



**TÍTULO DEL ESTUDIO: “INVESTIGACIÓN,
ACCESO Y POLÍTICAS EN ENFERMEDADES
RARAS EN AMÉRICA LATINA: UNA REVISIÓN
REGIONAL DE CINCO AÑOS”**

**REPORTE PRELIMINAR DE RESULTADOS DE
INVESTIGACIÓN 04-2025**

Daysi Zulema Díaz Obregón
Directora de IETSI

Dr. Miguel Ángel Paco Fernández
Gerente de la Dirección de Investigación en Salud – IETSI

Dra. Marysela Irene Ladera Castañeda

Subgerente de la Subdirección de Desarrollo de Investigación en Salud -IETSI

Autores

- Francia Huamán Dianderas
- Alexis Germán Murillo Carrasco

Reporte de resultados de investigación 04-2025

El presente reporte es el resultado de una investigación realizada en el marco de los temas de investigación en salud prioritarios para ESSALUD, para el periodo 2023-2025, aprobados con la Resolución de IETSI N°96-IETSI-ESSALUD-2023.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Aprobación Ética

Este estudio no requirió aprobación por el comité de ética dado que es un trabajo de revisión sistemática exploratoria (*scoping review*), por lo que no constituye una investigación en salud con seres humanos.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).

Citación

Este documento debe ser citado como: "Investigación, acceso y políticas en enfermedades raras en América Latina: una revisión regional de cinco años". Reporte de resultados de investigación RRI 0002-2025. Lima: ESSALUD; 2025".

Datos de contacto

Nombre Alexis Germán Murillo Carrasco

Correo electrónico: agmurilloc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1966

Contenido

Resumen	4
Introducción	6
Métodos	8
Resultados y Discusión	9
Conclusiones.....	25
Referencias Bibliográficas	26
Anexos.....	30

Resumen

OBJETIVO:

Analizar el alcance de la investigación científica y la situación social sobre enfermedades raras en América Latina, a partir de literatura publicada en los últimos cinco años.

MÉTODO:

Para esta revisión sistemática exploratoria (revisión de alcance), se realizó una búsqueda el día 30 de mayo de 2025, en las bases de datos PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://www.scielo.org.pe/>), Dimensions (<https://www.dimensions.ai/>), y LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/es/>). Los prompts de búsqueda fueron orientados a entender los componentes de investigación científica y situación social-política en torno a las enfermedades raras en países de América Latina. Se incluyeron artículos originales publicados en inglés o español durante los últimos 5 años.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

De 383 artículos identificados, se incluyeron 108 tras la revisión por título/resumen y criterios de inclusión. Se clasificaron en Reportes de caso; Estudios epidemiológicos, con foco en cánceres raros y servicios de genética; Series de casos y estudios clínicos, varios con análisis genético; Evaluaciones de tratamientos y acceso a medicamentos, incluyendo estudios de costo-efectividad; Estudios sobre guías diagnósticas e infraestructura; Investigaciones sociales y políticas públicas, que destacan barreras de acceso y rol de asociaciones de pacientes y Estudios con Perspectiva de aplicación de análisis genómicos, con implicancias en riesgo y pronóstico clínico.

De esta forma, este reporte describe la problemática desde múltiples dimensiones: políticas públicas, evaluaciones económicas, aspectos terapéuticos, sociales y epidemiológicos, lo cual permite trazar un panorama amplio de los desafíos y oportunidades en la región, así como de las brechas estructurales que aún limitan el acceso equitativo y oportuno a diagnósticos y tratamientos especializados.

CONCLUSIONES:

La evidencia revela un incremento significativo en la producción científica sobre enfermedades raras en América Latina, aunque todavía existen limitaciones estructurales como inequidades en el acceso, baja inversión en diagnóstico temprano, fragmentación institucional y escasa inclusión en políticas públicas. Se resalta la importancia de establecer registros nacionales, ampliar el uso de tecnologías genómicas, fomentar colaboración regional y adaptar intervenciones al contexto sociocultural de cada país. Además, el protagonismo de las asociaciones de pacientes está emergiendo como catalizador de cambios estructurales.

Palabras clave: Enfermedades Raras; América Latina; Acceso a Medicamentos; Diagnóstico Genético

Introducción

Una enfermedad rara se refiere a una enfermedad que afecta un número muy reducido de personas en una población. La Ley Estadounidense de Medicamentos Huérfanos definió como afecciones que afectan a menos de 200.000 individuos en los EEUU¹, mientras que el reglamento de la Unión Europea sobre medicamentos huérfanos la definió enfermedades que afectan a menos de 5 individuos por cada 10.000 nacidos vivos en la población europea². Y aunque diferentes organismos proponen diferentes prevalencias, contando reportes de América Latina (Colombia, Brasil y Argentina), el promedio se mantiene en 40 por cada 100.000 individuos³.

En el Perú, en el 2011, el congreso aprobó la Ley 29698, que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas (ERH), en este documento sólo se definen las ERH como aquellas enfermedades con peligro de muerte o invalidez crónica, que tienen una frecuencia menor de 1 por cada 100.000 habitantes, son de difícil diagnóstico y seguimiento, en la mayoría de casos de origen desconocido, cuentan con pocos datos epidemiológicos, y pueden incluir malformaciones congénitas y enfermedades de origen genético. En el 2020, el MINSA (Ministerio de Salud) aprueba y publica mediante Resolución Ministerial el primer listado de ERH a nivel nacional, con 546 códigos CIE-10, que se obtuvieron según la Ley 29698 que considera una baja frecuencia (1/100.000) y tasa de mortalidad en el país al 2016 (489,93 en 100.000) y también la baja prevalencia reportada por la OMS (50/100.000). En el 2022 el MINSA establece los lineamientos para la determinación de las ERH de alto costo y la estimación del umbral de medicamentos utilizados, obteniendo un listado con 76 diagnósticos.

De acuerdo con el reporte de Nguengang y colaboradores (2020), se estima que la ERH en conjunto afectan entre 3.5-3.9% de la población mundial⁴, lo que correspondería entre 1.184.750 – 1.997.150 de personas afectadas en Perú, sin contar el impacto que se extiende a los familiares y cuidadores de un paciente con una ERH. A pesar que bases de datos internacionalmente conocidas para ERH como Orphanet, no contemplan datos de América Latina, hasta el momento han sido reconocidas entre 6.000-7.000 enfermedades raras únicas, aproximadamente el 72% son de origen genético y el 70% son de inicio pediátrico. Lamentablemente la mayoría son crónicas y degenerativas con una morbilidad y mortalidad significativas.⁵

Los factores que afectan a los pacientes con una ERH son, el difícil diagnóstico asertivo, las discapacidades de por vida, falta de apoyo compensatorio y los pocos y costosos tratamientos efectivos. Además, la incertidumbre de un diagnóstico y tratamiento perjudican los aspectos psicosociales y económicos de las familias de los pacientes con una ERH.⁶

Se ha reportado que el mayor problema para los pacientes con una ERH es llegar a recibir un diagnóstico correcto. En el Reino Unido y los EEUU los pacientes visitan hasta 8 médicos de especialidades diferentes y reciben entre 2-3 diagnósticos erróneos antes del correcto en un período entre 5.6-7.6 años.⁷ En Europa, el 25% de los pacientes con una ERH tuvo que esperar aproximadamente 30 años desde el inicio de su enfermedad para recibir un diagnóstico genético para su condición, y un 40% de los pacientes habían recibido múltiples diagnósticos erróneos previamente.⁸ Siendo todo esto desgastante para los pacientes y sus familiares y además costoso para los sistemas de salud.

Entonces, el diagnóstico de una ERH es una prioridad de salud pública nacional y mundial. Lamentablemente, este diagnóstico eficaz es un proceso complicado debido a la heterogeneidad

de cada una de las ERH. Adicionalmente, no existe un estándar para las características fenotípicas, genéticas y ambientales de cada una, la afectación multisistémica y las manifestaciones pleiotrópicas.

No obstante, un diagnóstico preciso y oportuno es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente, su calidad de vida, y facilitar el acceso a tratamientos, terapias o la participación en ensayos clínicos específicos para su condición. Una vez establecidos, estos diagnósticos deberían ser registrados en una base de datos nacional, ya que actualmente el Perú no cuenta con una. La creación de este repositorio permitiría generar evidencia propia sobre enfermedades raras y huérfanas (ERH), superando la dependencia de bases de datos norteamericanas o europeas, que no reflejan adecuadamente las características de nuestra población.

Métodos

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el alcance de la investigación científica y situación social sobre enfermedades raras en América Latina con información publicada en los últimos 5 años?

Búsqueda de artículos

Se realizó una búsqueda el día 30 de mayo de 2025, en las bases de datos PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://www.scielo.org.pe/>), Dimensions (<https://www.dimensions.ai/>), y LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/es/>). Los *prompts* de búsqueda son mostrados en el Anexo 1. Se incluyeron artículos originales publicados en español o inglés durante los últimos 5 años.

Filtración de artículos

Todos los artículos encontrados fueron descargados en listas y guardados en archivos CSV. Posteriormente, esos archivos fueron utilizados para completar manualmente la información de resumen en cada caso, remover duplicados y evaluar la pertinencia de estos artículos. La revisión y clasificación de los artículos fue realizada por dos autores (AGMC y FHD).

Elaboración del Diagrama de Flujo

Un diagrama de flujo de la revisión de estos artículos, consistente con las directrices PRISMA 2020 (Page et al., 2021) fue elaborado siguiendo la herramienta validada del mismo nombre (https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/) (Haddaway et al., 2022).

Aspectos éticos

Este estudio no requirió aprobación por el comité de ética dado que es un trabajo de revisión sistemática exploratoria (*scoping review*), por lo que no constituye una investigación en salud con seres humanos.

Resultados y Discusión

Revisión de artículos

Esta revisión encontró un total de 383 artículos provenientes de las diferentes bases de datos. Entre ellos, descartamos 32 artículos duplicados y revisamos título y resumen de 351 artículos. Excluimos un total de 233 artículos por no alinearse con los objetivos de la presente investigación. Los motivos incluyen, no ser artículos originales (n=24), no abordar enfermedades humanas (n=125), o no abordar enfermedades raras consideradas por OrphaNet (n=94). El

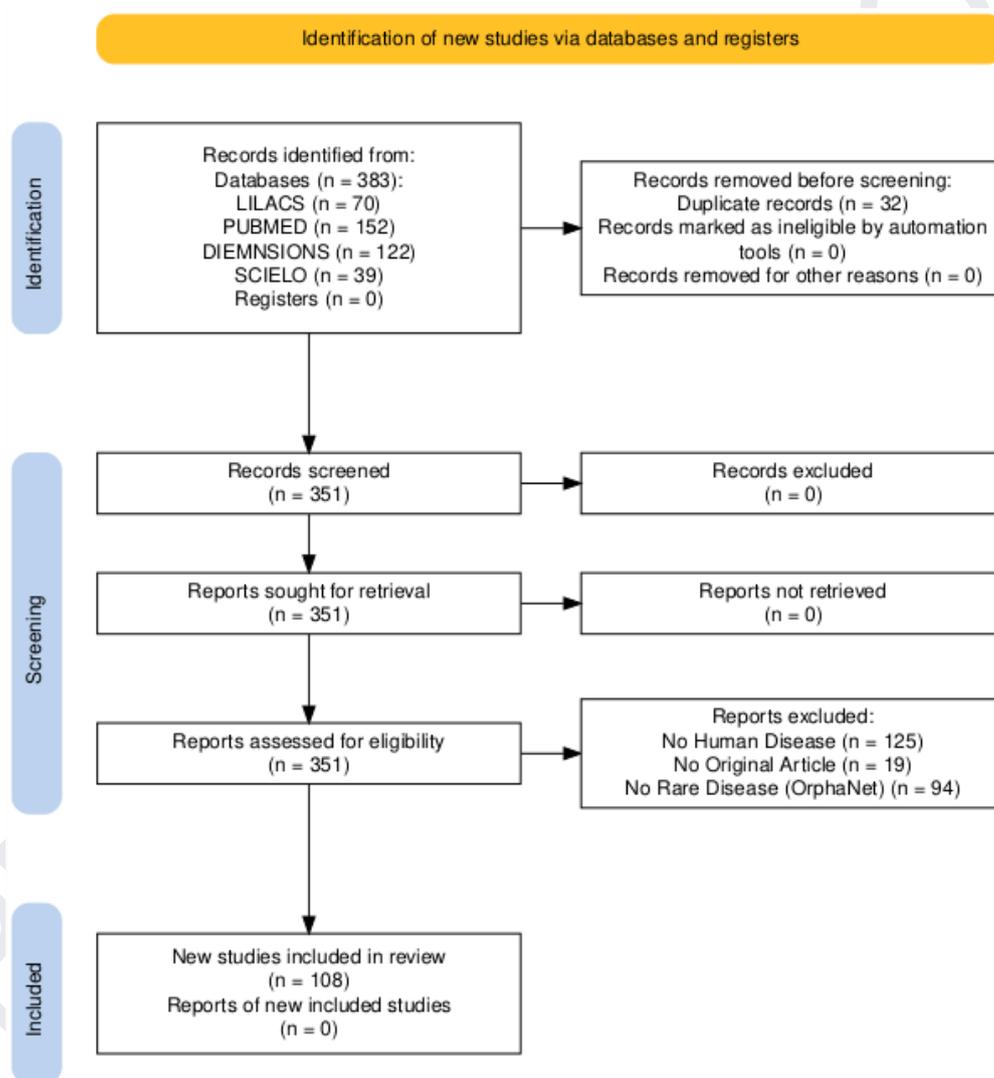


diagrama de flujo de estas observaciones se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de Flujo de los artículos incluidos en esta revisión. Diagrama obtenido con la herramienta online PRISMA2020, relatando la evaluación de artículos encontrados el 30 de mayo de 2025 en las bases de datos PUBMED, LILACS, DIMENSIONS y SCIELO.

Descripción de artículos encontrados

De los 108 artículos filtrados finalmente, se realizó la lectura en su totalidad, y se decidió separarlos en siete grupos, obteniéndose 35 reportes de casos únicos; 15 estudios epidemiológicos; 26 estudios con descripción clínica de la ER, proceso del diagnósticos y tipos de tratamientos; 10 estudios sobre medicamentos; 10 sobre herramientas y criterios diagnósticos y ocho sobre políticas de sanidad y estudios sociales. (ver Figura 2)

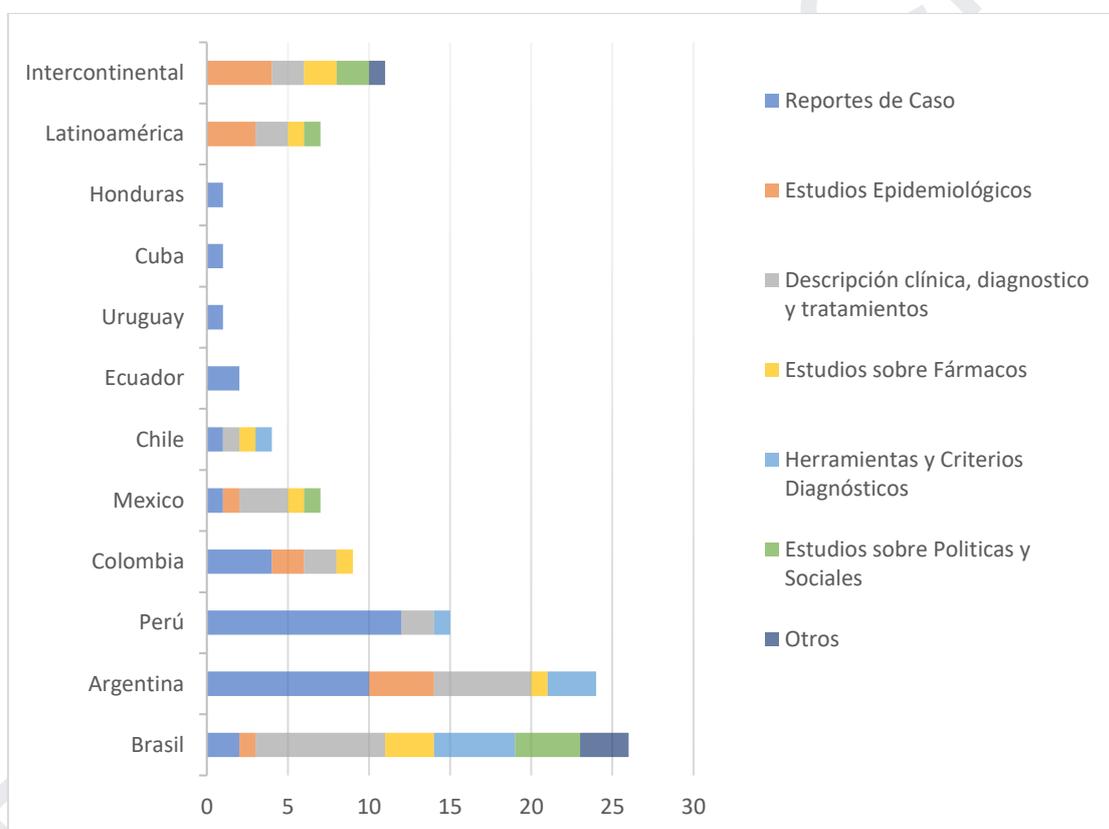


Figura 2. Gráfico de barras que muestra la distribución de los artículos publicados en Enfermedades Raras por País en Latinoamérica los últimos cinco años, según el tipo de estudio y/o la temática.

Enfermedades raras reportadas en LATAM

Reportes de Caso

Se encontraron 35 reportes de caso de ER en Latinoamérica (Figura 2), siendo los países que más reportes presentaban Perú (12/35) y Argentina (10/35), la mayoría de los reportes presenta el caso describiendo la clínica del paciente, algunos con pruebas de apoyo al diagnóstico de laboratorio o de imágenes, sólo 7/35 presentan un reporte de una prueba genética, identificando la variante patológica. En cuanto al tipo de enfermedades que se reportan en su mayoría son cánceres 11/35, y en segundo lugar enfermedades infecciosas 9/35.

Dentro de las enfermedades infecciosas, debemos tener en cuenta que hay algunas que son consideradas ER, en países desarrollados que tienen bien implementadas sus políticas de sanidad en control de vacunación. La tuberculosis es una enfermedad endémica en muchos países y mal controlada en algunos, en casos donde la infección no es la clásica, los síntomas no son los comunes, el diagnóstico de complica. Por ejemplo, en Perú, Chávez-Nomberto et al., en el 2023, presentó el caso de un paciente de nueve años que no tenía la vacuna BCG, que presentaba, seis meses antes de la consulta, cambio conductual, pérdida de peso, cefalea y hemiparesia izquierda. Las pruebas de imágenes mostraron tuberculomas múltiples en el SNC, milia pulmonar y granulomas hepáticos, y otras pruebas bioquímicas corroboraron que se trataba de la bacteria, *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente recibió tratamiento con esquema I anti TBC con buena respuesta. La detección de tuberculomas múltiples a nivel del SNC es rara, con un amplio diagnóstico diferencial y variada presentación clínica, por lo que es importante reportar este tipo de casos, y más aún en países como el nuestro.⁹

La tuberculosis extrapulmonar es la afectación de cualquier órgano, sin compromiso pulmonar demostrado, Besteiro et al., en el 2024, presentaron un caso en Argentina, una paciente de 20 años, que desde la semana 15 de gestación presentaba gonalgia. Una resonancia magnética mostró lesión endomedular en la región distal del fémur izquierdo; la tomografía de tórax, abdomen y pelvis, evidenciaron otras lesiones a nivel esplénico, sin compromiso hepático ni pulmonar; la punción diagnóstica femoral evidenció granulomas con necrosis central. Se concluyó que la paciente presentaba una tuberculosis extrapulmonar y se inició tratamiento antifímico con mejora sintomática. Llegar a este diagnóstico requiere un elevado índice de

sospecha y un retraso en él, conllevaría a un aumento de la morbimortalidad, por eso es importante reportar este tipo de casos.¹⁰

Estudios Epidemiológicos

Se encontraron 15 estudios epidemiológicos sobre enfermedades raras (Figura 2), donde se estiman principalmente la prevalencia de la enfermedad, el índice de mortalidad y la sobrevida. La mayoría son estudios multicéntricos que abarcan datos de varios países latinoamericanos (7/15), de entre 12 y 48 años y nuevamente las ER más analizadas son de un tipo de cáncer (6/15).

En Argentina, Casanovasa et al., en el 2021, publicaron un estudio donde describieron prevalencia, características clínicas y evolución de tumores raros en edad pediátrica diagnosticados en el Hospital Garrahan. Revisaron la historia clínica de 1 657 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos, el 9,9 % correspondieron a tumores raros, la mayoría eran varones menores de 14 años. En orden de frecuencia, los tumores raros fueron: carcinoma de tiroides (60), carcinoma suprarrenal (14), tumores pulmonares (14), melanoma (13), carcinoma de glándulas salivales (11), tumores gastrointestinales (8), tumores gonadales no germinales (7), tumores pancreáticos (7), carcinomas renales (6), carcinomas nasofaríngeos (5), feocromocitoma y paraganglioma (5) y carcinoma de timo en 1 paciente. El tratamiento recibido dependió del tipo de tumor y del estadio. Con una mediana de seguimiento de 34,9 meses, el 78,7% de pacientes sobrevivieron. Adicionalmente, hallaron alteraciones moleculares predisponentes en 5,3 % de los pacientes, el 3,5 % tenían antecedentes. Este estudio resulta interesante, ya que si bien es cierto solo el 10% correspondían a tumores raros, la sobrevida es casi del 80% de los casos, con los tratamientos actuales.¹¹

En México, se publicó un estudio que tenía como objetivo determinar la prevalencia de las ER en general que se diagnosticaron en el Servicio de Genética Médica del Hospital Regional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Puebla, México. Fue un estudio retrospectivo que evaluó 798 expedientes clínicos de 4 años, ellos detectaron que el 27% de pacientes que acudían a este servicio era diagnosticado con una ER, además fueron identificadas 118 ER diferentes, que es importante resaltar ya que hasta ese momento (2022) existían sólo 20 ER registradas formalmente en México, y de éstas sólo se encontraron once.¹² Este estudio puede servir como

ejemplo de investigación epidemiológica, ya que, dentro del grupo de las ER, el 80% son de origen genético, y es más probable identificarlas en este tipo de servicios.

Desde otro enfoque, el estudio de Quaio et al. (2021), analizó una cohorte de 320 pacientes brasileños mediante secuenciación de exoma para detectar variantes patogénicas asociadas a enfermedades raras con perfil genético recesivo mendeliano. Se encontró que 60,6% eran portadores de al menos una mutación recesiva, y el 5,3% presentaban variantes en homocigosis o doble heterocigosis compuesta, lo que implica riesgo clínico significativo. El estudio apoya la inclusión del tamizaje genético poblacional como política de salud pública en Brasil para enfermedades raras recesivas.¹³

Este hallazgo demuestra una alta prevalencia de portadores en la población general y refuerza la importancia de implementar programas de tamizaje genético preventivo como parte de la política pública de salud, especialmente en regiones donde la endogamia o el aislamiento genético pueden aumentar la frecuencia de estas enfermedades.

En este sentido, es relevante comentar que los programas de tamizaje genético permiten crear bases de datos locales, que pueden ser usados a futuros para caracterizar poblaciones de pacientes. Por ejemplo, el estudio retrospectivo de Galante et al. (2025) analizó a portadores adultos de la mutación TP53 R337H, prevalente en el sur de Brasil, asociada al síndrome de Li-Fraumeni (ORPHA:524). El análisis sugirió personalizar las estrategias de vigilancia en función del historial familiar y tipo tumoral, en lugar de aplicar modelos internacionales estandarizados.¹⁵

Estudios de Serie de Casos, descripción clínica, diagnóstico y tratamiento

Se encontraron 26 artículos que incluyen reportes de serie de casos, con descripción clínica, trayectoria de la enfermedad, análisis de los métodos diagnósticos, frecuencia de tipos de tratamientos o terapias, adherencia y/o seguimiento de los pacientes. Seis de estos estudios, incluyen un análisis genético, identificando en muchos casos nuevas variantes patogénicas y asociación genotipo-fenotipo. Igualmente, el tipo de ER más analizada en este grupo de artículos es el cáncer con 10/26.

De estos trabajos (4/26), están basados en encuestas a médicos especialistas tratantes de estas enfermedades, y es gracias a estas encuestas que se obtiene al parecer mayor información sobre la casuística, criterios diagnósticos y frecuencia de tratamientos y terapias.

Como ejemplo de cómo aplicar este tipo de encuestas tenemos un esfuerzo colaborativo regional, del Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) encuestó a 80 centros oncológicos en 14 países sobre el manejo del linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL, ORPHA:46135); participaron, Argentina (n=11), Bolivia (n=2), Brasil (n=9), Chile (n=5), Colombia (n=17), Cuba (n=1), Ecuador (n=5), México (n=10), Panamá (n=1), Paraguay (n=4), Perú (n=5), República Dominicana (n=1), Uruguay (n=5) y Venezuela (n=4). El estudio reveló una marcada heterogeneidad en el diagnóstico y tratamiento; el 84% de los centros atienden hasta cinco nuevos casos de PCNSL por año, y solo el 3% realiza resección completa del tumor. En cuanto a inmunohistoquímica, EBV-LEMP está disponible en el 55% y PDL-1 en el 38% de los centros; pruebas moleculares como FISH para Myc/Bcl2 y paneles genómicos están disponibles en apenas 32% y 23% de los centros, respectivamente. El esquema de tratamiento preferido para pacientes elegibles a trasplante fue MATRIX (53%), pero el 45% reportó falta de acceso a tiotepa, lo que afectó el uso del esquema completo y condicionó a la adopción de regímenes alternativos como metotrexato con citarabina (36%). En el contexto de recaída o refractariedad, los esquemas basados en MTX (38%), citarabina (23%) o inhibidores de BTK (20%) fueron los más utilizados, aunque solo tres centros reportaron disponibilidad de terapia CAR-T. El estudio concluye que el manejo de PCNSL en América Latina es altamente variable y limitado por el acceso desigual a diagnósticos avanzados y terapias dirigidas como tiotepa y CAR-T, lo que impacta directamente en los resultados clínicos en la región.¹⁶

Farmacología, aplicación, evaluación y acceso a tratamientos

Se encontraron 10 artículos en relación al análisis de medicamentos para ER, análisis en su mayoría de costo-efectividad, importantes para la toma de decisiones en políticas públicas, la mayoría de estos fármacos son de alto costo y es por esto que los gobiernos deben tomar decisiones en base a la evidencia científica.

Los sistemas sanitarios de América Latina se enfrentan a un complejo panorama de desigualdad estructural, dependencia externa y brechas regulatorias en relación con el acceso a medicamentos de alto costo y terapias para ER.¹⁷ A continuación, describimos alcances en relación al acceso de medicamentos con estrategias divergentes, con experiencias reportadas en Colombia, Chile, Brasil, México y Argentina.

En Brasil, un estudio pretendió ayudar a guiar las decisiones públicas de financiamiento, aplicó modelos de análisis de costo-efectividad y valor de la información para evaluar caplacizumab¹⁸, un tratamiento para la púrpura trombocitopénica trombótica (ORPHA:93583), una ER potencialmente fatal. Lamentablemente, a la luz de los resultados obtenidos, y a pesar del notable aumento en años de calidad de vida, la implementación de caplacizumab no sería costo-efectiva para el Sistema Único de Salud (SUS) brasileiro.

En enfermedades ultra-raras como la deficiencia de CD55 (ORPHA:566175). Debido a su baja frecuencia, se requiere de un esfuerzo adicional logístico para articular una cohorte internacional de pacientes. Un estudio logró reunir pacientes pediátricos, provenientes de Bolivia, Turquía, Siria y Tailandia¹⁹, para evaluar un tratamiento con pozelimab. De forma general, los resultados reportaron mejoras clínicas significativas a través de la normalización de niveles de albumina sérica con tolerabilidad adecuada en un ensayo de fase 2 y 3.

A su vez, el estudio del programa SAT-283 documenta el seguimiento longitudinal de pacientes (Estados Unidos y Argentina) con osteomalacia inducida por tumores (TIO, ORPHA:352540) tratados con burosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra FGF23. Este estudio proporciona evidencia sobre la eficacia sostenida del tratamiento, representa una fuente valiosa de datos prospectivos en una enfermedad ultra rara, lo que permite caracterizar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento a largo plazo, algo escasamente documentado hasta ahora. Desde una perspectiva económica, aunque el tratamiento con burosumab implica un alto costo, el estudio sugiere que puede reducir la necesidad de intervenciones ortopédicas y hospitalizaciones, lo que potencialmente compensa el gasto mediante una mejora en la calidad de vida y una reducción del uso de recursos sanitarios a largo plazo.²⁰

Centralizado en el paciente, el estudio de Nery et al. (2021) evalúa la efectividad a largo plazo del régimen estándar de 12 dosis de terapia multimedicamentosa (MDT) para la enfermedad de Hansen (lepra, ORPHA:548) en una cohorte de pacientes en Río de Janeiro, Brasil, entre 1997 y 2017. Durante un seguimiento de hasta 20 años, se observó que las recaídas fueron eventos extremadamente raros, lo que respalda la eficacia del tratamiento. A partir de las informaciones mostradas en este artículo se infiere que la persistencia del estigma social relacionado con la lepra puede tener un impacto significativo en la vida de los pacientes, especialmente en casos

de recaída, lo que sugiere la necesidad de estrategias de comunicación y educación culturalmente sensibles. Asimismo, desde el punto de vista del acceso a medicamentos, los hallazgos enfatizan la importancia de mantener el suministro gratuito y continuo del esquema MDT, descentralizar los servicios de seguimiento y tratamiento para llegar a poblaciones rurales, y reforzar los sistemas de vigilancia sin generar alarmismo en la comunidad. Estas acciones permitirían no solo sostener la eficacia clínica del tratamiento, sino también reducir barreras estructurales y socioculturales en la atención de la lepra.²¹

Con relación a las estrategias y políticas diseñadas desde varios frentes para facilitar el acceso a medicamentos contra enfermedades raras. Por ejemplo, el estudio de Balderas y Martínez (2024) muestra un enfoque de análisis antropológico, centrado en el paciente para caracterizar la ataxia espinocerebelosa tipo 7 (ORPHA:284324), una enfermedad neurodegenerativa hereditaria. Desde una mirada crítica y cualitativa, este artículo permite entender cómo las dinámicas familiares, la fragmentación del sistema de salud y los costos indirectos (emocionales y económicos) condicionan el acceso efectivo al tratamiento. Este tipo de evidencia es fundamental para políticas públicas sensibles al contexto y al ciclo de vida del paciente.²²

De forma general, la validación de estos tratamientos y de la investigación en enfermedades raras requiere de contacto internacional. Por ejemplo, un estudio clínico transcontinental que incluyó datos del Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL), el proyecto Brasileiro de Células T (BTCP), y dos centros académicos de investigación en cáncer de los Estados Unidos, analizó linfomas T periféricos en estadio limitado. Este proyecto permitió identificar patrones de tratamiento y tasas de supervivencia en condiciones donde la evidencia previa era escasa. La investigación resalta la importancia de desarrollar registros multicéntricos y colaborar a nivel regional para enfermedades poco frecuentes que, de otro modo, no podrían ser estudiadas con rigor estadístico en poblaciones pequeñas. Este tipo de datos clínicos son esenciales para argumentar inclusión en listas de cobertura nacional o incorporación en políticas públicas de salud.²³

Migrando hacia las estructuras de gobernanza que podrían facilitar el acceso a estos medicamentos y terapias clínico-sociales, encontramos un par de modelos en Chile y Colombia. En Chile, Espinoza et al. (2024) presentaron un análisis del funcionamiento de la Ley Ricarte

Soto (Ley N° 20.850, de junio de 2015, del Ministerio de Salud de Chile), que financia diagnósticos y tratamientos de alto costo. Aunque la ley se plantea como una herramienta de protección financiera, los autores destacan que en la práctica ha funcionado como una vía alternativa de priorización de tecnologías sanitarias, muchas veces impulsada por presión de la sociedad civil. Este “camino legal”, según lo definen, se contrapone a procesos institucionalizados de evaluación técnica y priorización basada en evidencia. El artículo propone que Chile fortalezca sus marcos de planificación sanitaria, institucionalizando criterios de costo-efectividad, impacto poblacional y equidad distributiva, sin perder de vista la legitimidad social que confiere la participación ciudadana.²⁴

Recientemente, Vahos Zambrano et al. (2025) propusieron un modelo de valor para alcanzar la independencia estratégica en productos medicinales derivados del plasma (PDMPs) en América Latina, utilizando a Colombia como estudio de caso. A través de entrevistas semiestructuradas con tomadores de decisión en establecimientos públicos y privados, el artículo señala cómo la alta dependencia de importaciones para medicamentos como inmunoglobulinas y factores de coagulación ha generado desabastecimientos críticos y vulnerabilidades sanitarias. En este estudio se plantea una estrategia integral que incluye fortalecimiento de los bancos de plasma, capacidad industrial para fraccionamiento, incentivos regulatorios y marcos legales que prioricen la producción nacional. De esta forma, se favorecería una inversión en investigación y desarrollo de sistemas en Colombia para colecta, análisis, separación de elementos y producción nacional de PDMPs.²⁵

Parte importante de esta articulación de esfuerzos para realizar estudios multicéntricos recae en las sociedades y agrupaciones de pacientes y familiares vinculados a enfermedades raras. Por ejemplo, el Grupo de Cooperación Latino Americana en Oncología (LACOG) Sarcoma, ofrece una de las evaluaciones más completas sobre el estado de los cánceres raros y las políticas sobre sarcomas en América Latina.^{26,27} El estudio revisó 20 planes nacionales de control de cáncer y encontró que más del 70 % no incluye menciones específicas a cánceres raros. A nivel regulatorio, la disparidad es igualmente evidente: mientras que la FDA (Estados Unidos) y la EMA (Europa) han aprobado entre 13 y 19 fármacos para sarcomas en los últimos 15 años, sus

contrapartes regionales (ANVISA en Brasil, ANMAT en Argentina y COFEPRIS en México) aprobaron apenas entre 6 y 8, con retrasos promedio de 2 a 3.²⁷

Estudios sobre métodos diagnósticos, infraestructura y digitalización

Se encontraron 10 artículos, en tres de ellos se publican tres guías de diagnóstico para una ER determinada. Las diferencias en oportunidades de diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras en América Latina se explican en parte por la falta de estandarización en los procesos de atención. Este vacío puede ser remediado mediante la estandarización y consenso en las guías clínicas y recomendaciones de especialistas, fundamentadas en evidencia, para el manejo de pacientes con enfermedades raras.

En línea con esta iniciativa, en Colombia, se desarrolló un consenso nacional de expertos enfocado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry (ORPHA:324) en población pediátrica. Esta iniciativa, liderada por un grupo multidisciplinario, aplicó la metodología Delphi para validar 30 recomendaciones clínicas que abarcan desde la sospecha diagnóstica hasta criterios específicos para iniciar terapia de reemplazo enzimático. El proceso incorporó literatura científica actualizada, incluyendo guías internacionales y revisiones sistemáticas para reforzar su campo metodológico y relevancia clínica. Entre sus principales aportes se destaca la definición de un algoritmo diagnóstico claro, la priorización de biomarcadores como la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A y la cuantificación de globotriaosilceramida (Gb3), así como criterios precisos para el inicio y monitoreo de la terapia. Este documento no solo busca unificar criterios a nivel nacional, sino que también representa un modelo replicable para otros países de la región donde el acceso al diagnóstico y tratamiento de enfermedades lisosomales es desigual.²⁸

En Argentina, una guía clínica desarrollada por la Sociedad Argentina de Pediatría (Balaccoc et al., 2021) abordó en profundidad el manejo de la falla intestinal secundaria al síndrome de intestino corto en población pediátrica (ORPHA:2301). El documento propone un enfoque estructurado basado en la estratificación de los pacientes según su grado de dependencia de la nutrición parenteral y su potencial de adaptación intestinal. Se destaca la necesidad de un manejo integral e interdisciplinario que incluya nutrición especializada, cirugía pediátrica, gastroenterología, cuidados intensivos y apoyo psicológico. La guía enfatiza también la

importancia del monitoreo continuo de parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos, y promueve el uso racional de terapias como la glutamina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), con el objetivo de reducir complicaciones, mejorar la supervivencia y optimizar la calidad de vida.²⁹

En un esfuerzo internacional para tratar casos con síndrome de Guillain-Barré (SGB, ORPHA:98916), se ha desarrollado una guía clínica global basada en literatura actualizada y consenso de expertos, estructurada en diez pasos que abarcan desde el reconocimiento temprano, diagnóstico diferencial y variantes clínicas, hasta la indicación terapéutica, monitoreo respiratorio, tratamiento de complicaciones y rehabilitación. El SGB es una neuropatía inmunomediada del sistema nervioso periférico, poco frecuente pero potencialmente mortal, que suele desencadenarse por infecciones virales o bacterianas. Su incidencia puede aumentar durante brotes epidémicos, como se observó durante las epidemias de virus Zika en la Polinesia Francesa (2013) y América Latina (2015). De acuerdo con el reporte de Leonhard et al. (2021), el diagnóstico de pacientes con SGB se apoya en estudios electrofisiológicos y en la disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo, aunque estos hallazgos pueden estar ausentes en fases iniciales, por lo que la guía clínica propuesta incluye mecanismos de predicción del curso clínico que permitan captar pacientes en fases tempranas de la enfermedad.³⁰

En Perú, la publicación de la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y manejo del angioedema hereditario (AEH, ORPHA:91378) representa un paso relevante en la institucionalización de enfermedades raras en la política sanitaria nacional. Esta guía define protocolos para tamizaje, diagnóstico diferencial, manejo agudo y profilaxis a largo plazo, considerando las limitaciones de acceso a fármacos como icatibant y lanadelumab. Al incluir recomendaciones sobre articulación entre niveles de atención y criterios de derivación, se busca reducir el subdiagnóstico y la alta tasa de morbilidad asociada al AEH, reflejando una política de integración progresiva en la red de servicios especializados.³¹

En Chile, Poli et al. 2024, para avanzar en el diagnóstico genómico en un entorno de recursos genómicos limitados, desarrollaron DECIPHERD, un programa de enfermedades no diagnosticadas. DECIPHERD se implementó en dos fases: capacitación y desarrollo local. La fase de capacitación se basó en la colaboración internacional con el Baylor College of Medicine,

y el desarrollo local se estructuró como un modelo híbrido, donde el análisis clínico y bioinformático se realizó internamente y la secuenciación se externalizó en el extranjero, debido a la falta de equipos de alto rendimiento en Chile. En un plan piloto, se analizaron 103 pacientes, identificándose variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto en genes relacionados con los fenotipos de los pacientes en 47 (45,6%) de ellos. DECIPHERD puso fin a la odisea diagnóstica para muchos participantes. Se concluye que esta estrategia híbrida puede ser útil en entornos con recursos genómicos igualmente limitados y conducir a descubrimientos en poblaciones poco estudiadas.³²

Por otro lado, en el contexto de enfermedades neuromusculares raras, un análisis de los costos anuales del tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne (DMD, ORPHA:98896) en Brasil mostró que el gasto promedio anual por paciente alcanza los R\$ 17,121 (reales brasileños, equivalente a \$3, 000 dólares americanos), siendo el 92% destinado al cuidado domiciliario. La carga económica se concentra en medicamentos, adaptaciones del hogar y pérdida de productividad del paciente y su familia. Este estudio destaca la ausencia de cobertura adecuada para elementos esenciales del tratamiento, como terapias físicas y respiratorias, y la limitada disponibilidad de servicios especializados, lo que incrementa la inequidad en el acceso al cuidado integral para personas con DMD.³³

Posteriormente, con informaciones de alto rendimiento, se hace más viable el uso de aplicaciones modernas como aquellas derivadas por la inteligencia artificial. Así, el avance en tecnologías de salud digital y el acceso a datos clínicos de alta resolución ha abierto nuevas posibilidades para la aplicación de inteligencia artificial (IA) en el manejo de enfermedades raras. En este contexto, Barbalho et al. (2023) desarrollaron en Brasil una plataforma digital integrada basada en IA para la vigilancia y monitoreo remoto de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA, ORPHA:803), una enfermedad neurodegenerativa de baja prevalencia y alta complejidad. El sistema recolecta de forma continua datos funcionales, respiratorios y de progresión clínica mediante dispositivos portátiles y formularios electrónicos, los cuales son analizados para apoyar la toma de decisiones clínicas. En una implementación piloto con pacientes del sistema público de salud, la herramienta permitió aumentar en un 30% la frecuencia de seguimiento clínico y mejorar la comunicación entre profesionales de salud y cuidadores. Esta

innovación demuestra cómo la IA puede reducir inequidades geográficas en el acceso al cuidado especializado, facilitando una atención más oportuna y personalizada para personas con enfermedades raras en contextos de recursos limitados.³⁴

Además, un estudio realizado en Brasil por Arancibia et al. (2020) analizó retrospectivamente la supervivencia global de 1, 378 pacientes pediátricos con cáncer tratados en hospitales públicos del estado de Rio Grande do Sul. Los resultados mostraron que los niños tratados en centros con bajo volumen de atención (<15 pacientes por año) tuvieron un riesgo 41% mayor de mortalidad en comparación con aquellos tratados en hospitales con más de 60 pacientes al año. Esta diferencia persistió incluso después de ajustar por edad, tipo de tumor y otras variables clínicas relevantes. El estudio evidenció también que, aunque el 95% de los pacientes fueron atendidos en centros acreditados, el 65.7% de los formularios clínicos (APACs) fueron firmados por médicos sin especialización formal en oncología pediátrica. Estos hallazgos refuerzan la importancia de centralizar la atención en centros de referencia de alto volumen y con equipos especializados, ya que dicha organización impacta significativamente en los resultados clínicos. La falta de protocolos estandarizados dentro del sistema público de salud brasileiro (SUS), así como la desigual disponibilidad de tecnología y terapias modernas, fueron identificados como obstáculos estructurales que limitan la equidad en el acceso a tratamiento de calidad.³⁵

Indicios sobre investigación social y el impulso de las políticas públicas

Se encontraron 8 estudios de este tipo, 4 de ellos incluyen información de varios países incluyendo países latinoamericanos.

La experiencia de México en cáncer testicular, analizada retrospectivamente por Ríos-Rodríguez et al. (2023), revela cómo factores sociodemográficos influyen en el acceso a diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado en enfermedades oncológicas raras entre 2007 y 2020. Los resultados mostraron que los pacientes que residían en áreas con menor índice de desarrollo humano (IDH), baja escolaridad y afiliación a servicios de salud públicos tenían una mayor probabilidad de presentar la enfermedad en estadio avanzado (OR 1.43; IC95%: 1.18–1.72). Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad urgente de políticas de salud pública con enfoque en determinantes sociales y geográficos, que incorporen medidas de prevención, diagnóstico temprano y educación sanitaria, priorizando a las poblaciones más vulnerables.

Aunque el estudio se centra en cáncer testicular, una neoplasia rara pero curable en estadios tempranos, sus implicancias son directamente transferibles al campo de las enfermedades raras, donde el acceso equitativo y oportuno a la atención sigue siendo uno de los principales desafíos estructurales.³⁶

En este mismo sentido, Costa et al. (2025) documentaron la experiencia de la Asociación Brasileña de Tumores Desmoides (*Desmoid Tumor Brazilian Association*), mostrando cómo las organizaciones de pacientes pueden desempeñar un papel crucial en contextos de baja disponibilidad de servicios especializados, especialmente en países de ingresos medios. A través de una encuesta nacional, identificaron barreras comunes como el limitado acceso a oncólogos con experiencia en sarcomas, la escasez de medicamentos específicos y la falta de información confiable. El estudio comenta el valor de la abogacía de pacientes como estrategia para mitigar desigualdades estructurales en tumores desmoides (ORPHA:873), al promover redes de apoyo, campañas de concientización y generación de datos locales para incidir en políticas de salud pública.³⁷

En Brasil, una investigación reciente reveló barreras estructurales significativas en el acceso a servicios de salud y en la calidad del manejo clínico en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 (ORPHA:567). A través de una encuesta nacional aplicada a cuidadores, se evidenció que, incluso después del diagnóstico, muchos pacientes continuaban recibiendo atención incompleta y fragmentada. La mayoría de los cuidadores reportaron dificultades para acceder a especialistas y servicios multidisciplinarios, lo que impacta directamente en su calidad de vida. La falta de coordinación interinstitucional, demoras diagnósticas y desigualdad geográfica fueron factores recurrentes, lo que subraya la necesidad urgente de políticas públicas inclusivas y guías clínicas nacionales que faciliten el acceso equitativo al cuidado especializado.³⁸

Asimismo, el estudio internacional sobre porfiria hepática aguda (AHP, ORPHA:95157), conocido como POWER, evaluó el impacto físico y emocional de esta enfermedad rara en 92 pacientes adultos provenientes de Estados Unidos, Italia, España, Australia, México y Brasil. Más del 70% de los pacientes calificaron su salud física, emocional y financiera como regular o mala, y síntomas como dolor (94,3%), fatiga (95,6%) y debilidad muscular (91,4%) limitaban sus actividades diarias. Además, el 58,7% presentó depresión moderada a severa y el 48,9%

ansiedad significativa. El 85,9% afirmó haber tenido que modificar o abandonar metas personales importantes debido a la enfermedad. Notablemente, la carga de la AHP fue alta incluso en pacientes con ataques esporádicos o que recibían tratamiento profiláctico, lo que indica que el impacto de la enfermedad persiste independientemente de la frecuencia de los ataques o el tratamiento preventivo. Este estudio evidencia la urgente necesidad de estrategias integrales de manejo que incluyan acceso equitativo a terapias como givosiran y apoyo psicosocial continuo, particularmente en países latinoamericanos como México y Brasil.³⁹

En conjunto, estos estudios revelan lecciones clave: (1) la necesidad de políticas nacionales adaptadas a enfermedades raras, que incluyan financiamiento, vigilancia epidemiológica y regulación de medicamentos huérfanos; (2) el valor de los estudios de costo-efectividad y análisis de incertidumbre como herramientas de gobernanza sanitaria en contextos de recursos limitados; (3) la importancia de considerar factores sociales, culturales y comunitarios en el diseño e implementación de intervenciones, especialmente en zonas rurales y poblaciones indígenas; y (4) el imperativo de fomentar la investigación colaborativa transnacional para reducir las brechas de información, promover la equidad terapéutica y acelerar la aprobación de tratamientos innovadores.

Colectivamente, América Latina avanza en el abordaje de enfermedades raras desde distintos frentes, construyendo una agenda regional que articula ciencia, política y justicia social. No obstante, persisten desafíos estructurales, donde podemos citar la fragmentación institucional, escasez de recursos, debilidad de los sistemas de información, entre otros, que exigen marcos integrales y equitativos para garantizar el acceso oportuno y justo a terapias y diagnósticos innovadores en este grupo de pacientes históricamente desatendidos.

Este tipo de disparidad no es exclusiva de la oncología. En el caso de enfermedades autoinmunes raras como el lupus eritematoso sistémico (LES), el estudio de Ugarte-Gil y colaboradores destaca que, pese a los esfuerzos educativos y científicos en la región principalmente logrados por el Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus (GLADEL), los pacientes siguen enfrentando barreras críticas de acceso a medicamentos y especialistas. Estudios regionales han demostrado que el pronóstico en América Latina es más adverso, influido por factores socioeconómicos, falta de educación sanitaria y acceso desigual a

tratamientos innovadores. A pesar de una baja producción científica en términos absolutos, el trabajo colaborativo entre países ha permitido el desarrollo de guías terapéuticas adaptadas a la región y ha servido como modelo para abordar otras enfermedades raras autoinmunes.⁴⁰

Perspectivas en análisis genómicos para enfermedades raras

Los análisis genómicos de alto rendimiento no solo permiten identificar mutaciones causales en enfermedades raras, sino que también aportan información crítica sobre la ancestralidad genética, la cual influye en la biología de la enfermedad y sus desenlaces clínicos. En un estudio internacional dirigido por Lee et al. (2021), se analizaron datos genómicos de más de 2.500 niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA, ORPHA:513) mediante técnicas de secuenciación y genotipado de alta densidad. El estudio reveló que una mayor proporción de ascendencia indígena americana o africana se asociaba con un perfil molecular más agresivo, menor frecuencia de subtipos favorables como ETV6-RUNX1, y una mayor prevalencia de alteraciones en genes de mal pronóstico como *IKZF1* y *PAX5*.⁴¹ Estos hallazgos demuestran que la ancestralidad genética no solo es un marcador de estructura poblacional, sino también un factor de riesgo clínicamente significativo que debe ser incorporado en los modelos predictivos y de estratificación terapéutica. En el contexto latinoamericano, donde la población presenta altos niveles de mestizaje, estos resultados enfatizan la necesidad de incluir variables ancestrales en estudios clínicos y de genómica funcional en enfermedades raras. De esta manera, se podrán diseñar intervenciones más personalizadas y reducir la brecha en los resultados clínicos entre diferentes grupos étnicos y sociales

Conclusiones

Las enfermedades raras representan un desafío creciente en América Latina, donde el acceso desigual al diagnóstico, tratamiento y seguimiento impacta directamente en la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión de alcance evidencia avances significativos en la producción científica regional, pero también revela limitaciones estructurales que requieren marcos integrales y colaborativos. Es imprescindible fortalecer los sistemas de salud mediante políticas públicas inclusivas, el uso estratégico de tecnologías diagnósticas, y la articulación entre actores académicos, sanitarios y sociales, incluyendo las asociaciones de pacientes como aliados clave para promover la equidad en salud.

Así, la convergencia entre políticas públicas, regulación farmacéutica y evidencia clínica es esencial para mejorar el acceso y sostenibilidad del tratamiento de enfermedades raras y de alto costo en América Latina. Esta revisión muestra un panorama mixto: de un lado, avances prometedores en planificación estratégica, análisis económico y ensayos clínicos; pero también grandes desafíos en coordinación regional, rezagos regulatorios y fragmentación institucional. Abordar estas brechas requiere articular políticas integradas que reconozcan la especificidad de estas enfermedades, impulsen investigación local de fármacos, aceleren evaluaciones sanitarias y fortalezcan redes regionales de cooperación.

Referencias Bibliográficas

1. The Food Drug Administration United States. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts. (2018). Available online at: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>.
2. European Union . Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament of the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products. (2000). Available online at: <https://eur-lex.europa.eu/EN/legal-content/summary/medicines-for-rare-diseases-orphan-drugs.html>
3. Chung CCY; Hong Kong Genome Project; Chu ATW, Chung BHY. Rare disease emerging as a global public health priority. *Front Public Health*. 2022 Oct 18;10:1028545.
4. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Oly A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. (2020) 28:165–73.
5. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – October 2024 - http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
6. NGO Committee for Rare Diseases . The “Right to Health” in Rare Diseases. (2018). Available online at: https://www.ngocommitteerareddiseases.org/wp-content/uploads/2018/05/NGO-CfRDs-Submission-The-Right-to-Health-in-Rare-Diseases_Feb-15-2018.pdf
7. Shire . Rare Disease Impact Report: Insights from Patients and the Medical Community. (2013). Available online at: <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf>
8. EURORDIS. Survey of the Delay in Diagnosis for 8 Rare Diseases in Europe ('Eurordiscare 2'). (2007). Available online at: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf
9. Chávez-Nomberto RE, Carranza S, Uriarte S, Ramos-Díaz KJ, Espíritu-Rojas ER. Tuberculomas múltiples en el sistema nervioso central en un paciente pediátrico: Reporte de caso . *Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]*. 25 de septiembre de 2023 [citado 25 de septiembre de 2023];16(3). doi: 10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1832
10. Guillermo Besteiro, Lucía García, Carolina Baroni, Leticia Limongi, Ana María Putruele. Tuberculosis extrapulmonar en paciente embarazada. Reporte de caso. *Respirar*. 2024 Jun. 1 [cited 2025 Jun. 26];16(2):193-7. Available from: <https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/220>
11. Casanovas A, Viso M, Felizzia G, Rose A, et al. Tumores raros en pediatría. Primer reporte en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(6):401-407.
12. Jiménez-Pérez, B., Juárez-Melchor, D., Guzmán-Santiago, A. A., Sánchez-Ortega, A., Vera-Loaiza, A., Flores-Martínez, C., & Aguilar-Cózatl, I. Rare diseases in a medical genetics service of population with social security. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2024, 62(3), 1-8.
13. Quao CRDAC, Chung CH, Perazzio SF, Dutra AP, Moreira CM, Filho GMN, et al. Frequency of carriers for rare recessive Mendelian diseases in a Brazilian cohort of 320 patients. In: *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021;187(3):364–72.

14. Shourick J, Wack M, Jannot AS. Assessing rare diseases prevalence using literature quantification. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16:139.
15. Galante PA, Guardia GD, Pisani J, Sandoval RL, Barros-Filho MC, Gifoni ACLVC, et al. Personalized screening strategies for TP53 R337H carriers: a retrospective cohort study of tumor spectrum in Li-Fraumeni syndrome adult carriers. *Lancet Reg Health Am.* 2025;42.
16. Perini GF, Idrobo H, Oliver C, Von Glasenapp SA, Castro D, Martinez LMV, et al. Primary CNS Lymphoma in Latin America: A Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL) Survey in 80 Cancer Centers in Latin America. *Blood.* 2023;142:2422.
17. Yoo HW. Development of orphan drugs for rare diseases. *Clin Exp Pediatr.* 2023;67(7):315.
18. Simões Correa Galendi, J., Rasch, H., Caramori, C. A., Gaiolla, R. D., Müller, D., & Nogueira, V. S. N. Cost-Effectiveness and Value of Information Analyses of Caplacizumab for the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Brazil. *Applied Health Economics and Health Policy*, 2025, 1-12.
19. Ozen A, Chongsrisawat V, Sefer AP, Kolukisa B, Jalbert JJ, Meagher KA, et al. Evaluating the efficacy and safety of pozelimab in patients with CD55 deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy disease: an open-label phase 2 and 3 study. *Lancet.* 2024;403(10427):645–56.
20. Jan De Beur, S. M., Dahir, K., Imel, E. A., Zanchetta, M., Li, J., Hetzer, J., ... & Carpenter, T. O. SAT-283 Tumor-Induced Osteomalacia Disease Monitoring Program: A Longitudinal Cohort Study on An Ultra-Rare Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 8(Supplement_1), 2024, bvae163-2316.
21. Nery, J. A., Sales, A. M., Hacker, M. A., Moraes, M. O., Maia, R. C., Sarno, E. N., & Illarramendi, X. Low rate of relapse after twelve-dose multidrug therapy for hansen's disease: A 20-year cohort study in a brazilian reference center. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2021, 15(5), e0009382.
22. Balderas ACM, Martínez RM. Itinerarios terapéuticos de la población con Ataxia espinocerebelosa tipo 7 en Veracruz (México): una aproximación antropológica a las enfermedades de baja prevalencia. *Rev Museo Antropol.* 2025;18(1):269–82.
23. Garcia-Robledo, J. E., Quintero, H., Castro, D., Beltran, B. E., Enriquez, D. J., Vasquez, J. F., ... & Castillo, L. E. M. Clinical Features, Therapy Patterns and Survival Outcomes of Limited-Stage Peripheral T-Cell Lymphomas: A Cross-Continental Study. *Blood*, 2023, 144, 1687.
24. ESPINOZA MA, Cabieses B, Goic C, Andrade A. The legal path for priority setting in Chile: a critical analysis to improve health planning and stewardship. *Front Public Health.* 2024;11:1302640.
25. Vahos Zambrano J, Vaca González C, Cortés AY, Bernal DR, Parra Galvis R, von Bonsdorff L. Independencia estratégica: modelo de valor para mejorar el acceso a medicamentos derivados del plasma en América Latina. *Rev Panam Salud Publica.* 2025;49. May 2025.
26. Pestana RC, David BBL, de Camargo VP, Munhoz RR, de Mello CAL, Donna MLG, Jesus-Garcia R, et al. Challenges and opportunities for sarcoma care and research in Latin America: a position paper from the LACOG sarcoma group. *Lancet Reg Health Am.* 2024;30.
27. Dias e Silva D, Lopes David BB, Pires de Camargo V, Zon Filipi R, González Donna ML, Haro Varas JC, et al. Assessment of Rare Cancers and Sarcoma Policy and Sarcoma Drug Approvals

- in Latin America: A Report From the LACOG Sarcoma Group. *JCO Glob Oncol*. 2025;11:e2400239.
28. Baquero Rodríguez MD, Serrano Gayubo MD, Esp AK, Prieto MD, Esp JC, Cárdenas Aguilera JG, et al. Consenso de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedad de Fabry en pediatría. *Rev Ciencias Salud*. 2023;21(3).
 29. Balaccoc M, Busonid V, Cabralb A, Cosentinoe S, Dalieria M, Dlugozewskif C, et al. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. *Pediatría*. 2021;119(5):e441–e472.
 30. Leonhard SE, Mandarakas MR, De Assis Aquino Gondim F, Bateman K, Brito Ferreira ML, Cornblath DR, et al. Guía basada en la evidencia. Diagnóstico y manejo del síndrome de Guillain-Barré en diez pasos. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(5):817–36.
 31. Llosa, Ó. C., Solari, J. E. G., Sousa, J. I. L., Chaves, E. D. A., Campos, D. R. M., Benavides, E. E. M., & Montes, C. C. Guía de Práctica Clínica: Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de los Episodios Agudos y Profilaxis del Angioedema Hereditario (AEH). *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 2021, 5(3), 3534-3561.
 32. Poli, M. C., Rebolledo-Jaramillo, B., Lagos, C., Orellana, J., Moreno, G., Martín, L. M., ... & Repetto, G. M. Decoding complex inherited phenotypes in rare disorders: the DECIPHERD initiative for rare undiagnosed diseases in Chile. *European Journal of Human Genetics*, 2024, 32(10), 1227-1237.
 33. Schneider NB, Roos EC, Staub ALP, Bevilacqua IP, de Almeida AC, de Camargo Martins T, et al. Estimated costs for Duchenne muscular dystrophy care in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):159.
 34. Barbalho, I. M., Fonseca, A. L., Fernandes, F., Henriques, J., Gil, P., Nagem, D., ... & Valentim, R. A. Digital health solution for monitoring and surveillance of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Brazil. *Frontiers in Public Health*, 2024, 11, 1209633.
 35. Arancibia AM, De Farias CB, Brunetto AL, Roesler R, Gregianin LJ. The effect of hospital care volume on overall survival of children with cancer in Southern Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28779.
 36. Ríos-Rodríguez, J. A., Montalvo-Casimiro, M., Álvarez-López, D. I., Reynoso-Noverón, N., Cuevas-Estrada, B., Mendoza-Pérez, J., ... & González-Barrios, R. Understanding Sociodemographic Factors among Hispanics Through a Population-Based Study on Testicular Cancer in Mexico. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, 2025, 12(1), 148-160.
 37. Costa PA, Menezes C, Bianca Lopes David B, Garofalo G, Prudente Barbieri L, Campos F. Enhancing rare cancer care in developing countries through patient advocacy: insights from the Desmoid Tumor Brazilian Association. *Ther Adv Med Oncol*. 2025;17:17588359241309827.
 38. Silva IMW, Gil-da-Silva-Lopes VL. Comprehensive insights into health services accessibility and quality of life of families with individuals with 22q11.2 deletion syndrome in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):255.
 39. Dickey A, Wheeden K, Lyon D, Burrell S, Hegarty S, Falchetto R, et al. Quantifying the impact of symptomatic acute hepatic porphyria on well-being via patient-reported outcomes: Results from the Porphyria Worldwide Patient Experience Research (POWER) study. *JIMD Rep*. 2023;64(1):104–13.

40. Ugarte-Gil MF, Fuentes-Silva Y, Pimentel-Quiroz VR, Pons-Estel GJ, Quintana R, Pons-Estel BA, Alarcón GS. Global excellence in rheumatology in Latin America: the case of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:988191.
41. Lee S, Antillon F, Pei D, Yang W, Roberts KG, Li Z, et al. The impact of genetic ancestry on the biology and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;138:3476.
42. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18:e1230.
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

Anexos

ANEXO 1

PROMPT-PUBMED (5 años)

(rare disease[Title/Abstract] OR orphan disease*[Title/Abstract] OR enfermedad* rara*[Title/Abstract] OR enfermedad* huérfana*[Title/Abstract] OR rare*[Title/Abstract])*

AND (Latin America[Title/Abstract] OR South America[Title/Abstract] OR Argentina[Title/Abstract] OR Bolivia[Title/Abstract] OR Brazil[Title/Abstract] OR Chile[Title/Abstract] OR Colombia[Title/Abstract] OR Ecuador[Title/Abstract] OR Paraguay[Title/Abstract] OR Peru[Title/Abstract] OR Uruguay[Title/Abstract] OR Venezuela[Title/Abstract] OR Mexico[Title/Abstract] OR Guatemala[Title/Abstract] OR América Latina[Title/Abstract] OR América del Sur[Title/Abstract])

AND ((research[Title/Abstract] OR scientific literature[Title/Abstract] OR academic publication[Title/Abstract] OR estudio*[Title/Abstract] OR investigación*[Title/Abstract] OR evidencia*[Title/Abstract]) OR (social context[Title/Abstract] OR public policy[Title/Abstract] OR health policy[Title/Abstract] OR social aspect*[Title/Abstract] OR situation social[Title/Abstract] OR acceso a tratamiento*[Title/Abstract] OR inequidad*[Title/Abstract] OR acceso[Title/Abstract] OR ensayo clínico*[Title/Abstract] OR sistema de salud[Title/Abstract] OR salud pública[Title/Abstract]))NOT (Review[Publication Type])*

PROMPT-SCIELO/DIAMONDS/LILACS (5 años – Title/abstract)

("rare disease" OR "orphan disease" OR "enfermedad rara" OR "enfermedad huérfana" OR 'rare') AND ("Latin America" OR Argentina OR Perú OR "América Latina") AND (research OR estudio OR evidencia OR "social context" OR inequidad OR "health policy")