

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Máster Titulado:

**ESTADO ACTUAL DEL ACCESO A FÁRMACOS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS EN AMÉRICA LATINA:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON UN ENFOQUE INTEGRAL EN
SALUD PÚBLICA**

Realizado por:

BRYAN ISRAEL VERDUGO GONZÁLEZ

Directoras del proyecto:

**PAULA SOLAR, Ph.D.
DÁMARIS P. INTRIAGO-BALDEÓN, MSC. & DIC.**

Como requisito para la obtención del título de:

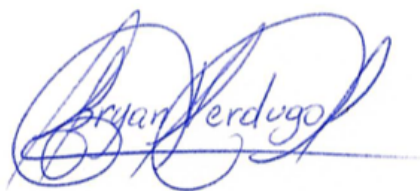
MAGISTER EN BIOMEDICINA

Quito, 23 de julio de 2024

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, **BRYAN ISRAEL VERDUGO GONZÁLEZ**, con cédula de identidad # 172439546-0, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual que correspondan relacionados a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Bryan Verdugo', with a stylized flourish at the end.

172439546-0

DECLARATORIA

El presente trabajo de investigación titulado:

**ESTADO ACTUAL DEL ACCESO A FÁRMACOS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS EN AMÉRICA LATINA:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON UN ENFOQUE INTEGRAL EN
SALUD PÚBLICA**

Realizado por:

BRYAN ISRAEL VERDUGO GONZÁLEZ

como Requisito para la Obtención del Título de:

MAGISTER EN BIOMEDICINA

ha sido dirigido por

PAULA SOLAR

DÁMARIS P. INTRIAGO-BALDEÓN

quienes consideran que constituye un trabajo original de su autor

FIRMA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Bryan Israel Verdugo González', written over a horizontal line.

FIRMA

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

PAMELA ALEXANDRA MERINO SALAZAR

DANIEL ALEJANDRO ROMERO ÁLVAREZ

Después de revisar el trabajo presentado,
lo han calificado como apto para su defensa oral ante
el tribunal examinador

FIRMA

FIRMA

Quito, 23 de julio de 2024

DEDICATORIA

A mis padres, hermano, familiares y amigos.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, por ser mi pilar y motivación constante. A mis tutoras, Paula y

Dámaris, por su incansable apoyo y orientación.

Artículo de tesis

Estado actual del acceso a fármacos para el tratamiento de enfermedades raras en América Latina: Una revisión sistemática con un enfoque integral en salud pública.

Bryan Verdugo¹, Paula Solar (Tutora)^{2*} y Dámaris P. Intriago-Baldeón (Tutora)^{1,3*}

¹Maestría en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK; bryan.verdugo@uisek.edu.ec; damaris.intriago@uisek.edu.ec.

²Instituto de Investigación Interdisciplinar en Ciencias Biomédicas, Universidad SEK Chile; paula.solar@zonavirtual.uisek.cl.

³Grupo de Investigación en Biomedicina Experimental y Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK; damaris.intriago@uisek.edu.ec.

*Autoras de Correspondencia: paula.solar@zonavirtual.uisek.cl; damaris.intriago@uisek.edu.ec.

Resumen: El abordaje de las enfermedades raras enfrenta desafíos significativos debido a su baja prevalencia. Esta situación genera un desconocimiento generalizado sobre estas patologías y dificulta el acceso oportuno a diagnósticos y tratamientos. En este contexto, se realizó una revisión sistemática para identificar y analizar las enfermedades raras más prevalentes en América Latina, así como para evaluar el acceso a tratamientos. Se revisaron los tratamientos aprobados por las entidades regulatorias utilizando guías de práctica clínica de Google y Google Académico, y se analizaron los estudios clínicos disponibles en la base de datos ClinicalTrials.gov. La información obtenida fue contrastada con datos de Estados Unidos y Europa. Los resultados resaltan la falta de definiciones estandarizadas sobre enfermedades raras en América Latina, a diferencia de Estados Unidos y Europa. Esta inconsistencia dificulta la recopilación y comparación de datos, limitando el análisis de prevalencia y la capacidad de los países de proveer tratamientos para estas enfermedades en la región. La carencia de información y registros específicos conlleva una escasez de políticas de salud, agravando la vulnerabilidad de los pacientes y sus familias. Entre las enfermedades estudiadas (Fenilcetonuria, Enfermedad de Fabry, Enfermedad de Gaucher y Mucopolisacaridosis Tipo II), se observa una disparidad en la accesibilidad a tratamientos aprobados, con excepción de la Fenilcetonuria. En cuanto al acceso a estudios clínicos, se

observa una gran disparidad entre América Latina, Europa y Estados Unidos. Mientras que, en Europa y Estados Unidos, se realiza aproximadamente el 82.13% de los estudios clínicos; en el mejor de los casos, en América Latina se llega solo al 9.99%. Para abordar estas deficiencias, se propone promover un consenso en la definición de enfermedades raras en América Latina, con el objetivo de mejorar los registros y las políticas públicas que permitan aumentar la participación de la región en estudios clínicos, fomentando la investigación y el desarrollo de tratamientos para estas patologías.

Palabras Clave: Enfermedades raras, Acceso a Tratamientos, América Latina, Revisión Sistemática, Salud Pública, Cobertura de Salud, Acceso Equitativo, Desarrollo Farmacéutico/Terapéutico.

Abstract: The approach to rare diseases encounters significant challenges due to their low prevalence. This situation leads to a generalized lack of knowledge about these pathologies and hinders opportune access to diagnosis and treatment. In this context, a systematic review was carried out to identify and analyze the most prevalent rare diseases in Latin America, as well as to evaluate access to treatments. The treatments approved by regulatory entities were reviewed using clinical practice guidelines from Google and Google Scholar, and the clinical studies available in the ClinicalTrials.gov database were analyzed. The information obtained was contrasted with data from the United States and Europe. The results highlight the lack of standardized definitions of rare diseases in Latin America, unlike in the United States and Europe. This inconsistency complicates data collection and comparison, limiting the analysis of prevalence and the capability of the countries to provide treatments for these illnesses in the region. The lack of information and specific databases results in a shortage of health policies, aggravating the vulnerability of patients

and their families. Among the diseases studied (Phenylketonuria, Fabry Disease, Gaucher Disease and Mucopolysaccharidosis Type II), there is a disparity in the accessibility to approved treatments, except for Phenylketonuria. In terms of access to clinical trials, there is a significant disparity between Latin America, Europe, and the United States. While approximately 82.13% of clinical trials are conducted in Europe and the United States, Latin America accounts for only about 9.99% at best. To address these deficiencies, it is proposed to promote a consensus on the definition of rare diseases in Latin America to improve registries and public policies. This would enhance the region's participation in clinical studies, encourage research, and support the development of treatments for these pathologies.

Keywords: Rare Diseases, Access to Treatments, Latin America, Systematic Review, Public Health, Health Coverage, Equitable Access, Pharmaceutical/Therapeutic Development.

1. Introducción.

1.1 Definición de enfermedades raras.

La definición precisa de las enfermedades raras (ER), también conocidas como enfermedades poco frecuentes, experimenta notables variaciones entre países, evidenciando la ausencia de un consenso global al respecto (Adachi et al., 2023; *Rare Diseases International*, 2022). Mientras organizaciones como la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecen que una enfermedad rara es una enfermedad que afecta a menos de 1 de cada 2,000 personas, en Estados Unidos, la Ley de Medicamentos Huérfanos fija el umbral en menos de 200,000 personas afectadas (*Rare Diseases International*, 2022; Orphanet, 2012; Food and Drug Administration, 2022; Food and Drug Administration, 2013). Esta disparidad en las definiciones se ilustra en la Tabla 1, ofreciendo una perspectiva de cómo diferentes países abordan la prevalencia de las ER, destacando las diferencias en las definiciones utilizadas y su consecuente impacto en la estimación de casos.

Tabla 1. Prevalencia de enfermedades raras según las diferentes definiciones que han sido establecidas por países del continente americano (Wainstock & Katz, 2023).

País	Definición de enfermedades raras (prevalencia)	Definición de enfermedades raras (número fijo)	Personas afectadas por cada 10,000 habitantes
Estados Unidos de América	—	200,000	5.9
Ecuador	1/10,000	—	1
Chile	5/10,000	—	5
Brasil	65/100,000	—	6.5
Argentina	5/10,000	—	5
Perú	1/100,000	—	0.1
Colombia	2/10,000	—	2

A pesar de que las ER afectan a una minoría en comparación con la población general, su impacto es considerable a nivel mundial (Dias et al., 2023). Se estima que estas patologías afectan entre 350 y 475 millones de personas a nivel mundial, y entre 40 y 50 millones de personas en América Latina según *Rare Diseases International* (2022) y Dias et al. (2023).

Las enfermedades raras, con orígenes que van desde factores genéticos hasta exposiciones a sustancias tóxicas, infecciones, carencias nutricionales y lesiones traumáticas (Field & Boat, 2010; Nguengang Wakap et al., 2019), presentan una diversidad de condiciones médicas que abarcan desde trastornos metabólicos hereditarios hasta afecciones neurológicas y hematológicas. Estos trastornos plantean desafíos singulares para pacientes, familias y la sociedad en su conjunto (Cardoso et al., 2023; Wainstock et al., 2023); ya que su baja prevalencia impacta en su bajo conocimiento y diagnóstico tardío.

En la región, el subdiagnóstico y el subregistro complican la obtención de datos precisos sobre la prevalencia de estas patologías (Viteri et al., 2021; Organización Panamericana de la Salud, 2019), destacando la necesidad de una atención y registro más exhaustivos.

1.2 Registros internacionales sobre enfermedades raras.

En América del Norte y Europa, existen diversos registros y bases de datos a nivel nacional y colaborativo sobre estas enfermedades. Ejemplos notables incluyen la *National Organization for Rare Disorders* ([NORD](https://rarediseases.org)¹) en Estados Unidos, así como proyectos similares en Europa, en conjunto con fuentes como [Orphanet](https://www.orpha.net)² o [EURORDIS](https://www.eurordis.org)³. Estas iniciativas han contribuido significativamente a abordar los desafíos planteados por las ER, mejorando la comprensión, atención, diagnóstico, cuidado y tratamiento de los pacientes

¹ <https://rarediseases.org>

² <https://www.orpha.net>

³ <https://www.eurordis.org>

en estas regiones (Kölker et al., 2022; Orphanet, 2022; Rance et al., 2013; Stolk et al., 2006).

En contraste, aunque en América Latina existe una amplia gama de ER, todavía no se ha logrado la adopción generalizada de sistemas de registro sistemáticos que reúnan información precisa sobre su prevalencia e incidencia (Mateus et al., 2017; Dharssi et al., 2017). La Organización Panamericana de la Salud (2019) señaló que se han realizado avances en naciones como Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador entre otros, donde ya se han implementado sistemas de registro. Sin embargo, la aspiración es que esta iniciativa se expanda a un mayor número de ubicaciones en la región.

1.3 Complicaciones, brechas y/o desafíos asociados a enfermedades raras.

A pesar de los avances tecnológicos y las investigaciones en curso, las ER continúan representando un desafío global (Orphanet, 2012; Nguengang Wakap et al., 2019). La complejidad de sus diagnósticos y tratamientos obstaculiza significativamente el acceso a la atención médica necesaria, lo que subraya la urgencia de establecer una definición universal para estas patologías que facilite la colaboración internacional (Marwaha et al., 2022; Richter et al., 2015; Ferreira, 2019).

El acceso a tratamientos para enfermedades raras en América Latina enfrenta diversos desafíos; desde la precisión en el diagnóstico para garantizar un tratamiento adecuado, hasta la escasez y los altos costos de medicamentos específicos, la carencia de servicios médicos especializados y las barreras económicas y sociales (Marwaha et al., 2022; Richter et al., 2015; Mayrides et al., 2020). La limitada cobertura de muchos medicamentos por parte de los sistemas de atención médica pública y privada, y los retrasos en la aprobación de los tratamientos disponibles restringen las opciones terapéuticas (Adachi et al., 2023).

La formulación de estrategias integrales, considerando aspectos económicos, regulatorios y sociales, es esencial para garantizar la igualdad de oportunidades y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ER en la región (Wainstock & Katz, 2023; Mateus et al., 2017). A pesar del aumento en la conciencia sobre la prevalencia y complejidad de las ER, persiste una brecha sustancial en el conocimiento relativo al estado actual de las ER más prevalentes en la región, la disponibilidad de tratamientos y los desafíos que experimentan los pacientes para acceder a ellos.

Es crucial fomentar una colaboración estrecha entre entidades gubernamentales, organizaciones de pacientes, profesionales de la salud y la industria farmacéutica en América Latina para abordar de manera integral los desafíos asociados con las ER (Wainstock & Katz, 2023; Mateus et al., 2017). El respaldo de organizaciones de pacientes es fundamental ya que proporciona información, apoyo emocional y defensa de los derechos de los pacientes (Khosla & Valdez, 2018; Mayrides et al., 2020; Mascalzoni et al., 2017).

En el contexto latinoamericano, se observó una notoria escasez de datos actualizados y revisiones exhaustivas que aborden el acceso a fármacos para el tratamiento de enfermedades raras. La carencia de información específica sobre varios países agrega complejidad a esta problemática, generando un vacío significativo en la comprensión de la situación de estas enfermedades en localidades específicas dentro de la región (Gittus et al., 2023; Gomberg-Maitland & Pérez, 2022; Wainstock & Katz, 2023). La variabilidad en los

enfoques terapéuticos adoptados por diferentes países contribuyó a la urgencia de analizar esta situación mediante una revisión sistemática de la literatura científica disponible.

Los resultados de esta revisión sistemática fueron de inmenso valor para diversos actores en el ámbito de la salud en América Latina. En primer lugar, proporcionaron una panorámica actualizada de la situación de las ER en la región, incluyendo su prevalencia, los tratamientos disponibles y el contexto legal y político asociado. Esta información fue fundamental para informar a los responsables de la toma de decisiones en salud, permitiéndoles diseñar políticas más efectivas y estrategias centradas en mejorar el acceso a tratamientos para pacientes con ER.

Además, los hallazgos de esta revisión sistemática pueden orientar a investigadores y profesionales de la salud, brindándoles una visión clara sobre las brechas existentes y las áreas críticas que requieren mayor atención e inversión en investigación y desarrollo. También sirvieron como base para la formulación de programas y estrategias de colaboración entre entidades gubernamentales, organizaciones de pacientes y la industria farmacéutica, con miras a impulsar la innovación en el campo de las ER y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados en la región.

1.4 Objetivo general.

Analizar la situación actual del acceso a tratamientos disponibles para pacientes latinoamericanos con enfermedades raras, a través de una revisión sistemática de literatura científica disponible utilizando la metodología PRISMA, para la identificación de las deficiencias existentes y la generación de propuestas que garanticen el acceso oportuno.

1.5 Objetivos específicos.

- Determinar la prevalencia de las enfermedades raras más comunes en América Latina, a través de una revisión de la data oficial disponible en: Ecuador, Chile, Argentina, Brasil y Colombia.
- Evaluar el acceso, la cobertura y los programas de investigación y desarrollo de tratamientos para enfermedades raras más comunes en los países establecidos.
- Identificar deficiencias y áreas de mejora en la atención y el acceso a tratamientos para enfermedades raras en América Latina, para la generación de recomendaciones que garanticen un acceso oportuno.

1.6 Hipótesis.

La hipótesis subyacente a este trabajo es que existe una falta de acceso oportuno a tratamientos para enfermedades raras en los países latinoamericanos. Esta hipótesis se basa en la evidencia de las dificultades que enfrentan los pacientes y sus familias para obtener tratamientos adecuados; así como en la falta de sistemas de registro y políticas de salud específicas para abordar estas condiciones. El abordaje integrado de aspectos médicos, legales y sociales será fundamental para comprender la complejidad de esta problemática y proponer soluciones efectivas.

2. Materiales y métodos.

2.1 Revisión sistemática.

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices de la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021).

2.2 Preguntas de investigación.

La principal pregunta de investigación abordada mediante esta revisión sistemática fue: **¿Existe acceso oportuno a los tratamientos para enfermedades raras en países de América Latina?**

Planteando las siguientes preguntas de investigación accesorias:

¿Cuál es la prevalencia e incidencia de las enfermedades raras más comunes en América Latina?

¿Cómo se abordan las enfermedades raras en términos de investigación y desarrollo de tratamientos en los países mencionados?

¿Cuáles son los desafíos jurídicos y políticos relacionados con el acceso a tratamientos para enfermedades raras en la región?

2.3 Estrategia de búsqueda de información.

Se utilizó una estrategia de búsqueda estructurada para identificar estudios relacionados con la pregunta de investigación. Para identificar las Guías Clínicas o Tratamiento, se empleó la base de datos de Google junto con las palabras clave "(nombre de la enfermedad rara) + país + tratamiento". Los estudios clínicos fueron buscados en la base de datos de la FDA utilizando las palabras clave "(nombre de la enfermedad rara)" en idioma inglés, español y portugués. El marco legal fue explorado en las bibliotecas del Congreso de cada país seleccionado con las palabras clave "enfermedades raras" o "enfermedades poco frecuentes" o "patologías huérfanas".

2.4 Selección de países.

Se optó por examinar cinco países latinoamericanos: Ecuador, Chile, Colombia, Argentina y Brasil, tomando en cuenta aspectos demográficos, geográficos, políticos, económicos y de sistemas de salud. Se eligieron Estados Unidos y Europa como puntos de comparación debido a sus avanzados sistemas de salud, experiencia en tratamientos para enfermedades raras y marcos regulatorios sólidos de financiamiento e investigación (Barnett et al., 2017; European Commission, 2008).

2.5 Criterios de inclusión y exclusión de estudios.

Criterios de inclusión:

1. Guías clínicas publicadas desde el año 2003 relacionadas con enfermedades raras en América Latina.
2. Documentos que abordan tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para enfermedades raras, provenientes de entidades gubernamentales y no gubernamentales.
3. Guías clínicas provenientes de fuentes oficiales de los ministerios de salud de los países seleccionados (Ecuador, Chile, Argentina, Brasil y Colombia).
4. Guías clínicas publicadas en inglés, español o portugués.

Criterios de exclusión:

1. Guías clínicas que no se enfocan en enfermedades raras o que abordan exclusivamente aspectos diagnósticos sin referencia a tratamientos.
2. Documentos que no están disponibles en formato electrónico o de acceso público.

2.6 Evaluación de la calidad de la evidencia científica.

Para evaluar la calidad de las fuentes de información utilizadas en esta revisión sistemática, se asignaron niveles de evidencia específicos para cada tipo de fuente, siguiendo criterios que abarcan desde la autoridad de las fuentes gubernamentales hasta la robustez de las publicaciones científicas (**Tabla 2**).

Los niveles de evidencia se definieron de la siguiente manera:

Nivel ++++: La calidad de la información provista por estas fuentes bibliográficas es muy alta debido al riguroso proceso de revisión, su respaldo gubernamental y/o su reconocimiento internacional.

Nivel +++: La calidad de la información provista por estas fuentes bibliográficas es alta gracias a su enfoque especializado y a su respaldo institucional.

Nivel ++: La calidad de la información provista por estas fuentes bibliográficas es moderada, proporcionando información valiosa, aunque no siempre está respaldada por entidades gubernamentales.

Nivel +: La calidad de la información provista por estas fuentes bibliográficas es baja por su naturaleza no académica y sus limitaciones en términos de revisión y respaldo institucional.

La asignación de estos niveles permitió realizar una evaluación objetiva de la calidad y la confiabilidad de las fuentes de información utilizadas en esta revisión sistemática. Este enfoque metodológico proporcionó una base sólida para respaldar las conclusiones y recomendaciones derivadas de las fuentes consultadas.

Tabla 2. Niveles de evidencia que clasifican a las fuentes bibliográficas seleccionadas según la calidad de la información provista.

Fuente de Información	Nivel de Evidencia
Guías de práctica clínica emitidas por Ministerios de Salud nacionales, institutos nacionales de salud o guías reconocidas internacionalmente.	++++
Evaluaciones de tecnología sanitaria e informes técnicos provenientes de los Ministerios de Salud nacionales.	+++
Documentos académicos revisados por pares y artículos científicos publicados en revistas indexadas.	++
Recursos como sitios web de asociaciones médicas o páginas de organizaciones de pacientes.	+

3. Resultados

3.1. Enfermedades raras más prevalentes en América Latina.

En el contexto de las enfermedades raras (ER) en América Latina, las discrepancias en las definiciones adoptadas por los países latinoamericanos, junto con la carencia de documentos oficiales pertinentes de entidades como la Organización Panamericana de la Salud, crean un escenario que obstaculiza la creación de registros uniformes y limita la comparación de datos epidemiológicos a nivel regional. Esta falta de consenso no solo dificulta la obtención de un listado de las ER más prevalentes en la región, sino que también representa un desafío considerable al evaluar la efectividad de las políticas farmacéuticas y la disponibilidad de tratamientos contra estas patologías.

Para abordar la complejidad inherente al tema, se adoptó la estrategia de centrar la investigación en cinco países específicos de la región. Este enfoque permitió obtener una comprensión más detallada y exhaustiva de la situación a nivel nacional en Ecuador, Chile, Argentina, Brasil y Colombia.

Al abarcar países con regulaciones y políticas de salud variadas, se pudo obtener información valiosa acerca de la disponibilidad y el acceso a tratamientos contra las ER en sus territorios. En particular, la inclusión de naciones con agencias reguladoras altamente vigilantes, como Chile, Argentina y Colombia, proporcionó una comprensión más exhaustiva sobre la regulación y supervisión de tratamientos para ER en la región.

Cada país latinoamericano aborda las ER desde perspectivas específicas. Por ejemplo, en Ecuador, se han identificado más de un centenar de enfermedades catastróficas, raras o huérfanas según el Ministerio de Salud (Ministerio de Salud Pública Ecuador, 2012). Colombia, por su parte, presenta una lista de más de dos mil enfermedades huérfanas

(Ministerio de Salud y Protección Social Colombia, 2015). Argentina basa su enfoque en el registro de enfermedades Orphanet, catalogando más de seis mil enfermedades raras (Ministerio de Salud Argentina, 2023). Por otro lado, aunque al momento Chile carece de legislación específica para establecer un listado de enfermedades raras, este país ofrece apoyo financiero para el diagnóstico y tratamiento de dieciocho enfermedades raras o poco frecuentes; sin embargo, esta cifra solo representa una fracción de las patologías que aún carecen de acceso garantizado por el estado (Cortés, 2015; Ministerio de Salud Chile, s/f; Encina et al., 2019). En el caso de Brasil, su listado incluye 56 enfermedades raras y se basa en documentos de orientación del Sistema de Salud Brasileño (Cunico & Leite, 2022).

Para abordar la falta de información sobre las ER más comunes en estos países, se optó por revisar directamente los listados oficiales de los Ministerios de Salud, así como los registros y estudios de prevalencia en los sistemas de salud de cada país.

El análisis de estos datos recopilados permitió identificar similitudes entre los enfoques adoptados por Ecuador, Chile, Colombia, Argentina y Brasil. Se elaboró una lista de las ER más prevalentes que coinciden con los registros de estos cinco países (**Tabla 3**), sirviendo como punto de partida fundamental para un análisis más detallado sobre estas afecciones y sus respectivos tratamientos.

Tabla 3. Enfermedades raras más prevalentes presentes en los registros de todos los países analizados: Ecuador, Chile, Colombia, Argentina y Brasil.

Enfermedad	Descripción
Fenilcetonuria	Acumulación de fenilalanina, afectando la respiración y la digestión debido al procesamiento deficiente de este aminoácido. Puede resultar en discapacidad intelectual y epilepsias (Van Spronsen et al., 2021).
Enfermedad de Fabry	Acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) en células y órganos, especialmente en linfocitos, generando síntomas multisistémicos como insuficiencia cardíaca (Torregrosa, 2018).
Enfermedad de Gaucher	Acumulación de glucocerebrósido en células y órganos, causando deterioro en varios sistemas del cuerpo. Los síntomas afectan la respiración, la digestión y en algunos casos, el sistema neurológico (Weinreb et al., 2022).
Mucopolisacaridosis tipo II	Acumulación de glicosaminoglicanos que afectan varios sistemas y generan síntomas neurológicos debido a la deficiencia de la enzima iduronato 2-sulfatasa (D'Avanzo et al., 2020).
Fibrosis quística	Producción de secreciones densas en los pulmones, páncreas y otros órganos, resultando en dificultades respiratorias y digestivas. Causada por mutaciones perjudiciales en el gen CFTR (López-Valdez et al., 2021).
Esclerosis Lateral Amiotrófica	Degeneración de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal, debilitando los músculos. Factores genéticos y ambientales contribuyen a su desarrollo (Goutman et al., 2022).

Esclerosis Múltiple	Alteración de la mielina en el sistema nervioso central. Causas genéticas y ambientales (como la exposición a UVB, virus Epstein-Barr, obesidad y tabaquismo) están implicadas en su origen (Dobson & Giovannoni, 2019).
------------------------	--

Según la clasificación del *Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center* y la *National Organization for Rare Disorders (NORD)*, las enfermedades estudiadas pueden categorizarse en dos grupos principales: metabólicas y no metabólicas.

De las siete ER evaluadas en este estudio, cuatro comparten la característica central de ser trastornos genéticos que afectan el metabolismo: Fenilcetonuria (PKU), Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Fabry y Mucopolisidosis Tipo II (Garus-Pakowska, 2023; Pampols, 2010). Cada una exhibe distintas alteraciones metabólicas, con patrones de herencia autosómica recesiva que varían desde la acumulación de fenilalanina hasta la afectación de la descomposición de mucopolisidos (*Genetic and Rare Diseases Information Center*, 2024).

En contraste, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerosis Múltiple (EM) y la Fibrosis Quística se consideran enfermedades no metabólicas, a pesar de impactar significativamente diferentes sistemas del cuerpo (*National Organization for Rare Disorders*, 2024). La ELA, como enfermedad neurodegenerativa, provoca una progresiva debilidad muscular al afectar las células nerviosas.

Por otro lado, la Fibrosis Quística, un trastorno genético, se centra en la acumulación de mucosa, afectando pulmones y órganos digestivos. Finalmente, la Esclerosis Múltiple, una enfermedad neuroinmunológica, se caracteriza por ataques inflamatorios y la destrucción de la vaina de mielina en el sistema nervioso central (*National Organization for Rare Disorders*, 2024; *National Organization for Rare Disorders*, 2020; *National Organization for Rare Disorders*, 2019).

El estudio se enfoca en el análisis detallado de las cuatro enfermedades pertenecientes al grupo de enfermedades raras metabólicas, abordando los enfoques terapéuticos, los recursos oficiales, la evidencia científica respaldada y otras consideraciones relevantes para cada enfermedad en los cinco países estudiados.

3.2. Análisis de los tratamientos disponibles contra enfermedades raras en cinco países de América Latina.

Con el objetivo de proporcionar una comprensión exhaustiva de cómo se están afrontando estas afecciones en la región, se presenta a continuación un compendio de los tratamientos disponibles en el ámbito de las enfermedades raras en los cinco países latinoamericanos seleccionados (**Tabla 4**). Este análisis se fundamenta en las guías clínicas y en la información extraída de las fuentes de referencia citadas en este estudio.

Tabla 4. Tratamientos disponibles para enfermedades raras: análisis comparativo en cinco países latinoamericanos: Ecuador, Chile, Colombia, Argentina y Brasil (Ministerio de Salud Pública Ecuador, 2012; Ministerio de Salud Argentina, 2023; Cortés, 2015; Ministerio de Salud Chile, s/f; Cunico & Leite, 2022).

Enfermedad	Tratamientos				
	Ecuador	Chile	Colombia	Argentina	Brasil
Fenilcetonu- ria	Restricción de Fenilalanina	Restricción de Fenilalanina	---	Restricción de Fenilalanina	Restricción de Fenilalanina
	Sapropterina Tetrahidrobiopterina (BH4)	Sapropterina	---	Sapropterina	Diclorhidrato de sapropterina
Enfermedad de Fabry	---	Agalsidasa-alfa	---	Agalsidasa-alfa	Agalsidasa-alfa Agalsidasa-beta
		Agalsidasa-beta		Agalsidasa-beta	Migalastat
Enfermedad de Gaucher	Imiglucerasa	Imiglucerasa	Imiglucerasa	Imiglucerasa	Imiglucerasa Velaglicerasa alfa
	Velaglucerasa alfa	Taliglucerasa alfa	Taliglucerasa alfa	Miglustat	Taliglucerasa alfa Miglustat
Mucopolisacaridosis Tipo II	---	Idursulfasa	Idursulfasa	Idursulfasa	Idursulfasa

La comparación de tratamientos revela notables disparidades en las opciones disponibles para ER en los países bajo análisis, como se expone en la **Tabla 4**. Mientras la fenilcetonuria se destaca por la uniforme aplicación de la restricción de fenilalanina como tratamiento principal en la mayoría de los países, la enfermedad de Gaucher exhibe coherencia en los enfoques terapéuticos, con algunas variaciones específicas en Brasil.

Por otro lado, otras ER presentan marcadas diferencias en las terapias disponibles, resaltando la importancia de personalizar estrategias terapéuticas según las realidades de cada país. Estas variaciones subrayan la complejidad inherente en la gestión de enfermedades raras en la región latinoamericana, con detalles adicionales proporcionados en secciones posteriores.

3.2.1 Fenilcetonuria.

La fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) es una condición genética que afecta el metabolismo de la fenilalanina debido a mutaciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, lo que impide su conversión adecuada a tirosina. Esto lleva a la acumulación de fenilalanina, generando compuestos tóxicos que afectan el sistema nervioso central (*Genetic and Rare Diseases Information Center*, 2024; Stone et al., 2023).

A nivel mundial, el tratamiento principal para la PKU se centra en una dieta baja en fenilalanina y programas de detección temprana. Aunque este enfoque se adopta ampliamente en varios países de la región, existen variaciones en el manejo, especialmente en el uso de medicamentos (Pessoa et al., 2022). La dieta implica limitar las proteínas naturales y emplear aminoácidos sintéticos, con mínimas proteínas de frutas y verduras. Mantener esta dieta de por vida es desafiante, especialmente en niños en crecimiento (Pessoa et al., 2022), debido a las restricciones alimentarias como evitar alimentos ricos en

proteínas como carne, pescado, huevos y lácteos (MacDonald et al., 2020), y recurrir a suplementos de proteínas sintéticas sin fenilalanina. En este contexto, se exploran opciones terapéuticas adicionales, como el uso de glicomacropéptido y medicamentos como la sapropterina para mejorar la calidad de vida y garantizar un desarrollo adecuado sin comprometer el control metabólico (MacDonald et al., 2020; MacLeod & Ney, 2010).

Países como Brasil, Ecuador, Argentina y Estados Unidos incorporan la sapropterina (BH4) en sus protocolos terapéuticos, especialmente respaldada en Europa, sobre todo en niños menores de 4 años (Ministério da Saúde Brasil, 2021; Ministerio de Salud Argentina, 2011). En cambio, otros países como Chile cuestionan su aplicación debido a consideraciones económicas. En Colombia, si bien no se prescribe un tratamiento farmacológico, se resalta la importancia del tamizaje neonatal (García et al., 2018).

La importancia crucial de estos tratamientos reside en la prevención de daños neurológicos y discapacidades, asegurando un desarrollo adecuado en pacientes con PKU. Las diferencias en los enfoques terapéuticos (**Tabla 5**) reflejan no solo aspectos económicos y de recursos, sino también las distintas prioridades y políticas de salud en cada país.

Tabla 5. Comparación internacional de estrategias terapéuticas para la enfermedad de Fenilcetonuria: enfoques en América Latina, EE. UU. y Europa.

País	Documento de Respaldo	Fuente de Información	Nivel de Evidencia	Tratamiento Principal	Otros Tratamientos
Ecuador	Guía de tratamiento	Ministerio de Salud	+++++	Dieta baja en fenilalanina	Tetrahidro biopterina (BH4) y sapropterina
Brasil	Guía de tratamiento	Ministerio de Salud	+++++	Dieta baja en fenilalanina	Diclorhidrato de sapropterina y seguimiento clínico
Argentina	Registro de Medicamentos	Ministerio de Salud	+++++	Dieta baja en fenilalanina	Kuvan (sapropterina) Ajuste terapéutico

					individuali zado
Chile	Evaluación de Tecnología Sanitaria	Ministeri o de Salud	+++++	Dieta libre de fenilalanina	Sapropteri na
Colomb ia	Paper	Scielo	++	Dieta libre de fenilalanina	Sapropteri na
EEUU	NIH	Institutos Nacionale s de la Salud	+++++	Dieta baja en fenilalanina	Kuvan (sapropteri na)
Europa	Guía de diagnóstico y tratamiento	Revista Científica	+++++	Dieta baja en fenilalanina	BH4 (sapropteri na dihidroclor uro)

En la sección de "Otros tratamientos" (**ver Tabla 5**), se destaca el fármaco sapropterina, también conocido como BH4 o Kuvan®. Este tratamiento busca restablecer el metabolismo oxidativo de la fenilalanina, lo que puede resultar en la reducción de los niveles plasmáticos de fenilalanina, previniendo así la acumulación excesiva de este aminoácido y aumentando la tolerancia a la ingesta de fenilalanina en la dieta de los pacientes con estos trastornos (European Medicines Agency, 2005; Food and Drug Administration, 2007).

3.2.1.1 Análisis de estudios clínicos sobre fenilcetonuria a nivel mundial.

Al explorar la base de datos de ClinicalTrials, se identificaron 151 ensayos clínicos relacionados con la fenilcetonuria hasta el 04 de diciembre del 2023. Estos estudios abordan distintos aspectos de esta enfermedad genética, ofreciendo una perspectiva actualizada de su situación:

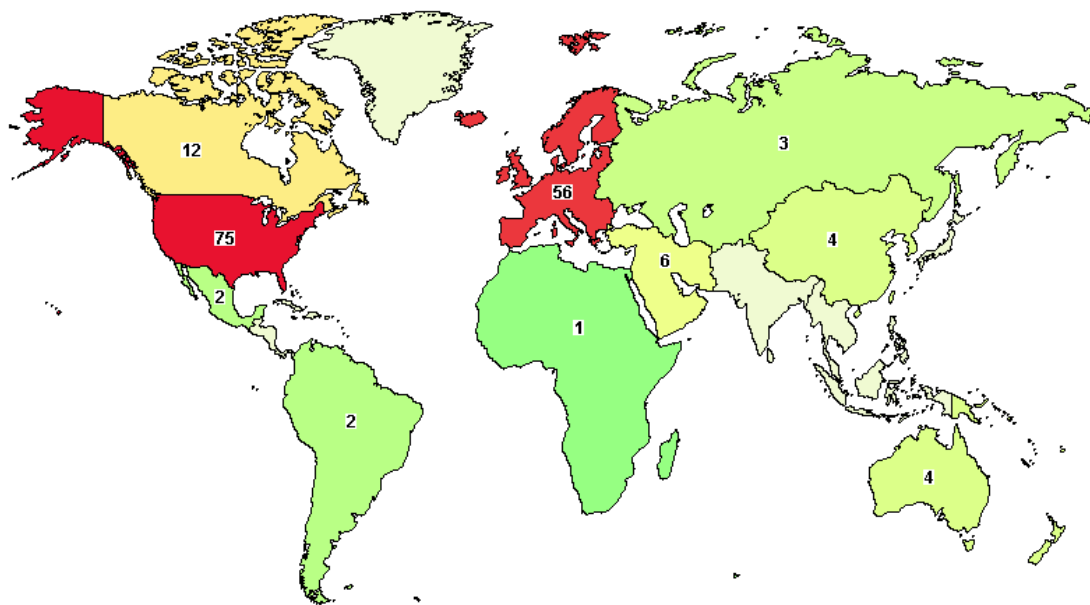


Figura 1. Distribución mundial de estudios clínicos sobre fenilcetonuria ([extraído de ClinicalTrials.gov, 2023](https://clinicaltrials.gov)).

En los 151 estudios clínicos sobre PKU, se destaca una notable disparidad en la distribución geográfica. Estados Unidos encabeza la lista con un 49.66%, seguido por Europa con un 37.08%. En marcado contraste, América Latina muestra una presencia considerablemente más baja, representando tan solo un 1.32% de los estudios clínicos. Cabe resaltar que las disparidades no se limitan a las Américas; también se evidencian en otras partes del mundo. En conjunto, las regiones de Asia del Norte y Oriental, Oriente Medio y África aportan un 9.27% a los estudios clínicos sobre PKU. Esta observación subraya la necesidad de una atención más equitativa y exhaustiva en la investigación, abarcando áreas geográficas menos representadas y contribuyendo así a una comprensión global más completa de la ER.

El análisis de estos estudios reveló una diversidad de enfoques terapéuticos y de investigación, desde terapias genéticas hasta el impacto de suplementos nutricionales y dispositivos de diagnóstico avanzados. Esta recopilación de información en la **Tabla 6**, sobre esta enfermedad proporciona una comprensión integral de la investigación actual y futura sobre la PKU, contribuyendo al desarrollo continuo de enfoques terapéuticos innovadores y personalizados para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 6. Ensayos clínicos en fenilcetonuria registrados en ClinicalTrials.gov. En negrita se encuentran los fármacos que están siendo utilizados actualmente en la práctica clínica de los cinco países analizados.

Tipo de Intervención	Tratamientos
Suplemento Dietético	Sustituto proteico a base de glicomacropéptidos, Esfera PKU, Esfera líquida PKU, Esfera PKU, PKU UP, Inicio PKU, Exploración PKU, PKU GOLIKE, PKU express plus, Leche libre de fenilalanina, Sustituto proteico libre de fenilalanina en forma de tabletas (XPhe minis), Tabletetas de sustituto proteico libre de fenilalanina, PKU Synergy, Sustituto proteico PKU/TYR GMP, Sustituto proteico libre de fenilalanina para pacientes con PKU, Sustituto proteico CGMP, Sustituto proteico de aminoácidos L, Sustituto proteico bajo en calorías, Suplemento dietético para pacientes con PKU.
Fármacos	PTC923 , rAvPAL-PEG, Pegvaliasa, Pegvaliasa-Pqpz, BMN 307, Sapropterina , 5,6,7,8-tetrahidrobiopterina, BMN 165, SYNB1934v1, mRNA-3210, HMI-102 (GENÉTICO), Sapropterina dihidrocloruro , Fenoptina, Kuvan , SYNB1618, SYNB1934, Cápsula CBT102-A, Moxifloxacina, CDX 6114, NGGT002 (GENÉTICO), Tetrahidrobiopterina (BH4) , Palynziq, Suspensión JNT-517, Tableta JNT-517, SAR444836, RTX-134, HMI-103.
Otros Tratamientos	Terapia de Radiación Preparatoria, Trasplante de Hepatocitos, Inmunosupresión, Evaluación Hepática, Evaluación Neuro-Psicológica, Prueba de oxidación de fenilalanina en todo el cuerpo, Biopsia Hepática, Ultrasonido de las venas yugulares, Adición de sustitutos proteicos libres de fenilalanina, Medición del grosor íntima-media de la arteria carótida, Medición de la velocidad del pulso, Índice de presión tobillo-brazo (ABPI), Campamento Metabólico, Conteo de Proteínas Dietéticas y Frutas y Verduras Gratuitas, Dieta restringida en fenilalanina, Terapia con Aminoácidos Neutrales Grandes, Desafío de Comida, Dieta GMP/Alimentos Médicos GMP, Dieta AA/Alimentos Médicos AA, Resonancia Magnética (MRI).

En América Latina, se identificaron sólo dos estudios específicos, ambos realizados exclusivamente en Brasil, uno de los cuales ya ha sido completado y otro se encuentra en la fase de reclutamiento. Estos estudios están enfocados en evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de PTC923 (CNSA-001 o Sepiapterina), una nueva fórmula que aumenta la producción intracelular de BH4 y actúa como un cofactor esencial para la actividad de la fenilalanina hidroxilasa (Smith et al., 2019).

En contraste, en los Estados Unidos y Europa, se observa una gama más amplia de estudios que abarcan diversos aspectos, como terapias genéticas, la efectividad de medicamentos existentes, el desarrollo de dispositivos de diagnóstico y consideraciones específicas para grupos como mujeres embarazadas (Van Wegberg et al., 2017).

3.2.2 Enfermedad de Fabry.

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno genético que provoca la acumulación lisosomal en el cuerpo debido a la falta de una enzima llamada alfa-galactosidasa A (Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras, 2018). Este trastorno genético raro vinculado al cromosoma X presenta desafíos únicos en su diagnóstico y tratamiento. La complejidad de esta afección multisistémica se manifiesta a través de síntomas como dolor severo, problemas cutáneos y complicaciones cardíacas y renales (Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras, 2018; Bernardes et al., 2020). Aunque su prevalencia es baja, la atención internacional hacia esta ER ha generado enfoques diversos, desde legislación específica hasta la búsqueda constante de tratamientos más efectivos (Orphanet, 2022; Germain et al., 2021).

En la estrategia de tratamiento para la EF, se emplean diversos enfoques terapéuticos destinados a contrarrestar la deficiencia de la enzima (Agencia Europea de Medicamentos, 2022). El objetivo principal de esta estrategia terapéutica es mitigar los síntomas relacionados con la enfermedad, focalizándose en la reducción de la acumulación del ácido graso globotriaosilceramida (Gb3) en los lisosomas.

La agalsidasa beta, una forma de terapia de reemplazo enzimático (TRE), es utilizada con este propósito, respaldada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (2021) y la Agencia Europea de Medicamentos (2023). Adicionalmente, se presenta la agalsidasa alfa, producida mediante tecnología de ADN recombinante, como una estrategia para suplir la carencia enzimática en individuos afectados por la ER (Agencia Europea de Medicamentos, 2022). Complementando este enfoque, la pegunigalsidase alfa-iwxj actúa como una fuente externa de la enzima, siendo internalizada y transportada a los lisosomas, donde se presume que contribuye a reducir la acumulación de Gb3 (FDA, 2023).

En el amplio espectro de estrategias terapéuticas, la miglstat, clasificada como chaperona farmacológica, desempeña un papel esencial. Esta sustancia estabiliza la enzima deficiente α -galactosidasa A, facilitando su transporte al lisosoma. En este entorno, se descomponen los glicosfingolípidos GL-3 y lyso-Gb3, abordando así los desequilibrios asociados con la enfermedad (FDA, 2018; Agencia Europea de Medicamentos, 2023; Lenders & Brand, 2021). Este enfoque terapéutico se integra de manera coordinada en la atención global de la patología, abordando tanto la causa subyacente como los síntomas clínicos de manera efectiva.

La diversidad en los enfoques terapéuticos para la EF, como se muestra en la **Tabla 7**, refleja disparidades significativas entre países. La búsqueda de información en Ecuador revela una falta de datos específicos, probablemente debido a la naturaleza rara de la enfermedad. En Chile, Brasil, Colombia y Argentina, el diagnóstico temprano y la TRE son fundamentales, respaldados por leyes y resoluciones que garantizan el acceso a tratamientos de alto costo (Legislación en Salud Argentina, 2005; Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento Secretaría AUGÉ y de Coordinación Evidencial y Metodológica, 2016; Baquero et al., 2023).

En Chile, la TRE con agalsidasa alfa y beta está respaldada por orientaciones ministeriales. Colombia sigue el consenso de expertos con énfasis en TRE (Baquero et al., 2023). Argentina cuenta con cobertura de tratamiento enzimático y Brasil incorporó la alfa-galactosidasa al Sistema Único de Salud respaldados por leyes y resoluciones que

garantizan acceso a tratamientos de alto costo (Legislación en Salud Argentina, 2005; Ministério da Saúde Brasil, 2021).

Por otro lado, en Estados Unidos, el abordaje de la enfermedad abarca un amplio espectro de tratamientos, que van desde TRE hasta chaperonas farmacológicas y terapias génicas (Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras, 2018). La variedad de opciones terapéuticas aprobadas subraya la continua evolución en el manejo de la enfermedad. Por último, en Europa, se destaca la importancia del diagnóstico temprano y se centra en la investigación de opciones terapéuticas (Orphanet, 2022).

Tabla 7. Comparación internacional de estrategias terapéuticas para la enfermedad de Fabry: enfoques en América Latina, EE. UU. y Europa.

País	Documento de Respaldo	Fuente de Información	Nivel de Evidencia	Tratamiento Principal	Otros Tratamientos
Ecuador	—	—	—	—	—
Brasil	Protocolo	Ministerio de Salud	+++++	Agalsidasa- alfa Agalsidasa- beta	Migalastat/Seguimiento
Argentina	Programa de Cobertura	Registro Gubernamental	+++++	Agalsidasa- alfa Agalsidasa- beta	Seguimiento
Chile	Protocolo	Ministerio de Salud	+++++	Agalsidasa- alfa Agalsidasa- beta	Seguimiento
Colombia	Paper	Revista Científica	++	Agalsidasa- alfa Agalsidasa- beta	Manejo de Síntomas y

					Complica ciones
EEUU	NIH	Institutos Nacionales de la Salud	+++++	Agalsidasa- alfa Agalsidasa- beta	Migalasta t/Pegunig alsidase alfa-iwxj
Europa	Consortio global	Colaboraci ón internacion al	++++	Agalsidasa- alfa Agalsidasa- beta	Migalasta t y otras complicac iones

3.2.2.1 Análisis de estudios clínicos sobre la enfermedad de Fabry a nivel mundial.

Al explorar la base de datos de ClinicalTrials, se identificaron 213 ensayos clínicos relacionados con la enfermedad de Fabry hasta el 12 de enero del 2024. Estos estudios abordan distintos aspectos de esta enfermedad genética, ofreciendo una perspectiva actualizada de su situación:

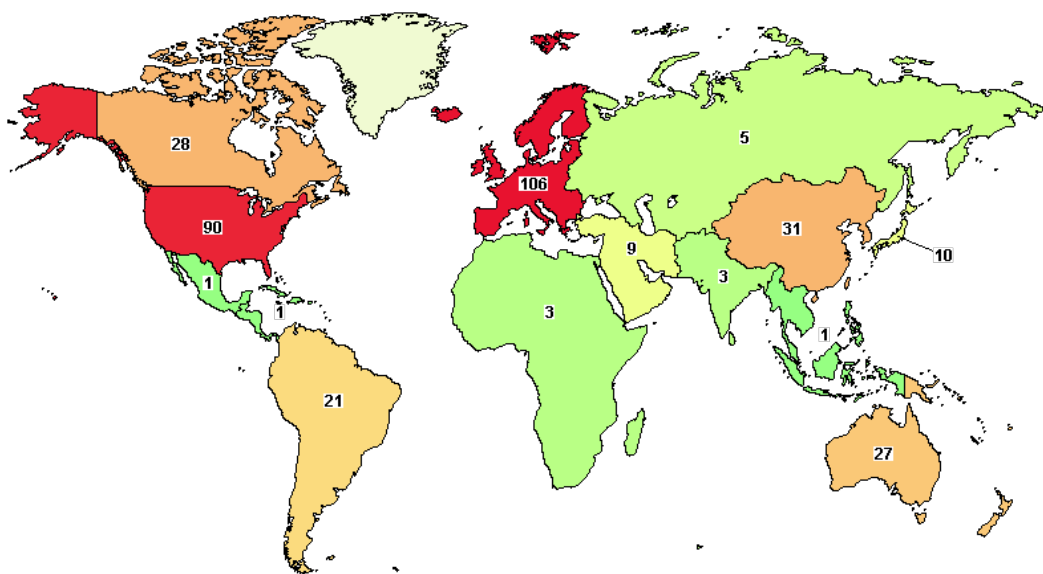


Figura 2. Distribución mundial de estudios clínicos sobre la enfermedad de Fabry ([extraído de ClinicalTrials.gov, 2024](#)).

En América Latina, se identificaron 21 estudios, lo que representa el 9.85% del total mundial. Argentina, Brasil, Paraguay y Colombia han contribuido con 10, 15, 3 y 1 estudio, respectivamente, señalando su participación en la investigación de la enfermedad en la región. A pesar de que estos números reflejan una proporción relativamente baja en el contexto global, sugieren un interés y compromiso en la investigación de la EF por parte de estos países.

Por otro lado, un 14.73% de los estudios se distribuyen en áreas como África, América Central, Asia Oriental, Oriente Medio, Asia del Sur y Asia Sudoriental, lo que destaca la distribución geográfica diversa de los esfuerzos de investigación.

En contraste, Europa lidera con 106 estudios, contribuyendo significativamente al panorama de investigación y representando el 49.76% de los estudios mundiales. Estados Unidos cuenta con 90 estudios, constituyendo el 42.25% del total, evidenciando un fuerte compromiso de la comunidad científica estadounidense en el estudio de la EF. En el contexto de los estudios clínicos actuales sobre la enfermedad de Fabry, se observa una amplia gama de intervenciones y tratamientos, como se detalla en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Ensayos clínicos para la enfermedad de Fabry registrados en ClinicalTrials.gov. En negrita se encuentran los fármacos que están siendo utilizados actualmente en la práctica clínica de los cinco países analizados.

Tipo de Intervención	Tratamientos
Prueba Diagnóstica	Detección de la enfermedad de Fabry, Evaluación cardiológica, Tamizaje para la enfermedad de Fabry, Medición de mapeo T1, Medidas de rigidez arterial y función endotelial, Monitoreo ambulatorio de la presión arterial, Pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CPET), Biomarcadores en suero y orina, Actividad de alfa-galactosidasa y pruebas genéticas para el diagnóstico de Fabry, Pruebas de confirmación.
Fármacos	Moss-aGal (alfa-galactosidasa A recombinante humana producida en musgo), agalsidasa alfa , Reemplazo enzimático , Migalastat , Venglustat (GZ402671), Agalsidasa beta , migalastat HCl 150 mg, Terapia de reemplazo enzimático, FLT190, PRX-102 (pegunigalsidasa alfa), Migalastat HCl, ST-920, GZ/SAR402671, Replagal, Fabagal- α E (Agalsidasa beta), AGALSIDASA BETA (GZ419828), RVX000222, GC1119, Pegunigalsidasa-alfa.
Dispositivo	Smartpill, Sudoscan, Doppler transcraneal (TCD) y ultrasonografía a color por dúplex (TCCD).
Procedimiento	Biopsia de piel, QSART, Resección endoscópica de la mucosa, Pedigrí familiar y recopilación de datos, Recolección de semen, Examen general y neurológico, Electrocardiograma de 12 derivaciones, Ecocardiograma, Toma de muestras de sangre, Recolección de orina, Monitor Holter de 2 horas, Cuestionario de Inventario Breve de Dolor, Cuestionario de Calidad de Vida, Ecocardiografía 2D con Doppler, Prueba de ejercicio cardiopulmonar incremental, Prueba de ejercicio cardiopulmonar intermitente, Resonancia magnética (MRI), Resonancia magnética funcional y fracción rápida de unión al pool.

La investigación de la EF en Sudamérica destaca en Argentina con estudios diversos, desde bioequivalencia y farmacocinética hasta cambios de tratamiento, reflejando una búsqueda constante de optimización. Brasil sigue una línea similar con un enfoque especial en migalastat y venglustat. En Chile y Colombia, el énfasis se centra en registros observacionales y seguimiento, mientras que Paraguay y Perú están evaluando terapias específicas como Replagal® (agalsidasa alfa) y PRX-102 (pegunigalsidase alfa), respectivamente.

La investigación clínica sobre la EF demuestra un enfoque mucho más exhaustivo tanto en Estados Unidos como en Europa, abordando diversas áreas y estrategias terapéuticas. En Estados Unidos, los ensayos clínicos exploran desde la observación de mujeres embarazadas hasta la fenotipificación cardiovascular renal, destacando el migalastat y la terapia génica (PRX-102 y el GZ/SAR402671) como innovaciones importantes. Por otro lado, en Europa, numerosos estudios evalúan aspectos como el tiempo de relajación T1 del miocardio, la prevalencia en pacientes con accidente cerebrovascular, y la eficacia de agentes como migalastat, PRX-102, GZ/SAR402671 (fase II), venglustat y lucerastat.

Lucerastat, un inhibidor oral de la sintasa de glucosilceramida, ha mostrado reducciones significativas en los niveles de Gb3 en estudios preliminares (Wanner et al., 2022). Venglustat, en ensayos de fase 3, ha demostrado mejoras en síntomas neuropáticos y abdominales, respaldado por estudios previos de reducción de sustratos y mejora renal (ClinicalTrials.gov, 2018). GZ/SAR402671, aún en fase de evaluación de seguridad y eficacia en estudios de fase 2, presenta un potencial importante en el tratamiento de la EF (ClinicalTrials.gov, 2016).

3.2.3 Enfermedad de Gaucher.

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico hereditario causado por la deficiencia de la enzima beta-glucocerebrosidasa, lo que conduce a la acumulación de glucocerebrósido en varias células y órganos (Drelichman et al., 2015; Gupta & Pastores, 2018). Esto provoca una serie de complicaciones que afectan principalmente la médula ósea, el bazo y el hígado, con manifestaciones clínicas que van desde hepatomegalia hasta anemia y trombocitopenia (*National Organization for Rare Disorders*, 2020). Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva y representa el segundo trastorno de almacenamiento lisosomal más común (*National Organization for Rare Disorders*, 2020).

El enfoque terapéutico principal, la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE), busca proporcionar la enzima lisosomal glucocerebrosidasa ausente en las células afectadas mediante medicamentos como imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa, siendo esencial para descomponer el glucocerebrósido en macrófagos tisulares y prevenir su acumulación patogénica (Van Rossum & Holsopple, 2016; *National Organization for Rare Disorders*, 2020). Esto evita la formación de células de Gaucher y reduce la producción de citoquinas asociada a las manifestaciones sintomáticas (Ministerio de Salud Chile, 2016; Subsecretaría de Salud Pública, 2016; Drelichman et al., 2015; *National Organization for Rare Disorders*, 2020).

Aunque las TRE comparten un mecanismo similar, difieren en la tasa de desarrollo de anticuerpos y en sus perfiles de seguridad. La elección entre ellas depende de factores específicos del paciente y características individuales de los medicamentos, como dosis,

frecuencia y resultados positivos, mejoras en recuentos sanguíneos, volúmenes de órganos y calidad de vida (Van Rossum & Holsopple, 2016). Además de la TRE, se consideran opciones complementarias, como la Terapia de Sustrato Reductor (TSR) y la Terapia de Quimioprotección.

La Terapia de Reducción del Sustrato (TRS) es una alternativa para la enfermedad de Gaucher en pacientes intolerantes a la TRE. Utiliza fármacos como miglustat y eliglustat para inhibir la glucocerebrosidasa sintasa, disminuyendo la acumulación de glucocerebrósido en los lisosomas. Aunque miglustat puede mantener estable el volumen hepático, su tolerancia puede ser limitada por efectos adversos. En comparación, eliglustat ha demostrado seguridad y eficacia en estudios comparativos con la TRE (Van Rossum & Holsopple, 2016).

Otros enfoques terapéuticos incluyen la terapia de quimioprotección, la terapia génica (AVR-RD-02, PR001), el uso de chaperonas moleculares (ambroxol) y tratamientos sintomáticos, como intervenciones de cirugía ortopédica y trasplante hepático. El manejo integral de la EG busca atender tanto los aspectos genéticos como los sintomáticos (Ministerio de Salud Chile, 2016; *National Organization for Rare Disorders*, 2020; *Orphanet*, 2012; Sam et al., 2021).

En situaciones de gravedad, el trasplante de médula ósea emerge como una alternativa viable. Es crucial que el control del dolor y la prevención de complicaciones óseas se lleven a cabo bajo la supervisión de profesionales médicos especializados (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013; Ministerio de Salud Chile, 2016; Subsecretaría de Salud Pública, 2016; Drelichman et al., 2015).

En América Latina, se han implementado diversas estrategias terapéuticas respaldadas por guías específicas de cada país para abordar esta enfermedad. La **Tabla 9** refleja la variabilidad en las estrategias terapéuticas utilizadas para tratar esta enfermedad rara en los países analizados.

Tabla 9. Comparación internacional de estrategias terapéuticas para la enfermedad de Gaucher: enfoques en América Latina, EE. UU. y Europa.

País	Documento de Respaldo	Fuente de Información	Nivel de Evidencia	Tratamiento Principal	Otros Tratamientos
Ecuador	Guía de tratamiento	Ministerio de Salud	+++++	Imiglucerasa	Velaglucerasa alfa
Brasil	Guía de tratamiento	Ministerio de Salud	+++++	Imiglucerasa, alfa velaglucerasa y alfa taliglucerasa. Miglustat	—
Argentina	Registro de Medicamentos/ Paper	Ministerio de Salud	+++++	Imiglucerasa, Miglustat / Alfa velaglucerasa, alfa taliglucerasa, eliglustat	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

Tabla 9 - (cont.)

Chile	Guía de Tratamiento	Ministerio de Salud	+++++	Trasplante de médula ósea en casos de neuropatía crónica. Imiglucerasa, Taliglucerasa y Velaglucerasa.	Tratamiento Sintomático (esplenectomía en casos graves, transfusiones de hemoderivados, analgésicos para el dolor óseo, y cirugía de reemplazo articular).
Colombia	Paper	Revista Colombiana de Cardiología	++	Alglucerasa, imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa. Eliglustat.	Miglustat. Tratamiento Sintomático.
EEUU	Organización Nacional de Enfermedades Raras	Colaboración Nacional	+++++	Imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa. Eliglustat, Miglustat.	Tratamiento Sintomático.
Europa	Consorcio global	Colaboración internacional	+++++	Imiglucerasa, velaglucerasa. Miglustat.	—

En relación con los tratamientos específicos en distintos países, la Guía de Práctica Clínica de Ecuador destaca el uso principal de la imiglucerasa para la TRE, especificando dosis y alternativas como la velaglucerasa alfa, y detalla los beneficios y posibles reacciones secundarias (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Argentina, basándose en el Consenso del Grupo Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y Resoluciones de fármacos por parte del Gobierno, resalta el uso de fármacos como la imiglucerasa, la velaglucerasa-alfa y la taliglucerasa-alfa, además el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (Drelichman et al., 2015; Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2022; Administración De Programas Especiales, 2004).

En Brasil, el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas de la enfermedad de Gaucher aprueba la TRE con la imiglucerasa, la taliglucerasa y la velaglucerasa, así como la TSR con miglustat (Ministério Da Saúde Secretaria De Atenção À Saúde, 2017). En Chile, el Ministerio de Salud emitió una Guía de Manejo Clínico que destaca el uso de fármacos como la imiglucerasa, la taliglucerasa y la velaglucerasa en la TRE (Ministerio de Salud Chile, 2016). Según la Revista de Cardiología Colombiana, en Colombia, se recomienda el uso de la TER y la TSR, utilizando enzimas como la alglucerasa, la imiglucerasa, la velaglucerasa alfa y la taliglucerasa alfa, junto con medicamentos como el miglustat y el eliglustat (Rivera-Toquica & Álvarez-Barredo, 2021).

En Estados Unidos y Europa, el manejo de la EG se centra en tratamientos similares, con énfasis en la TRE y la TSR (*National Organization for Rare Disorders*, 2020). La TRE implica infusiones intravenosas cada dos semanas con enzimas recombinantes como la imiglucerasa, la velaglucerasa alfa y la taliglucerasa alfa. Por otro lado, la TSR utiliza medicamentos orales como eliglustat e imiglustat para inhibir la síntesis de glucocerebrósido (Orphanet, 2012).

La TRE y la TSR son opciones viables para pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1). La TRE se prefiere en pacientes sintomáticos con EG1 y EG3, según lo señalado por Stirnemann et al. (2017) y Shawky & Elsayed (2016).

3.2.3.1 Análisis de estudios clínicos sobre la enfermedad de Gaucher a nivel mundial.

Al explorar la base de datos de ClinicalTrials, se identificaron 156 ensayos clínicos relacionados con la enfermedad de Gaucher hasta el 07 de febrero del 2024. Estos estudios abordan distintos aspectos de esta enfermedad genética, ofreciendo una perspectiva actualizada de su situación:

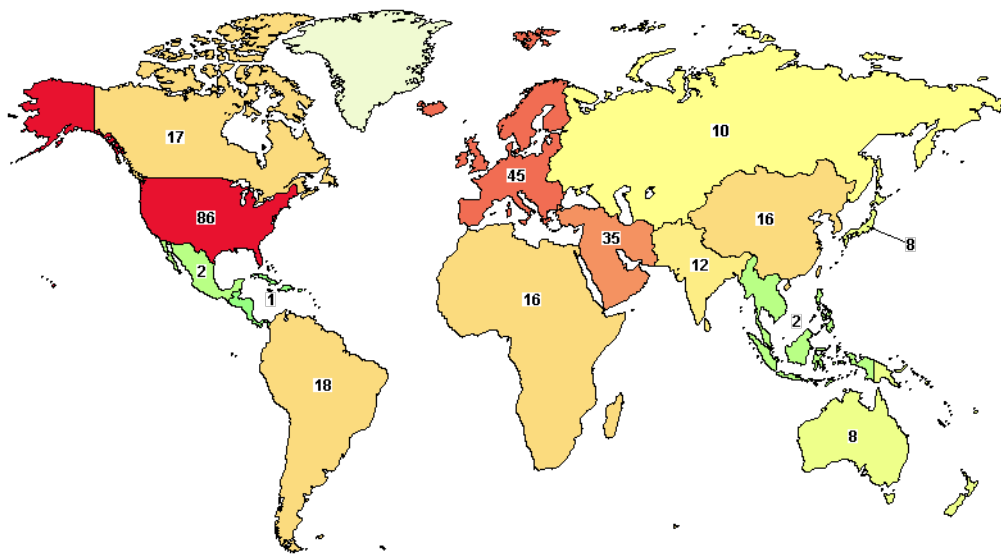


Figura 3. Distribución mundial de estudios clínicos sobre enfermedad de Gaucher (extraído de [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), 2024).

América Latina, con una representación destacada en Argentina (8 estudios), Brasil (7 estudios), Chile (2 estudios), Colombia (1 estudio), Paraguay (6 estudios) y Perú (1 estudio), aporta un 11.53% del total de estudios a nivel mundial. Este porcentaje sugiere un compromiso regional significativo en la comprensión y tratamiento de la EG, comparable con Europa, que contribuye con un 17.11%. América Central y el Sudeste Asiático muestran porcentajes más bajos, con un 1.28% cada uno, mientras que Asia del Norte contribuye con un 6.41%.

Estados Unidos destaca como líder en América del Norte y a nivel mundial, acaparando el 55.12% de la investigación global sobre la EG, lo que refleja un sólido compromiso y liderazgo en el desarrollo de tratamientos.

Las investigaciones en países desarrollados se centran en diversos aspectos de la EG, abordando estudios de tratamientos aprobados, ensayos de nuevos medicamentos y esquemas terapéuticos (**consultar Tabla 10**). La distribución geográfica extensa de estos estudios refleja el interés global dedicado a la investigación y gestión de la EG en distintas partes del mundo. Las disparidades regionales podrían atribuirse a diferencias en recursos, infraestructuras y prioridades científicas.

Tabla 10. Ensayos clínicos para la enfermedad de Gaucher registrados en ClinicalTrials.gov. En negrita se encuentran los fármacos que están siendo utilizados actualmente en la práctica clínica de los cinco países analizados.

Tipo de Intervención	Tratamientos
Fármacos	Glucocerebrosidasa, N-acetilcisteína, Imiglucerasa , VPRIV, Terapia génica, Velaglucerasa alfa , Venglustat, Cerezyme, LY3884961, Metilprednisolona, Sirolimus, Prednisona, Eliglustat , ISU302, Eleyso, Abcertin, Afegostat tartrato, Miglustat . VPRIV-Æ, Velaglucerasa alfa , GA-GCB (velaglucerasa alfa), FLT201, Taliglucerasa alfa , Células madre derivadas de placenta humana, Inyección de LY-M001, AVR-RD-02, PR001, ISU302, LY3884961. LY3884961, FLT201, Portadores de mutación GBA1, Gen de la glucocerebrosidasa humana en células madre periféricas autólogas, Análisis genéticos.
Procedimiento	Trasplante de células madre, Ejercicio terapéutico, Muestra de sangre, Trasplante de células madre para errores innatos del metabolismo, Trasplante de células madre para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.
Prueba Diagnóstica	Tomografía por emisión de positrones (PET), neuroQWERTY, Pruebas confirmatorias, Medición del complemento, Análisis de mutaciones del gen de la enfermedad de Gaucher, Ensayo de enzimas y secuenciación molecular.
Dispositivo	Prueba de velocidad del sonido de BeamMed en el antebrazo, Fibroscan, Plataforma digital Gaucher, Plataforma digital Zamplo, LY3884961.
Otro	Esplenomegalia o esplenectomía, Toma de médula ósea y muestra de sangre, Resonancia magnética (RM), Vesículas extracelulares, Proyecto educativo y diagnóstico para Gaucher y ASMD, Sin intervención, Procedimiento de investigación, etc.

La investigación clínica sobre la EG revela notables similitudes y diferencias entre las regiones de América Latina, Estados Unidos y Europa. En Latinoamérica, los ensayos clínicos se destacan por su enfoque en la evaluación de tratamientos, con especial atención a terapias génicas y enzimas de reemplazo, además de una significativa participación de la población pediátrica (ClinicalTrials.gov, 2018).

En Estados Unidos, la diversidad de enfoques terapéuticos es evidente, abarcando desde terapias génicas hasta tratamientos con venglustat y eliglustat, y destacando correlaciones con enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, Europa adopta un enfoque más amplio mediante estudios multiómicos y la comparación de diferentes estrategias de tratamiento, mostrando un interés integral en la comprensión de la enfermedad a nivel molecular y la optimización del tratamiento. Aunque hay objetivos comunes, cada región aborda aspectos específicos y exhibe un enfoque único en la investigación clínica de la EG.

3.2.4 Mucopolisacaridosis Tipo II

La mucopolisacaridosis de tipo II (MPS II) o síndrome de Hunter es una enfermedad hereditaria caracterizada por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), afectando predominantemente a varones (Castellanos et al., 2019). Esta condición se manifiesta con síntomas multisistémicos que abarcan desde problemas respiratorios hasta complicaciones neurológicas y cardíacas (Horgan et al., 2022; *National Organization for Rare Disorders*, 2019).

Esta enfermedad rara y hereditaria actualmente también carece de un tratamiento curativo y los tratamientos disponibles se centran sobre todo en aliviar los síntomas (CONITEC, 2017). El enfoque terapéutico se dirige a anticipar y mejorar las complicaciones asociadas a la MPS II. Se incluyen medidas como fisioterapia para preservar la movilidad, cirugía en casos de anomalías cardiovasculares y digestivas, y procedimientos para mantener vías aéreas permeables (Sociedad Argentina De Pediatría Subcomisiones, Comités Y Grupos De Trabajo, 2011; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2018). Para obtener más detalles sobre los tratamientos principales y otros enfoques terapéuticos, consulte la Tabla 11.

Se destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario, evaluaciones educativas y conductuales, así como precauciones en procedimientos anestésicos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con MPS II (Sociedad Argentina De Pediatría Subcomisiones, Comités Y Grupos De Trabajo, 2011; Ministerio de Salud de Chile, 2016).

Tabla 11. Comparación internacional de estrategias terapéuticas para la mucopolisacaridosis tipo II: enfoques en América Latina, EE. UU. y Europa.

País	Documento de Respaldo	Fuente de Información	Nivel de Evidencia	Tratamiento Principal	Otros Tratamientos
Ecuador	—	—	—	—	—
Brasil	Guía de tratamiento	Ministerio de Salud	+++++	Idursulfasa alfa	Tratamiento Sintomático
Argentina	Guía de tratamiento	Sociedad Médica	++	Idursulfasa	Tratamiento Sintomático
Chile	Guía de manejo clínico	Ministerio de Salud	+++++	Idursulfasa	Tratamiento Sintomático

Tabla 11 (cont.)

Colombia	Paper	Elsevier	++	Idursulfasa	—
EEUU	Base de datos	NORD	+++++	Idursulfasa	Tratamiento Sintomático
Europa	Recomendaciones Europeas	Orphanet	+++++	Idursulfasa	Tratamiento Sintomático

En Brasil, el tratamiento de la MPS II sigue el Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas del Ministerio de Salud, destacando la terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) mediante la administración de la enzima idursulfasa alfa (Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2018). La Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) evaluó la idursulfasa, resaltando su eficacia y seguridad, y recomendó su incorporación condicionada a los protocolos clínicos y directrices terapéuticas (CONITEC, 2017). En Chile, la terapia con idursulfasa cuenta con respaldo del Ministerio de Salud, mostrando beneficios en la reducción de glucosaminoglucanos y mejoras en diversos aspectos, respaldado por un enfoque multidisciplinario (Ministerio de Salud de Chile, 2016).

En Argentina, las terapias respaldadas, como el trasplante de células hematopoyéticas y la TRE con idursulfasa, se basan en la guía para el diagnóstico desarrollada por especialistas expertos (Sociedad Argentina De Pediatría Subcomisiones, Comités Y Grupos De Trabajo, 2011). En Ecuador y Colombia, la información es limitada, aunque Colombia sugiere seguir pautas internacionales con la aplicación de la TRE y, en algunos casos, considera el trasplante de células madre hematopoyéticas (Suarez-Guerrero et al., 2016). En Ecuador, la información sobre tratamientos es limitada, y no hay datos específicos sobre terapias respaldadas o pautas nacionales. No obstante, la Defensoría del Pueblo ha reconocido la necesidad de atención prioritaria para los diversos tipos de MPS (Defensoría del Pueblo Ecuador, 2016).

En los Estados Unidos, la terapia principal para la MPS II es el reemplazo enzimático con idursulfasa aprobada por la FDA en 2006 (*National Organization for Rare Disorders*; 2019). Además, se aplican intervenciones sintomáticas y de apoyo, como las terapias físicas y las cirugías correctivas. En Europa, el manejo de MPS II es multidisciplinario, con la terapia de TRE con idursulfasa como opción común. Aunque la terapia de trasplante de células madre se ha utilizado, se asocia con riesgos y beneficios limitados en comparación con la TRE (Scarpa et al., 2011).

La idursulfasa (una forma purificada de la enzima I2S), administrada por vía intravenosa, se dirige a las diversas células del cuerpo con deficiencia de la enzima utilizando receptores de manosa-6-fosfato en la superficie celular. Una vez dentro de las células, la idursulfasa cataboliza los glucosaminoglucanos (GAG) acumulados en los lisosomas (Food and Drug Administration, 2013; Scarpa et al., 2011). Este proceso busca

corregir la deficiencia enzimática asociada a esta enfermedad, mejorando la función pulmonar, hepática, articular y reduciendo los niveles de glicosaminoglicanos en la orina (Food and Drug Administration, 2013).

3.2.4.1 Análisis de estudios clínicos sobre la mucopolisacaridosis tipo II a nivel mundial.

Al explorar la base de datos de ClinicalTrials, se identificaron 87 ensayos clínicos para mucopolisacaridosis tipo II hasta el 13 de febrero del 2024. Estos estudios abordan distintos aspectos de esta enfermedad genética, ofreciendo una perspectiva actualizada de su situación:

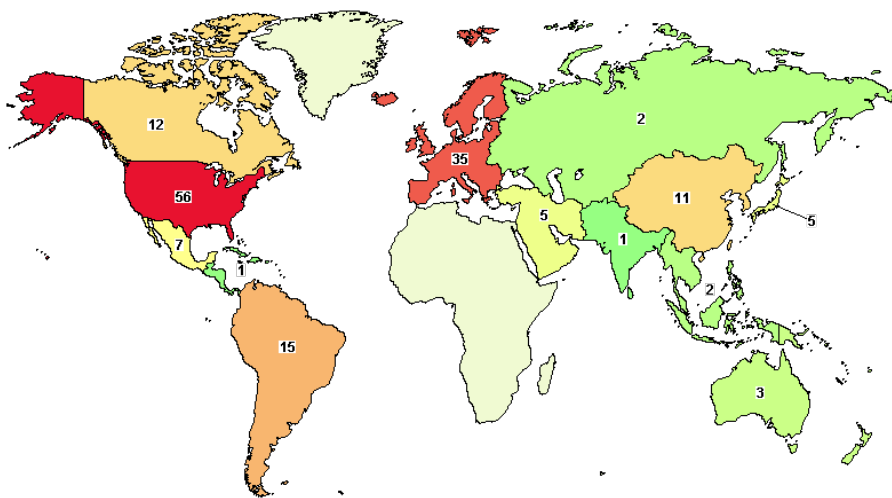


Figura 4. Distribución mundial de estudios clínicos sobre mucopolisacaridosis tipo II ([extraído de ClinicalTrials.gov, 2024](https://clinicaltrials.gov)).

América del Norte con un 64.36%, encabezada por Estados Unidos (37.33%), lidera de manera destacada los estudios experimentales, reflejando un compromiso significativo en la región para comprender y abordar esta enfermedad genética. Europa sigue de cerca, aportando un 40.22% de los estudios, y destaca el liderazgo de países como el Reino Unido, Francia, Alemania y España, que se encuentran a la vanguardia con investigaciones exhaustivas.

América del Sur, aunque con una presencia menor en comparación con otras regiones, realiza una contribución notable con el 17.24% de los estudios, y Brasil se destaca como líder regional con 12 estudios. La proporción en otras regiones, como Asia Oriental y Pacífico, es menor en comparación, cada una con alrededor del 12.64% y 3.44%, respectivamente.

La distribución geográfica de estos ensayos clínicos resalta una cobertura notablemente más restringida a nivel global en comparación con las investigaciones previas sobre enfermedades raras metabólicas. Este fenómeno pone de manifiesto una disparidad significativa en los esfuerzos de investigación y desarrollo entre las diferentes regiones,

subrayando la necesidad de una mayor atención y asignación de recursos hacia la MPS II. La **Tabla 12** destaca la limitada diversidad de tratamientos en investigación.

Tabla 12. Ensayos clínicos para mucopolisacaridosis tipo II registrados en ClinicalTrials.gov. Se han marcado en negrita los fármacos que están siendo utilizados actualmente en la práctica clínica de los cinco países analizados.

Tipo de Intervención	Tratamientos
Fármacos	GNR-055, RGX-121, tividénofusp alfa, idursulfasa , JR-141, Elaprase, AGT-182, fusión MoAb-IDS del receptor de insulina, GC1111, Rituximab, Metotrexato, Adalimumab, Somatropina, Hunterase, Idursulfasa-IT, GSK2788723, ALD-101, JR-441, Myozyme, Aldurazyme, rAAV9.CMV.hNAGLU, IDUA LV, SAF-301, JR-171. Genética HMI-203, Genético: RGX-121, DUOC-01.
Otros Tratamientos	Pruebas Neuroconductuales, Evaluaciones Visuales y Auditivas, Seguimiento a Largo Plazo, Prueba de mancha de sangre seca para MPS, Pruebas Confirmatorias, Células madre hematopoyéticas y progenitoras autólogas congeladas CD34+ genéticamente modificadas con el vector lentiviral IDUA LV, que codifica para el ADNc de la α -L-iduronidasa, en su medio de formulación final.

En América Latina, específicamente en Argentina y Colombia, se están llevando a cabo estudios comparativos entre tividénofusp alfa e idursulfasa para tratar la MPS II, junto con evaluaciones del desarrollo neurológico en el contexto de esta enfermedad. Por otro lado, en Brasil, se están realizando investigaciones que involucran idursulfasa, JR-141 y terapia génica con RGX-121. Estos últimos estudios buscan mejorar la comprensión y el tratamiento de la MPS II, aunque se encuentran en diferentes etapas de desarrollo.

En los Estados Unidos, la investigación sobre la MPS II abarca el uso continuo de JR-141, RGX-121, tratamientos intratecales con idursulfasa, estudios de biomarcadores y distintos resultados clínicos en pacientes con esta patología.

En Europa, tanto en el Reino Unido como en España, se llevan a cabo estudios exhaustivos que involucran desde terapia génica hasta evaluaciones de respuesta inmunológica a idursulfasa, mientras que en Alemania se investigan terapias con anticuerpos y estrategias de reemplazo enzimático intratecal, junto con evaluaciones a largo plazo de pacientes con MPS II. Estos esfuerzos reflejan un enfoque integral para comprender y tratar la MPS II en Europa.

4. Discusión.

La heterogeneidad y falta de consenso en las definiciones de enfermedades raras en América Latina dificultan la estandarización de registros y la comparación de datos

epidemiológicos, obstaculizando la identificación de enfermedades prevalentes y la evaluación precisa de necesidades (Gittus et al., 2023; Wainstock & Katz, 2023). La carencia de políticas de salud y sistemas de registro contribuye a la escasez de datos actualizados, revelando desafíos significativos en la disponibilidad y accesibilidad de tratamientos adecuados para los pacientes en la región (Marwaha et al., 2022; Richter et al., 2015; Mayrides et al., 2020).

El diagnóstico oportuno y preciso de enfermedades raras es fundamental para iniciar un tratamiento adecuado y mejorar los resultados de los pacientes. La falta de conocimiento entre los profesionales de la salud, la complejidad de los síntomas y la escasez de pruebas específicas pueden retrasar el diagnóstico y el inicio del tratamiento, lo que subraya la necesidad de implementar iniciativas de educación en los profesionales de la salud (Zhao et al., 2023; Lopes et al., 2018).

La atención a las enfermedades raras requiere enfoques integrales que aborden aspectos médicos, económicos, sociales y legales. La investigación continua en el campo de las enfermedades raras es esencial para desarrollar nuevos tratamientos y mejorar la comprensión de estas condiciones.

Tal como se expuso en la sección de resultados; esta revisión sistemática revela que existen diferencias en los tratamientos entre los países estudiados. Las enfermedades raras metabólicas, como la Fenilcetonuria, Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Fabry y Mucopolisidosis Tipo II, presentan enfoques terapéuticos variados. Algunos países cuentan con guías clínicas específicas y recursos gubernamentales para abordar estas enfermedades, mientras que otros enfrentan limitaciones en términos de disponibilidad de tratamientos y políticas específicas.

El análisis de la Fenilcetonuria en América Latina revela variaciones en el uso de sapropterina entre países como Brasil, Ecuador, Argentina y Colombia. Mientras algunos países respaldan su aplicación, Chile cuestiona su uso debido a consideraciones económicas. Esta disparidad refleja no solo diferencias en recursos y prioridades de salud, sino también desafíos en la estandarización y accesibilidad de tratamientos para pacientes con PKU en la región. La distribución desigual de estudios clínicos, con una concentración en Norteamérica y Europa, destaca la necesidad de un mayor apoyo internacional para ampliar el acceso a oportunidades de tratamiento en América Latina, donde la participación en ensayos clínicos es limitada.

La Enfermedad de Fabry presenta desafíos únicos en su diagnóstico y tratamiento, manifestándose a través de síntomas multisistémicos. La falta de datos específicos en Ecuador y la concentración geográfica de estudios en Argentina y Brasil subrayan desafíos regionales en investigación y acceso a tratamientos. La variabilidad en los enfoques terapéuticos en América Latina refleja diferencias en legislación, accesibilidad y compromiso con la mejora continua. Internacionalmente, la diversidad de terapias, desde reemplazo enzimático hasta opciones de terapia génica, destaca la evolución constante en el manejo de la enfermedad. La investigación clínica activa en Sudamérica evidencia la búsqueda de optimización, mientras que en Estados Unidos y Europa, los estudios abordan aspectos más amplios, desde fenotipificación hasta eficacia de nuevos agentes terapéuticos.

La Enfermedad de Gaucher se trata principalmente con Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) en América Latina, utilizando enzimas como imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa. Además, se consideran opciones como la Terapia de

Substrato Reductor (TSR) y el trasplante de médula ósea. La investigación clínica en la región se centra en la evaluación de tratamientos y terapias génicas, mientras que, en Estados Unidos y Europa se exploran tratamientos más diversos, desde terapias génicas hasta enfoques multiómicos. La gestión de Gaucher refleja una mayor adaptación regional a las necesidades específicas de los pacientes y la disponibilidad de tratamientos, destacando la continua búsqueda de mejoras terapéuticas a nivel mundial.

La Mucopolisacaridosis Tipo II, aunque también carece de tratamientos curativos, las estrategias terapéuticas se centran en aliviar los síntomas, como problemas respiratorios y complicaciones neurológicas y cardíacas. La TRE con idursulfasa es fundamental en varios países, como Brasil y Chile, respaldada por evaluaciones de eficacia y seguridad. En los Estados Unidos, se destaca la diversidad de enfoques, desde terapias génicas hasta intervenciones sintomáticas, mientras que Europa adopta un manejo multidisciplinario con énfasis en la TRE. La investigación en América Latina, Europa y América del Norte refleja un esfuerzo global por comprender y mejorar el manejo de la MPS II, destacando la necesidad de enfoques multidisciplinarios y evaluaciones a largo plazo para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La comparación entre el abordaje de enfermedades raras en Estados Unidos y Europa frente a América Latina resalta diferencias notables. En América Latina, la limitada disponibilidad y accesibilidad de tratamientos, así como la falta de políticas de salud sólidas, se traducen en dificultades para la identificación y el seguimiento de pacientes. En contraste, Estados Unidos y Europa cuentan con sistemas de salud más desarrollados, mayores recursos financieros y una gama más amplia de tratamientos, conocimientos e innovaciones (European Commission, 2014; Wu et al., 2020).

Con respecto a los estudios clínicos se observó que un porcentaje muy pequeño de ellos llegan a centros de salud latinoamericanos. Si comparamos la población latinoamericana con la población estadounidense, donde América Latina supera prácticamente el doble de personas que en Estados Unidos, con una población de más de 659 millones en 2022 en contraste con los alrededor de 330 millones de Estados Unidos en el mismo año (Banco Mundial, 2024), deberíamos esperar una mayor cantidad de estudios en centros de la región.

Este hecho es de enorme importancia ya que refleja una limitación en el acceso a innovaciones en el área, en el estudio y seguimiento de estas patologías en la población latinoamericana; así como en un análisis exhaustivo de la farmacocinética de estos nuevos fármacos en la población.

La farmacocinética, influenciada por factores genéticos, fisiológicos y ambientales, varía entre individuos y grupos étnicos, lo que puede afectar la eficacia y seguridad de los tratamientos médicos (Olafuyi et al., 2021). La consideración de la farmacogenómica poblacional es esencial para estrategias de salud pública más efectivas.

Estudios recientes destacan la complejidad de la variabilidad interétnica en la farmacocinética, con factores como polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras, dieta y ambiente desempeñando un papel crucial (Zhou & Lauschke, 2022; Olafuyi et al., 2021). La comprensión de estas diferencias es crucial para garantizar tratamientos óptimos y seguros para todos los pacientes.

Los estudios de farmacocinética son relevantes, ya que pueden existir diferencias entre la población latinoamericana y estadounidense al tener porcentajes de sobrepeso y obesidad distintos, diferentes dietas, diferentes polimorfismos en enzimas metabolizadoras, etc; lo cual puede afectar la farmacocinética de las moléculas de investigación.

La concientización y capacitación de profesionales de la salud también difieren, siendo más avanzadas en Estados Unidos y Europa mediante el acceso a la educación médica continua, los recursos disponibles para la formación y la adopción de prácticas clínicas actualizadas (Chung et al., 2022; Schieppati et al., 2008).

La necesidad urgente de un mayor apoyo internacional se manifiesta tanto en la falta de opciones de tratamiento como en la participación limitada en estudios clínicos en Latinoamérica. La colaboración internacional y el intercambio de conocimientos son fundamentales para impulsar avances significativos en el manejo de enfermedades raras en América Latina (Poswar et al., 2021).

5. Conclusiones.

La atención de las enfermedades raras a nivel mundial enfrenta desafíos considerables, desde la falta de consenso en definiciones y estrategias de tratamiento hasta la disparidad en la investigación clínica entre distintas regiones. Esto implica principalmente aliviar síntomas, mejorar la calidad de vida y, en ocasiones, ralentizar su progresión, en lugar de ofrecer una cura definitiva.

Al revisar el acceso a tratamientos para enfermedades raras a nivel global, se encuentra una disparidad significativa entre distintas regiones. Acorde Adachi y sus colaboradores (2023), en América del Norte, el alto costo económico supera incluso el de enfermedades crónicas como la diabetes. En Europa, el acceso a medicamentos varía entre países, afectando la calidad de la atención. En Asia-Pacífico, la asequibilidad de los medicamentos es un desafío, generando una carga financiera para muchas familias. En África y el Medio Oriente, la falta de priorización y recursos resulta en subdiagnóstico y falta de atención. Estas disparidades subrayan la importancia de abordar las necesidades de los pacientes con enfermedades raras en contextos regionales específicos.

En América Latina, el acceso a tratamientos se ve obstaculizado por la heterogeneidad en las definiciones y registros, dificultando la estandarización y comparación de datos epidemiológicos. Esto limita los análisis de prevalencia de estas enfermedades y la evaluación precisa de sus necesidades. La carencia de políticas de salud y sistemas de registro contribuye a la escasez de datos actualizados, retrasando el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Para afrontar estos desafíos, es crucial fomentar una colaboración regional sólida que promueva la definición estandarizada de enfermedades raras y la implementación de un sistema de registro centralizado. Esto implicaría organizar programas de capacitación para profesionales de la salud y establecer alianzas con organizaciones internacionales especializadas. La adopción de programas de telemedicina y colaboración virtual facilitaría el acceso a la experiencia médica especializada, permitiendo compartir las mejores prácticas, experiencias y recursos.

La implementación de una estrategia de compra regionalizada para tratamientos de enfermedades raras en América Latina podría optimizar recursos, reducir costos y promover un acceso más equitativo a los medicamentos en toda la región. Esto garantizaría una gestión eficiente y transparente del suministro, mejorando la atención a los pacientes con estas condiciones.

A pesar de los desafíos, se ha observado progreso en el acceso a tratamientos en la región, con algunos países que cuentan con guías clínicas específicas y recursos gubernamentales. Sin embargo, estas iniciativas son limitadas, y muchas naciones enfrentan restricciones en la disponibilidad de tratamientos y políticas específicas. La implementación de incentivos fiscales y financiamiento público específico podría acelerar la producción y distribución local de tratamientos, mientras que la reducción de barreras regulatorias entre países facilitaría la aprobación de terapias innovadoras.

La investigación continua es esencial para desarrollar nuevos tratamientos y mejorar la comprensión de estas condiciones poco frecuentes. Sin embargo, hay una clara disparidad en la distribución geográfica de los estudios clínicos, con una concentración significativa en Norteamérica y Europa. Esto subraya la necesidad urgente de un mayor apoyo internacional y una regulación que fomente el desarrollo de estos estudios en la región, para ampliar el acceso a oportunidades de tratamiento en América Latina.

Los estudios clínicos multicéntricos son esenciales para la investigación y el tratamiento de enfermedades raras. Estos estudios permiten la colaboración internacional, mejoran la representatividad de los datos al reclutar una muestra diversa de pacientes y facilitan una comprensión más profunda de la variabilidad interétnica en la respuesta al tratamiento. Su implementación adecuada puede ser clave para superar las barreras geográficas y garantizar un acceso equitativo a tratamientos innovadores y asequibles.

En conclusión, abordar los desafíos del acceso a los tratamientos para enfermedades raras en América Latina requiere un esfuerzo conjunto y coordinado de todas las partes involucradas, incluyendo gobiernos, organizaciones de pacientes, la industria farmacéutica y la comunidad internacional. Es crucial establecer políticas y estándares globales específicos que promuevan un acceso equitativo a tratamientos innovadores, financiados por contribuciones proporcionales de los países según su capacidad económica, y que respalden proyectos de investigación y desarrollo en esta área. Además, la generación de leyes para registros, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, así como el reporte de casos y seguimientos, son fundamentales para fortalecer la infraestructura de atención médica en la región. Solo a través de este esfuerzo conjunto y coordinado se pueden abordar los desafíos existentes y ofrecer una mejor calidad de vida a aquellos afectados por estas condiciones debilitantes en la región latinoamericana.

Contribución de los Autores: “Conceptualización, P.S. y B.V.; metodología, P.S. y B.V.; validación / análisis formal, P.S. y B.V.; curaduría de datos, B.V.; escritura—preparación del borrador o draft original, P.S., D.I. y B.V.; escritura—revisión y edición, P.S., D.I. y B.V.; visualización final, P.S., D.I. y B.V.; supervisión, P.S. y D.I.; administración y gestión de proyecto, D.I. “Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión final del manuscrito”.

Financiamiento/Fondos: Esta investigación no recibió financiación externa.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

6. Referencias citadas.

- Adachi, T., El-Hattab, A. W., Jain, R., Nogales Crespo, K. A., Quirland Lazo, C. I., Scarpa, M., Summar, M., & Wattanasirichaigoon, D. (2023). Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6), 4732. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064732>.
- Administración De Programas Especiales. Resolución 1001/2003 Normas Para Subsidios Por Medicamentos [Internet]. argentina.gob.ar. 2004 [citado el 05 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/recurso/82259/texact/htm>.
- Banco Mundial. *Población total América Latina y el Caribe* [Internet] datos.bancomundial.org. 2024. [citado el 05 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.TOTL?locations=ZJ>
- Banco Mundial. *Población total Estados Unidos* [Internet] datos.bancomundial.org. 2024. [citado el 05 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/pais/estados-unidos>.
- Baquero Rodríguez, R., Serrano Gayubo, A. K., Prieto Rivera, J. C., Cárdenas Aguilera, J. G., Rodríguez Cuéllar, C. I., Reina Ávila, M. F., Estévez Capacho, M. A., Mateus, H., Valencia González, M., Chacón Acevedo, K. R., Gutiérrez Sepúlveda, M. P., Germain, D. P., Politei, J., Fainboim, A. F., Cerón Rodríguez, M., Cabrera, G., Rodríguez Ibarra, E., Carrascal Guzmán, M. I., Martínez Cáceres, L. E., ... Liern, M. (2023). Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedad de Fabry en pediatría. *Revista Ciencias de la Salud*, 21(3), 1–24. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12504>
- Barnett, J. V., Harris, R. A., & Mulvany, M. J. (2017). A comparison of best practices for doctoral training in Europe and North America. *FEBS Open Bio*, 7(10), 1444–1452. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12305>.
- Bernardes, T. P., Foresto, R. D., & Kirsztajn, G. M. (2020). Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(suppl 1), s10–s16. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.10>.
- Cardoso-dos-Santos, C., Reales, G., & Schuler-Faccini, L. (2023). Clusters of rare disorders and congenital anomalies in South America. *Rev Panam Salud Publica*, 47. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.98>.

- Castellanos, Liset Betancourt, Cevallos Cabrera, Juliana Katherine, Vera Sánchez, Luiggy Leoneris, & Bordelois, Marioneya Izaguirre. (2019). Caracterización Clínica De Pacientes Con Mucopolisacaridosis. Manabí, Ecuador. Revista San Gregorio, 1(29), 24-33. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2528-79072019000300024.
- Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras. Enfermedad de Fabry. [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2018. [citado el 06 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11877/enfermedad-de-fabry>.
- Chung, C. C. Y., Chu, A. T. W., & Chung, B. H. Y. (2022). Rare disease emerging as a global public health priority. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028545>.
- ClinicalTrials.gov. A Multicenter Extension Study of Taliglucerase Alfa in Pediatric Subjects With Gaucher Disease [Internet]. clinicaltrials.gov. 2018. [citado el 03 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01411228?cond=Gaucher+Disease&draw=2&rank=14>
- ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Lucerastat in Subjects With Fabry Disease [Internet]. clinicaltrials.gov. 2018. [citado el 03 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02930655?cond=Fabry+Disease&draw=2&rank=11>
- ClinicalTrials.gov. Evaluation of the Long-term Safety, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of GZ/SAR402671 in Treatment-Naïve Adult Male Patients With Fabry Disease [Internet]. clinicaltrials.gov. 2016. [citado el 03 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228460?cond=Fabry+Disease&draw=2&rank=74>
- ClinicalTrials.gov. Fabry Disease [Internet]. clinicaltrials.gov. 2024. [citado el 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=Fabry+Disease&map=>
- ClinicalTrials.gov. Gaucher Disease [Internet]. clinicaltrials.gov. 2024. [citado el 07 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=Gaucher+Disease&map=>
- ClinicalTrials.gov. Mucopolysaccharidosis II [Internet]. clinicaltrials.gov. 2024. [citado el 07 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=Mucopolysaccharidosis+II&map=>

- ClinicalTrials.gov. Phenylketonuria [Internet]. clinicaltrials.gov. 2023. [citado el 01 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=Phenylketonuria&map=>
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. (2017). Relatório para sociedade n. 60: Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II. http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Sociedade/ReSoc60_IDU_RSULFASE_mucopolissacaridose_tipoII.pdf
- Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr 2021;119(1):S17-S35.
- Cortés, Fanny. (2015). Las enfermedades raras. Revista Médica Clínica Las Condes, 26(4), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.020>.
- Cunico, C., & Leite, S. N. (2022). Rare diseases: proposition of a list based on the Brazilian Health System. Expert Opinion on Orphan Drugs, 10(1), 28–33. <https://doi.org/10.1080/21678707.2022.2134008>.
- Defensoría del Pueblo Ecuador. Resolución No. 01-DPE-DNAPL-2016 Trámite Defensorial No. DPE-DNAPL-1751-2014-MPL. Defensoría del Pueblo del Ecuador. Dirección Nacional de Atención Prioritaria y Libertades. [Internet]. dpe.gob.ec. 2016 [citado el 09 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.dpe.gob.ec/wp-content/dpecomunicacion/RESOLUCION-01-DNAPL-1751-2014-LM.pdf>.
- Dharssi, S., Wong-Rieger, D., Harold, M., & Terry, S. (2017). Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186%2Fs13023-017-0618-0>.
- Dias, A. G., Daher, A., Barrera Ortiz, L., Carreño-Moreno, S., Hafez H, S. R., Jansen, A. M., Rico-Restrepo, M., & Chaparro-Díaz, L. (2023). Rarecare: A policy perspective on the burden of rare diseases on caregivers in Latin America. Frontiers in Public Health, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1127713>.
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. European Journal of Neurology, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.
- Drelichman, G.; Fernández Escobar, Nicolás; Basack, Nora; Kohan, R.; Watman, N.; et al.; Enfermedad de Gaucher en Argentina: un informe del Registro Internacional de Gaucher y del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher; Sociedad Argentina de Hematología; Revista Sociedad Argentina de Hematología; 19; 11; 12-2015; 4-51.

- Encina, G., Castillo-Laborde, C., Lecaros, J. A., Dubois-Camacho, K., Calderón, J. F., Aguilera, X., Klein, A. D., & Repetto, G. M. (2019). Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-019-1261-8>.
- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). What are common treatments for phenylketonuria (PKU)? [Internet]. Nihd.nih.gov. 2013 [citado el 13 de diciembre de 2013]. Disponible en: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pku/conditioninfo/treatments>.
- European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases - Europe's challenges [Internet]. eur-lex.europa.eu. 2008. [citado el 06 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52008DC0679>.
- European Commission. Implementation report on the Commission Communication on Rare Diseases: Europe's challenges [COM(2008) 679 final] and Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) [Internet]. health.ec.europa.eu. 2014. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2014_rarediseases_implementationreport_en_0.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Agalsidase alfa [Internet]. Ema.europa.eu. 2022 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>
- European Medicines Agency (EMA). Agalsidase beta [Internet]. Ema.europa.eu. 2023 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>.
- European Medicines Agency (EMA). Kuvan (dihidrocloruro de sapropterina) 100 mg comprimidos solubles. [Internet]. Ema.europa.eu. 2005 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_es.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Migalastat [Internet]. Ema.europa.eu. 2023 [citado 10 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>.
- Ferreira, C. R. (2019). The burden of rare diseases. *American journal of medical genetics. Part A*, 179(6), 885–892. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.61124>.
- Field, M. J., & Boat, T. F. (2010). Rare Diseases and Orphan Products. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, 1–420. <https://doi.org/10.17226/12953>.

- Food and Drug Administration. Agalsidase beta [Internet]. fda.gov. 2021 [citado el 10 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103979s53091bl.pdf.
- Food and Drug Administration. Idursulfase injection [Internet]. fda.gov. 2013 [citado el 13 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125151s01521bl.pdf.
- Food and Drug Administration. Kuvan (dihidrocloruro de sapropterina) comprimidos [Internet]. fda.gov. 2007 [citado el 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022181s000_LBL.pdf.
- Food and Drug Administration. Medical products for rare diseases and conditions [Internet]. fda.gov. 2022 [citado el 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>.
- Food and Drug Administration. Migalastat [Internet]. fda.gov. 2018 [citado el 10 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2086231bl.pdf.
- Food and Drug Administration. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts [Internet]. fda.gov. 2013 [citado el 22 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>.
- Food and Drug Administration. Pegunigalsidase alfa-iwxj [Internet]. fda.gov. 2023 [citado el 10 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761161s0001bl.pdf.
- García Restrepo, N., Hernández G., J., Londoño, M. L., & Muriel Ramírez, R. (2018). Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: espectro clínico y estado actual del diagnóstico en Colombia. *Biosalud*, 17(1), 49–64. <https://doi.org/10.17151/biosa.2018.17.1.6>.
- Garus-Pakowska, A. (2023). Metabolic Diseases—A Challenge for Public Health in the 21st Century. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(18), 6789. <https://doi.org/10.3390/ijerph20186789>.
- Genetic and Rare Diseases Information Center. Amyotrophic lateral sclerosis. [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2024 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5786/amyotrophic-lateral-sclerosis>.
- Genetic and Rare Diseases Information Center. Fabry Disease [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2024 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6400/fabry-disease>.
- Genetic and Rare Diseases Information Center. Gaucher Disease [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2024 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8233/gaucher-disease>.

Genetic and Rare Diseases Information Center. Mucopolysaccharidosis type 2 [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2024 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6675/mucopolysaccharidosis-type-2>.

Genetic and Rare Diseases Information Center. Multiple sclerosis [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2024 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10255/multiple-sclerosis>.

Genetic and Rare Diseases Information Center. Phenylketonuria (PKU) [Internet]. rarediseases.info.nih.gov. 2024 [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8400/phenylketonuria>.

Germain, D. P., Moiseev, S., Suárez-Obando, F., Al Ismaili, F., Al Khawaja, H., Altarescu, G., Barreto, F. C., Haddoum, F., Hadipour, F., Maksimova, I., Kramis, M., Nampoothiri, S., Nguyen, K. N., Niu, D. M., Politei, J., Ro, L. S., Vu Chi, D., Chen, N., & Kutsev, S. (2021). The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases—lessons from Fabry disease. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(5). <https://doi.org/10.1002/MGG3.1666>.

Gittus, M., Chong, J., Sutton, A., Ong, A. C. M., & Fotheringham, J. (2023). Barriers and facilitators to the implementation of guidelines in rare diseases: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02667-9>.

Gomberg-Maitland, M., & de Jesus Perez, V. (2022). Health disparity is a global issue: Understanding Latin America. *Pulmonary Circulation*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/pul2.12049>.

Gow, J., Moffatt, C., & Blackport, J. (2020). Participation in patient support forums may put rare disease patient data at risk of re-identification. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-020-01497-3>.

Graf von der Schulenburg, J. M., & Frank, M. (2015). Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems. *European Journal of Health Economics*, 16(2), 113–118. <https://doi.org/10.1007/S10198-014-0639-8/TABLES/1>.

Gupta, P., & Pastores, G. (2018). Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(12), 1183–1194. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1549486>.

Horgan, C., Jones, S. A., Bigger, B. W., & Wynn, R. (2022). Current and Future Treatment of Mucopolysaccharidosis (MPS) Type II: Is Brain-Targeted Stem Cell Gene Therapy the Solution for This Devastating Disorder? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4854. <https://doi.org/10.3390/ijms23094854>.

Khosla, N., & Valdez, R. (2018). A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. *Intractable & rare diseases research*, 7(4), 213–222. <https://doi.org/10.5582/IRDR.2018.01085>.

- Legislación en Salud Argentina. Resolucion 15000/2005 Administracion De Programas Especiales (APE) [Internet]. e-legis-ar.msar.gov.ar. 2005. [citado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://e-legis-ar.msar.gov.ar/htdocs/legisalud/migration/html/3821.html>.
- Lenders, M., & Brand, E. (2021). Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs*, 81(6), 635–645. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01486-1>.
- Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs*, 79(5), 495–500. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>.
- Lopes, M. T., Koch, V. H., Sarrubbi-Junior, V., Gallo, P. R., & Carneiro-Sampaio, M. (2018). Difficulties in the diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals. *Clinics*, 73, e68. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e68>.
- López-Valdez, J. A., Aguilar-Alonso, L. A., Gándara-Quezada, V., Ruiz-Rico, G. E., Ávila-Soledad, J. M., Reyes, A. A., & Pedroza-Jiménez, F. D. (2021). Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 78(6). <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000372>.
- MacDonald, A., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Leuzzi, V., Mailliot, F., Muntau, A. C., Rocha, J. C., Romani, C., Trefz, F., & van Spronsen, F. J. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>.
- MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé (English ed.)*, 68(2), 58–69. <https://doi.org/10.1159/000312813>.
- Mascalzoni, D., Petrini, C., Taruscio, D., & Gainotti, S. (2017). The role of solidarity(-ies) in rare diseases research. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1031, 589–604. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_31/TABLES/1.
- Mateus, H. E., Pérez, A. M., Mesa, M. L., Escobar, G., Gálvez, J. M., Montaña, J. I., Ospina, M. L., & Laissue, P. (2017). A first description of the Colombian national registry for rare diseases. *BMC Research Notes*, 10(1), 514. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2840-1>.
- Marwaha, S., Knowles, J. W., & Ashley, E. A. (2022). A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. *Genome Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13073-022-01026-W>.
- Mayrides, M., Ruiz De Castilla, E. M., & Szelepski, S. (2020). A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S13023-020-1314-Z/TABLES/6>.

- Ministério da Saúde Brasil. (2021). Dicloridrato de sapropterina para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria. Sociedade. Relatório para Sociedade. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210713_resoc253_sapropterina_fenilcetonuria_final.pdf.
- Ministério da Saúde Brasil. (2021). Doença de Fabry. Conitec, 674. https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio_674_doenca-de-fabry_final.pdf.
- Ministério Da Saúde Secretaria De Atenção À Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Gaucher [Internet]. gov.br. 2017 [citado el 10 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_doenca_de_gaucher.pdf
- Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta No. 16, de 24 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo II [Internet]. gov.br. 2018 [citado el 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_mps-ii.pdf.
- Ministerio de Salud Argentina. Registro de Sapropterina Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [Internet]. boletin.anmat.gob.ar. 2011 [citado el 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/enero_2011/Dispo_0374-11.pdf.
- Ministerio de Salud Argentina. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina [Internet]. argentina.gob.ar. 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>.
- Ministerio de Salud Chile, Subsecretaría de Salud Pública. (2016). Orientaciones para el Manejo Clínico de la Enfermedad de Gaucher. minsal.cl. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-Gaucher-DIAGRAMAR.pdf>
- Ministerio de Salud Chile. Enfermedades Raras, Huérfanas o Poco Frecuentes [Internet]. minsal.cl. s/f [citado el 24 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/enfermedades-raras-huerfanas-o-poco-frecuentes/>.
- Ministerio de Salud Chile. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fenilcetonuria. 1.a ed. Santiago, MINSAL 2018. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/Informe-PKU.pdf>.
- Ministerio de Salud de Chile. (2016). Orientaciones 2016: Manejo clínico de la mucopolisacaridosis II. Santiago, Chile: División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento Secretaría AUGÉ y de Coordinación Evidencial y Metodológica, Subsecretaría de Salud Pública. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-Mucopolisacaridosis-2-rev-15122015.pdf>.

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo 1. salud.gob.ec. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Guia-de-gaucher.pdf>.
- Ministerio de Salud Pública Ecuador. Acuerdo Ministerial 00001829 [Internet]. aplicaciones.msp.gob.ec. 2012 [citado el 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/ds/migracion/1_00001829_2012_ac_00001829_2012_RO.pdf.
- Ministerio de Salud Pública Ecuador. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica (PKU). 1.a ed. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización, 2013. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Gu%C3%ADa-de-fenilcetonuria.pdf>.
- Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Resolución Número 00002048. [Internet]. minsalud.gov.co. 2015 [citado el 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-2048-de-2015.pdf>.
- National Organization for Rare Disorders. Gaucher Disease [Internet]. rarediseases.org. 2020 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/>.
- National Organization for Rare Disorders. Metabolic Support UK [Internet]. rarediseases.org. 2024 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.org/organizations/metabolic-support-uk/>.
- National Organization for Rare Disorders. Mucopolysaccharidosis Type II [Internet]. rarediseases.org. 2019 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-ii-2/>.
- National Organization for Rare Disorders. NIH/National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. rarediseases.org. 2024 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.org/organizations/nih-national-institute-of-neurological-disorders-and-stroke/>.
- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., & Rath, A. (2019). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics* 2019 28:2, 28(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
- Olafuyi, O., Parekh, N., Wright, J., & Koenig, J. (2021). Inter-ethnic differences in pharmacokinetics—is there more that unites than divides? *Pharmacology Research & Perspectives*, 9(6). <https://doi.org/10.1002/prp2.890>.

- Organización Panamericana de la Salud. Registros de defectos congénitos se expanden en América Latina [Internet]. paho.org. 2019. [citado el 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/8-8-2019-registros-defectos-congenitos-se-expanden-america-latina>.
- Orphanet. About rare diseases [Internet]. orpha.net. 2012 [citado el 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?Lng=EN.
- Orphanet. Enfermedad de Fabry [Internet]. orpha.net. 2022 [citado el 29 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=324.
- Orphanet. Enfermedad de Gaucher [Internet]. orpha.net. 2012 [citado el 22 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=355.
- Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. Orphanet Report Series. 2022 [citado el 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>.
- Pampols, T. (2010). Inherited Metabolic Rare Disease (pp. 397–431). https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_23.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2023 Mar 9]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301446.
- Pessoa, A. L. S., Martins, A. M., Ribeiro, E. M., Specola, N., Chiesa, A., Vilela, D., Jurecki, E., Mesojedovas, D., & Schwartz, I. V. D. (2022). Burden of phenylketonuria in Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 302. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02450-2>.
- Poswar, F. de O., Silva, L. P., Zambrano, M. B., Pedrini, D. B., Saute, J. A. M., & Giugliani, R. (2021). Clinical trials for genetic diseases in Latin America. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 187(3), 381–387. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31934>.

- Rance, B., Snyder, M., Lewis, J., & Bodenreider, O. (2013). Leveraging Terminological Resources for Mapping between Rare Disease Information Sources. *Studies in health technology and informatics*, 192(1–2), 529. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-289-9-529>.
- Rare Diseases International. Operational Description of Rare Diseases [Internet]. [rarediseasesinternational.org](https://www.rarediseasesinternational.org). 2022 [citado el 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.rarediseasesinternational.org/wp-content/uploads/2022/08/INFOGRAPHIC-OPERATIONAL-DESCRIPTION-OF-RARE-DISEASES.pdf>.
- Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Miglustat 100 mg Cápsulas duras. [Internet]. boletin.anmat.gob.ar. 2022 [citado el 10 de enero de 2024]. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2022/Dispo_1145-22.pdf.
- Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., & Hughes, D. A. (2015). Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 18(6), 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>.
- Rivera-Toquica, A., & Álvarez-Barredo, M. (2021). Enfermedad de Gaucher. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(2), 30–38. https://www.rccardiologia.com/portadas/rcc_21_28_supl2.pdf.
- Sam, R., Ryan, E., Daykin, E., & Sidransky, E. (2021). Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(11), 1489–1503. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1902989>.
- Scarpa, M., Almássy, Z., Beck, M., Bodamer, O., Bruce, I. A., De Meirleir, L., Guffon, N., Guillén-Navarro, E., Hensman, P., Jones, S., Kamin, W., Kampmann, C., Lampe, C., Lavery, C. A., Leão Teles, E., Link, B., Lund, A. M., Malm, G., Pitz, S., ... Wraith, J. E. (2011). Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 72. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-72>.
- Schieppati, A., Henter, J.-I., Daina, E., & Aperia, A. (2008). Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*, 371(9629), 2039–2041. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60872-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60872-7).
- Shawky, R. M., & Elsayed, S. M. (2016). Treatment options for patients with Gaucher disease. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17(3), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.02.001>.
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C., Billette de Villemeur, T., & Berger, M. G. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 441. <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>.

- Stolk, P., Willemen, M. J., Hubert, &, & Leufkens, G. M. (2006). "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization*, 84(9).
- Stone WL, Basit H, Los E. Phenylketonuria. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535378/>.
- Suarez-Guerrero, J. L., Gómez Higuera, P. J. I., Arias Flórez, J. S., & Contreras-García, G. A. (2016). Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(4), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004>.
- Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento Secretaría AUGÉ y de Coordinación Evidencial y Metodológica. (2016). Orientaciones 2016 MANEJO CLÍNICO ENFERMEDAD DE FABRY. Ministerio de Salud Chile, 1. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-Fabry-Final-15122015.pdf>.
- Torregrosa, J.-V. (2018). Aspectos actuales de la enfermedad de Fabry. *Medicina Clínica*, 151(5), 196–197. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.025>.
- Van Rossum, A., & Holsopple, M. (2016). Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. *Hospital Pharmacy*, 51(7), 553–563. <https://doi.org/10.1310/hpj5107-553>.
- Van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>.
- Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.
- Viteri, J., Morales Carrasco, A., Jácome, M., Vaca, G., Tubón, I., Rodríguez, V., Morales, M. F., & Vinuesa, D. (2021). Enfermedades huérfanas. AVFT – Archivos Venezolanos De Farmacología Y Terapéutica, 39(5). Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_5_2020/18_enfermedades.pdf.
- Wainstock, D., & Katz, A. (2023). Advancing rare disease policy in Latin America: a call to action. *Lancet Regional Health - Americas*, 18, 100434. <https://doi.org/10.1016/J.LANA.2023.100434>.

- Wanner, C., Kimonis, V., Politei, J., Warnock, D. G., Üçeyler, N., Frey, A., Cornelisse, P., & Hughes, D. (2022). Understanding and modifying Fabry disease: Rationale and design of a pivotal Phase 3 study and results from a patient-reported outcome validation study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 31, 100862. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100862>.
- Weinreb, N. J., Goker-Alpan, O., Kishnani, P. S., Longo, N., Burrow, T. A., Bernat, J. A., Gupta, P., Henderson, N., Pedro, H., Prada, C. E., Vats, D., Pathak, R. R., Wright, E., & Ficicioglu, C. (2022). The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Molecular Genetics and Metabolism*, 136(1), 4–21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.001>.
- Willmer, G. (2022). The building blocks to make rare disease treatments more common | Research and Innovation. The EU Research & Innovation Magazine. <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/building-blocks-make-rare-disease-treatments-more-common>.
- World Health Organization. Rare diseases [Internet]. who.int. 2023 [citado el 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases>.
- Wu, J., Wang, C., Toh, S., Pisa, F. E., & Bauer, L. (2020). Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States—Current status and future directions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(10), 1213–1218. <https://doi.org/10.1002/PDS.4962>.
- Zhao, H., Du, C., Yang, G., & Wang, Y. (2023). Diagnosis, treatment, and research status of rare diseases related to birth defects. *Intractable & Rare Diseases Research*, 12(3), 2023.01052. <https://doi.org/10.5582/irdr.2023.01052>.
- Zhou, Y., & Lauschke, V. M. (2022). Population pharmacogenomics: an update on ethnogeographic differences and opportunities for precision public health. *Human Genetics*, 141(6), 1113–1136. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02385-x>.