REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedades raras o huerfanas. 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 huerfanas. Un estudio de revision. **Medisur** [revista en Internet]. 2025 [citado 2025 Dic 10]; 23(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: https://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 esta 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 0 00 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 epidemiologia 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 Nº. 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
Hipertensión secundaria a otros trastornos sensies.
Hipertensión pulmonar primaria.
Enfermedad cifoscolótica del corazón. Nefropatia hereditaria, NCOP, lesiones glomerulares focales y segmentarias.

Nefropatia hereditaria, NCOP, glomerulomefritis membranosa diffusa. Enfermental efoscolórica del conario.

Otros acrdimoniqualis.

Otros trastrenos especificados de la conducción.

Leucosendifiquata vascular properios.

Enfermentale de Meymouro.

Telampicitas inmorrágica herefataria.

APARATO RESPIPATORIO

Sindrome de Mala ded. mentorances unues.

Nefropatia hereditaria, NCOP, glomerulonefritis Neferprata berestimus, NCOP, glomerulomeferins profilements amengia difenta.
Neferprata berestimus, NCOP, glomerulomeferins profilements endocupita difenta.
Neferprata berestimus, NCOP, glomerulomeferins memagicopital difenta.
Neferprata berestimus, NCOP, glomerulomeferins deposits disease.
Neferprata berestimus, NCOP, glomerulomeferins difenta an machi hana.
Neferprata berestimus, NCOP, glomerulomeferins difenta an machi hana. Afecciones alveolares y alveoloparietales. Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales especificada.

Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada.

APARATO DIGESTIVO especificadas.

ANOMALIAS CROMOSOMICAS

Trisomia 18, por falta de disyunción meiótica.

Trisomia 18, mosaico (por falta de disyunción Otras enfermedades especificadas de los maxilares. Otras enfermedades de las glándulas salivales. Fibrosis hepática. Insonias 18, mosaco (por talla de disyuación miótica).

Trisconia 18, por translocación.

Sindrome de Edwards, no especificado.

Trisconia 13, por falta de disyuación meiótica.

Trisconia 13, por falta de disyuación meiótica.

Trisconia 13, por falta de disyuación meiótica.

Trisconia 13, por translocación.

Trisconia 13, por translocación.

Trisconia 13, por translocación. Otros tipos de malabsorción intestinal.

Malabsorción postquirúrgica, no clasificada en otra parte.

APARATO GENITOURINARIO

Nefropatia hereditaria, NCOP, anomalia glomerular minima. Sindrome de Patra, no especificado.
Tricomia de un cromosoma completo, por falha de direçunción meridica.
Tricomia de un cromosoma completo, mossairo (por falha de direçunción meridica.
Tricomia prodi ampre.
Tricomia prodi ampre.
Displicaciones con exten reordemanientes complesos, como como publicaciones con exten estendamientes complesos.
Cromosoma marcadora suplementarios.
Tripoladora specificado de los antocomas, acontecimos procedas de los antocomas. Treemb y Treemb pursul de los autoromas, en cesa Especificación.

Monocennia completa de un cromocoma, por falta de disyunción merica:

Monocennia completa de un cromocoma, por falta de disyunción merica:

Occupación de disyunción ministica.

Supressión de larza costa del comocoma 4. Supressión de larza costa del comocoma 5. Otras appression de larza costa del comocoma 5. Otras appression de larza costa del comocoma 6. Supressión como del comocoma 6. Supressión como del comocoma 6. Supressión como del comocoma 6. Supressión com 6. Supress autoremas,

Especificadas.

Supresión de los autoromas, no especificada.

Individuos con siño figil autorómico.

Otros reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales. Supresiones con otros recedenamientos con Otras supresiones de los autocenas. Hipetermia maligna debda a la anestesia. DERMATOLOGICAS Pentigo foliaceo. Pentigo paralello [6go selvagem]. Pentigo, no espectificado. Sindrome de Semir-Lolom. ento equilibrado y marcador estructural. sin otra especifica Cariotipo 45,X. Anetodermia de Schweninger-Buzz Cariotipo 45.X (acirotipo 45.X too (Xq.)
Cariotipo 46.X too (Xq.)
Cariotipo 46.X con cromosoma sensal mormal encapta iso (Xq.)
Mosaco 45.X (45.XX o.XY.)
Mosaco 45.X (45.XX o.XY.)
Mosaco 45.X (45.XX o.XY.)
Oliva viruntes del sindrome de Turser,

Cariotico (Xx.)

Oliva viruntes del sindrome de Turser, Anathorma de Jakastola Polizzari.
Archfolma de Paisa IV Peteni.
Lupa estematore discrede.
ENDOCENNOLOSIOAS
Boco distrutagentico.
Dubiere SIADOVI.
Dubiere militas so imulinodependiente, sin amenio de complicación.
Oras lupojulecenias.
Hapojulecenias. Hapojulecenias o especificada.
Secreción exagenda del gliusgio.
Hapojulecenias.
Hapojulecenias. Anetodermia de Jadassohn-Pellizzari Ottat Variannes del sindrome de l'uriner.
Sindrome de Turner, no especificado.
Cariotipo 47,XXX.
Mujer con más de tres cromosomas X.
Mosaico, lineas con número variable de cromosomas A.
Mujer con cariotipo 46,XY.
Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, especificadas. Anomalia de los cromosomas sexuales, con fenotipo Hipopituitarismo. Diabetes insipida. femenino, sin otra especificación. Diabetes instipida.

Enformedad de Cushing dependiente de la hipófisis.

Sindrome de Velston.

Trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia

Enrimidica.

Otros trastornos adrenogenitales. Sindrome de Klinefelter, cariotipo 47,XXY.
Sindrome de Klinefelter, hombre con más de dos 46,XX.
Otro hombre con cariotipo 46,XX.
Sindrome de Klinefelter, no especificado. Otros tratomos adereospeniales.
Tratomos adreospeniales, o especificado.
Hiperaldosterosismo primaria.
Isaudiciancia certicospurarenal primaria.
Otras isaudiciancia corticospurarenales y las no especificadas.
Sindrome controlede.
Enamismo, no distificado en otra parte. Sadoruse de Rimeñtez, no espectucato.
Canteripo e A NEV.
Hombre con cromocoma sexual estructuralmente
macinal.
Hombre con monatos de cromocomas sexuales.
Otras momalias de los cromocomas sexuales, con
fentopo macinilas, especificadas.
Anomalia de los cromocomas sexuales, fonotipo
macinilas de los cromocomas sexuales, fonotipo
macinilas sin especificadas. protections of the commentum seculars, on the commentum secular seculars, on the commentum seculars, on the commentum secular secular seculars, on the commentum secular securar security secular securations security sec COMPULACIÓN DE LA ATENCION CONTROLLACIÓN DE LA ATENCIÓN CUERTRECIA DE LA ATENCIÓN CUERTRECIA DE LA ATENCIÓN CUERTRECIA DE LA ATENCIÓN DE LA CONTROLLACIÓN DE LA C Otras immunodeficiencias con predominio de defectos Ouas transemins.
Talasemia, no especificada.
Anemia falciforme con crisis.
Anemia falciforme sin crisis.
Esferocitosis hereditaria. Artritis juvenil de comienzo generalizado.

Otras deformidades adquiridas de los miembros, Oxa deformitados adquiedas de los mismbros, específicadas. Foliaterisis motosa. Foliaterisis motosa. Foliaterisis motosa. Foliaterisis motosa. Foliaterisis promo. Foliaterisis promo. Sinciscen successis internocidare [Enwasale]. Microsagioparia remubióna. Grandomatosis de Wegner. Sinciscen del cayodo de la care [Takayara]. Arterisis de celulas gigantes con polimidigis remutifica. hereditaria contra el virus de Epstein-Barr hereditaria contra el virut de Epstein-Barr.
Sinforme de hiperinamonglobulasa E [IgE.]
Inmunodeficiencia sociada con otros defectos mayores especificados.
Inmunodeficiencia sociada con defectos mayores no Especificados.
Inmunodeficiencia variable común con predomisio despecificados. anormalidades en el número y la función de los linfocitos B. Arternia de censua guarate con posmunga remunitora. Luque refonancio sinténsico, inducicio por desgas. Luque eriemanto e sisténsico con compromiso de órganos e sistensa; Cresa formas de luque refrientaños e sistênsico. Luque eriemantoro sistênsico, sia otra específicación. Dematomisciosita juvenil. Dematomisciosita juvenil. Polimisciosita. de trastornos immunorreguladores de los linfocitos T. Immunodeficiencia variable común oc autoanticuerpos anti-B o anti-T. Otras immunodeficiencias variables comunes. Oras immodeficiencia variables comunes.

Immundeficiencia variable común, no especificada.

Defecto de la función del antigeno-1 del linfocito [E.Fa.1].

Defecto del sistema del complemento.

Oras immundeficiencia especificadas.

Immundeficiencia, no especificada. Polimiositis.

Dermatopolimiositis, no especid
Esclerosis sistémica progresiva.
Síndrome CR(E)ST.

Otos tratomos especificados que afectas el mecanismo de la immunidad, no clasificados en otra parte.

DEFECCIOSA
Especialmos especialmos en especialmos en especialmos en el mentre de la columnicación de la columna verderal.

Enformación del Centrárido-Jalob.
Especialismos aquidostante de localizaciones multiples Bendiamo.

Especialismos aquidostante de la columnicación de la columnicación conficiente progressiva.

Leucomorfalopatin multifocal progressiva.

Unas infecciones del sistema nervisos central por varia atipico.

Palicionification resorcivante. Otros trastomos especificados que afectan el mecanismo de la immunidad, no clasificados en otra Policonómico recolorama
MALFORMACIONES CONDENTAS
Annordias
Caraceraquiquius.
Ininecedias
Encediacole forunta
Encediacole forunta
Encediacole acorderunta
Encediacole acorderunta
Encediacole conguita
Encediacole de creux siènes.
Encediacole de después y de Lucidia.
Comassis ménuta de las vesus pulmorares , sin ora separoficación.
Oras malformaciones conquistas de las grandes vesus.
Oras malformaciones conquistas del sistema vascular
pentificos, especificadas.
Higuplants y displains julmonatu.
Enfermación encognistas de los labors, no clasificadas en crius para.
Enfermación en conquistas de los lesqua.
Enfermación en conquistas de los conductos hibers.
Enfermación y estemas conquistas de los conductos hibers.
Enfermación y estemas conquistas de los conductos hibers.
Oras malformaciones conquistas de los conductos hibers. Policondritis recidivante.

MALFORMACIONES CONGENITAS Acuttambaisi.
Neigelinii.
Neigelinii.
Oran enfimedades especificada debida a protocorios - AMEBIA VIDA LIBRE.
NEFECCIONES OTORENOLARINGOLOGICAS (ORL)
Hipocania neuroencorial, sin obra especificación.
MUSCULO ESQUELETICO
Artiris remuntode jovenil.
Especificación promise promise de la production Otras anomalias congénitas de la cola de caballo. médula espinal. Malformación congénita de la médula espinal, no Estenosis y estrechez congénitas del conducto bilistres.

Otras malformaciones congénitas del higado.

Agenesia, aplasia e hipoplasia del páncreas.

Otras malformaciones congénitas del páncreas y del Ausencia del iris.

Malformación congénita de la coroides.

Gluscoma congénito.

Tronco arteniose común.

Tramposición de los grandes vasos en ventriculo derecho. Transposición de los grandes vasos en ventrículo izouserdo. cinaponents for the greater wave in viertural injuriends.

Discreditants de la connection ventriciduaterial.

Discreditants de la connection surciliaraterial.

Discreditants de la connection surciliaraterial.

Discreditants de la connection surciliaraterial.

Attentia de la viella pulmanue.

Attentia de la viella pulmanue.

Sindormes de hipopolaria del corazsin denerho.

Sindormes de hipopolaria del corazsin septiendo.

Attentia de la acrea. otra parte.

Seudohermafroditismo, no especificado. Seudohermafroidismo, no especificado.
Agensia sem. bisterad.
Hopoplass rend., bisterad.
Sandonas de Potett.
Refles polqueisto, autolosico receivo.
Refles polqueisto, autolosico o renoivo.
Refles polqueisto, autolosico dominane.
Refles polqueisto, no este predictado.
Durplass rend.
Refles opidescivo, pos es predictado.
Durplass rend.
Refles quisticos mediade.
Otras efferendedes renales quisticas.
Enfermedade giunto d'refle, no especificado.
Hidronetosico congeitata.
Encordo de la veiga transera. Atresia de la arteria pulmonar Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias. Malformación congénita de las grandes arterias, no Hadronetrous congenta:
Extrofia de la vejiga tritaaria.
Otras deformidades congénitas osteomusculares, especificadas.
Condrodisplasia punctata. Conexión anómala total de las venas pulmonares. Conexión anómala parcial de las venas pulmonares. Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) Acondroplasia superior(es).

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

Ausencia congénita del antebrazo y de la mano.

Ausencia congénita del antebrazo y de la mano.

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

Defecto por erducción longitudinal del radio.

Defecto por reducción longitudinal del cubito. Displasia distrófica. Displasia condroectodérmica. Displasia espondidoptifisaria.

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

Osteocondrodisplasia con defectos del crecimiento de
los luesos largos y de la columna vertebral, sin otra
especificación.

Osteogénesis imperfecta. Mano en pinza de Inagoria.

Onco defectos por reducción de (de los) miembro(s) aspentica).

Defecto por reducción del miembro ruperior, no especificado.

Assencia conginia completa del (de los) miembro(s) inferior(es).

Assencia conginia completa del (de los) miembro(s) inferior(es).

Assencia conginia del munlo y de la piema con presencia del para servicio del presencia del pr Mano en pinza de langosta. Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) Ostoghesis imperfera.
Dubrisa piotentesis firbora.
Ostoghesis imperfera.
Dubrisa piotentesis firbora.
Ostoghesis distaliara pergenira.
Encondromatoria.
Durbasis indistaliara pergenira.
Encondromatoria.
Durbasis indistaliara.
Encondromatoria.
Ostocondrostipatia, no especificada.
Ostocondrostipatia, no especificada.
Ostocondrostipatia, no especificada.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Encinfalia.
Oras mafformaciones congienta de la parel adominal.
Encinfalia.
Oras mafformaciones congienta del sistema extremusulara.
Mafformaciones congienta.
Mafformaciones congienta.
Mafformaciones congienta.
Mafformaciones congienta.
Mafformaciones congienta.
Encindenta sociosificana vesicular congienta.
Pero adequia.
Ozna cistenti ana conspecificada.
Epidementino bullos estupit.
Epidementino bullos estupit.
Epidementino bullos suella.
Epidementino bullos parte.
Epidementino b Displasia poliostótica fibrosa. Lepondinistrate congenita del tiexa óseo.

Acondoginaria.

Emission transferico.

Sandromo de coralia corta.

Matarictoria.

Incontinenzo pigamentaria.

Incontinenzo pigamentaria.

Incontinenzo pigamentaria.

Incontinenzo pigamentaria.

Incontinenzo pigamentaria.

Incontinenzo pigamentaria.

Depulsaria enchominia; calubidorica).

Oras malformaciones congistras de la piel, especificadas.

Neurofificimuntoria (no maligna).

Esclerosis inherona.

Oras finomantoria, no clastificadas em ora parte.

Finocatatoria, no especificada.

Sindromo frati (dismolariconia continuita que afectas principlamente con esturas lapa.

Sindromo de malformaciones congistras que afectas principlamente los miembros.

Sindromos de malformaciones congistras que afectas principlamente los miembros.

Sindromos de malformaciones congistras con enceso de cremientos parcoca.

Sindromos de Malfan. Antonima piguenteso.

SISTEMA NERVIOSO

Afaita adquintá con opilopsia [Landar Kieffine].

Paraplipia espisita tropical

Oras morfalias, mieliu y senditumieliu.

Enfermendel de Hamatagura.

Ataxia corebolea de misciosita tropina.

Ataxia corebolea de misciosita tropina.

Ataxia corebolea de misciosita tropina.

Ataxia corebolea de misciosita trutia.

Ataxia corebolea con erepuzación defectuora del

ADN.

Oras ataxia bereditaria.

Ataxia bereditaria.

Ataxia bereditaria.

Ataxia bereditaria.

Ataxia bereditaria.

Entimendele del propositionale.

Coras atoxia suruculares espinale bereditaria.

Entimendele del propositionale.

Entimendele del propositionale.

Oras atoxia suruculares espinale bereditaria.

Atrofia muscular espinal, sin otra especificación.

Otros síndromes de malformaciones congénitas con

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

3.Kacetl 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, Vinueza 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=5596538 6018

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&Ing=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/s41431-019-050 8-0
- 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&Ing=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/.

- 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-secuenciacin-del-exoma-completo-en-gentica-mdica-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/PMC10 395875/
- 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/s 13023-024-03146-5
- 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/LNZZ5 321/#/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.Lochmüller 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/PMC52 55942/

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 Nº 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 Li ving 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