

Encefalocelo occipital

Encefalocelo de otros sitios

Encefalocelo, no especificado

Malformaciones del conducto de Silvio

Atresia de los septos de Magendie y de Luschka

Conexión anómala de las venas pulmonares, sin otra especificación

Otras malformaciones congénitas de las grandes venas

Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico, especificadas

Malformación arteriovenosa de los vasos cerebrales

Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio, especificadas

Hipoplasia y displasia pulmonar

Otras malformaciones congénitas especificadas del sistema respiratorio

Malformaciones congénitas de los labios, no clasificadas en otra parte

Otras malformaciones congénitas de la lengua

Enfermedad de Hirschsprung

Atresia de los conductos biliares

Estrechez y estenosis congénitas de los conductos biliares

Otras malformaciones congénitas del hígado

Agnesia, aplasia e hipoplasia del páncreas

Otras malformaciones congénitas del páncreas y del conducto pancreático

Aplasia y atresia congénita del pene

Hemafroditismo, no clasificado en otra parte

Seudohemafroditismo masculino, no clasificado en otra parte

Seudohemafroditismo femenino, no clasificado en otra parte

Seudohemafroditismo, no especificado

Agnesia renal, bilateral

Hipoplasia renal, bilateral

Síndrome de Potter

Riñón poliquístico, autosómico recesivo

Riñón poliquístico, autosómico dominante

Riñón poliquístico, tipo no especificado

Displasia renal

Riñón quístico medular

Otras enfermedades renales quirúrgicas

Enfermedad quirúrgica del riñón, no especificada

Hidronefrosis congénita

Estrofia de la vejiga urinaria

Otras deformidades congénitas osteomusculares, especificadas

Condrodiplosia punctata

Acrodiplosia

Displasia idiopática

Displasia condroectodérmica

Displasia espondilopifaria

Otras osteocondrodiplosias con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral

Osteocondrodiplosia con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral, sin otra especificación

Osteogénesis imperfecta

Displasia polioestérica fibrosa

Osteopetrosis

Displasia diafisaria progresiva

Encondromatosis

Displasia metastálica

Ectostosis congénita múltiple

Otras osteocondrodiplosias especificadas

Osteocondrodiplosia, no especificada

Hernia diafragmática congénita

Exófalco

Gastroquistis

Síndrome del abdomen en cinta para

Otras malformaciones congénitas de la pared abdominal

Síndrome de Ehlers-Danlos

Otras malformaciones congénitas del sistema osteomuscular

Malformación congénita del sistema osteomuscular, no especificada

Ictiosis vulgar

Ictiosis ligada al cromosoma X

Ictiosis lamelar

Eritroderma eritrosciforme vesicular congénita

Feto atlequín

Otras ictiosis congénitas

Ictiosis congénita, no especificada

Epidemiolisis bullosa simple

Epidemiolisis bullosa distrofica

Otras epidemiolisis bullosas

Epidemiolisis bullosa, no especificada

Linfedema hereditario

Xeroderma pigmentoso

SISTEMA NERVIOSO

Afasia adquirida con epilepsia [Landau-Kleffner]

Paraplejia espástica tropical

Otras encefalitis, mielitis y encefalomielitis

Enfermedad de Huntington

Ataxia congénita no progresiva

Ataxia cerebelosa de iniciación temprana

Ataxia cerebelosa de iniciación tardía

Ataxia cerebelosa con reparación defectuosa del ADN

Paraplejia espástica hereditaria

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 [Steede-Richardson-Olazewski].
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 especificada.
Malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte.	Distonía idiopática familiar.
Otras malformaciones congénitas, especificadas.	Distonía idiopática no familiar.
NEOPLASICA	Distonía bucofacial idiopática.
Tumor benigno del encéfalo, supratentorial.	Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento.
Policitemia vera.	Atrofia cerebral circumscrita.
OFTALMOLOGICAS	Otras enfermedades degenerativas especificadas del sistema nervioso.
Afecciones exoftálmicas.	Esclerosis múltiple.
Distrofia hereditaria de la córnea.	Neurorretinitis óptica [Devic].
Afaquia.	Leucoencefalitis hemorrágica aguda y subaguda [Hurst].
Distrofia corioidea hereditaria.	Otras desmielinizaciones agudas diseminadas especificadas
Retinosquisis y quistes de la retina.	Desmielinización diseminada aguda, sin otra especificación.
Degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo.	Esclerosis difusa.
Distrofia hereditaria de la retina.	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados.
Neuritis óptica.	Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea
Desmielinización central del cuerpo caloso.	Trastornos del metabolismo de la lisina y la hidroxilisina.
Mielitis transversa aguda en enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central.	Trastornos del metabolismo de la ornitina.
Esclerosis concéntrica (Baló).	Trastornos del metabolismo de la glicina.
Otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, especificadas.	Otros trastornos especificados del metabolismo de los Aminoácidos.
Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, no especificada.	Trastorno del metabolismo de los aminoácidos, no especificado.
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados.	Deficiencia congénita de lactasa.
Otras epilepsias y síndromes epilépticos generalizados.	Enfermedad del almacenamiento de glucógeno.
Apnea del sueño.	Trastornos del metabolismo de la fructosa.
Otros trastornos del sueño.	Trastorno del metabolismo de la galactosa.
Otros trastornos del nervio facial.	Otros trastornos de la absorción intestinal de carbohidratos.
Neuropatía hereditaria motora y sensorial.	Trastornos del metabolismo del piruvato y de la Gluconeogénesis.
Enfermedad de Refsum.	Otros trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos.
Síndrome de Guillain-Barré.	Trastorno del metabolismo de los carbohidratos, no especificado.
Miastenia gravis.	Gangliosidosis GM2.
Miastenia congénita o del desarrollo.	Otras gangliosidosis.
Distrofia muscular.	Otras esfingolipidosis.
Trastornos miotónicos.	Esfingolipidosis, no especificada.
Miopatías congénitas.	Lipofuscinosis ceroides neuronal.
Miopatía mitocondrial, no clasificada en otra parte.	Otros trastornos del almacenamiento de lípidos.
Neuropatía autonómica periférica idiopática.	Trastorno del almacenamiento de lípidos, no especificado.
Disautonomía familiar [Síndrome de Riley-Day].	Mucopolisacaridosis tipo I.
Degeneración de sistemas múltiples.	Mucopolisacaridosis tipo II.
Quiste cerebral.	Otras mucopolisacaridosis.
Siringomielia y siringobulbia.	Mucopolisacaridosis no especificada.
TRASTORNOS METABOLICOS	Otros trastornos del metabolismo de los glucosaminoglicanos.
Fenilcetonuria clásica.	Trastorno del metabolismo de los glucosaminoglicanos, no especificado.
Otras hiperfenilalaninemias.	Defectos en la modificación postraslacional de enzimas lisosomales.
Trastornos del metabolismo de la tirosina.	Defectos de la degradación de glucoproteínas.
Albinismo.	Otros trastornos del metabolismo de las glucoproteínas.
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos.	Trastornos del metabolismo de la bilirrubina.
Trastorno del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, no especificado.	Trastorno del metabolismo de la bilirrubina, no especificado.
Enfermedad de la orina en jarabe de arce.	Trastornos del metabolismo del cobre.
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.	Trastornos del metabolismo del fósforo y fosfatasa.
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, no especificados.	Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares.
Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.	Fibrosis quística con manifestaciones intestinales.
Trastornos del transporte de los aminoácidos.	Fibrosis quística con otras manifestaciones.
Especificado.	Fibrosis quística, sin otra especificación.
Hiperquilonemia.	Amiloidosis hereditaria no neuropática.
Deficiencia de lipoproteínas.	Lipodistrofia, no clasificada en otra parte.
Otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.	Otros trastornos especificados del metabolismo.
Trastorno del metabolismo de las lipoproteínas, no especificado.	TRASTORNOS MENTALES
Síndrome de Lesch-Nyhan.	Demencia en la enfermedad de Alzheimer, de comienzo temprano.
Otros trastornos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas.	Demencia en la enfermedad de Pick.
Trastorno del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas, no especificado.	
Porfiria eritropoyética hereditaria.	
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. Kacetyl 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, Cutillo 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/UMED/61-\(2020\)/231062391008/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/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-secuenciacion-del-exoma-completo-en-genetica-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](#)

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