

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedades raras o huérfanas. Un estudio de revisión**Rare or orphan diseases. A review study**Ener Mantilla Horna¹ Jóhel Osorio Fernández¹¹ Universidad Nacional de Trujillo, Perú**Cómo citar este artículo:**

Mantilla-Horna E, Osorio-Fernández J. Enfermedades raras o huérfanas. Un estudio de revisión. **Medisur** [revista en Internet]. 2025 [citado 2026 Feb 11]; 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 está mutado y cada individuo posee entre 8 y 10 genes alterados, lo

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

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

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

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

MÉTODOS

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

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

DESARROLLO

Epidemiología y diagnóstico

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

La identificación y el diagnóstico de estas enfermedades presentan desafíos significativos

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

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

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

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

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

Tratamientos y terapias

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

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

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

Políticas y estrategias de Salud

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

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

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

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

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

Listado de enfermedades raras o huérfanas (ERH)

APARATO CIRCULATORIO	Nefropatía hereditaria, NCOP, lesiones glomerulares focales y segmentarias
Hipertensión secundaria a otros trastornos renales	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis membranosa difusa
Hipertensión pulmonar primaria	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa
Enfermedad endotelial del corazón	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis proliferativa endotelial difusa
Otras cardiosclerosis	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis membranoproliferativa difusa
Otras trastornos específicos de la conducción	Nefropatía hereditaria, NCOP, enfermedad por depósitos duros
Leucocoroidopatía vascular progresiva	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis difusa en malla lisa
Enfermedad de Moyamoya	Nefropatía hereditaria, NCOP, otra especificada
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	Otras enfermedades renales tubulointersticiales específicas
APARATO RESPIRATORIO	ANOMALIAS S CROMOSÓMICAS
Síndrome de MacLeod.	Trisomía 18, por falta de disyunción meiotica
Afectos aéreos alveolares y alveolopatías.	Trisomía 18, mosaic (por falta de disyunción meiotica)
Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis	Trisomía 18, por translocación
Otras enfermedades pulmonares intersticiales específicas	Síndrome de Edward, no especificada
Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada	Trisomía 13, por falta de disyunción meiotica
APARATO DIGESTIVO	Trisomía 13, mosaic (por falta de disyunción meiotica)
Otras enfermedades específicas de las mandíbulas.	Trisomía 13, por translocación
Otras enfermedades de las glandulas salivales.	Trisomía y Trisomía parcial de los autosomas, sin otra especificación
Fibrosis hepática	Monosomía completa de un cromosoma, por falta de disyunción meiotica
Otro tipo de malabsorción intestinal	Monosomía completa de un cromosoma, mosaic (por falta de disyunción meiotica)
Malabsorción postquirúrgica, no clasificada en otra parte	Cromosoma remplazando por nulo o dicentrico
APARATO GENITOURINARIO	Supresión del brazo corto del cromosoma 4.
Nefropatía hereditaria, NCOP, anomalia glomerular mínima	Supresión del brazo corto del cromosoma 5.
Síndrome de Patau, no especificado.	Otras supresiones de parte de un cromosoma
Trisomía con un cromosoma completo, mosaic (por falta de disyunción meiotica).	Supresiones viables sólo en la peneanística.
Trisomía parcial mayor.	Supresiones con otros reordenamientos complejos.
Trisomía parcial menor.	Otras supresiones de los autosomas.
Duplicaciones visibles sólo en la prometafase.	Hipertensión maligna debida a la mestisia.
Duplicaciones con otros reordenamientos complejos.	DEPENCIAS GENÓMICAS
Cromosomas marcadores esplendorosos.	Pendigio telómero [sgar+satogen].
Trisomía parcial y marcador estructural, sin otra especificación.	Pendigio no especificado.
Cariotipo 45,X.	Síndrome de Semen-Likam.
Cariotipo 45,X o (Xg).	Anomalias de Schwainger-Dunn.
Cariotipo 46,XX con cromosoma sexual anormal excepto iso (Xg).	Anomalias de Jatobah-Pelizzetti.
Mosaic 45,X/46,XX o XY.	Arotodema de Parini y Perini.
Mosaic 45,X (versus) líneas(x) celular(es) con cromosoma sexual anormal.	Lipos enematozo dicidio.
Otra variante del síndrome de Turner.	ENDOCRINOLÓGICAS
Síndrome de Turner, no especificado.	Bocio diarihormogénico.
Cariotipo 47,XXX.	Diabetes (MODY).
Mujer con más de tres cromosomas X.	Diabetes mellitus no insulinodependiente, sin mención de complicaciones.
Mujer, líneas con número variable de cromosomas X.	Otras hipoglucemias.
Mujer con cromotipo 46,XY.	Hipoglucemias específicas.
Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, especificadas.	Excreción exagerada del glucagón.
Animilia de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, sin otra especificación.	Hipoparatiroidismo idiopático.
Síndrome de Klinefelter, cariotipo 47,XXX.	Hipoparatiroidismo, no especificado.
Síndrome de Klinefelter, hombre con más de dos cromosomas X.	Hipoparatiroidismo primario.
Síndrome de Klinefelter, hombre con cariotipo 46,XX.	Acromegalia y gigantismo hipofisario.
Otro hombre con cariotipo 46,XX.	Hipopituitarismo.
Síndrome de Klinefelter, no especificado.	Dabetes mitíida.
Cariotipo 47,XY.	Enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis.
Hombre con cromosoma sexual estructuralmente normal.	Síndrome de Nelson.
Hombre con mosaic de cromosomas sexuales.	Trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia.
Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, especificadas.	Eunamia.
Animilia de los cromosomas sexuales, fenotipo masculino, sin otra especificación.	Otras trastornos adrenogenitales.
Quimera 46,XX/46,XY.	Trastorno adrenogenital, no especificado.
Hemafroditas verdaderas 46,XX.	Hiperadrenosteronismo primaria.
Cromosoma Xfragil.	Hiperadrenosteronismo primaria.
Otras anomalías de los cromosomas sexuales, especificadas.	Hipersomatismo con hipercorporeidad primaria.
COMPLICACIONES DE LA ATENCIÓN QUIRÚRGICA	Otras anomalías con hipercorporeidad y las no especificadas.
los altos niveles del paciente - SAI y el hipermetabolismo corporal. Estos incluyen los niveles de hipoglucemias no especificadas y otros trastornos específicos del metabolismo de los carbohidratos, según corresponda únicamente a los criterios de enfermedades rara y buéfina.	Síndrome carniolide.
HEMATOLOGÍAS	Eunamia.
Anemia debida a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD].	Síndrome de resistencia en otra parte.
Anemia debida a otros trastornos del metabolismo del Glutatión.	Otras variantes endocrinas especificadas.
Anemia debida a trastornos de las enzimas glucolíticas.	Los casos de diabetes comprendidos en el listado son del tipo Mody (diabetes del adulto de inicio juvenil), una comorbilidad poco frecuente de inicio precoz antes de los 25 años y con ausencia de obesidad.
Anemia debida a trastornos del metabolismo de los sudeños.	De igual modo, los casos de otras hipoglucemias comprendidos son hipoplasia de las células beta de Agarductos.
Otras anemias debidas a trastornos enzimáticos.	Trastornos funcionales de los polimorfonucleares neutrófilos.
Anemia debida a trastornos enzimáticos, sin otra especificación.	Animilia gasterica de los leucocitos.
Alta talasemia.	Metahemoglobinemia congénita.
Baja talasemia.	Metahemoglobinemia, no especificada.
Delta-beta-talasemia.	Trombocitosis esencial.
Otras talasemias.	Histiocitosis de las células de Langhans, no clasificada en otra parte.
Talasemia, no especificada.	Linfohistiocitosis hemangiogéctica.
Anemia falciforme sin crisis.	Otras síndromes histiocíticos.
Anemia falciforme sin crisis.	Hipogrammaglobulinemia hereditaria.
Eritrocitosis hereditaria.	Hipogrammaglobulinemia familiar.
Immunodeficiencia consecutiva a respuesta defectuosa.	Deficiencia selectiva de subclases de la immunoglobulina IgG2.
heredaria contra el virus de Epstein-Barr.	Deficiencia de inmunoglobulina M (IgM).
Síndrome de hipogrammaglobulina E [IgE].	Immunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina I (IgM).
Immunodeficiencia asociada con otros defectos mayores, especificadas.	Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales y con hipogrammaglobulinemia.
Immunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificadas.	Hipogrammaglobulinemia transitoria de la infancia.
Immunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificadas.	Otras inmunodeficiencias con predominio de defectos de los anticuerpos.
Immunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificadas.	Immunodeficiencia con predominio de defectos de los anticuerpos.
Immunodeficiencia variable común con predominio de anomalías en el número y la función de los linfocitos B.	Immunodeficiencia con incremento de inmunoglobulinas M (IgM).
Immunodeficiencia variable común con predominio de trastornos inmunoreguladores de los linfocitos T.	Immunodeficiencia con incremento de inmunoglobulinas E [IgE].
Immunodeficiencia variable común con autotranscuerpos anti-B o anti-T.	Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales y con hipogrammaglobulinemia.
Otras inmunodeficiencias variables comunes.	Hipogrammaglobulinemia transitoria de la infancia.
Immunodeficiencia variable común, no especificada.	Otras inmunodeficiencias con predominio de defectos de los anticuerpos.
Dificultad de la función del antígeno-1 del linfocito [IgA-1].	Polidistro con compromiso pulmonar (Churg-Strauss).
Difícil del sistema del complemento.	Polidistro juvenil.
Otras inmunodeficiencias específicas.	Síndrome mucocutánea linfocidual [Kawasaki].
Inmunodeficiencia, no especificada.	Microangiopatía trombótica.

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

INFECCIOSA

Borílisma.

Enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Pameocelofalos edesomato subaguda.

Leucomecefalopatía multifocal progresiva.

Otras infecciones del sistema nervioso central por virus atípico.

Acanthamebasia.

Nieglentisis.

Otras enfermedades especificadas debidas a protozoos -AMEBA VIDA LIBRE.

INFECCIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS (ORL)

Ceguera nocturna.

Hipocacusia neurosensorial, sin otra especificación.

MUSCULO ESQUELETICO

Artritis reumatoide juvenil.

Espunditis anquilosante juvenil.

Otras haderofálicas congénitas.

Hidrocefalo congénito, no especificado.

Malformaciones congénitas del cerebro caloso.

Arrienteofálica.

Holoprosencéfalo.

Otras anomalias hipoplásicas del encéfalo.

Displasia óptico-sensorial.

Megalocéfalia.

Quistes cerebrales congénitos.

Anielia.

Hipoplásia y displasia de la médula espinal.

Diamatrometria.

Otras anomalías congénitas de la cola de caballo.

Hidromielia.

Otras malformaciones congénitas especificadas de la médula espinal.

Malformación congénita de la médula espinal, no especificada.

Síndrome de Arnold-Chari.

Esteosis y estrechez congénitas del conducto laginal.

Aretia del iris.

Malformación congénita de la coroides.

Glaucoma congénito.

Treco arterioso común.

Transposición de los grandes vasos en ventrículo derecho.

Transposición de los grandes vasos en ventrículo izquierdo.

Discordancia de la conexión ventriculocardíaca.

Ventriculo con doble entrada.

Discordancia de la conexión auriculovenricular.

Istomismo de los genitales surculares.

Aretia de la válvula pulmonar.

Anomalia de Ebstein.

Síndrome de hipoplasia del corazón derecho.

Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.

Aretia de la aorta.

Aretia de la arteria pulmonar.

Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias.

Malformación congénita de las grandes arterias, no especificada.

Connexión anómala total de las venas pulmonares.

Connexión anómala parcial de las venas pulmonares.

Aretia congénita completa del (de los) miembro(s) superior(es).

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

Aretia congénita del antebrazo y de la mano.

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

Defecto por reducción longitudinal del radio.

Defecto por reducción longitudinal del cubito.

Mano en puño de lengueta.

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

Defecto por reducción del miembro superior, no especificado.

Aretia congénita completa del (de los) miembro(s) inferior(es).

Aretia congénita del muslo y de la pierna con presencia del pie.

Aretia congénita de la pierna y del pie.

Aretia 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 holístico.

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

Defecto por reducción del miembro inferior, no especificado.

Aretia completa de miembro(s) no especificado(s).

Fusiformia, miembro(s) no especificado(s).

Otras malformaciones congénitas del (de los) miembro(s) no especificado(s), incluida la cintura escapular.

Artrógenosis múltiple congénita.

Crononictosis.

Distorciones craneofaciales.

Distorciones mandibulofaciales.

Distorciones oculofaciales.

Otras malformaciones congénitas específicas de los huesos del cráneo y de la cara.

Síndrome de Klippel-Trenaunay.

Ependimolisirosis congénita.

Otras malformaciones congénitas del hueso óseo.

Acrodigefrosis.

Enanismo infantilístico.

Síndrome de confusa corta.

Mastocitosis.

Incongruencia pigmentaria.

Displasia endocránica (adióbiorriza).

Otras malformaciones congénitas de la piel, no especificadas.

Neurofibromatosis (no maligna).

Ectodermia tuberosa.

Otras facomatosis, no clasificadas en otra parte.

Fusiformia, no especificada.

Síndrome de Encephalitis debida al alcohol.

Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la epidermis facial.

Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja.

Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros.

Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precox.

Síndrome de Marfan.

Ecleriosis sistémica, no especificada.

Otras síndromes superpuestos.

Enfermedad de Recklinghausen.

Espunditis anquilosante de localizaciones múltiples de la columna vertebral.

Espunditis anquilosante.

Micritis óftalmica progresiva.

Hiperostosis del cráneo.

Algocondrodisplasia.

Policondritis recidivante.

MALFORMACIONES CONGENITAS

Anencefalia.

Cranioraciquis.

Intencéfalia.

Encéfalocele frontal.

Encéfalocele nasofrontal.

Encéfalocele occipital.

Encéfalocele de otros sitios.

Encéfalocele, no especificado.

Malformaciones del sacrocto de Sávio.

Aretia de los agujeros de Magendie y de Luschka.

Connexión 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.

Hipoplásia 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.

Aretia de los conductos biliares.

Escherich y estenosis congénita de los conductos biliares.

Otras malformaciones congénitas del hígado.

Agenesia, aplasia e hipoplasia del páncreas.

Otras malformaciones congénitas del páncreas y del conducto pancreático.

Aplasia y yeyunista 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.

Agenesia renal, bilateral.

Hipoplásia renal, bilateral.

Síndrome de Potter.

Ráfido poliquístico, autosómico receptor.

Ráfido poliquístico, autosómico dominante.

Ráfido poliquístico, tipo no especificado.

Displasia renal.

Ráfido quineto medular.

Otras enfermedades renales quísticas.

Enfermedad quística del riñón, no especificada.

Hidronefrosis congénita.

Exoftala de la vejiga urinaria.

Otras deformidades congénitas osteomusculares, especificadas.

Condrodiplasia punctata.

Acondroplasia.

Displasia diáfrica.

Displasia condrodiáfica.

Displasia epiphysiodiáfica.

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

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

Osteogenesi imperfecta.

Displasia poliostótica fibrosa.

Orteopetrosis.

Displasia diafisaria progresiva.

Endochondromatosi.

Displasia metáfisis.

Exostosis congénita múltiple.

Otras osteocondrodiplasias especificadas.

Osteochondrodiplasia, no especificada.

Hasta diáfisis magna congénita.

Exofialia.

Síndrome del abdomen en círculo 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.

Intoxiación.

Intoxiación ligada al cromosoma X.

Intoxiación letal.

Entroedema ectosistoma vesicular congénita.

Fotoalequia.

Otras intoxicaciones congénitas.

Intoxicación congénita, no especificada.

Epidemiosis bullosa simple.

Epidemiosis bullosa letal.

Epidemiosis bullosa diafísica.

Otras epidemiosis bullosas.

Epidemiosis bullosa, no especificada.

Linfedema hereditario.

Xeroderma pigmentosum.

SISTEMA NERVIOSO

Afasia adquirida con epilepsia (Lambd-Kleffner).

Paraplejia espástica tetrapática.

Otra encefalopatía aguda y encefalomielitis.

Indemnización de Huntington.

Aretia congénita no progresiva.

Aretia cerebólica de iniciación temprana.

Aretia cerebólica de iniciación tardía.

Aretia cerebólica con reparación defectuosa del ADN.

Paraplejia espástica hereditaria.

Otra ataxia hereditaria.

Aretia hereditaria, no especificada.

Aretia muscular espinal infantil, tipo I (Werdnig-Hoffmann).

Otras aracnoiditis mucosales espinales hereditarias.

Enfermedades de las neuronas motoras.

Otras aracnoiditis mucosales espinales y síndromes afines.

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

Impacto psicosocial y apoyo a los pacientes

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conflictos 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/62616/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. Kacel 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=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-medica-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.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/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 JL, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*[Internet]. 2008[citado 01/08/2024];14;371(9629):2039-41. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60872-7/abstract](https://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