

PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ENFERMEDADES RARA O HUÉRFANA SEGÚN LA LEY 1392 DE 2010 Y LA LEY 1438 DE 2011 DE COLOMBIA, EN LA CIUDAD DE BARRANQUILLA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Castro Salas Karen Lorena¹, Ribon Navarro Kelly¹, Rizzo Miranda María Alejandra¹, Dayan Lozano Solano ².

1 Estudiantes de medicina.

2 Docente de la asignatura.

Resumen

Las enfermedades huérfanas, también conocidas como enfermedades raras, es un término que tiene su origen en el año 1977 en Estados Unidos, pero del cual se empieza hablar de manera significativa, a partir de los años 80s. Con el objetivo analizar los estudios realizados sobre pacientes diagnosticados con algún tipo de enfermedad considerada rara o huérfana en la ciudad de Barranquilla según la ley 1392 de 2010 y la ley 1438 de 2011 de Colombia, se realizó una revisión bibliográfica que incluyó 47 artículos, de los cuales sólo 2, brindan la suficiente información para el análisis. Los resultados de esta revisión, colocan en evidencia que aún no existe mecanismos adecuados para la identificación de las enfermedades consideradas raras o huérfanas en la ciudad de Barranquilla. Lo que repercute en la falta de un censo preciso de estas patologías en Barranquilla.

Palabras Clave: Enfermedades raras, Enfermedad, diagnóstico.

Introducción.

Las enfermedades huérfanas, también conocidas como enfermedades raras, es un término que tiene su origen en el año 1977 en Estados Unidos, pero del cual se viene hablando de manera significativa a partir de los años 80s (1) (2). Éstas constituyen un amplio y variado grupo de trastornos que afectan a un número reducido de persona de la población en general, cuya característica es un estado crónico debilitante, el cual pone en amenaza la vida de la persona que la padece y cuya prevalencia es baja (1 por cada 5.000 personas) (3). Según el ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en el mundo hasta la fecha se ha logrado identificado entre 6.000 y 7.000 enfermedades huérfanas. (1)

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de los estudios realizados sobre pacientes diagnosticados con algún tipo de enfermedad considerada rara o huérfana en la ciudad de Barranquilla, según la ley 1392 de 2010 y la ley 1438 de 2011 de Colombia, mediante el análisis de diferentes artículos cuya búsqueda permite proporcionar información sobre algunas enfermedades que se han logrado identificar en esta ciudad de Colombia. Así mismo, tomando en cuenta las conclusiones que se presentan este escrito, se espera que este permita brindar información a la comunidad medico científica, facilitando conocer el estado al momento de la realización de este el estado actual de estas enfermedades y que esta permita servir de base para futuros estudios sobre las enfermedades que afecta a esta población del Caribe Colombiano.

Materiales y métodos

Objetivo

Analizar los estudios realizados sobre pacientes diagnosticados con algún tipo de enfermedad considerada rara o huérfana en la ciudad de Barranquilla según la ley 1392 de 2010 y la ley 1438 de 2011 de Colombia.

Diseño Metodológico.

Revisión sistemática de los estudios realizados sobre enfermedades huérfanas o rara que se hallan llevado a cabo en la ciudad de Barranquilla.

Selección de los estudios y estrategia de búsqueda

Tomando en cuenta el objetivo de esta investigación los artículos que generaron aportes significativos se determinaron por medio de la búsqueda automatizada por medio de las diferentes bases de datos como lo son los sistemas de referencias PUBMED y Google Scholar.

Dicha revisión se realizó entre los meses comprendidos entre mayo de 2019 y mayo de 2020, donde los descriptores o palabras clave que fueron de relevancia en la fueron los siguientes: Enfermedades raras, Enfermedad, diagnóstico. Así mismo, también se usó en el idioma ingles: Rare Diseases, Disease, Diagnosis.

La correcta utilización de los términos anteriores, se hizo con base a los descriptores en ciencias de la salud en la siguiente página web: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Para la obtención de los datos, se utilizó el siguiente método de recolección de información:

- Se realizó un análisis de los documentos recolectados, siendo que de cada uno de estos se extrajo la información más relevante, en la que separó los elementos más importantes.
- Posteriormente se realiza una síntesis de la información, cuyos datos permitieron hacer posible la ordenación, combinación y el análisis comparativo de cada dato.
- Concluida recolección de los datos, se determinó que artículos eran relevantes para la revisión, considerando variables como la temática y el impacto de los autores, así como que los artículos analizaran específicamente la ciudad de Barranquilla.

Inicialmente la búsqueda proporcionó 9040 referencias sobre el tema; la búsqueda manual adicionó 47 referencias, finalmente se seleccionaron 2 artículos aportaron información útil para el análisis. Posterior a esto, se procedió hacer una lectura crítica de la información y determinar aspectos relevantes para el contexto de estudio

Resultados

Determinación de las variables de estudio.

Para la selección de los artículos se definieron algunas variables relevantes que era de interés a la hora de seleccionar la información, la cual debía incluir los aspectos que se aprecian en la tabla 1: determinación de variables.

Tabla 1: determinación de las variables.

Tipo	Fuente	Descripción	Clasificación
Sexo	Cualitativa	Grupo de individuos que tienen en común una igual condición orgánica.	Hombre Mujer
Grupos etarios	Cualitativa	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	(10-18) Adolescente (19-44) (45-65) (>65)
Nivel de formación educativo	Cualitativa	Período de tiempo que un niño o un joven asiste a la escuela para estudiar y aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria.	Sin Escolaridad Primaria Secundaria Técnico Profesional
Regiones	Cualitativa	Territorio que comprende una unidad homogénea en un determinado aspecto que cuya circunstancias históricas, políticas, geográficas, climáticas, culturales, lingüísticas o de otro tipo.	Región Caribe Región Orinoquia Región Amazónica Región Pacífica Región Andina
Estrato Social	Cualitativa	Clasificación del estrato social de inmuebles residenciales que reciben servicios públicos, para el cobro diferencial, es decir, para asignar subsidios y cobrar sobrecostos o contribuciones.	1, 2, 3, 4, 5 y 6.
Estado Civil	Cualitativa	Clase o condición que tiene una persona en el orden social.	Soltero (a) Casado (a) Unión Libre
Enfermedades reportadas.	Cualitativa	Se entiende por aquella enfermedad rara o huérfana que se encuentra registrada	SI/NO
Enfermedad Huérfana	Cualitativa	Una enfermedad huérfana se entiende por aquella condición crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un periodo particular de tiempo)	SI/NO
Enfermedad rara	Cualitativa	Una enfermedad rara es aquella que tiene incidencia un número pequeño de personas paralela a la población general y por su rareza, plantean cuestiones específicas. Esto teniendo en cuenta que enfermedad puede ser rara en una región, pero común en otra.	SI/NO

La información proporcionada por la Tabla 1, permitió que la búsqueda fuera más precisa al momento de determinar si las variables cumplían con dichos aspectos en el artículo evaluado, una vez tomando en cuenta todos los criterios de búsqueda y después de filtrar dichos artículos, se evaluaron 47 referencias de los cuales 37 en idioma español y 10 en inglés, una vez realizado esto solo se seleccionaron 2. Esto coloca en manifiesto que la información documentada en artículos que hablen

específicamente sobre la ciudad de Barranquilla en cuanto a enfermedades huérfanas o raras es muy escasa, lo que pone en evidencia que son muy escaso los estudios que se realizan en cuanto a estas patologías o muy escasa la información documentada. Esta información se puede apreciar en la tabla 2: Análisis de las variables.

Tabla 2: Análisis de las variables.

Análisis de las variables.						
Nombre de la revista y fecha	Título del artículo	Autores	Población	Tipo de estudio	Complicaciones	Mortalidad
latreia. 2020 Abr-Jun;33(2):111-122.	Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad	Julián Ramírez-Cheyne Mabel Moreno Solanyi Mosquera Silvio Duque Jorge Holguín Alexander Camacho	La mayoría de los casos pertenecen al régimen contributivo. Las comunas con mayor número de casos y mayor prevalencia fueron la 17 y la 22.	Artículo	El sesgo de selección es una limitación del estudio, ya que la principal institución notificadora de la ciudad fue la Clínica Fundación Valle del Lili, una institución privada de alta complejidad del municipio. Esto impide la extrapolación de los resultados a la totalidad de centros médicos de la región.	La tasa cruda de mortalidad estimada para el periodo de estudio fue 0,83/100.000, las enfermedades con mayor mortalidad fueron la drepanocitosis en mujeres (0,12/100.000) y la polineuropatía en hombres (0,13/100.000).
ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2019, 2, 491–496	Data Sharing Advances Rare and Neglected Disease Clinical Research and Treatments	Rachelle J. Bienstock	Población en Estados Unidos.	Artículo	El tiempo de identificación y diagnóstico de una enfermedad huérfana o rara puede tomar un periodo hasta de 4 años aproximadamente	De acuerdo con la información de análisis identifica que la mayoría de los pacientes son niños y que alrededor de un 30% de estos morirá antes de los 5 años, debido a que muchos casos no cuentan con tratamiento.
Medicina Rev. 41 (3) 271-272, Julio - Septiembre 2019	Epidemiología y consecuencias de las enfermedades huérfanas/raras.	Luis Alejandro Barrera	Población Colombiana	Memoria	Este nos indica de como en los últimos 3 años el sistema de salud se ha fortalecido para la identificación y el manejo de la enfermedades raras o huérfanas. Sin embargo, a pesar de que la ley actualmente la contempla como prioritarias, aun no existen garantías de calidad para el tratamiento específico de las que ya se han identificado.	No se registra caso de mortandad

Análisis de las variables.						
Revista de Salud Pública · Volumen 18 (6), Diciembre 2016	Frecuencia de enfermedades huérfanas en Cartagena de Indias, Colombia	Dacia I. Malambo-García Rossana López-Saleme Gustavo J. Mora-García Enrique Ramos-Clason Enrique Mazenett-Granados Diego Herrera-Malambo Doris Gómez-Camargo	Población en la ciudad de Cartagena	Artículo	Este artículo posee las limitantes propias de los RIPS; sin embargo, los resultados constituyen una aproximación al grupo de enfermedades huérfanas y enfermedades raras de mayor frecuencia. Iniciativas, como la presentada aquí constituyen maneras de conocer lo que ocurre en cuanto a las malformaciones y anomalías congénitas catalogadas como enfermedades raras o huérfanas reportadas en Cartagena de Indias, que actualmente no cuenta con centros especializados para la atención y el diagnóstico oportuno que requieren las personas afectadas.	No se registra caso de mortandad
Rev. Med. Clinc. CONDES - 2015; 26(4) 425-431	Las enfermedades raras	Fanny Cortez M.	Población principalmente en Latinoamérica Vs. Estados Unidos	Artículo	El desarrollo del artículo se identifica que las principales problemas que se presentan con las enfermedades huérfanas o raras son los siguientes: - Falta acceso para un diagnóstico. - Falta de Información - Falta de Conocimiento de Científico - Consecuencias Sociales - Falta cuidados de salud adecuados y de calidad - Alto costo de los pocos medicamentos existentes - Inequidad en la disponibilidad de tratamiento y cuidado	No se registra caso de mortandad

Análisis de las variables.						
PLoS ONE 15(4): 2020.	Rare disease in Malaysia: Challenges and solutions	Asrul Akmal ShafieID Azuwana Supian Mohamed Azmi Ahmad Hassali Lock-Hock Ngu Meow-Keong Thong Hatijah Ayob Nathorn Chaiyakunapruk	Población en Malasia	Articulo	Se identifica que con la población suministrada de los distintos hospitales que hicieron parte de este estudio, que el principal problema es que aún no se reconoce las enfermedades huérfanas como una problemática, a tal punto solo el 60% de los casos recibe medicación o suplemento para el tratamiento que se requiere en cada caso.	No se registra caso de mortalidad
Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2018; 34 (1)	Sesgo en la identificación de pacientes con enfermedades raras o de alto costo	Alfredo Oyola- García Doris Lituma- Aguirre Harvy Honorio- Morales	Perú	Carta al editor	Los parámetros definidos para la evaluación de una enfermedad sea considerada rara o huérfana varían en Perú con respecto a Colombia, por lo que sugiere revisar las políticas propias que tiene el gobierno Colombiano en cuanto al manejo y tratamiento de estas.	No se registra caso de mortalidad
Revista Salud Uninorte, 34(3)	Epidemiología de la hipertensión pulmonar en Colombia	Pablo A. Miranda M. Roberto C. Guzmán Sáenz Ivan Baños A. Álvaro Álvarez B.	Colombia	Articulo	La prevalencia de los casos con hipertensión pulmonar pueden variar mucho, ya que no todos los casos se registran de acuerdo con la información suministrada resultado de esta investigación	No se registra caso de mortalidad

Análisis de las variables.						
Biomédica, 38(2)-2018	Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia.	Julio César Martínez Sandra Patricia Misnaza	Colombia	Artículo	Dificultad para hallar casos con alguna patología o enfermedad huérfana	Se atribuyeron 7.135 defunciones a enfermedades huérfanas; 51,4 % ocurrieron en hombres de todas las edades. La tasa media de mortalidad fue de 2,53 muertes por 100.000 personas. La tendencia mostró un patrón de ascenso, aunque muy heterogéneo, en el territorio nacional. Las mayores tasas de mortalidad por 100.000 habitantes se registraron en Bogotá (20,0), la región Andina (5,3) y la Caribe (3,7).
Salud Uninorte, 32(3) - 2016	Análisis integral de un caso de moyamoya reportado en la ciudad de Barranquilla (Colombia)	Elisama Beltrán De La Rosa Dennys Martínez Franco Jorge Luis Bilbao Ramírez	Barranquilla	Artículo	La evaluación del desarrollo motor mostró poca agilidad motora gruesa y fina, bajo tono, debilidad muscular, dificultad para establecer movimientos alternos y simultáneos, además dificultad al masticar y deglutir, por lo que requirió ajuste de la minuta alimenticia por parte de nutrición. Falta de control esfinteriano.	No se registra caso de mortandad

Los artículos seleccionados fueron tomando en cuenta su procedencia y la metodología de los mismo, así como la formación aportada por estos. A continuación, se hace una descripción de porque los datos son tan pocos, teniendo en cuenta que esto se asemeja a la situación de otras ciudades he incluso países. (3)

De acuerdo con algunos estudios la identificación de una enfermedad huérfana o rara es un aspecto que puede tomar varios años (4) (5) (6), según Rachelle J. Bienstock quien menciona que esto puede tardar en un periodo de 4 años aproximadamente, esto propicia a que el tratamiento de las enfermedades de este tipo pueda representar un desafío para los médicos. (14)

Por otro lado, también se identifica que existen limitaciones en cuanto a reportar información a diferentes instituciones (15). Además, a esta situación se le suma el hecho que a pesar del fortalecimiento y las medidas para cumplir la ley 1392 de 2010 y la ley 1438 de 2011, la falta de tratamiento específico dificulta los procesos en los tratamientos y garantías para los pacientes, así como también los altos costos que estos representan. (7) (8) (9)

Finalmente se identifica que la importancia de un buen registro de esto es importante, puesto permite contribuir a la búsqueda de posibles tratamientos que reduzca la cantidad de muertes (10) (11), por la falta de estos, siendo que en la ciudad de Barranquilla de acuerdo con Julio César Martínez y Sandra Patricia Misnaza, mayor la mortandad de hombre que mujeres (16), por lo que la importancia de la información y sus resultados es vital para un buen tratamiento.

Discusión

A través del análisis de la información se comprende que las enfermedades huérfanas o raras se vienen estudiando hace varios años (12) (13). Sin embargo, esto genera un contraste con la realidad puesto que aun los recursos son muy limitados y la población de pacientes muy pequeña, lo que dificulta identificar con precisión y tener un conocimiento exacto sobre las enfermedades raras (17). A pesar de esto, frente a la falta de información y estudios científicos sobre enfermedades huérfanas, se han venido desarrollando investigaciones sobre el tema con aportes importantes; en el año 2015 se lograron identificar aproximadamente 2149 patologías (18), por otro lado, en el año 2018 se registraron 2198 casos de enfermedades raras (19), cuyo incremento en estos 3 años ha sido de aproximadamente de un 3%, lo que es un mínimo indicio de los esfuerzos por parte del estado colombiano ante esta problemática. Esto se debe a que, de acuerdo con Posada, los aspectos más importantes en el desarrollo de la investigación epidemiológica de las enfermedades raras, consiste en poder estimar la carga de enfermedades específicas como para el conjunto de las enfermedades raras (20).

Por otra parte, la Federación Colombina de Enfermedades Raras (21), es difícil identificar un número exacto de estas patologías en Colombia. Sin embargo, se establecieron algunas de las enfermedades huérfanas más comunes según el Censo realizado por el Ministerio de salud de Colombia en las que se encontraron las siguientes:

- Déficits congénito de factores de Coagulación
- Miastenia grave
- Síndrome de Noonan
- Estatura baja por anomalías cualitativas de hormona de crecimiento
- Fibrosis quística
- Miastenia grave
- Síndrome de Turner

- Síndrome de Marfan
- Acromegalia

Cuya información es posible gracias que se tuvo en cuenta la tasa de morbilidad, la cual es más evidente cuando esta considera la prevalencia (número de personas afectadas por la enfermedad) y la incidencia (número de casos nuevos diagnosticados por año) con la que ocurren estos casos (22).

Como alternativa para entender mejor estas enfermedades, es que nace la ley 1392 del año 2010 con el propósito fundamental de reconocer cuales son la enfermedad que representa un problema de salud dado a la baja prevalencia y los elevados costos que representa (23). No obstante, en contraste con esto, en la ley 1392 del año 2010 en el artículo 2, solo contemplaba que 1 por cada 2.000 personas eran afectadas por alguna de estas enfermedades (23), lo que hacía complejo identificar cuales era la población que presentaba alguna enfermedad huérfana. Es por ende que con la creación de la ley 1438 de 2011, se modifica el artículo anterior permitiendo que el sistema general de salud este orientado a la protección de los colombianos, siendo el bienestar del usuario el eje central y núcleo articulador de las políticas en salud, por medio de la promoción, prevención y atención alguna de estas enfermedades (24).

Es gracias a la creación de esta que se empieza desarrollar un sistema de registro de las diferentes patologías que se presentan en Colombia con mucho más precisión, permitiendo que en el año 2015 se logre registrar 2149 patologías diferentes (24), tomando en cuenta que por lo general estas enfermedades, tienen una característica y que evolucionan de forma crónica muy severa, dando lugar en ocasiones a múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas, y por lo tanto suelen presentar un alto nivel de complejidad clínica que dificultan su diagnóstico y reconocimiento (24), lo que es un buen indicio de que los esfuerzos crear mejores mecanismos para el registro y control está dando resultados.

Tomando en cuenta lo anterior ha sido posible identificar enfermedades huérfanas como lo son Ablefaron macrostomia, cuya condición se caracteriza por párpados ausentes o cortos, orejas anormales, macrostomia, genitales anómalos, piel redundante y cabellos ausentes (25), hasta enfermedades como el Xeroderma pigmentosum que se caracteriza por la sensibilidad solar capaz de producir quemaduras solares severas con ampollas, eritema persistente en la exposición al sol mínima en 60% de las personas afectadas (26). Esto es una muestra de que las enfermedades raras, resulta de gran interés como problema de salud, ya que, aunque no constituyen padecimientos frecuentes, el hecho de que las padezcan grupos minoritarios, no le resta importancia, puesto que involucra a personas que sufren y padecen afecciones para las cuales no existen tratamientos específicos (27).

En Colombia hay 13.000 pacientes diagnosticados con las también llamadas enfermedades huérfanas. En la Región Caribe no existe un censo preciso de estas patologías (28). A esto se suma un aspecto importante, lo métodos de recolección de información para que haya datos específicos sobre estas enfermedades permitiendo tomar las medidas o acciones necesarias, que requiere muchas veces en los estudios realizados por diferentes investigadores se puedan asociarse y llevar a una respuesta (29), es por ende que en la búsqueda a esa respuesta Colombia crea la Ley de Enfermedades Huérfanas, convirtiéndose en el primer país en Latinoamérica en promulgarla (30).

Gracias al desarrollo de la ley de enfermedades huérfanas, específicamente la ley 1392 del 2010, la cual tiene como objetivo reconocer las enfermedades huérfanas con el fin la calidad y expectativa de vida de los pacientes, en condiciones de disponibilidad, equilibrio financiero, accesibilidad, aceptabilidad y estándares de calidad, en las fases de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación e inclusión social, así como incorporar los demás componentes de la protección social, más allá de los servicios de salud, para pacientes, cuidadores y familias, dándole un enfoque integral al abordaje y manejo de estas patologías (31).

Se plantea que las investigaciones en cuanto a la temática son relevantes e importante para el fortalecimiento del sistema de salud, por lo que tener una política clara y eficiente hará que estos funcionen mejor (32). No obstante, aun como aun el proceso de estudio aún carece de bases sólidas en cuanto a información documentada, para el caso de la ciudad de Barranquilla la población que registrada con esta patología es muy baja, de donde se atribuyeron 7.135 defunciones a enfermedades huérfanas; 51,4 % ocurrieron en hombres de todas las edades (6) (33).

A pesar de que existe una ley 1392 de 2010 busca proporcionar los mecanismos, Durante 2018 y 2019 se presentaron en la ciudad 232 casos de pacientes con este tipo de patología. Acopel asegura que el 70% de los afectados recurre a tutelas para acceder a tratamientos y medicinas (34). Siendo un tema de preocupación puesto que esto dificulta los procesos para lograr mejorar la calidad de vida de las personas que padecen alguna de estas enfermedades, pues si bien las fuentes de financiamiento son complejas debido a que son en algunos casos tomados como un bien privado, está de acuerdo a lo mencionado a la ley 1932 de 2010 es un tema de interés general, puesto que sin los debidos procesos es difícil estimar quien la padece o no (35) (36) (37).

Conclusiones

El principal resultado de esta investigación proporciono que es poca la información que existe documentada en cuanto al estudio de enfermedades huérfanas, puesto que, aunque es un tema que se viene estudiando y está contemplado en la ley la documentación en términos de artículos es poca, por lo que decir o argumentar que existe un mecanismo efectivo para el estudio de esta es difícil.

Este estudio plantea los resultados obtenido de artículos de alto impacto durante un periodo de 5 años, donde, aunque en términos generales en cuanto al estudio de las enfermedades huérfanas es amplia, cuando se trata de una población en específico en este caso la información es poca, por lo que resultados indican que aun el área de estudio en este caso Barranquilla es amplia.

Cabe mencionar que este estudio no contempla información que no se encuentre disponible en los buscadores como PUBMED y Google Scholar, tomando en cuenta esto y los resultados, coloca en evidencia que el estudio sobre las enfermedades huérfanas es amplio y que la identificación puede contribuir a un mejor tratamiento de estas, además de posibles mecánicas para entender mejor el comportamiento de estas.

Bibliografía

1. Ministerio de salud. México; 2002 [citado el 25 de mayo de 2019] Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/evaluacion/evaluacion/condiciones.pdf>
2. D González-Lamuño, M García-Fuentes. Enfermedades de base genética. Anales del sistema sanitario Navarra [Internet]; 2008 [Citado el 27 de mayo de 2019]; 31(2). Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/1963/1398>
3. Pareja Arcila, M. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 201. Revista CES Derecho [Internet] 2017[Citado el 27 de mayo de 2019]; 8 (2): 231-241. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6232296>
4. Comportamiento epidemiológico de las enfermedades huérfanas. Decreto 1954 de 2012. Colombia, 2016 hasta semana epidemiológica 05 de 2019, N° 5, 27 de febrero de 2019.
5. Malambo-García Dacia I., et al. Frecuencia de enfermedades huérfanas en Cartagena de Indias, Colombia. Revista salud pública [Internet]. 2016 [citado 2019 mayo 21]; 18(6): 858-870. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642016000600858&lng=en. <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v18n6.53962>.
6. Misnaza Castrillón, S. Vigilancia de enfermedades huérfanas-raras [Internet]. Lugar de publicación: Editor; 2015 [revisado 18 de diciembre de 2015; citado el 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/vigilanciade-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
7. Martínez Carmona, M. Las enfermedades raras y los vacíos jurídicos en la aplicabilidad de la legislación colombiana para su tratamiento [Tesis de Pregrado] Colombia: Universidad de Manizales. 2013.
8. Patiño, E. Enfermedades Huérfanas: en Barranquilla van 54 casos reportados [Internet]. Barranquilla, Colombia: El Heraldo; 2019 [revisado el 14 de abril de 2019; citado del 27 de

mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.elheraldo.co/barranquilla/enfermedades-huerfanas-en-barranquilla-este-ano-van-54-casos-reportados-619808>.

9. Carbajal-Rodríguez, L. Enfermedades raras. Revista Mexicana de Pediatría [Internet] 2015 [citado el 22 de mayo de 2019]; 82(6): 207-210. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2015/sp156f.pdf>
10. Puente-Ferreras, A. Barahona-Gomáriz, Fernández-Lozan, M. Las enfermedades raras: naturaleza, características e intervención biopsicosocial. Portularia: revista de trabajo social [Internet]. 2011 [citado el 24 de mayo de 2019]; 11(1): 11-23. Disponible en http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/3653/las_enfermedades_raras.pdf?sequence=1&rd=003135730323925
11. Cortes, F. Las enfermedades raras. Revista Médica Clínica los Condes [Internet].2015 [citado el 25 de mayo de 2019]; 26(4). Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015000905>
12. Ministerio de Salud. Enfermedades huérfanas [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud; 2019 [revisado el 21 de abril de 2019; citado el 21 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
13. Ramirez-Cheyne J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Holguín J, Camacho A. Primeros 2 años del registro municipal de enfermedades huérfanas-raras de Cali e identificación de algunas variables sociodemográficas y clínicas asociadas a mortalidad. Iatreia [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 27 de mayo de 2019];33(2):111-22. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/337390>
14. Bienstock, Rachelle J. Data Sharing Advances Rare and Neglected Disease Clinical Research and Treatments. ACS Pharmacology \& Translational Science [Internet]. 13 de diciembre de 2019 [citado 1 de mayo de 2020]; 2(6), 491-496. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsptsci.9b00034>
15. Ramirez-Cheyne J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Holguín J, Camacho A. Primeros 2 años del registro municipal de enfermedades huérfanas-raras de Cali e identificación de algunas variables sociodemográficas y clínicas asociadas a mortalidad. Iatreia [Internet]. 1

de abril de 2020 [citado 2 de mayo de 2020];33(2):111-22. Disponible en:
<https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/337390>

16. Martínez Julio César, Misnaza Sandra Patricia. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013. Biomédica [Internet]. Junio de 2018 [citado 2 de mayo de 2020]; 38(2):198-208. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572018000200198&lng=en.
17. Federación Colombiana de enfermedades raras. Bogotá; 2016 [citado el 25 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.fecoer.org/enfermedad-rara-en-colombia/>
18. Consumer Eroski. Vizcaya, España; 2011 [Consultado del 26 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.consumer.es/web/es/salud/problemas_de_salud/2010/04/18/192414.php
19. Betancourt Ramírez, G., Llamas Marín, C. Enfermedades huérfanas sin apoyo en Colombia [tesis de especialista]. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2011.
20. Enfermedades y tratamientos [Internet]: Madrid; 2016 [citado el 25 de mayo de 2019]; Definición de enfermedad huérfana. Disponible en <https://tratamientoyenfermedades.com/que-son-enfermedades-huerfanas-definicion-ejemplos/>
21. Resolución 2048 de 2015 de Colombia. Listado de enfermedades huérfanas. 2015
22. Resolución 5265 de 2018 de Colombia. Listado de enfermedades huérfanas. 2018
23. M. Posada, C., Martín-Arribas, A., Ramírez, A., Villaverde, I. Abaitua. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. Anales del sistema sanitario Navarra [Internet]; 2008 [Citado el 25 de mayo de 2019]. 31(2). Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/1963/1398>
24. Federación Colombiana de enfermedades raras. La comunidad con enfermedades raras: población minoritaria y vulnerable que sufre barreras y dificultades para el acceso a la salud en Colombia.

25. Ley 1392 de 2010 de Colombia. Ley de reconocimiento de las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. 2010
26. Ley 1438 de 2011 de Colombia. Reforma del sistema general de seguridad social en salud. 2011
27. Prearo GA, Antoneli MZ, Lourençone LFM. Ablefaro macrostomia - síndrome e audição: relato de dois casos familiares. Anais; 2013 [citado el 26 de mayo de 19]. Disponible en: <https://bdpi.usp.br/item/002423154>
28. Kraemer, K. H., & DiGiovanna, J. J. Xeroderma pigmentosum. In GeneReviews [Internet]. University of Washington, Seattle. 2016.
29. Lugones Botell Miguel, Ramírez Bermúdez Marieta. Enfermedades raras. Revista Cubana Medicina General Integral [Internet]. 2012 [citado 2019 mayo 27]; 28(3): 340-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300014&lng=es.
30. El Heraldo [Internet] Barranquilla; Colombia. 2014 [citado el 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.elheraldo.co/local/el-calvario-de-una-enfermedad-rara-169654>
31. Martínez Trujillo N. Retos de la Investigación en Sistemas y Servicios de Salud. Ciencia e Innovación en Salud [Internet]. 2014 [citado el 27 mayo de 2019]; 2(1). Disponible en: <http://revistas.unisimon.edu.co/index.php/innovacionsalud/article/view/73>
32. Beltrán De La Rosa Elisama, Martínez Franco Dennys, Bilbao Ramírez Jorge Luis. Análisis integral de un caso de moyamoya reportado en la ciudad de Barranquilla (Colombia). Salud, Barranquilla[Internet]. Septiembre de 2016 [citado el 4 de abril 2020]; 32(3): 553-564. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522016000300017&lng=en.

33. Hernández-Vásquez Akram, Rubilar-González Juan, Pisfil-Benites Nilthon. Financiamiento de enfermedades raras o huérfanas: una tarea pendiente. *Revista peruana de medicina. Experimental y salud publica* [Internet]. 2014 [citado el 27 de mayo de 2019]; 31(2): 393-401. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000200033&lng=es.
34. Miranda M Pablo A., Guzmán Sáenz Roberto C., Baños A Ivan, Alvarez B Álvaro. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en Colombia. *Salud, Barranquilla* [Internet]. Diciembre de 2018 [citado el 25 de abril de 2020]; 34(3):607-624. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522018000300607&lng=en.
35. Barrera, L. Epidemiología y consecuencias de las enfermedades huérfanas/raras. *Medicina* [Internet]. 11 de octubre de 2019 [citado el 18 de mayo de 2020]. 41(3), 271-272. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1457>
36. Shafie AA, Supian A, Ahmad Hassali MA, Ngu LH, Thong MK, et al. Rare disease in Malaysia: Challenges and solutions. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 [citado el 18 de mayo de 2020]. 15(4): Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230850>
37. Oyola-García, A. E. Sesgo en la identificación de pacientes con enfermedades raras o de alto costo. *Revista Científica Salud Uninorte* [Internet]. 2020 [citado el 17 de mayo de 2020] 34(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.34.1.10111>