

INFORME DEL EVENTO

ENFERMEDADES HUÉRFANAS – RARAS COLOMBIA, 2018



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



La salud
es de todos

Minsalud



INFORME DE EVENTO DE ENFERMEDADES HUÉRFANAS - RARAS, COLOMBIA, 2018

Sandra Patricia Misnaza Castrillón
Equipo Funcional de enfermedades crónicas
Grupo de enfermedades no transmisibles
Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública
Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

1. INTRODUCCIÓN



Las enfermedades huérfanas - raras (EHR) fueron definidas en la Ley 1392 de 2010 como “crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 2 000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra-huérfanas y olvidadas” (1), posteriormente, en la Ley 1438 de 2011 se ajustó la prevalencia en Colombia a 1 por cada 5 000 personas (2).

Estas enfermedades se caracterizan por ser potencialmente mortales, de baja prevalencia y su atención requiere, en su mayoría, de un alto nivel de complejidad, para diagnóstico y tratamiento (3). El 80 % es de origen genético y el restante está asociado a causas autoinmunes, malformaciones congénitas y cánceres de baja frecuencia (3). En su mayoría inician síntomas en la edad pediátrica, lo que puede explicarse por la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y congénito (4); también pueden deberse a alguna exposición ambiental durante el embarazo o la primera infancia, que en muchas ocasiones se acompaña de predisposición genética. Algunas de estas enfermedades son formas poco frecuentes o complicaciones de enfermedades comunes (3).

En cuanto a definiciones de EHR, la Unión Europea define una enfermedad huérfana como aquella que afecta 5 por cada 10 000 personas, esto significa, que entre 5 000 y 8 000 diferentes enfermedades raras afectan o afectarán a un estimado de 29 millones de personas en esta región (5,6); en Estados Unidos,



menos de 200 000 personas, lo cual significa una prevalencia de 1 por 1 200; en Japón 4 por 10 000 habitantes (7); y en Colombia 1 por cada 5 000 personas (2). Actualmente en el país han sido listadas 2 190 enfermedades huérfanas (8) y estas personas, por Ley, son sujetos de especial protección (9). En 2013, a través del censo de enfermedades huérfanas se identificaron 13 215 personas con 653 diferentes enfermedades (10).

Acorde con lo establecido en la resolución 946 de 2019, la notificación de casos al sistema nacional de vigilancia en salud pública Sivigila, es una de las fuentes de información del registro nacional de personas con enfermedades huérfanas (11).

El objetivo de este análisis fue identificar la magnitud de las enfermedades huérfanas-raras en el territorio nacional, estableciendo las características epidemiológicas departamentales e identificando municipios de alta prevalencia por esclerosis múltiple (EM), una de las enfermedades que se presentó con mayor frecuencia durante 2018.

2. MATERIALES Y MÉTODOS



Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de los hallazgos encontrados mediante la notificación al Sivigila desde la semana epidemiológica 01 de 2016 hasta la 52 de 2018 con corte a 18 de abril de 2019, dado que la base de datos de esta vigilancia no se cierra anualmente. Los datos fueron recolectados por médicos especialistas de unidades primarias generadoras de datos (UPGD) y de unidades informadoras (UI), y por las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB); la información fue digitada y notificada en el aplicativo Sivigila para su reporte semanal al Instituto Nacional de Salud.

El proceso de depuración previo al análisis se realizó mediante la identificación de casos repetidos, duplicados, revisión de integridad de las variables de laboratorio, fecha de diagnóstico y realimentación a las aseguradoras para los ajustes correspondientes.

Plan de análisis: estadística descriptiva mediante análisis univariado; se caracterizó el comportamiento y la tendencia de las EHR en términos de persona, tiempo y lugar en el territorio nacional, con análisis de medidas de tendencia central, medidas de



ocurrencia (incidencia y prevalencia) y cálculo de proporciones. El procesamiento de los datos y el análisis de la información se hicieron mediante el empleo de hojas de cálculo Microsoft Excel® 2013.

La información por entidad territorial se analizó por notificación y residencia. Se realizó análisis de distribución de Poisson para identificar comportamientos inusuales por entidad territorial de residencia a partir de la información de casos esperados y observados, dado que es un evento de baja incidencia. Se consideró comportamiento inusual cuando la probabilidad según la distribución Poisson fue inferior a 0,05 (12), los comportamientos anuales de incremento se marcaron en color naranja y los de decremento en color gris. Los denominadores usados para el cálculo de los indicadores de incidencia fueron las proyecciones DANE 2018 en todas las edades. Para el cálculo de prevalencia se utilizó la población a mitad de periodo (2017). El coeficiente de multiplicación para cálculos fue por 100 000 personas.

La definición de caso de enfermedades huérfanas incluyó el reporte de todas las enfermedades listadas en el país confirmadas por clínica o por laboratorio (incluye pruebas imagenológicas, electrofisiológicas, histopatológicas, etc). Se realizó análisis de las cinco enfermedades huérfanas más prevalentes en cuanto a distribución departamental y análisis municipal de los casos de esclerosis múltiple estableciendo como áreas de alta prevalencia las que superaron la prevalencia nacional.

Consideraciones éticas: durante el análisis no hubo ninguna intervención en los sujetos, no se violó el derecho a la privacidad y los resultados se presentan de manera agrupada. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 este análisis se considera sin riesgo (13).

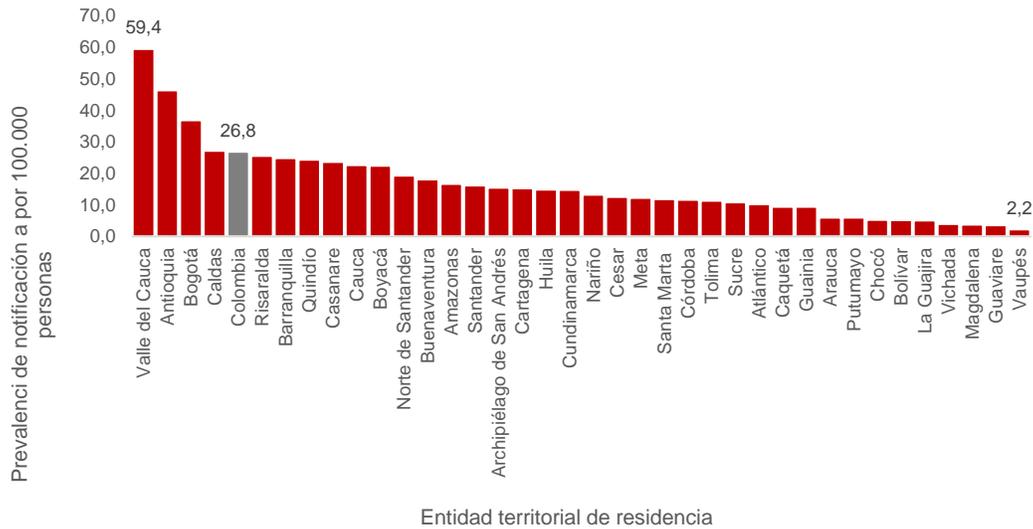
3. RESULTADOS

Tras la depuración de la base de datos se obtuvieron 13 244 casos motivo de análisis en 13 120 personas. Durante 2016 fueron notificados 651 casos, durante 2017, 3 146 casos y durante 2018, 9 427. La tendencia a la notificación fue al aumento a través de los años; el promedio de notificación de casos semanales en el año 2016 fue 12,5; en el 2017 fue 60,5 y en el 2018 fue 181,3. Durante 2016, el 99,8 % de la notificación provenía de las UPGD, en el 2017, la proporción fue de 75,3 %, y esta tendencia se invirtió en 2018, año durante el cual la proporción de notificación de UPGD fue del 50,2 % y el 49,8 % restante fue notificado por las EAPB.

En el periodo 2016 – 2018 fueron reportadas personas con enfermedades huérfanas residentes en todas las entidades territoriales del país; en su mayoría estas personas residían en Antioquia (n=3 063), Bogotá (n=2 978) y Valle del Cauca (n=2 550), y en menor proporción en Guaviare (n=4), Guainia (n=4), Vichada (n=3) y Vaupés (n=1).

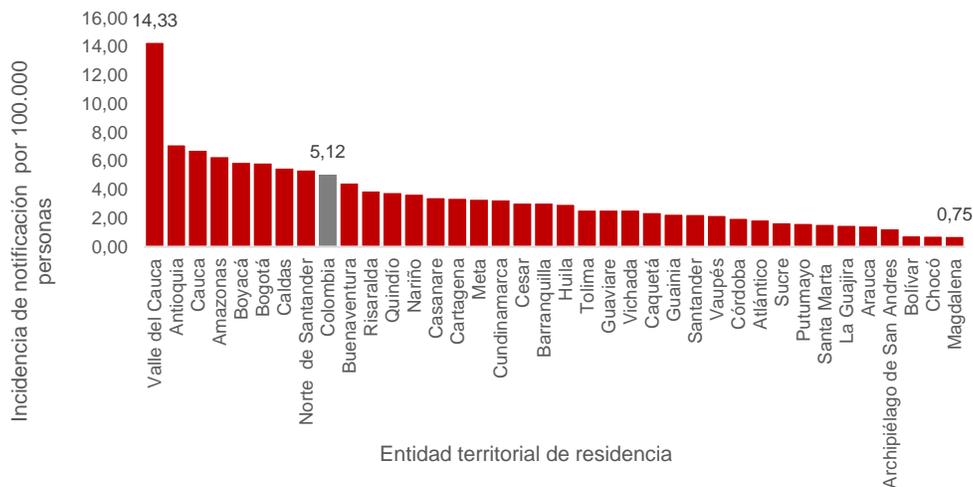
Las entidades territoriales que notificaron la mayor proporción de casos fueron Bogotá, Valle del Cauca y Antioquia, entidades donde se concentró el 83,4 % de la notificación. El análisis de comportamientos inusuales en la notificación de casos indicó que Caquetá, Casanare, Chocó, Córdoba, Norte de Santander, Santa Marta y Sucre presentaron decremento (anexo 1). La prevalencia nacional fue de 26,8 por cada 100 000 personas y fue superada por Valle del Cauca, Antioquia, Bogotá y Caldas (figura 1).

Figura 1. Prevalencia de notificación de primera vez de enfermedades huérfanas por entidad territorial de residencia en Colombia, 2016 a 2018



La incidencia durante 2018 fue de 5,1 por cada 100 000 personas y fue superada por Valle del Cauca, Antioquia, Cauca, Amazonas, Boyacá, Bogotá, Caldas y Norte de Santander (figura 2).

Figura 2. Incidencia de notificación de primera vez de enfermedades huérfanas por entidad territorial de residencia, Colombia, 2018



La prevalencia en mujeres fue de 29 por cada 100 000 y en hombres de 24,6; la mayor proporción de casos notificados no se autorreconocieron con ninguna pertenencia étnica (98,1 %). La prevalencia de indígenas fue de 3,77 por cada 100 000 y de afrocolombianos de 2,99. De los casos acumulados desde 2016, la media de edad fue 32,1 años, la moda de 1 año y la mediana de 28 años.

De los casos notificados 79,6 % se encontraban afiliados al régimen contributivo y 1,1 % no se encontraban asegurados, el 14,7 % fueron menores de cinco años y el 9,5 % mayores de 65, el 26,4 % de los mayores de cinco años no tenían ningún nivel educativo, el 45,5 % fueron confirmados por laboratorio, el 54,5 % por clínica, el 22,7 % estaban hospitalizados al momento del reporte y el 2,2 % (n=288) habían fallecido, de estos, 97 fallecieron durante 2018 para una tasa de mortalidad de 0,2 por 100 000 personas.

Fueron reportadas 848 diferentes enfermedades huérfanas entre 2016 y 2018; el síndrome de Guillain Barré se notificó en mayor proporción (7,1 %), seguido de la esclerosis múltiple (5,3 %), la enfermedad de Von Willebrand (5,1 %), el déficit congénito del factor VIII (4,6 %) y la drepanocitosis (3,2 %). La prevalencia de síndrome de Guillain Barre fue de 1,9 por cada 100 000 personas, seguida de la esclerosis múltiple con 1,4 (anexo 2).

Los casos notificados con diagnóstico confirmado de síndrome de Guillain Barré y enfermedad de Von Willebrand, residían en mayor proporción en Antioquia (18,6 % y 32,6 % respectivamente); los casos de esclerosis múltiple y déficit congénito del factor VIII en Bogotá (41,8 % y 28,6 % respectivamente), y los casos de drepanocitosis en el Valle del Cauca (60,3 %). Las frecuencias de notificación de cada entidad territorial se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia de notificación de las enfermedades huérfanas más frecuentes, por departamento de residencia. Colombia, 2016 a 2018

Departamentos/ Distritos	Síndrome de Guillain-Barre	Esclerosis Múltiple	Enfermedad de Von Willebrand	Déficit congénito del factor VIII	Drepanoci tosis
Amazonas	1,28	0,00	0,00	0,00	0,00
Antioquia	2,65	3,08	3,30	2,53	0,05
Arauca	1,49	0,37	1,12	0,00	0,00
Atlántico	1,55	0,00	0,62	0,39	0,00
Barranquilla	4,32	1,06	2,85	1,38	0,00
Bogotá	1,16	3,60	1,57	2,17	0,02
Bolívar	0,45	0,00	0,00	0,27	1,07

Departamentos/ Distritos	Síndrome de Guillain-Barre	Esclerosis Múltiple	Enfermedad de Von Willebrand	Déficit congénito del factor VIII	Drepanoci tosis
Boyacá	3,75	0,63	0,47	0,86	0,00
Buenaventura	0,00	0,00	0,00	0,96	8,18
Caldas	1,21	0,40	4,84	0,91	0,00
Caquetá	1,84	0,00	0,00	1,63	0,00
Cartagena	0,20	0,20	0,59	0,68	3,32
Casanare	2,17	0,00	0,27	0,00	0,00
Cauca	1,71	0,43	0,57	0,43	3,63
Cesar	1,61	0,19	0,38	0,66	0,19
Chocó	0,39	0,20	0,00	0,00	0,20
Córdoba	0,40	0,11	0,62	0,40	0,00
Cundinamarca	1,23	0,65	0,40	0,51	0,00
Guajira	11,38	0,88	0,00	1,75	0,88
Guaviare	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00
Huila	2,57	0,59	0,30	0,00	0,00
Magdalena	0,76	0,00	0,00	0,13	0,00
Meta	1,20	0,40	0,80	1,10	0,00
Nariño	1,51	0,28	0,22	1,45	1,01
Norte de Santander	10,58	0,29	0,22	0,29	0,00
Putumayo	2,54	0,00	0,00	0,56	0,28
Quindío	0,35	1,05	1,75	0,87	0,00
Risaralda	0,94	1,56	1,66	0,21	0,21
San Andres	3,86	1,29	0,00	0,00	0,00
Santa Marta	1,40	0,20	1,20	0,00	0,00
Santander	1,44	0,62	1,73	1,30	0,14
Sucre	1,27	0,12	1,04	1,61	0,00
Tolima	1,91	0,35	0,49	1,41	0,07
Valle del Cauca	1,79	1,91	1,70	1,26	5,87
Vichada	1,33	0,00	0,00	0,00	0,00

En cuanto a esclerosis múltiple la mayor prevalencia de se presentó en Bogotá y Antioquia y la prevalencia nacional fue de 1,41 por cada 100 000 personas (tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia departamental de notificación de esclerosis múltiple. Colombia, 2016 a 2018

Departamento	Prevalencia	Departamento	Prevalencia	Departamento	Prevalencia
Bogotá, D.C.	3,60	Santander	0,62	Nariño	0,28
Antioquia	3,08	Barranquilla	0,52	Chocó	0,20
Valle del Cauca	1,74	Huila	0,51	Cesar	0,19
Risaralda	1,56	Cauca	0,43	Sucre	0,12
Colombia	1,41	Caldas	0,40	Córdoba	0,11
San Andrés	1,29	Meta	0,40	La Guajira	0,10
Quindío	1,05	Arauca	0,37	Cartagena	0,09
Cundinamarca	0,65	Tolima	0,35	Magdalena	0,08
Boyacá	0,63	Norte de Santander	0,29		

Esta enfermedad se presentó en el 67,6 % de los departamentos del país (n=25), y fue mas prevalente en Santa Fe de Antioquia. El 62,9 % (n=39) de los municipios

superaron la prevalencia nacional, considerándose áreas de alta prevalencia de la enfermedad (tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia municipal de notificación de esclerosis múltiple. Colombia, 2016 a 2018

Departamento	Municipio	Prevalencia	Departamento	Municipio	Prevalencia
Antioquia	Santafé de Antioquia	252,96	Cauca	Popayán	1,77
Boyacá	Caldas	28,17	Antioquia	Girardota	1,76
Chocó	Carmen del Darién	18,10	Huila	Neiva	1,74
Cundinamarca	La Calera	10,63	Valle del Cauca	Jamundí	1,60
Antioquia	Sabaneta	9,39	Antioquia	La estrella	1,55
Antioquia	La Ceja	7,41	Boyacá	Tunja	1,53
Cundinamarca	Chía	6,76	Boyacá	Chiquinquirá	1,49
Cundinamarca	Cajicá	6,21	Colombia	Colombia	1,41
Antioquia	San Carlos	5,94	Antioquia	Copacabana	1,39
Cundinamarca	Tocancipá	5,58	San Andrés	San Andrés	1,38
Antioquia	Envigado	5,46	Antioquia	Caldas	1,26
Santander	Málaga	5,28	Nariño	Pasto	1,11
Antioquia	Yarumal	4,17	Arauca	Arauca	1,10
Tolima	Honda	4,11	Barranquilla	Barranquilla	1,06
Antioquia	Guarne	4,04	Caldas	Manizales	1,00
Antioquia	Marinilla	3,64	Risaralda	Dosquebradas	0,99
Bogotá	Bogotá	3,63	Cundinamarca	Girardot	0,94
Santander	Barbosa	3,44	Valle del Cauca	Tuluá	0,92
Antioquia	Medellín	3,43	Boyacá	Duitama	0,88
Antioquia	Rionegro	3,22	Cundinamarca	Zipaquirá	0,79
Risaralda	La Virginia	3,11	Meta	Villavicencio	0,79
Valle del Cauca	Cali	3,02	Tolima	Ibagué	0,71
Norte de Santander	Ocaña	3,01	Valle del Cauca	Palmira	0,65
Antioquia	Itagüí	2,92	Córdoba	Montería	0,44
Risaralda	Pereira	2,53	Cesar	Valledupar	0,42
Valle del Cauca	Yumbo	2,44	Santander	Floridablanca	0,38
Cauca	Puerto Tejada	2,18	La Guajira	Riohacha	0,36
Quindío	Armenia	2,00	Sucre	Sincelejo	0,35
Antioquia	Barbosa	1,94	Santa Marta	Santa Marta	0,20
Antioquia	Bello	1,90	Cartagena	Cartagena	0,20
Santander	Bucaramanga	1,89	Norte de Santander	Cúcuta	0,15
Boyacá	Sogamoso	1,78			

4. DISCUSIÓN



El aumento de la notificación de casos durante 2018 puede deberse a la promulgación de la Resolución 1885 de ese mismo año que estableció que, “para el reconocimiento y pago de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC), las personas con enfermedades huérfanas debían estar registradas en el sistema



de información correspondiente” (14). Esta resolución explica también el aumento en la notificación desde los aseguradores durante 2018.

Otra situación que puede explicar el aumento de la notificación es que los profesionales y especialistas están más sensibilizados frente al proceso de identificación, confirmación y notificación de las personas con enfermedades huérfanas, dado el acompañamiento realizado desde el INS, las entidades territoriales y los aseguradores.

Desde 2016 han sido reportadas 13 002 personas con 13 224 diagnósticos de enfermedades huérfanas, cifra cercana a la reportada durante el censo de estas enfermedades realizado en 2013, cuando fueron registradas 13 168 personas con 13 218 diagnósticos (10), sin embargo, no es posible hacer comparaciones entre estos datos, ya que deben existir casos repetidos entre las dos fuentes de información, los cuales serán depurados por Ministerio de Salud y Protección Social en el marco del registro nacional de personas con enfermedades huérfanas.

Bogotá, Valle del Cauca y Antioquia fueron los departamentos que notificaron el mayor número de casos, lo cual podría explicarse porque las características de estas enfermedades hacen que su confirmación deba realizarse en prestadores de altos niveles de complejidad con mayor capacidad instalada para el diagnóstico, ya que para muchas de estas enfermedades se requiere de técnicas diagnósticas especiales (15), y estos prestadores están ubicados generalmente en ciudades principales. El comportamiento de la notificación por entidad territorial concuerda con el reportado por la cuenta de alto costo en 2013 (10).

La proporción de prevalencia por sexo fue superior en el sexo femenino, siendo incluso superior a la prevalencia nacional, sin embargo, la heterogeneidad de las enfermedades huérfanas reportadas no permite explicar este comportamiento. Estos resultados concuerdan con los reportados en el censo de 2013 (10).

Los casos en menores de cinco años fueron notificados en mayor proporción, lo cual podría explicarse porque muchas de las enfermedades huérfanas son de origen genético (15-17) y pueden identificarse desde el nacimiento o la niñez (2,15,18), se ha descrito que el inicio del 50 % de estas enfermedades se produce en la infancia (19).



La proporción de mayores de cinco años que no tenía ningún nivel educativo al momento de la notificación, podría deberse entre otros, a las características crónicas, debilitantes y al compromiso de las habilidades físicas y mentales de muchas de estas enfermedades (16), a las implicaciones o consecuencias sociales además de las implicaciones en salud, lo que puede conducir a la estigmatización, el aislamiento, la exclusión social (19) y por ende a la desescolarización, y también a que coexisten varias discapacidades (multidiscapacidad o pluridiscapacidad), las cuales pueden ser causa de discriminación y reducción de oportunidades educativas (20).

Fue mayor la proporción de casos confirmados por clínica que por laboratorio, lo cual se explica porque acorde con lo establecido por Ministerio de Salud y Protección Social en los anexos del protocolo de vigilancia (21), el 49,1 % de los casos se confirma únicamente por laboratorio, el 17,4 % se pueden confirmar por clínica o por laboratorio y el 35,6 % se confirma únicamente por clínica, sin embargo, este resultado puede estar indicando que especialistas y aseguradores están priorizando la confirmación clínica en los casos que permiten los dos tipos de confirmación; vale la pena indagar si existen barreras para la toma de las pruebas de laboratorio o si en términos de oportunidad de la notificación, los especialistas prefieren realizar las confirmaciones clínicas. La proporción de casos que se encontraban hospitalizados es esperada dadas las características crónicas y de alto nivel de complejidad de atención de este tipo de enfermedades (2,16).

El síndrome de Guillain Barré (SGB) fue la enfermedad huérfana más frecuente desde 2016, lo que puede estar explicado por el brote de Zika iniciado en Colombia en 2015 (22). La distribución geográfica del SGB es similar la publicada en los boletines epidemiológicos de Zika, que indicaban que Valle del Cauca, Norte de Santander, Barranquilla y Antioquia eran las ET que presentaban el mayor número de síndromes neurológicos con antecedente de enfermedad compatible con infección por virus Zika durante la epidemia (23); lo anterior está explicado dada la relación temporo-espacial de la enfermedad por Zika con la presentación de síndromes neurológicos (24).

La enfermedad de Von Willebrand y el déficit congénito del factor VIII presentaron una frecuencia inferior a la reportada por el registro nacional de hemofilia realizado en 2015 y 2016 (25), lo cual podría deberse a que los aseguradores se abstuvieron



de reportar a Sivigila los casos previamente ingresados a cuenta de alto costo. Al respecto anualmente se realiza cruce de información con cuenta de alto costo, con el fin de mejorar la información y la calidad del dato tanto en las bases del Sivigila del INS, como en las bases de la Cuenta. La información por entidad territorial es similar a la reportada por ese organismo técnico, concentrando a la mayor población con hemofilia en Bogotá y Antioquia (25).

La distribución geográfica de la drepanocitosis, la quinta enfermedad huérfana más prevalente, es consistente con entidades territoriales con presencia de población afrocolombiana (26-28).

Los departamentos y municipios con presencia de casos de esclerosis múltiple se encontraban en su mayoría en la región andina del país, y dado que esta es una enfermedad multifactorial (29-30), valdría la pena realizar estudios a profundidad en estos departamentos y municipios a fin de identificar factores ambientales, genéticos o biológicos que pudiesen estar relacionados.

Por departamentos, las prevalencias son inferiores las reportadas en un estudio previo realizado entre 2009 y 2013 con fuente RIPS en Colombia, cuando la prevalencia nacional y la de Bogotá fueron de 7,52 y 16,25 por 100 000 respectivamente (31). El patrón de distribución también fue diferente; entre 2009 y 2013 las mayores prevalencias se ubicaron en Bogotá, Quindío, Risaralda, Boyacá y Caldas (31), mientras que, en este análisis, se ubicaron en Bogotá, Antioquia, Valle del Cauca, Risaralda y San Andrés. En el estudio con fuente RIPS no fueron identificados casos en San Andrés (31).

La prevalencia en Bogotá fue inferior a la reportada en otro estudio realizado en 2002, cuando la prevalencia fue de 4,41 por cada 100 000 (32) y la prevalencia de Antioquia y Risaralda también fue inferior a la presentada en un estudio realizado en el año 2000 (1, 48 y 4,98 por cada 100 000 respectivamente) (33).

Acorde con lo establecido por Kurtzke en 1975, la esclerosis se puede analizar en regiones de acuerdo con la frecuencia de presentación, frecuencia baja (menor de 5/100 000 habitantes), media (5 a 30/100 000 habitantes) y alta (mayor a 30/100 000 habitantes) (34), por lo que todos los departamentos de este análisis se ubican en zonas de baja frecuencia, sin embargo la situación cambia al realizar el



análisis por municipio, es así que Santafé de Antioquia (252,96 por 100 000) es una zona de alta frecuencia y Caldas (Boyacá), Carmen del Darién, la Calera, Sabaneta, la Ceja, Chía, Cajicá, San Carlos, Tocancipá, Envigado y Málaga son zonas de frecuencia media. La prevalencia nacional se ubica en el rango de baja frecuencia, resultado que concuerda con el publicado en 2013 por Toro *et al* (35).

Llama la atención la prevalencia de Santafé de Antioquia, que es incluso, bastante superior a las presentadas en otros estudios de nivel municipal en países como Ecuador y España (36-37).

Con respecto a los factores genéticos de la EM y otras enfermedades huérfanas, se pueden realizar otros estudios a partir de la información del Sivigila, y pueden incluir la recolección de información genealógica y geográfica que permita precisar el recorrido del gen y a su vez interactuar con las personas y sus familias, de tal manera que se identifiquen riesgos genéticos individuales y familiares con fines preventivos (genética comunitaria) (38).

Entre las limitaciones es importante precisar que el Sivigila permite tener un panorama de los casos de enfermedades huérfanas - raras que acceden a las instituciones prestadoras de salud o que han sido identificados por las administradoras de planes de beneficios, mas no es un registro poblacional (28), el registro de personas con enfermedades huérfanas se encuentra en construcción y será administrado por el Ministerio de Salud y Protección Social. También es importante mencionar como limitación el análisis agrupado de un número tan grande de enfermedades que difieren no solo en sus causas sino en su afectación por sistemas y sobrevida, por lo cual se incluyó en este análisis, información adicional de las cinco EHR más frecuentes.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Ley 1392 de 2010. Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. [Internet]. Fecha de consulta [15 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>



2. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Ley 1438 de 2011. Por medio de la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones. [Internet]. Fecha de consulta [15 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Normatividad/LEY%201438%20DE%202011.pdf>
3. **Comisión Europea.** Consulta pública. Las enfermedades raras: un desafío para Europa. [Internet]. Luxemburgo: Comisión Europea: 2008. [Fecha de consulta: abril 11 de 2016]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_dis_comm_es.pdf
4. **Posada M, Martpin-Arribas C, Ramirez A, Villaverde a, Abaitua I.** Enfermedades raras: concepto, epidemiología y situación actual en España. An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 2): 9-20.
5. **European commission.** Rare diseases. [Internet]. Brussels: European commission: 2019. Fecha de consulta: abril 18 de 2016]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
6. **Commission of the European communities.** Communication from the commission to the european parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions. [Internet]. Brussels: Commission of the European communities: 2008. [Fecha de consulta: abril 16 de 2018]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf
7. **Calvo o.** Las enfermedades raras como paradigma científico en atención primaria. Cuadernos de gestión. Cuadernos de gestión. 2004; 10(2):41-44. [Fecha de consulta: junio 10 de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Manuel_Ortega-Calvo2/publication/233795311_Las_enfermedades_raras_como_paradigmacientifico_en_atencion_primaria/links/0912f50b9258f82572000000/Las-enfermedades-raras-como-paradigma-cientifico-en-atencion-primaria.pdf
8. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 5265 de 2018. Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se dictan otras disposiciones. Fecha de consulta: enero 03 de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
9. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Ley 1751 de 2015. Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y si dictan otras disposiciones. Fecha de consulta: abril 16 de 2018]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201751%20de%202015.pdf
10. **Mateus HE, Perez AM, Mesa ML, Escobar G, Galvez JM, Montaña JI et al.** A first description of the Colombian national registry for rare diseases. BMC Res Notes. 2017;10:514.1-7.



11. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 946 de 2019, por la cual se dictan disposiciones en relación con el Registro Nacional de Personas con Enfermedades Huérfanas y la notificación de enfermedades huérfanas al Sistema de Vigilancia en salud Pública. [Fecha de consulta: junio 10 de 2019]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20946%20de%202019.pdf
12. **Coutin G, Borges J, Batista R, Zambrano A, Feal P.** Métodos para la vigilancia de eventos en salud. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2000 Dic [Fecha de consulta: septiembre 5 de 2018]; 38(3):157-166. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032000000300001&lng=es
13. **República de Colombia.** Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. [Fecha de consulta: agosto 15 de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
14. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 1885 de 2018, por la cual se establece el procedimiento de acceso, reporte de prescripción, suministro, verificación, control, pago y análisis de la implementación de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC, de servicios complementarios y se dictan otras disposiciones. Fecha de consulta: enero 08 de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1885-de-2018.pdf>
15. **Posada M, Martín – Arribas C, Ramírez a, Villaverde A, Abaitua I.** Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. An. Sist. Sanit. Navar. 2008;31, Suplemento 2:9-20.
16. **Montserrat A, Waligóra J.** The European Union policy in the field of rare diseases. Public Health Genomics. 2013;16(6):268–77.
17. **Carbajal L.** Enfermedades raras. Acta Pediatr Mex. 2015;36:369-373.
18. **Forman J, Taruscio D, Llera V, Barrera L, Cote T, Edfjäll C et al.** The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. Acta Paediatrica. 2012; 101: 805-807.
19. **EURORDIS European Organisation for rare diseases.** Rare diseases: understanding this public health priority. November 2005. [Fecha de consulta: abril 11 de 2016]. Disponible en: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf
20. **Lugones M, Ramírez M.** Enfermedades raras. Rev Cubana Med Gen Integr. 2012;28(3):340-0.
21. **Instituto Nacional de Salud.** Protocolo de vigilancia de enfermedades huérfanas – raras. Fecha de consulta: abril 24 de 2019]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO%20Enfermedades%20hu%C3%A9rfanas%20y%20raras-.pdf>



22. **Instituto Nacional de Salud.** Informe de evento de enfermedad por virus Zika, hasta periodo epidemiológico trece de 2017. Fecha de consulta: abril 20 de 2018]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ZIKA%20PE%20XIII%202017.pdf>
23. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2016. [Fecha de consulta: abril 20 de 2016]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052%20-.pdf>
24. **Organización Mundial de la Salud – Organización Panamericana de la Salud.** Alertas y actualizaciones epidemiológicas. Infección por virus Zika. 14 de abril de 2016.
25. **Cuenta de alto costo.** Situación de hemofilia en Colombia. [Fecha de consulta: abril 20 de 2016]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CAC_CO_2'017_02_09_LI_BRO_SITHEMOFILIA2016_INDD_V_0_A15_web.pdf
26. **Estupiñan J.** Afrocolombianos y el censo 2005. Elementos preliminares para el análisis del proceso censal con la población afrocolombiana. [Internet] 2018 [fecha de consulta: marzo 3 de 2018]. Disponible en: https://sitios.dane.gov.co/revista_ib/html_r1/articulo7_r1.htm
27. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Estadísticas por tema, grupos étnicos. [Fecha de consulta: abril 06 de 2017]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/grupos-eticos>
28. **Misnaza S.** Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017; 23 (1):1 – 13. [Fecha de consulta: abril 06 de 2017]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%2001.pdf>
29. **Torrades S.** Esclerosis múltiples y otras enfermedades desmielinizantes. Revista Offarm. 2004;23(11):86-90.
30. **Ruíz D, Solar LA.** Esclerosis múltiple: Revisión bibliográfica. Rev. Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2006 jun [Fecha de consulta: 2017 Dic 29]; 22(2):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000200011&lng=es
31. **Jimenez–Perez C, Zarco–Moreno L, Castañeda–Cardona C, Otalora M, Martinez a, Rosselli D.** Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. Acta Neurol Colomb. 2015; 31(4): 385-390.
32. **Kurtzke J.** A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1975; 51: 137-157. [Fecha de consulta: enero 09 de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/46682>
33. **Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jiménez I, Jiménez M, León F et al.** Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. Rev Neurol. 2000 Dec 16-31;31(12):1101-3. [Fecha de consulta: enero 09 de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11205538>



34. **Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro AC, Góngora MC, Quiñones JA, Díaz A, Tobón A.** Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):33-8. [Fecha de consulta: enero 09 de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164568>
35. **Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C.** Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Apr;2(2):80-9. doi: 10.1016/j.msard.2012.09.001. [Fecha de consulta: enero 09 de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877627>
36. **Abad P, Perez M, Castro E, Alarcon T, Santibáñez R, Diaz F.** Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 2010;25(5):309—313
37. **Mallada J.** Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. [fecha de consulta: enero 8 de 2019]. Disponible en: <https://www.svneurologia.org/congreso/epidemiol-4-1.html>
38. **Marcheco B.** Genética comunitaria: la principal prioridad para la genética médica en Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit* 2008; 2 (3): 3 – 4. [fecha de consulta: marzo 3 de 2018]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/PDFs%20Infomed/rcgc01308.pdf>

6. ANEXOS



Anexo 1. Comportamientos inusuales de la notificación de enfermedades huérfanas, Colombia, 2016 – 2018

Departamentos/Distritos	Esperados	Observados
Amazonas	2	11
Antioquia	658	2405
Arauca	5	11
Atlántico	52	79
Barranquilla	129	176
Bogotá	561	2417
Bolívar	22	36
Boyaca	86	201
Buenaventura	34	41
Caldas	50	219
Caquetá	27	19
Cartagena	41	115
Casanare	50	37
Cauca	132	185
Cesar	57	75
Chocó	17	10
Cordoba	107	98
Cundinamarca	106	301
Guainia	3	1
Guajira	14	37
Guaviare	1	3
Huila	75	100
Magdalena	12	17
Meta	16	106
Nariño	107	129
Norte de Santander	141	125
Putumayo	11	10
Quindío	27	112
Risaralda	103	143
Archipiélago de San Andrés	5	7
Santa marta	34	25
Santander	86	250
Sucre	60	34
Tolima	54	106
Valle	887	1663
Vaupés	0	1
Vichada	1	2

Anexo 2. Prevalencia de notificación de enfermedades huérfanas por nombre de enfermedad, Colombia, 2016 - 2018

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Síndrome de Guillain-Barre	940	1,907	Síndrome de Smith-Magenis	2	0,004
Esclerosis múltiple	697	1,414	Displasia ectodérmica "pura" tipo cabello-uña	2	0,004
Enfermedad de Von Willebrand	669	1,357	Hiperqueratosis palmoplantar paraparesia espástica	2	0,004
Déficit congénito del factor VIII	611	1,240	Síndrome de Hurler	2	0,004
Drepanocitosis	418	0,848	Síndrome de Kearns-Sayre	2	0,004
Hepatitis crónica autoinmune	341	0,692	Déficit de adhesión leucocitaria tipo I	2	0,004
Fibrosis quística	334	0,678	Trastorno de la fosforilación oxidativa mitocondrial debido a anomalías del ADN nuclear	2	0,004
Enfermedad de Crohn	313	0,635	Epilepsia con crisis parciales migrantes del lactante	2	0,004
Displasia broncopulmonar	306	0,621	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2M	2	0,004
Cirrosis biliar primaria	291	0,590	Afasia progresiva no fluida	2	0,004
Hipogamaglobulinemia inespecífica	258	0,523	Albinismo cutáneo fenotipo Hermine	2	0,004
Miastenia grave	201	0,408	Proteinosis alveolar pulmonar idiopática	2	0,004
Esclerosis múltiple - ictiosis - deficiencia del factor VIII	176	0,357	Síndrome de Werner	2	0,004
Esclerosis sistémica cutánea difusa	172	0,349	Microdeleción 9q22.3	2	0,004
Angioedema hereditario	170	0,345	Anemia hemolítica por déficit de glucosa fosfato isomerasa	2	0,004
Enfermedad de Devic	164	0,333	Síndrome W	2	0,004
Acromegalia	161	0,327	Lisencefalia tipo 2	2	0,004
Esclerosis lateral amiotrófica	159	0,323	Osteomielitis multifocal crónica recurrente juvenil	2	0,004
Esclerosis sistémica cutánea limitada	154	0,312	Síndrome de Rothmund-Thomson	2	0,004
Mucopolisacaridosis tipo 4	144	0,292	Síndrome de Lowry-Wood	2	0,004
Déficit congénito del factor IX	144	0,292	Síndrome de CDG tipo Ig	2	0,004
Atresia biliar	127	0,258	Síndrome MELAS	2	0,004
Síndrome de Turner	125	0,254	Parálisis bulbar progresiva de la niñez	2	0,004
Distonía no especificada	125	0,254	Sordera - anomalías genitales - sinostosis de metacarpianos y metatarsianos	2	0,004
Hipertensión arterial pulmonar idiopática y/o familiar	117	0,237	Síndrome de Miller Dieker	2	0,004

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Estatura baja por anomalía cualitativa de hormona de crecimiento	110	0,223	Síndrome de Bardet-Biedl	2	0,004
Microtia	107	0,217	Miopatía mitocondrial con anemia sideroblástica	2	0,004
Hiperplasia suprarrenal congénita	106	0,215	Síndrome de Brown-Vialetto-van Laere	2	0,004
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	105	0,213	Retraso mental ligado al cromosoma X - malformación de Dandy Walker - Enfermedad de los ganglios basales - Convulsiones	2	0,004
Hemoglobinuria paroxística nocturna	105	0,213	Trastorno del metabolismo de los carbohidratos no especificado	2	0,004
Enfermedad de Fabry	98	0,199	Síndrome de Opitz ligado al cromosoma X	2	0,004
Artritis juvenil idiopática de inicio sistémico	94	0,191	Síndrome de Wolfram	2	0,004
Dermatomiositis	91	0,185	Síndrome de Klippel-Feil aislado	2	0,004
Inmunodeficiencia primaria no especificada	88	0,179	Síndrome de Kasabach-Merritt	2	0,004
Enfermedad de Gaucher	86	0,174	Miopatía tipo Bethlem	2	0,004
Síndrome hemolítico urémico atípico	85	0,172	Síndrome nefrótico idiopático sensible a esteroides	2	0,004
Porfiria aguda intermitente	82	0,166	Síndrome de la cimitarra	2	0,004
Neurofibromatosis	70	0,142	Síndrome de Cantrell Haller Ravitsch	2	0,004
Vasculitis	69	0,140	Paraplejia espástica familiar	2	0,004
Purpura de Henoch-Schoenlein	66	0,134	Síndrome de Coffin-Lowry	2	0,004
Gastrosquisis	64	0,130	Quadriparemia retraso mental retinitis pigmentaria	2	0,004
Fibrosis pulmonar idiopática	57	0,116	Síndrome de microdelecion 8q22.1	2	0,004
Osteogénesis imperfecta	55	0,112	Miopatía ligada al cromosoma X con atrofia del musculo postural	2	0,004
Reumatismo psoriasico	52	0,105	Paniculitis histiocitica citofagica	2	0,004
Distrofia muscular no especificada	52	0,105	Retraso en el crecimiento por déficit en el factor de crecimiento insulínico de tipo 1	2	0,004
Poliartritis factor reumatoide negativo	50	0,101	Síndrome de Baraitser Brett Piesowicz	2	0,004
Síndrome de Marinesco-Sjogren	49	0,099	Miopatía hereditaria con fallo respiratorio precoz	2	0,004
Enfermedad de Still del adulto	48	0,097	Megalencefalia - polimicrogiria - polidactilia postaxial - hidrocefalia	2	0,004
Enfermedad de Huntington	46	0,093	Síndrome de Sezary	2	0,004
Síndrome del injerto contra huésped	44	0,089	Síndrome Maroteaux Lamy	2	0,004
Enfermedad de Wegener	44	0,089	Síndrome de Sillence	2	0,004
Atrofia óptica	43	0,087	Ictiosis congénita tipo feto Arlequín	2	0,004

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Distrofia muscular tipo Duchenne	43	0,087	Microcefalia braquidactilia cifoesciosis	2	0,004
Otras Acromegalias No especificadas	42	0,085	Síndrome pneumo-renal de Goodpasture	2	0,004
Anemia de Fanconi	42	0,085	Penfigoide bulloso	2	0,004
Pénfigo vulgar	41	0,083	Linfedema - anomalía arteriovenosa cerebral	2	0,004
Enfermedad de las neuronas motoras patrón Madras	40	0,081	Osteocondromatosis carpotarsiana	2	0,004
Síndrome de intestino corto	38	0,077	Nefropatía sordera hiperparatiroidismo	2	0,004
Enfermedad de Hirschsprung	35	0,071	Macroglobulinemia de Waldenström	2	0,004
Beta-talasemia	34	0,069	Neurodegeneración debida a déficit en 3-hidroxisobutiril-CoA-hidrolasa	2	0,004
Déficit congénito del factor VII	34	0,069	Síndrome de Waardenburg (termino genérico)	2	0,004
Poliartritis factor reumatoide positivo	33	0,067	Macrocefalia - deficiencia inmunitaria - anemia	2	0,004
Enfermedad de Cushing	33	0,067	Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante	2	0,004
Déficit congénito del factor XI	33	0,067	Síndrome de Crigler-Najjar	2	0,004
Síndrome de West	32	0,065	Síndrome de Holt-Oram	2	0,004
Enfermedad de Gaucher tipo 1	32	0,065	Plaquetario familiar con predisposición a leucemia mielogenica aguda síndrome	2	0,004
Mucopolisacaridosis tipo 2	31	0,063	Síndrome de Duane	2	0,004
Inmunodeficiencia común variable	31	0,063	SCN4 todas las otras	2	0,004
Síndrome CREST	30	0,061	Retraso mental severo - epilepsia - anomalías anales -hipoplasia de las falanges distales	2	0,004
Distonía focal	30	0,061	Deficiencia de IgA con subclases de IgG	2	0,004
Ictiosis atresia biliar	29	0,059	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2A	2	0,004
Histiocitosis de células de Langerhans	29	0,059	Estatura baja - cuello ancho - trastorno cardiaco	2	0,004
Enfermedad de Takayasu	28	0,057	Déficit congénito del factor X	2	0,004
Hipercolesterolemia familiar homocigota	27	0,055	Hiperfenilalaninemia	2	0,004
Distrofia muscular congénita	27	0,055	Acidemia isovalerica	2	0,004
Síndrome de Evans	26	0,053	Hipopituitarismo microftalmia	2	0,004
Síndrome de Marfan	26	0,053	Braquidactilia de Hirschsprung	2	0,004
Retraso mental ligado al cromosoma X no especificado	25	0,051	Distrofia muscular congénita tipo 1A	2	0,004
Enfermedad de Pompe	25	0,051	Acondroplasia severa - retraso del desarrollo - acantosis nigricans	2	0,004

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Aplasia medular idiopática	25	0,051	Deficiencia de C3	2	0,004
Parálisis supranuclear progresiva	24	0,049	Enfermedad de Krabbe	2	0,004
Agenesia de cuerpo caloso - neuropatía	24	0,049	Hiperoxaluria primaria de tipo 1	2	0,004
Hipospadias - hipertelorismo - coloboma y sordera	24	0,049	Desordenes lisosomales no especificados	2	0,004
Queratoconjuntivitis atópica	23	0,047	Encefalitis focal de Rasmussen	2	0,004
Apnea de la prematuridad (AOP)	23	0,047	Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	2	0,004
Lipodistrofia no especificada	23	0,047	Aniridia ataxia cerebelosa y retraso mental	2	0,004
Síndrome de Prader-Willi	23	0,047	Cardiopatía congénita - miembros cortos	2	0,004
Disquinesia ciliar primaria	23	0,047	Estatura baja - defectos en el cerebelo e hipófisis - silla turca pequeña	2	0,004
Síndrome de Moebius	22	0,045	Disgenesia gonadal 46 XY - neuropatía motora y sensorial	2	0,004
Trastorno del metabolismo de los aminoácidos no especificado	22	0,045	Craneosinostosis tipo Boston	2	0,004
Artritis relacionada con entesitis	21	0,043	Ceguera - escoliosis- aracnodactilia	2	0,004
Miopatía con inclusiones reductoras	21	0,043	Dandy Walker polidactilia postaxial	2	0,004
Monosomía 22q11	21	0,043	Celiaca enfermedad epilepsia calcificaciones occipitales	2	0,004
Inmunodeficiencia por déficit selectivo de anticuerpos anti-polisacáridos	21	0,043	Hidrocefalia talla alta hiperlaxitud	2	0,004
Estenosis pulmonar valvular	21	0,043	Anemia hemolítica no esferocítica por déficit de hexoquinasa	2	0,004
Acondroplasia	21	0,043	Deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa	2	0,004
Bajo peso al nacer - enanismo - disgammaglobulinemia	21	0,043	Enfermedad tubular renal - cardiomiopatía	2	0,004
Déficit congénito del factor V	21	0,043	Deficiencia de Factor I	2	0,004
Síndrome de aspiración de meconio	20	0,041	Ataxia espinocerebelosa infantil	2	0,004
Distrofia muscular de Duchenne y Becker	20	0,041	Acidemia glutarica I	2	0,004
Encefalopatía epiléptica infantil temprana	20	0,041	Displasia inmuno ósea de Schimke	2	0,004
Retraso mental ligado al cromosoma X - macrocefalia - macroorquidismo	19	0,039	Hipoparatiroidismo familiar aislado	2	0,004
Síndrome H	19	0,039	Anoftalmia - megalocornea - cardiopatía - anomalías esqueléticas	2	0,004
Sindactilia no especificada	19	0,039	Encefalopatía etilmalónica	2	0,004
Distonías mixtas	19	0,039	Conjuntivitis leñosa	2	0,004
Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia	19	0,039	Distrofia facioescapulohumeral	2	0,004
Mucopolisacaridosis no especificada	18	0,037	Anoftalmia - microftalmia aislada	2	0,004

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Polidactilia en espejo - segmentación vertebral anomalías de los miembros	18	0,037	Ictiosis ligada al cromosoma X	1	0,002
Telangiectasia epiléptica	18	0,037	Aciduria orotica hereditaria	1	0,002
Esclerosis tuberosa	18	0,037	Enfermedad de Upington	1	0,002
Hiperglicinemia no cetósica	18	0,037	Síndrome IBIDS	1	0,002
Colangitis esclerosante	17	0,034	Esquizofrenia retraso mental sordera retinitis	1	0,002
Enfermedad mitocondrial no especificada	17	0,034	Nefrosis - sordera - anomalías del tracto urinario y digitales	1	0,002
Trisomía 18	16	0,032	Errores congénitos de ácidos biliares primarios	1	0,002
Síndrome de Noonan	16	0,032	Síndrome neuroléptico maligno	1	0,002
Síndrome de Rett	16	0,032	Retino hepato endocrinológico síndrome	1	0,002
Otras ataxias espinocerebelosas no especificadas	16	0,032	Síndrome de Hiper igD	1	0,002
Otras ataxias hereditarias no especificadas	16	0,032	Proteinosis alveolo-pulmonar (mutación en CSF2RA)	1	0,002
Esferocitosis hereditaria	16	0,032	Síndrome de Scheie	1	0,002
Epilepsia mioclónica de la infancia	16	0,032	Hemimelia fibular	1	0,002
Artrogriposis no especificada	16	0,032	Enfermedad de Crouzon	1	0,002
Siringomielia	15	0,030	Síndrome de Seckel	1	0,002
Enfermedad de Behçet	15	0,030	Paraplejia espástica autosómica dominante tipo 17	1	0,002
Atrofia muscular espinal proximal de tipo 1	15	0,030	Ictiosis alopecia ectropion retraso mental	1	0,002
Síndrome de Pierre Robin aislado	14	0,028	Hipoperistaltismo intestinal - microcolon - hidronefrosis	1	0,002
Osteopetrosis - hipogammaglobulinemia	14	0,028	Ataxia espinocerebelosa tipo 29	1	0,002
Neuropatía axonal motora aguda	14	0,028	Talla baja tipo Bruselas	1	0,002
Protoporfiria eritropoyetica	14	0,028	Fiebre mediterránea familiar	1	0,002
Enfermedad de Von Willebrand adquirida	14	0,028	Agenesia gonadal	1	0,002
Craneosinostosis - hidrocefalia - malformación de Chiari I - sinostosis radioulnar	14	0,028	Síndrome de Ondine	1	0,002
Hipogamaglobulinemia de la infancia (transitoria)	14	0,028	Desorden del metabolismo de los metales no especificados	1	0,002
Ataxia de Friedreich	14	0,028	Inmunodeficiencia por expresión deficiente del HLA de clase 2	1	0,002
Enfermedad mixta del tejido conectivo	14	0,028	Xantomatosis cerebrotendinosa	1	0,002
Gastroenteritis eosinofílica	13	0,026	Retraso en el desarrollo - sordera tipo Hildebrand	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Pénfigo foliáceo	13	0,026	Deficiencia de C4a	1	0,002
Otras alteraciones cromosómicas no especificadas	13	0,026	Queratoderma palmoplantar difuso - acrocianosis	1	0,002
Parálisis periódica no especificada	13	0,026	Fistula arteriovenosa cerebral	1	0,002
Enfermedades hematológicas no especificadas	13	0,026	Obesidad debida a la deficiencia congénita de leptina	1	0,002
Deleción 22q13	13	0,026	Hipoqueratosis circunscrita palmo-plantar	1	0,002
Síndrome de Alagille	12	0,024	Desordenes peroxisomales no especificados	1	0,002
Mucopolidosis no especificada	12	0,024	Hipertricosis lanuginosa congénita	1	0,002
Atresia de intestino delgado	12	0,024	Síndrome de Camurati Engelmann	1	0,002
Diabetes insípida nefrogénica	12	0,024	Macrocefalia - malformación capilar	1	0,002
Ateroesclerosis- sordera - diabetes - epilepsia - nefropatía	12	0,024	Hipoplasia pontocerebelosa tipo 6	1	0,002
Fibrosis pulmonar - inmunodeficiencia - disgenesia gonadal	12	0,024	Síndrome acro-reno-ocular	1	0,002
Paraplejía espástica no especificada	11	0,022	Osteogénesis imperfecta - retinopatía - convulsiones - déficit intelectual	1	0,002
Síndrome de Silver-Russell	11	0,022	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	1	0,002
Homocistinuria clásica por déficit de cistationina betasintasa	11	0,022	Enfermedad del riñón poliquístico autosómica dominante de tipo 1 y con esclerosis tuberosa	1	0,002
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	11	0,022	Displasia espondiloepifisaria congénita	1	0,002
Craniosinostosis - malformación de Dandy-Walker - hidrocefalia	11	0,022	Mastocitosis no especificada	1	0,002
Déficit congénito de fibrinógeno	11	0,022	Síndrome de Hermansky-Pudlak	1	0,002
Atrofia muscular espinal proximal	11	0,022	Acromatopsia	1	0,002
Síndromes hipereosinofílicos	10	0,020	Síndrome de Usher tipo 2	1	0,002
Trastornos hormonales no especificados	10	0,020	Síndrome de Christian de Myer Franken	1	0,002
Síndrome de Goldenhar	10	0,020	Síndrome acromegaloide hipertricosis	1	0,002
Malformación de Ebstein	10	0,020	Metahemoglobinemia hereditaria recesiva de tipo 2	1	0,002
Mastocitosis	10	0,020	Disgenesia del cuerpo calloso compleja ligada al cromosoma X	1	0,002
Síndrome de Churg-Strauss	10	0,020	Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan	1	0,002
Macrocefalia - talla baja - paraplejía	10	0,020	Ataxia cerebelosa autosómica recesiva - intrusión sacadica	1	0,002
Mucopolisacaridosis tipo 3	10	0,020	Displasia ectodérmica hipohidrosis grupo hipotiroidismo	1	0,002
Microcefalia hipoplasia pontocerebelosa disquinesia	10	0,020	Histiocitosis progresiva mucinosa hereditaria	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Pneumonia intersticial aguda	10	0,020	Ictiosis ampollosa de Siemens	1	0,002
Hipofosfatasia	10	0,020	Encefalopatía aguda necrosante familiar	1	0,002
Diabetes neonatal - grupo hipotiroidismo congénito - glaucoma congénito - fibrosis hepática - riñones	10	0,020	Síndrome oto-palato-digital	1	0,002
Demencia frontotemporal	9	0,018	Plagiocefalia aislada	1	0,002
Trisomía 13	9	0,018	Condroadisplasia punctata ligada al cromosoma X dominante	1	0,002
Síndrome de Angelman	9	0,018	Distrofia neuroaxonal infantil	1	0,002
Trastornos del ciclo de la urea	9	0,018	Neuroaxonal distrofia acidosis tubular	1	0,002
Onfalocele	9	0,018	Neutropenia congénita grave	1	0,002
Síndrome de Cornelia de Lange	9	0,018	Enfisema lobar congénito	1	0,002
Leucodistrofia no especificada	9	0,018	Trastorno del desarrollo sexual 46 XY insuficiencia adrenal	1	0,002
Mielofibrosis con metaplasia mielocitoide	9	0,018	Déficit de biotinidasa	1	0,002
Síndrome de Cushing dependiente de ACTH	9	0,018	Mutación de ganancia en función CMC-STAT 1	1	0,002
Porfiria eritropoyetica congénita	9	0,018	Taquicardia ventricular polimórfica catecolinérgica	1	0,002
Porfiria hepática crónica	9	0,018	Déficit de LCAT	1	0,002
3MC Síndrome de Deficiencia COLEC11	9	0,018	Síndrome de deleción 6q16	1	0,002
Acalasia primaria	9	0,018	Síndrome de Ochoa	1	0,002
Déficit congénito del factor XIII	9	0,018	Mutación de la protocadherina 19	1	0,002
Fibrosis pulmonar - hiperplasia hepática - hipoplasia de medula ósea	8	0,016	Encefalopatía epiléptica infantil temprana 9	1	0,002
Lipomatosis encefalocraneocutanea	8	0,016	Síndrome de depleción del ADN mitocondrial forma encefalomiopática con aciduria metilmalónica	1	0,002
Microcefalia miocardiopatía	8	0,016	Artrogriposis - disfunción renal - colestasis	1	0,002
Síndrome Klippel Trenaunay Weber	8	0,016	Glucogenosis de Bickel-Fanconi	1	0,002
Atresia duodenal	8	0,016	Deficiencia de Receptor BAFF	1	0,002
Hernia diafragmática	8	0,016	Conodisplasia craneofacial	1	0,002
Albinismo oculo-cutaneo	8	0,016	Déficit de glucógeno sintasa hepática	1	0,002
Deficiencia selectiva de IgA	8	0,016	Obesidad - colitis - hipotiroidismo - hipertrofia cardíaca - retraso del desarrollo	1	0,002
			Aciduria 4 hidroxibutírica	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Agammaglobulinemia ligada a X	8	0,016	Enfermedad neurodegenerativa progresiva - hiperlaxitud articular - cataratas	1	0,002
Enfermedad de Wilson	8	0,016	Hiperplasia regenerativa nodular	1	0,002
Síndrome de Tourette	7	0,014	Fisura media del labio inferior	1	0,002
Trombocitopenia - síndrome de Pierre Robin	7	0,014	Neurodegeneración con acumulo cerebral de hierro	1	0,002
Sarcoidosis	7	0,014	XL-DKC	1	0,002
Ictiosis no especificada	7	0,014	Ictiosis lamelar	1	0,002
Síndrome de Cushing	7	0,014	PLAID (mutación en PICG22 Hipogammaglobulinemia urticaria por frio)	1	0,002
Malformación linfática	7	0,014	Síndrome de Secreción inapropiada de hormona antidiurética	1	0,002
Síndrome de Bartter	7	0,014	Síndrome de Cowden	1	0,002
Síndrome de Alport	7	0,014	Síndrome LEOPARD	1	0,002
Otros trastornos del metabolismo de los carbohidratos no especificados	7	0,014	Pseudohipoaldosteronismo tipo 1	1	0,002
Parálisis supranuclear progresiva - síndrome corticobasal	7	0,014	Deficiencia de MBL	1	0,002
Síndrome de Pierre Robin - anomalía faciodigital	7	0,014	Trastorno del habla y del lenguaje tipo 1	1	0,002
Poliquistosis renal autosómica y recesiva	7	0,014	Síndrome de Wieacker-Wolff	1	0,002
Microcefalia - polimicrogiria- agenesia del cuerpo calloso	7	0,014	Gigantismo cerebral quistes maxilares	1	0,002
Polineuropatía amiloide familiar	7	0,014	Delección 8p	1	0,002
Retraso mental y del crecimiento - disostosis mandibulo facial - microcefalia - fisura palatina	7	0,014	Tortuosidad de las arterias retinianas	1	0,002
Microcefalia epilepsia retraso mental cardiopatía	7	0,014	Síndrome letal onfalocelce fisura palatina	1	0,002
Cataratas-glaucoma	7	0,014	Atresia tricúspide	1	0,002
Ataxia telangiectasia	7	0,014	Pancreatitis aguda recurrente	1	0,002
Atrofia muscular espinal proximal de tipo 3	7	0,014	Mucopolipidosis tipo 2	1	0,002
Atrofia muscular espinal proximal de tipo 2	7	0,014	Alcaptonuria	1	0,002
Displasia esquelética no especificada	7	0,014	Síndrome óculo-digito-esofágico-duodenal (ODED)	1	0,002
Epidermólisis ampollosa hereditaria	7	0,014	Mioclónia ataxia cerebelosa sordera	1	0,002
Disautonomía familiar	7	0,014	Síndrome de la triple H (HHH)	1	0,002
Enfermedad granulomatosa crónica	7	0,014	Síndrome de Lipodistrofia - retraso mental - sordera	1	0,002
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	7	0,014	Ataxia cerebelosa arreflexia pie cavo atrofia óptica y sordera neurosensorial	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Agnesia de cuerpo calloso microcefalia talla baja	7	0,014	Aniridia	1	0,002
Hemangiomas neonatales difusa	7	0,014	Déficit combinado de los factores V y VIII	1	0,002
Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de aparición temprana	7	0,014	Enfermedad de Caroli	1	0,002
Acromegalia cutis gyrata	7	0,014	Paraplejia espástica autosómica dominante tipo 8	1	0,002
VACTERL hidrocefalia	6	0,012	Aplasia cutis congénita de miembros forma recesiva	1	0,002
Linfangioleiomiomatosis	6	0,012	Miopatía distal con afectación respiratoria precoz	1	0,002
Síndrome de Williams	6	0,012	Síndrome de Chediak-Higashi	1	0,002
Síndrome de Poland	6	0,012	AR-HIES (Síndrome de Hiper IgE) DOCK8	1	0,002
Síndrome de Sotos	6	0,012	Estesioneuroblastoma	1	0,002
Mastocitosis cutánea	6	0,012	Xeroderma pigmentoso	1	0,002
Inmunodeficiencia combinada severa ligado a déficit de adenosina desaminasa	6	0,012	Anoftalmia - microftalmia atresia esofágica	1	0,002
Pancreatitis crónica hereditaria	6	0,012	Anadislplasia metafisaria	1	0,002
Síndrome de Aicardi	6	0,012	Síndrome de Dincsoy Salih Patel	1	0,002
Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos	6	0,012	Otros trastornos del ciclo de la urea no especificados	1	0,002
Esclerosis lateral primaria	6	0,012	Neutropenia congénita grave ligada al cromosoma X	1	0,002
Epidermolisis ampollosa distrófica	6	0,012	Acidemia glutarica II	1	0,002
Autismo mancha en vino de Oporto	6	0,012	Retraso mental dismorfia hipogonadismo diabetes mellitus	1	0,002
Holoprosencefalia	6	0,012	Síndrome de Li-Fraumeni	1	0,002
Coartación atípica de aorta	6	0,012	Atrofia muscular espinal - malformación de Dandy- Walker - cataratas	1	0,002
Demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17	6	0,012	Cirrosis hereditaria de los niños indios de América del Norte	1	0,002
Distrofia muscular de cinturas	6	0,012	Deficiencia de ?5	1	0,002
Glucogenosis tipo 1	6	0,012	Hipertricosis cubital talla baja	1	0,002
Cistinosis	6	0,012	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	1	0,002
Epidermolisis ampollar adquirida	6	0,012	Síndrome de autismo y macrocefalia	1	0,002
Displasia acromesomelica tipo Hunter - Thompson	5	0,010	Síndrome de Waardenburg-Shah	1	0,002
Urticaria solar	5	0,010	Enfermedad de la motoneurona inferior autosómica recesiva de la infancia	1	0,002
Síndrome hipereosinofílico idiopático	5	0,010	Síndrome de Aicardi-Goutieres	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Mucopolisacaridosis tipo 6	5	0,010	Leucoencefalopatía - ataxia - hipodontia - hipomielinización	1	0,002
Displasia espondiloepimetáfisaria	5	0,010	Útero doble-hemivagina-agenesia renal	1	0,002
Ataxia cerebelosa autosómica recesiva	5	0,010	Otras atelosteogénesis no especificadas	1	0,002
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	5	0,010	Craneosinostosis - enfermedad cardíaca congénita - déficit intelectual	1	0,002
Síndrome de Sjögren-Larsson	5	0,010	Encefalopatía debida a déficit de GLUT1	1	0,002
Síndrome de Lennox-Gastaut	5	0,010	Hipersomnia idiopática	1	0,002
Periarteritis nodosa	5	0,010	Síndrome PFAPA	1	0,002
Trastorno inmunoneurológico ligado al cromosoma X	5	0,010	Síndrome Ablefaron macrostomía	1	0,002
Síndrome de Budd-Chiari	5	0,010	Miositis focal	1	0,002
Síndrome Klippel Trenaunay Servelle	5	0,010	Síndrome de Laron con inmunodeficiencia	1	0,002
Síndrome de Wolf-Hirschhorn	5	0,010	Síndrome de Aase-Smith	1	0,002
Macrotrombocitopenia con formación anómala de plaquetas autosómica dominante	5	0,010	Síndrome de Bohring-Opitz	1	0,002
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	5	0,010	Displasia de timo - riñón - ano - pulmón	1	0,002
Síndrome CHARGE	5	0,010	Retraso mental ligado al cromosoma X epilepsia psoriasis	1	0,002
Síndrome de Coffin Siris	5	0,010	Dermatosis pustulosa subcornea	1	0,002
Síndrome de Leigh	5	0,010	Enfermedad de Niemann-Pick tipo B	1	0,002
Trastornos del desarrollo sexual con cariotipo 46XY por déficit de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa	5	0,010	Ptosis - estrabismo - pupilas ectópicas	1	0,002
Anomalías cardíacas - heterotaxia	5	0,010	Desprendimiento de retina regmatogénico autosómico dominante	1	0,002
Amiloidosis secundaria	5	0,010	Resistencia periférica a las hormonas tiroideas	1	0,002
Agamaglobulinemia (XLA)- Deficiencia BTK	5	0,010	Incontinencia pigmenti	1	0,002
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	5	0,010	Síndrome cerebro-óculo-nasal	1	0,002
Distrofia miotónica de Steinert	5	0,010	Déficit de guanidinoacetato metiltransferasa	1	0,002
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido	5	0,010	Síndrome de Pearson	1	0,002
Enfermedad de Moya-Moya	5	0,010	Malformación cerebral - enfermedad cardíaca congénita	1	0,002
Artrogriposis múltiple congénita - cara de silbido	5	0,010	Síndrome de Ackerman	1	0,002
Obstrucción de Arterias Pulmonares por Estenosis Congénita de Arterias Pulmonares	4	0,008	Sarcosinemia	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Galactosemia	4	0,008	Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga	1	0,002
Mastocitosis sistémica	4	0,008	Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvacalva	1	0,002
Monosomía 5p	4	0,008	Síndrome de Maffucci	1	0,002
Vasculitis leucocitoclastica hipocomplementemica	4	0,008	Desordenes del sistema inmune no especificados	1	0,002
Problemas de crecimiento - braquidactilia - dismorfismo	4	0,008	Enfermedad autoinflamatoria debido a deficiencia de antagonista del receptor de interleuquina 1	1	0,002
Déficit de enzima ramificante del glucógeno	4	0,008	Cardiomiopatía - intolerancia al ejercicio por una deficiencia de glicógeno en musculo y corazón	1	0,002
Enfermedad de Darier	4	0,008	Síndrome de Bernard-Soulier	1	0,002
Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva	4	0,008	TNF receptor asociado a fiebres periódicas TRAPS	1	0,002
Deficiencia de anticuerpos específicos (normal igG y células B)	4	0,008	Síndrome de Wells	1	0,002
Neuropatía motriz multifocal con bloqueo de conducción	4	0,008	Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana	1	0,002
Microftalmia - atrofia cerebral	4	0,008	Encefalopatía grave de aparición neonatal autosómica dominante	1	0,002
Otras atrofas musculares espinales no especificadas	4	0,008	Enfermedad de Menkes	1	0,002
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	4	0,008	Enfermedad hepática veno-oclusiva - inmunodeficiencia	1	0,002
Policondritis atrofiante	4	0,008	Aniridia agenesia renal retraso psicomotor	1	0,002
Neurofibromatosis tipo 2	4	0,008	Síndrome de Kallmann	1	0,002
Síndrome de Rubinstein-Taybi	4	0,008	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	1	0,002
Piebaldismo	4	0,008	Mucopolidosis tipo 4	1	0,002
Lipofuscinosis neuronal cerioidea juvenil	4	0,008	Displasia mandibuloacra	1	0,002
Tirosinemia tipo 1	4	0,008	Agnatia holoprosencefalia situs inversus	1	0,002
Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular	4	0,008	Ulceración umbilical atresia intestinal	1	0,002
Microcefalia - déficit intelectual - anomalías falángicas y neurológicas	4	0,008	Trastorno del desarrollo sexual - retraso mental	1	0,002
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico - TIPO I Y II	4	0,008	Neutropenia congénita severa bases desconocidas	1	0,002
Neuropatía axonal aguda motora y sensitiva	4	0,008	Hipogonadismo hipogonadotropico - retinitis pigmentaria	1	0,002
Parálisis periódica hipocalemica	4	0,008	Tiro cerebro renal síndrome	1	0,002
Síndrome de microdelecion 15q24	4	0,008	Síndrome de Hiper IgM	1	0,002
Síndrome de Weaver Williams	4	0,008	Síndrome de Ellis-Van Creveld	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Síndromes miasténicos congénitos	4	0,008	Síndrome de aniridia - retraso mental	1	0,002
Osteocondrodisplasia hipertricosis	4	0,008	Mano hendida urinarias anomalías espina bífida anomalía de diafragma	1	0,002
Pityriasis rubra pilaris	4	0,008	Pulgares en aducción - artrogriposis tipo Dunder	1	0,002
Microcefalia - anomalías digitales - déficit intelectual	4	0,008	Síndrome de McCune-Albright	1	0,002
Neuropatía hereditaria con hipersensibilidad a la presión	4	0,008	Óculo trico displasia	1	0,002
Síndrome de Wiskott-Aldrich	4	0,008	Mielodisplasia con hipogamaglobulinemia	1	0,002
Linfedema congénita	4	0,008	Síndrome de Atkin Flaitz Patil Smith	1	0,002
Osteopatía estriada esclerosis craneana	4	0,008	Síndrome de Jacobsen	1	0,002
Poliposis adenomatosa familiar	4	0,008	Otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas no especificados	1	0,002
Retinitis pigmentaria sordera hipogenitalismo	4	0,008	Neutropenia congénita benigna	1	0,002
Enfermedad de Castleman	4	0,008	Queratosis folicular enanismo atrofia cerebral	1	0,002
Disqueratosis congénita	4	0,008	Síndrome de Marden-Walker	1	0,002
Enfermedad de Erdheim-Chester	4	0,008	Síndrome de Muenke	1	0,002
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	4	0,008	Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch	1	0,002
Enfermedad de Blackfan-Diamond	4	0,008	Síndrome de Nevo	1	0,002
Craneosinostosis calcificaciones intracraneales	4	0,008	Síndrome de Fuhrmann	1	0,002
Displasia ectodérmica - con inmunodeficit anhidrotico	4	0,008	Leucodistrofia metacromatica	1	0,002
Distrofia muscular congénita de Ullrich	4	0,008	Sindactilia - telecanto - malformaciones renales y anogenitales	1	0,002
Arteritis de células gigantes	4	0,008	Retinopatía hereditaria vascular	1	0,002
Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2D	4	0,008	Síndrome acrorenal recesivo	1	0,002
Hirschsprung - hipoplasia de uñas - dismorfia	4	0,008	Síndrome de Pallister-Hall	1	0,002
Calcificación del sistema nervioso central - sordera - acidosis tubular - anemia	4	0,008	Osteopetrosis autosómica recesiva leve forma intermedia	1	0,002
Enfermedad de Buerger	4	0,008	Inmunodeficiencia debida a déficit de CD25	1	0,002
Anemia hemolítica debido a déficit de piruvato quinasa de los glóbulos rojos	4	0,008	Sinfalangismo distal	1	0,002
Glucogenosis tipo 2	4	0,008	Mastocitosis sistémica agresiva	1	0,002
Epidermólisis ampollosa epidermolítica	4	0,008	Sordera con aplasia del laberinto microtia y microdoncia	1	0,002
Alfa talasemia - déficit intelectual ligado al cromosoma X	4	0,008	Retraso mental - cataratas - cifosis	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Enanismo metatropico	4	0,008	Traqueobroncomegalia	1	0,002
Anemia sideroblastica ligada al cromosoma X	4	0,008	Síndrome de Pitt Hopkins	1	0,002
Esclerosis endosteal - Hipoplasia cerebelar	4	0,008	Mioclónia atrofia muscular distal	1	0,002
Anemia diseritropoyetica congénita	4	0,008	Síndrome de Carey-Fineman-Ziter	1	0,002
Agammaglobulinemia - microcefalia - craneosinostosis - dermatitis severa	4	0,008	Obesidad debida a deficiencia de prohormona convertasa-I	1	0,002
Atrofia multisistémica	4	0,008	Síndrome de cefalopolisindactilia de Greig	1	0,002
Enanismo tanatoforico	4	0,008	Polimiositis	1	0,002
Fenilcetonuria	4	0,008	Síndrome de Char	1	0,002
Enfermedad de Niemann-Pick	4	0,008	Osteólisis del talón rotula y escafoides	1	0,002
Síndrome de la persona rígida	3	0,006	Síndrome de Proteus	1	0,002
Síndrome de Usher no especificado	3	0,006	Síndrome de Zellweger	1	0,002
Leucodistrofia - paraplejia espástica - distonía	3	0,006	Síndrome de Rambaud Gallian Touchard	1	0,002
Agamaglobulinemia (sin bases moleculares conocidas)	3	0,006	Poliomiositis	1	0,002
Porfiria cutánea tarda (PCT)	3	0,006	Retraso mental ligado al cromosoma X - epilepsia - contracturas progresivas de las articulaciones - rostro típico	1	0,002
Síndrome de Sturge Weber	3	0,006	Síndrome de Hallermann Streiff Francois	1	0,002
Dermatitis seborreica-like con elementos psoriasiformes	3	0,006	Retraso mental ligado al cromosoma X - hipogammaglobulinemia - deterioro neurológico progresivo	1	0,002
Síndrome de Pfeiffer	3	0,006	Mucosulfatidosis	1	0,002
Síndrome triple A	3	0,006	Retraso mental ligado al cromosoma X - hipogonadismo - ictiosis - obesidad - baja estatura	1	0,002
Angioedema adquirido	3	0,006	Síndrome CHANDS	1	0,002
Pseudomixoma peritoneal	3	0,006	Osteocraneoostenosis	1	0,002
Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas	3	0,006	Síndrome tricorriñofalangico tipo 1 y 3	1	0,002
Asociación VATER con macrocefalia y ventriculomegalia	3	0,006	Osteodistrofia hereditaria de Albright	1	0,002
Fiebre reumática	3	0,006	Osteopetrosis dominante de tipo 1	1	0,002
Déficit congénito del factor II	3	0,006	Miopatía nemalinica	1	0,002
Ictiosis neonatal - colangitis esclerosante	3	0,006	Sinfalangismo anomalías múltiples manos y pies	1	0,002
Inmunodeficiencia comienzo adulto	3	0,006	Retraso mental ligado al cromosoma X de tipo Stevenson	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Atresia de coanas	3	0,006	Sinostosis humeroradiocubital	1	0,002
Variante neurológica del Síndrome de Waardenburg-Shah	3	0,006	Síndrome de Stickler	1	0,002
Otros trastornos del metabolismo de las purinas no especificados	3	0,006	Síndrome de la piel rizada	1	0,002
Síndrome de microdelecion 2q37	3	0,006	Síndrome de tortuosidad arterial	1	0,002
Síndrome de anemia megaloblástica sensible a tiamina	3	0,006	Síndrome de Allan-Herndon-Dudley	1	0,002
Lipofuscinosis neuronal ceroides tardía infantil	3	0,006	Síndrome de Treacher-Collins	1	0,002
Neuropatía sensorial y motora de inicio facial	3	0,006	Síndrome de Alpers	1	0,002
Progeria	3	0,006	Neuropatía con discapacidad auditiva	1	0,002
Monosomía 18p	3	0,006	Síndrome de Lewis-Summer	1	0,002
Síndrome de Gorham Stout	3	0,006	Síndrome de Van Der Woude	1	0,002
Microcefalia fisura palatina autosómico dominante síndrome de	3	0,006	Predisposición mendeliana a infecciones por micobacterias atípicas	1	0,002
Paquioniquia congénita	3	0,006	Síndrome de Dubowitz	1	0,002
Síndrome de Parkes Weber	3	0,006	Trastornos del desarrollo sexual 46 XX - anomalías esqueléticas	1	0,002
Síndrome de Joubert	3	0,006	Síndrome de Walker-Warburg	1	0,002
Síndrome de Potocki-Shaffer	3	0,006	Síndrome de aneurisma aórtico de tipo Loeys-Dietz	1	0,002
Retraso global del desarrollo - osteopenia - defecto ectodérmico	3	0,006	Retraso mental ligado al cromosoma X sindrómico 7	1	0,002
Otros trastornos del metabolismo de los ácidos grasos	3	0,006	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cifoescoliosis - TIPO VI	1	0,002
Síndrome de microdelecion 12q14	3	0,006	Fisura labiopalatina malrotación cardiopatía	1	0,002
Osteogénesis imperfecta microcefalia cataratas	3	0,006	Enanismo distrófico	1	0,002
Retraso mental ligado al cromosoma X - hipotonía - dismorfismo facial - comportamiento agresivo	3	0,006	Cardiomiopatía - anomalías renales	1	0,002
Síndrome de Apert	3	0,006	Enfermedad de Gaucher - oftalmoplejía - calcificación cardiovascular	1	0,002
Síndrome de microdelecion 2p21	3	0,006	Displasia ectodérmica - síndrome de fragilidad de la piel	1	0,002
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	3	0,006	Anemia de cuerpos de Heinz	1	0,002
Síndrome de microdelecion 2q24	3	0,006	Hamartomatosis quística de pulmón y riñón	1	0,002
Nevus melanocítico congénito grande	3	0,006	Epidermodisplasia verruciforme 1 (Mutación en EVER 1)	1	0,002
Duplicación 6p	3	0,006	Hiperekplexia - epilepsia	1	0,002
Aciduria 3-metilglutaconica tipo 1	3	0,006	Displasia espondilometafisaria tipo Kozłowski	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Ataxia espinocerebelosa autosómica dominante	3	0,006	Disostosis acro fronto facio nasal	1	0,002
Agenesia renal bilateral	3	0,006	Enfermedad de Gaucher tipo 3	1	0,002
Hirschsprung polidactilia sordera	3	0,006	Enfermedad por depósito de lípidos neutros	1	0,002
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por déficit de fosforilasa quinasa muscular	3	0,006	Anomalías auriculares - fisura labial con o sin fisura palatina - anomalías oculares	1	0,002
Eritrodermia congénita ictiosiforme ampollosa	3	0,006	Dacriocistitis osteopoiquilosis	1	0,002
Diarrea intratable - atresia coanal - anomalías en los ojos	3	0,006	Displasia odontomaxilar segmentaria	1	0,002
Déficit congénito de proteína C	3	0,006	Hemimelia tibial fisura labiopalatina	1	0,002
Acidemia propiónica	3	0,006	Epidermólisis ampollosa juntural	1	0,002
Deleción 5q35	3	0,006	Enfermedad de Dent	1	0,002
Atrofia muscular espinal proximal infantil autosómica dominante	3	0,006	Epilepsia microcefalia displasia esquelética	1	0,002
Déficit de N-acetil-alfa-D-galactosaminidasa	3	0,006	Atrofia progresiva bifocal de la coroides y la retina	1	0,002
Feocromocitoma secretante	3	0,006	Aciduria metilmalonica con homocistinuria	1	0,002
Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce	3	0,006	Hipertricosis cervical neuropatía	1	0,002
Convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas	3	0,006	Enfermedad de Best	1	0,002
Anencefalia/exencefalia aislada	3	0,006	Deficiencia de PI3 quinasa	1	0,002
Derivados mullerianos - linfangiectasia - polidactilia	3	0,006	Eritrodermia congénita letal	1	0,002
Distrofia muscular congénita por déficit de láminas A/C	3	0,006	Deficiencia de proteína relacionada con el Factor H	1	0,002
Cabello escaso - baja estatura - pulgares hipoplásticos - hipodondia - anomalías de la piel	3	0,006	Ataxia espinocerebelosa tipo 3	1	0,002
Déficit congénito de síntesis de ácidos biliares tipo 4	3	0,006	Camptodactilia no especificada	1	0,002
Dismorfia facial macrocefalia miopía Dandy Walker	3	0,006	Colitis colagenosa	1	0,002
Histiocitosis azul marino	3	0,006	Atresia de coanas - sordera - cardiopatía	1	0,002
AD-HIES (Síndrome de Hiper IgE) Síndrome Job	3	0,006	Coloboma microftalmia cardiopatía sordera	1	0,002
Acidemia cadena media	3	0,006	Distrofia muscular de Emery Dreifuss	1	0,002
Deficiencia de Lipasa Acida	3	0,006	Coloboma ocular	1	0,002
3-metilcrotonil glicinuria	3	0,006	CARD11 mutación con ganancia de función	1	0,002
Encondromatosis	3	0,006	Condroadiposarcoma - retinitis pigmentosa	1	0,002
Enanismo osteocondrodisplásico - sordera - retinitis pigmentosa	3	0,006	Distrofia muscular óculo gastrointestinal	1	0,002

Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia	Enfermedad Huérfana	Casos	Prevalencia
Displasia ectodérmica no especificada	3	0,006	Enfermedad de jarabe de arce	1	0,002
APECED (APS-1)	2	0,004	Deficiencia de CD40	1	0,002
Hipocondroplasia	2	0,004	Distrofia de conos y bastones	1	0,002
Síndrome de Gorlin	2	0,004	Duplicación 12p	1	0,002
Síndrome KBG	2	0,004	Anquiblefaron filiforme - imperforación anal	1	0,002
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	2	0,004	Enfermedad de síntesis de ácidos biliares	1	0,002
Crioglobulinemia mixta	2	0,004	Anemia hemolítica por déficit de glutatión reductasa	1	0,002
Disquinesia paroxística no cinesigenica (PNKD)	2	0,004	Amaurosis - hipertricosis	1	0,002
Microtia anomalías esqueléticas talla baja	2	0,004	Esquisencefalia	1	0,002
Lipodistrofia tipo Berardinelli	2	0,004	Enfermedad de von Hippel-Lindau	1	0,002
Tricomegalia cataratas esferocitosis	2	0,004	Acrania	1	0,002
Lipodistrofia parcial adquirida	2	0,004	Ataxia - apraxia - retraso mental ligado al cromosoma X	1	0,002
Deficiencia aislada de subclases de IgG	2	0,004	Calcinosis bilateral estriato-pálido-dentada	1	0,002
Síndrome de Kabuki make up	2	0,004	Anomalía de Poland	1	0,002
Trisomía 8q	2	0,004	Acidemia metilmalónica - vitamina B12 sensible tipo cbl A	1	0,002
Acrocefalosindactilia (termino genérico)	2	0,004	Déficit de transportador de creatina ligado al cromosoma X	1	0,002
Síndrome oral-facial-digital no especificado	2	0,004	Craneosinostosis alopecia ventrículo cerebral anormal	1	0,002
Hipoparatiroidismo familiar aislado debido a agenesia de la glándula paratiroidea	2	0,004	Displasia ectodérmica hipohidrotica forma dominante	1	0,002
Síndrome de Fanconi asociado a cadenas ligeras Ig monoclonal	2	0,004	Acatalasemia	1	0,002
Diarrea congénita con malabsorción debido a insuficiencia de células enteroendocrinas	2	0,004	Acrodermatitis enteropatica	1	0,002
Anomalías del arco aórtico- dismorfismo - déficit intelectual	2	0,004	Desmielinización cerebral debido a un déficit de metionina adenosiltransferasa	1	0,002
Cordoma	2	0,004	Anomalía de Axenfeld-Rieger - hidrocefalia - esqueleto anormal	1	0,002
Enfermedad de Sandhoff	2	0,004	Displasia oto-espondilo-megaepifisaria	1	0,002
Distrofia muscular autosómica recesiva ligada a una epidermolísis ampollosa	2	0,004	Displasia renal-hepática-pancreática - quistes de Dandy-Walker	1	0,002
Hipogonadismo hipogonadotropico congénito	2	0,004	Displasia epifisaria múltiple	1	0,002