

Enfermedades raras y catastróficas en un hospital del norte peruano: Características y factores asociados a la mortalidad

Rare and catastrophic illness in a hospital of northern Peru: Characteristics and factors associated with mortality

Mario J. Valladares-Garrido¹, Danai Valladares-Garrido², Susy Bazán-Ruiz³, Christian R. Mejía⁴

Resumen

Objetivos: El objetivo fue determinar las características y los factores asociados a la mortalidad en los pacientes atendidos por enfermedades raras (ER) y catastróficas (EC) en un hospital de la seguridad social del norte peruano.

Materiales y métodos: Estudio transversal analítico, se utilizaron datos reportados de pacientes atendidos en un hospital del norte del Perú durante el año 2013. Se caracterizó a los pacientes, las enfermedades y se obtuvieron datos estadísticos de asociación.

Resultados: De los 2316 pacientes, 2135 (92%) tuvieron EC y 181 (8%) ER. La enfermedad más común fue la insuficiencia renal crónica inespecífica (43%), pero la deficiencia hereditaria del factor VIII fue la que generó mayor gasto total (más de 850 426,35 €) y por cada paciente (2115,49 €). En el análisis multivariado se encontró asociación con la mortalidad al sexo femenino ($p < 0,001$, RPa: 1,76, IC95%:1,67-1,86), la edad ($p < 0,001$, RPa: 1,02, IC95%:1,01-1,03) y la cantidad de días hospitalizados ($p < 0,001$, RPa: 1,08, IC95%:1,07-1,09), ajustando por el tipo de enfermedad.

¹ Estudiante de Medicina Humana. Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM). Lima, Perú. Unidad de Investigación en Enfermedades Emergentes y Cambio Climático (Emerge), Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación (UADI), Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2 Piura, Perú. Correo electrónico: josvg44@gmail.com

² Médico. Consejo de Asesores, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV-Piura (SOCIEM-UCV). Piura, Perú. Correo electrónico: danai.paola@gmail.com

³ Médico. Escuela de posgrado, Universidad Nacional de Piura. Piura, Perú. Correo electrónico: susybr23@gmail.com

⁴ Médico. Maestría en Investigación y Maestría en Salud Ocupacional. Escuela de Medicina Humana, Universidad Continental. Huancayo, Perú. Posgrado, Universidad Privada Antenor Orrego, Lima, Perú. Correo electrónico: christian.mejia.md@gmail.com

Correspondencia: Mario Josué Valladares Garrido. Teléfono: +51944655396. Correo electrónico: josvg44@gmail.com Domicilio: Bolívar 533-Sullana, Piura-Perú.

Conclusión: Existen características económicas y factores asociados a la mortalidad en los pacientes atendidos en nuestro medio, por lo que deberían realizarse más investigaciones para conocer mejor sobre este grupo, ya que generalmente se encuentra desatendido.

Palabras clave: Enfermedad rara, enfermedad olvidada, enfermedad catastrófica, costos, Perú (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Objective: The objective was to determine the characteristics and factors associated with mortality in patients treated for rare diseases (ER) and catastrophic diseases (EC) in a public hospital in northern Peru.

Materials and methods: An analytical cross-sectional study. Data are reported of patients treated in a hospital in northern Peru during 2013. Patients and the disease were characterized and statistical data was obtained.

Results: Of the 2316 patients, 2135 (92%) had EC and 181 (8%) ER. The most common disease was nonspecific chronic renal failure (43%), but the hereditary factor VIII deficiency generated higher total spending (more than 850 426,35 €) and higher spending per patient (2115,49 €). The multivariate analysis found an association between mortality and gender (female) ($p < 0,001$, RPa: 1,76, 95% CI:1,67 to 1,86), age ($p < 0,001$, RPa: 1,02, 95% CI:1,01 to 1,03) and the number of hospitalized days ($p < 0,001$, RPa: 1,08, 95% CI:1,07 to 1,09).

Conclusions: There are economic characteristics and factors associated with mortality in patients in our region. Additional research should be conducted to learn more about this group of patients, which are already generally neglected.

Key words: Rare Disease Forgotten Disease, Catastrophic Illnesses Costs, Peru (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras y catastróficas son dos grupos de enfermedades que se caracterizan por su alto grado de complejidad y el elevado costo que implica su tratamiento, además, ocasionan el deterioro grave e incapacitante en la salud de los pacientes, (1, 2). Una enfermedad se considera rara o huérfana cuando su frecuencia, incidencia o prevalencia es baja, según el límite establecido de acuerdo a los criterios de cada país, pudiendo esto ser modificado en el tiempo (3, 4).

Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen cerca de 7000 enfermedades raras, que afectan aproximadamente al 7% de la población mundial (5); estimándose que el número de pacientes

afectados por una enfermedad rara es de aproximadamente 30 millones en Europa y 25 millones en América del Norte (6). Existen variaciones en las frecuencias de estas enfermedades según Panamá y Chile, donde se estima que la padecen cerca de 2100 y 1 millón de personas, respectivamente (7, 8); y afectan sobre todo a los países que se consideran en vías de desarrollo (9). En Perú, según el Ministerio de Salud (MINSA) cinco de cada diez mil habitantes sufre de una enfermedad rara (10). A este grupo de enfermedades se les suman aquellas que son catalogadas como catastróficas por las repercusiones en quienes las padecen; estas también son un conjunto limitado de patologías específicas (11).

Por lo general, estas enfermedades ocasionan poca repercusión, y por lo tanto poco interés

e investigación en el tema (12). En algunos países latinos se han efectuado intervenciones para afrontar este tipo de enfermedades como es el caso de Uruguay (13), Chile (14), Colombia (15) y Argentina (16), e incluso se han elaborado modelos económicos para su estudio de costos (17). En Perú, esto cobró gran interés político a partir de la promulgación de la ley 29698 (ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas) (18). Sin embargo, aún no existen estudios acerca del impacto social, económico y sanitario que generan las enfermedades raras y catastróficas en Perú, a pesar de haberse implementado un registro nacional que brinda mayor información respecto a la prevalencia, incidencia y mortalidad (19).

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar las características y los factores asociados a la mortalidad en los pacientes atendidos por enfermedades raras (ER) y catastróficas (EC) en un hospital de la seguridad social del norte peruano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio observacional de corte transversal analítico, que obtuvo información durante el año 2013 del Hospital EsSalud “José Cayetano Heredia”, en Piura, Perú. Esto mediante el uso de los registros de datos de los pacientes atendidos por enfermedades catalogadas como raras o catastróficas.

Se usó un muestreo por conveniencia de tipo censal, se incluyeron todos los registros de los pacientes atendidos en el periodo de estudio y se excluyó a los que no tuvieron información completa del tipo de diagnóstico de estas enfermedades (exclusión menor al 2%).

Variables

Se definió que las enfermedades raras son las catalogadas como poco frecuentes en nuestro medio, según el Ministerio de Salud del Perú-MINSA (3, 4). Asimismo, se definieron como enfermedades catastróficas a las que tienen fuerte impacto por producir efectos económicos importantes en quienes las padecen y sus familias, y sobre los sistemas de salud que deben financiar el tratamiento (16).

Otras variables son: Sexo (masculino o femenino), edad (obtenida según los años cumplidos), servicio de atención (consulta externa, hospitalización o emergencia) y tipo de enfermedad (rara o catastrófica) y el diagnóstico de cada enfermedad.

También se obtuvieron las características de la consulta: Días de hospitalización (obtenida según los días que permaneció en el hospital) y el tipo de finalización de la hospitalización (alta o muerte). Por último, se consignó el costo que había significado el tratamiento de dicha enfermedad (presentando los resultados agregados por cada tipo de enfermedad, estos se presentaron en euros según el tipo de cambio que se tuvo en Perú el 2013).

Procedimientos

El primer paso fue obtener la aprobación para el acceso al sistema de datos del servicio de medicina del hospital, luego de eso se seleccionaron las patologías raras y catastróficas —según el registro diagnóstico basado en el Código Internacional de Enfermedades (CIE-10)—. De esta forma, se ingresaron los códigos del CIE-10 al sistema de registro de datos de los pacientes atendidos en dicho hospital y se seleccionaron los códigos correspondientes a las enfermedades que fueron catalogadas como raras o catastróficas en el período de estudio.

El segundo paso fue obtener los costes que generó la atención de estas enfermedades durante la hospitalización o consulta. Para esto, primero se obtuvo la lista de medicamentos usados por cada paciente, información entregada por el área de farmacia una vez se aprobó la solicitud; segundo, mediante el programa informático del servicio de farmacia se realizó el cálculo de los costes de los medicamentos, generando un cálculo global por cada paciente en el programa informático, que se exportó a una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010® (versión 2013 para Windows).

Análisis estadístico

Se analizaron los datos con el paquete estadístico Stata 11,1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Para la descripción de las variables categóricas se utilizaron las frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se realizó el análisis de normalidad con el test Shapiro Wilk, según el resultado se usó la mejor medida de tendencia central y dispersión. Con respecto a la estadística analítica, para obtener las razones de prevalencias crudas (RPc) y ajustadas (RPa) se utilizaron los modelos lineales generalizados (GLM, usando la familia *Poisson*, la función de enlace log, modelos robustos y ajustando por el tipo de enfermedad). Se consideraron los valores $p < 0,05$ como estadísticamente significativos y se trabajó con un 95% como intervalo de confianza.

Ética de investigación

Se obtuvo el permiso respectivo de la Oficina de Epidemiología del Hospital Cayetano Heredia-Piura para realizar el estudio. Se guardó la confidencialidad de los datos de los pacientes mediante el uso de códigos,

para no vulnerar el secreto médico o los parámetros éticos.

RESULTADOS

Se encontró que 2316 pacientes cumplieron los criterios de selección en el período de estudio. La tabla 1 nos muestra que 2135 (92,2%) pacientes fueron atendidos por enfermedades catastróficas y 181 (7,8%) por enfermedades raras, la mediana de edad de los pacientes atendidos fue de 47 años (rango: 0-99 años), el 59% (1367) fueron hombres y la mayoría se atendió por consulta externa (56,3%). De los 337 pacientes que se hospitalizaron durante el periodo de estudio, la mediana de días de internado fue de 5 (rango: 0-47 días) y la mortalidad fue del 8,3% (28).

Tabla 1. Características de los pacientes atendidos por enfermedades raras y catastróficas en un hospital de la seguridad social del norte peruano.

Variable	N	%
Sexo		
Masculino	1367	59,0
Femenino	949	41,0
Edad*(años)	47	0-99
Servicio		
Consulta externa	1304	56,3
Emergencia	675	29,1
Hospitalización	337	14,6
Tipo de enfermedad		
Catastrófica	2135	92,2
Rara	181	7,8
Tiempo de hospitalización*(días)	5	0-47
Mortalidad post hospitalización		
Muerte	28	8,3
No muerte	309	91,7

*Mediana y rangos.

Fuente: Datos tabulados por los autores.

Según la clasificación del Código Internacional de Enfermedades (CIE-10), 1001 (43,2%) pacientes fueron atendidos por insuficiencia renal crónica inespecífica, 402 (17,4%) por deficiencia hereditaria del factor VIII y 306 (13,2%) por insuficiencia renal terminal. El mayor gasto total se produjo en la atención de pacientes por deficiencia hereditaria del factor VIII con 85 0426,35 €, seguido de insuficiencia

renal crónica inespecífica con un costo de 44 703,85 €. Cuando se obtuvo el costo promedio por cada paciente se encontró que la deficiencia hereditaria del factor VIII fue la enfermedad que generó más gasto, con un promedio de 2115,49 € por cada paciente. Las seis enfermedades más comunes catalogadas como raras y catastróficas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Enfermedades más comunes de los pacientes atendidos por enfermedades raras y catastróficas en un hospital de la seguridad social del norte peruano.

Enfermedad	N	%	Costo total(€)	Costo unitario(€)
Insuficiencia renal crónica inespecífica	1001	43,2	44 703,85	44,66
Deficiencia hereditaria del factor VIII	402	17,4	850426,35	2115,49
Insuficiencia renal terminal	306	13,2	12191,59	39,84
Enfermedad por VIH	213	9,2	25568,18	120,04
Tumor maligno de riñón	108	4,7	14151,73	131,04
Mieloma múltiple	33	1,4	12229,60	370,59

Fuente: Datos tabulados por los autores.

En el análisis bivariado se encontró que estuvo asociado a la mortalidad: el sexo femenino del paciente atendido ($p < 0,001$), la edad ($p < 0,001$) y la cantidad de días hospitalizado ($p < 0,001$), tomando como grupo de ajuste el tipo de enfermedad (rara o catastrófica). Al realizar el análisis multivariado se mantuvieron dichas asociaciones, se encontró una fuerte

significancia estadística entre las enfermedades tanto raras como catastróficas y el sexo femenino del paciente atendido ($p < 0,001$, RPa: 1,76, IC95%:1,67-1,86), el aumento de la edad ($p < 0,001$, RPa: 1,02, IC95%:1,01-1,03) y la cantidad de días hospitalizados ($p < 0,001$, RPa: 1,08, IC95%:1,07-1,09) (ver tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado y multivariado de la mortalidad según las características del paciente con enfermedad rara o catastrófica en un hospital de la seguridad social del norte peruano

Variable	Bivariado		Multivariado	
	RPa (IC95%)	Valor p	RPa (IC95%)	Valor p
Sexo femenino	1,65(1,59-1,71)	<0,001	1,76(1,67-1,86)	<0,001
Edad (años)	1,02(1,01-1,03)	<0,001	1,02(1,01-1,03)	<0,001
Días de hospitalización	1,07(1,06-1,08)	<0,001	1,08(1,07-1,09)	<0,001

RPa: Razón de prevalencia cruda; RPa: Razón de prevalencia ajustada; IC 95%: Intervalo de confianza al 95% y p: valor p; obtenidos con modelos lineales generalizados, usando familia Poisson, función de enlace log, modelos robustos y ajustando por el tipo de enfermedad (rara o catastrófica).

Fuente: Datos tabulados por los autores.

DISCUSIÓN

En la actualidad ha aumentado el interés con respecto a las enfermedades raras, catastróficas y olvidadas por parte los gobiernos, centros de investigación, industria farmacéutica y la comunidad médica (20-25). La magnitud del problema se ha visto desde la perspectiva de la salud pública, pasando por las dificultades que enfrentan los pacientes con una enfermedad de difícil diagnóstico y todo tipo de barreras para un tratamiento eficaz (26-28).

La insuficiencia renal crónica inespecífica fue la más común entre los pacientes que padecían enfermedades catastróficas, esto es similar a lo reportado por otras investigaciones que evalúan estas enfermedades, pues ocasiona enormes gastos y altas tasas de morbimortalidad, por lo que se deben implementar programas destinados a detectar oportunamente a estos pacientes (29, 30).

Además, la deficiencia hereditaria del factor VIII fue la enfermedad que generó más gasto entre este grupo de enfermedades raras. Estos hallazgos son análogos al estudio realizado por Gonzales et al en niños hemofílicos de México, en el cual el costo promedio total anual fue mayor a los 5775.30 € y el costo ocasionado por el consumo del factor antihemofílico fue de 3637.04 € (31). Esto es importante ya que según la seguridad social peruana los medicamentos para enfermedades raras solo son 29 (2,9% del total); sin embargo, son los causantes del 26% (169 millones) del gasto en el rubro de medicamentos para dichas enfermedades (32), lo que genera elevados costos al Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), según la prioridad a partir de la clasificación de las enfermedades raras del Ministerio de Salud (MINSAL).

En cuanto a la mortalidad por este tipo de enfermedades, se encontró que las mujeres presentan mayor frecuencia. Estos resultados concuerdan parcialmente con un reporte realizado en Asturias, España, donde las enfermedades que ocasionaron la mortalidad son distintas a nuestro estudio (33). La investigación en España afirma que las enfermedades de las neuronas motoras fueron el grupo de enfermedades que ocasionaron mayor mortalidad (tasa anual media de 19 casos/millón) en el sexo femenino; asimismo las demás enfermedades en las mujeres que significaron un número representativo de fallecimientos fueron la esclerosis múltiple junto con los trastornos de corta duración de la gestación y bajo peso al nacer, discrasias sanguíneas, lupus eritematosos sistémico y la amiloidosis (33).

Otro informe realizado en Madrid, España concuerda con que la mayor tasa de fallecidos fue de sexo femenino, siendo más frecuente entre las enfermedades del sistema respiratorio y del sistema nervioso, cuyas tasas eran de aproximadamente 4 por cada 100 mil personas (34).

El aumento de la edad de los pacientes estuvo asociado con la mayor frecuencia de mortalidad, concordando con lo expresado en un reporte sanitario madrileño, ya que la mayor tasa de mortalidad se presentó en aquellos pacientes mayores de 60 años (34). También el grupo de enfermedad estuvo representado por enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis, enfermedades de las neuronas motoras y síndrome nefrítico crónico (34), lo cual se contrapone a las enfermedades presentes en la institución de salud peruana. Esto se puede deber al contraste entre la morbimortalidad de la población latinoamericana y la europea sobre al tipo de enfermedades

raras y catastróficas presente en los pacientes de ambos estudios.

Por último, a mayor cantidad de días de hospitalización se asoció una mayor mortalidad por este tipo de enfermedades, indicador que concuerda parcialmente con un estudio realizado en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en México, donde se afirma que esta enfermedad supone altas tasas de ingresos hospitalarios junto a la morbimortalidad presentada en la epidemiología de los últimos años (29). Dichas características son relevante debido a que permite evaluar los factores que ocasionaron los fallecimientos de los pacientes que presentaron enfermedades raras y catastróficas. Deberían ser tomadas en cuenta por las organizaciones sanitarias nacionales para elaborar estrategias destinadas a disminuir las tasas de mortalidad en este tipo de pacientes, realizando futuras reformas a las leyes planteadas actualmente para la atención de los pacientes que sufren estas enfermedades “olvidadas” (18).

Limitaciones

El sesgo de selección fue una limitación, ya que estos resultados —por ser censales y de solo una sede hospitalaria— no pueden ser extrapolados a más hospitales. Sin embargo, podría tomarse como punto de referencia para hospitales de realidades similares, hasta que se generen más investigaciones que caractericen esta situación en otros puntos de Perú.

Otra limitación se basó en que no fue posible conocer a partir de qué edad y después de cuántos días de hospitalización hay asociación con mortalidad en los pacientes del estudio, pues no se midieron así dichas variables para obtener un punto determinado para ello, factor que podría ser considerado

como objetivo para futuros estudios similares. Además, se deberían realizar investigaciones más profundas del tema, esto por la poca cantidad de variables al se pudo tener acceso.

Otra limitación fue haber realizado un análisis analítico considerando en las enfermedades raras y catastróficas en un solo grupo, esto se realizó con la finalidad de determinar las repercusiones socioeconómicas de ambos tipos de enfermedades. Por esa razón, no se encontraron estudios específicos que tengan en cuenta las enfermedades mencionadas, por lo cual se han considerado investigaciones parcialmente similares.

Se concluye que existen características económicas y factores asociados a la mortalidad en los pacientes atendidos por enfermedades raras o catastróficas en nuestro medio. De esta manera, se asoció a la mortalidad el sexo femenino, las edades más elevadas y los días de hospitalización de los pacientes. Además, es importante que se tome el interés adecuado como prioridad de salud pública para disminuir las repercusiones socioeconómicas en los pacientes. Asimismo, que se agoten esfuerzos para fomentar y estimular la investigación que mejore la información que se tiene al respecto, para así poder hacer frente, con bases científicas, a esta problemática.

Financiación: Universidad Peruana Cayetano Heredia

Conflicto de interés: ninguno

REFERENCIAS

1. Illescas, O. Garantía estatal de protección a personas con enfermedades catastróficas establecida en el artículo cincuenta de la Constitución de la República del Ecuador. Tesis. Cuenca-Ecuador; 2010.

2. Enfermedades raras [Internet]. [citado 14 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/rarediseases.html>
3. Diseases Beginning With A.Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/browse-by-first-letter/>
4. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua A. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31(0):9-20.
5. Enfermedades Raras y Huérfanas [Internet]. [citado 13 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/erh/index.html>
6. Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*. 2008; 371(9629):2039-41.
7. Renán-Araúz C. Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos, de la invisibilidad a la visibilidad. [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.slideshare.net/AngelaPalotes/las-enfermedades-raras-en-colombiati>
8. Osorio-Fuenzalida M. El problema de las enfermedades raras. Disponible en: <http://medicina.udd.cl/centro-bioetica/noticias/2011/03/17/el-problema-de-las-enfermedades-raras/>
9. Eurordis. Enfermedades raras: el conocimiento de esta prioridad de la salud pública. 2005. Disponible en: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Princeps_document-SN.pdf
10. Ministerio de Salud. Cinco de cada diez mil peruanos sufre de alguna enfermedad rara. Disponible en: <http://larepublica.pe/28-02-2013/minsa-cinco-de-cada-diez-mil-peruanos-sufre-de-alguna-enfermedad-rara>
11. Romina-Solano FT. Un seguro nacional de enfermedades catastróficas: fundamentos para su implementación. 2011. Disponible en: info@cippec.org www.cippec.org
12. Gonzales De La Vega L, Hernández-Córdova G, Sobrzano S. Enfermedades huérfanas en pediatría: a propósito del día mundial de las enfermedades raras; *Orphan pediatric diseases: regarding the world rare diseases day*. *Rev Méd Chile*. 2013;141(2):270-1.
13. Política Y Gestión De La Cobertura De Medicamentos De Alto Costo. El Fondo Nacional De Recursos En Uruguay. FEFA-RA-Federación Farmacéutica. Disponible en: <http://www.fefara.org.ar/wp/jornadas/politica-y-gestion-de-la-cobertura-de-medicamentos-de-alto-costo-el-fondo-nacional-de-recursos-en-uruguay/>
14. Fondo Intangible Solidario de Salud (FIS-SAL). Disponible en: <http://www.fissal.gob.pe/>
15. Betancourt-Ramírez G, Marín L, María C. Enfermedades huérfanas sin apoyo en Colombia. Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/6985>
16. Los riesgos catastróficos en el sistema de salud argentino. Disponible en: <http://docplayer.es/4370588-Los-riesgos-catastrofi-cos-en-el-sistema-de-salud-argentino.html>
17. Campbell DD, Porsch RM, Cherny SS, Capra V, Merello E, De Marco P, et al. Cost effective assay choice for rare disease study designs. *Orphanet J Rare Dis*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334400/>
18. Perú, Congreso de la República. Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, 2011 . Ley 29698. 26 de mayo del 2011.
19. Hernández-Vásquez A, Rubilar-González J, Pisfil-Benites N. Financiamiento de enfermedades raras o huérfanas: una tarea pendiente. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2014; 31(2):393-393.
20. Oyola-García AE. Enfermedades huérfanas: raras y olvidadas. *Bol Epidemiol*. 2013;22(08):134-6.
21. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015; 18 (6):906-14.

22. Cui Y, Han J. A proposed definition of rare diseases for China: from the perspective of return on investment in new orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:28.
23. Quirland-Lazo C, Jirón M, Lenz R. Análisis Comparativo De Los Procesos De Decisión De Cobertura De Medicamentos Para Enfermedades Raras En Los Países De La Oede. *Value in Health.* 2015; 18(7):A845.
24. Gonzales De La Vega L, Hernández-Córdova G, Sobrzano S. Enfermedades huérfanas en pediatría: a propósito del día mundial de las enfermedades raras. *Revista médica de Chile.* febrero de 2013;141(2):270-1.
25. López AES, Moreno CM, Casado ES. Análisis bibliométrico de la influencia de la Genética en enfermedades raras, a partir de las bases de datos Pubmed y SCI (2000-2009). *Revista española de documentación científica.* 2013;36(4):34-12.
26. Aymé S, Rodwell C. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:30.
27. Taruscio D, Arriola L, Baldi F, Barisic I, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, et al. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. *Public Health Genomics.* 2014;17(2):115-23.
28. Garcia AH. Necesidades socio-sanitarias de la población con enfermedades raras que acude a las oficinas de farmacia en España. *Pharmaceutical Care España.* 2015; 17(6):745-54.
29. Méndez-Durán A, Francisco Méndez-Bueno J, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante.* 2010; 31(1):7-11.
30. Gamarra G. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica. *Acta Med. Colomb.* 2013;38(3):116-7.
31. González-Figueroa M, Canales-Muñoz JL, Aguayo-Alcaraz G, Zamora-Vázquez G. Costo directo de la atención médica en niños con hemofilia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(2):199-204.
32. Dongo V. Acceso a medicamentos en EsSalud. Lima: EsSalud; 2013. Disponible en: <http://www.redge.org.pe/sites/default/files/ACCESO%20A%20MEDICAMENTOS%20EN%20ESSALUD%20AGOSTO%202013.pdf>
33. REpIER-Asturias. Mortalidad por Enfermedades Raras. Asturias, 1987-1988. Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/RepIER/Mortalidad%20ER%20Asturias%201987-1988.pdf
34. De Madrid C. Enfermedades raras en la comunidad de Madrid, 2010-2012. Disponible en: <http://www.informesdesalud.sanidad-madrid.org/docs/ER20102012.pdf>