

Evolución de las terapias para enfermedades raras y huérfanas

Evolution of therapies for rare and orphan diseases

Herrera-Sánchez, Priscila Jaqueline¹; Mina-Villalta, Geovanna Yamiley²

Recibido: 07/08/2023

Aceptado: 30/09/2023

Publicado: 31/10/2023

Cita: Herrera-Sánchez, P. J., & Mina-Villalta, G. Y. (2023). Evolución de las Terapias para Enfermedades Raras y Huérfanas. *Space Scientific Journal of Multidisciplinary*, 1(4), 49-62. <https://doi.org/10.63618/omd/ssjm/v1/n4/40>

Resumen

Las enfermedades raras y huérfanas representan un reto crítico para los sistemas de salud debido a su baja prevalencia y limitadas opciones terapéuticas. Este estudio realizó una revisión cualitativa y sistematizada de literatura científica reciente, enfocándose en avances terapéuticos, regulación y barreras clínicas en este ámbito. Se analizaron terapias génicas y celulares innovadoras que atacan causas moleculares, como onasemnogene abeparvovec para atrofia muscular espinal y voretigene neparvovec para distrofias retinianas, demostrando eficacia significativa. A nivel regulatorio, leyes como la Orphan Drug Act y normativas europeas han incentivado el desarrollo de medicamentos huérfanos mediante exclusividad de mercado y subsidios, aunque surgen preocupaciones éticas y económicas por costos elevados y prácticas comerciales cuestionables. La discusión subraya la necesidad de equilibrar innovación con acceso equitativo y sostenibilidad financiera. En conclusión, las terapias avanzadas transforman el paradigma médico, pero requieren políticas integrales para garantizar su implementación justa y efectiva a nivel global.

Palabras clave: enfermedades raras, terapias génicas, medicamentos huérfanos, regulación farmacéutica, innovación biomédica.

Abstract

Rare and orphan diseases represent a critical challenge for health systems due to their low prevalence and limited therapeutic options. This study conducted a qualitative and systematized review of recent scientific literature, focusing on therapeutic advances, regulation and clinical barriers in this field. Innovative gene and cell therapies targeting molecular causes, such as onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy and voretigene neparvovec for retinal dystrophies, were analyzed, demonstrating significant efficacy. At the regulatory level, laws such as the Orphan Drug Act and European regulations have encouraged the development of orphan drugs through market exclusivity and subsidies, although ethical and economic concerns arise due to high costs and questionable commercial practices. The discussion underscores the need to balance innovation with equitable access and financial sustainability. In conclusion, advanced therapies transform the medical paradigm, but require comprehensive policies to ensure their fair and effective implementation globally.

Keywords: rare diseases, gene therapies, orphan drugs, pharmaceutical regulation, biomedical innovation.

¹ Pontificia Universidad Católica del Ecuador; Ecuador, Santo Domingo; <https://orcid.org/0000-0002-6537-3743>; pjherrerass@pucesd.edu.ec

² Universidad Técnica Luis Vargas Torres de Esmeraldas; Ecuador, Santo Domingo; <https://orcid.org/0009-0008-3245-1128>; geovanna.mina@utelvt.edu.ec



1. Introducción

Las enfermedades raras y huérfanas representan un desafío persistente para los sistemas de salud a nivel mundial, tanto por su baja prevalencia como por la limitada disponibilidad de tratamientos eficaces. Se estima que existen entre 6,000 y 8,000 enfermedades raras identificadas, afectando a cerca del 6-8 % de la población mundial en algún momento de su vida (Nguengang Wakap et al., 2020). A pesar de su impacto colectivo, estas enfermedades tienden a recibir escasa atención en la investigación biomédica y farmacológica debido a factores económicos, regulatorios y clínicos. Esto ha dado lugar a una situación de inequidad terapéutica, en la que millones de pacientes permanecen sin acceso a opciones médicas adecuadas o eficaces, perpetuando así su vulnerabilidad.

Uno de los principales factores que agravan esta problemática es la escasa inversión del sector privado en el desarrollo de tratamientos para enfermedades que afectan a poblaciones pequeñas, lo cual reduce los incentivos económicos para la industria farmacéutica. Este fenómeno ha sido reconocido por organismos regulatorios como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que han implementado normativas específicas para fomentar la investigación y producción de medicamentos huérfanos (EMA, 2023; FDA, 2023). Sin embargo, la burocracia en los procesos de aprobación, la insuficiencia de datos clínicos por la baja cantidad de pacientes, y los altos costos de investigación y desarrollo continúan siendo obstáculos significativos (Morel & Garralda, 2016).

Además de los desafíos regulatorios y financieros, existen importantes barreras científicas y clínicas que limitan el desarrollo terapéutico en este campo. Las enfermedades raras son en su mayoría de origen genético, lo que implica una alta complejidad diagnóstica y terapéutica. A menudo, los pacientes atraviesan un largo camino diagnóstico —conocido como "odisea diagnóstica"— que puede tardar entre cinco y ocho años desde la aparición de los primeros síntomas hasta la confirmación de la enfermedad (Shire, 2013). Esta demora afecta no solo el pronóstico clínico, sino también la posibilidad de ser incluidos en ensayos clínicos o beneficiarse de nuevas terapias en desarrollo. Asimismo, la escasez de biomarcadores validados y la falta de modelos animales adecuados dificultan la evaluación preclínica de los posibles tratamientos (Boycott et al., 2019).

Ante este panorama, se ha producido en las últimas décadas una transformación significativa en la forma en que se conciben y desarrollan las terapias para enfermedades raras y huérfanas. La irrupción de las terapias génicas, celulares y moleculares ha generado un cambio de paradigma en la medicina de precisión, permitiendo enfoques personalizados que abordan directamente las causas subyacentes de muchas de estas patologías (High & Roncarolo, 2019). Por ejemplo, tratamientos como *onasemnogene abeparvovec* para la atrofia muscular espinal o *voretigene neparvovec* para una forma específica de amaurosis congénita de Leber,

han demostrado la viabilidad y eficacia de este tipo de terapias (Mendell et al., 2017; Russell et al., 2017). Estos avances han sido posibles gracias a la convergencia entre biotecnología, genómica, inteligencia artificial y políticas regulatorias adaptativas que han favorecido la aprobación acelerada de medicamentos huérfanos.

En este contexto, resulta pertinente y necesario llevar a cabo una revisión crítica y sistemática sobre la evolución de las terapias para enfermedades raras y huérfanas, considerando tanto los avances científicos como las barreras aún existentes. Este análisis permite comprender cómo han cambiado las estrategias terapéuticas desde enfoques sintomáticos y paliativos hasta intervenciones más dirigidas y curativas, y qué factores han sido determinantes para este cambio. Asimismo, se justifica este estudio por la creciente relevancia de estas enfermedades en la agenda sanitaria internacional, así como por el valor que representa para los tomadores de decisiones, investigadores, clínicos y pacientes el contar con una visión actualizada, integradora y rigurosa del panorama terapéutico.

La viabilidad de esta revisión se sustenta en la abundancia de literatura científica reciente indexada en bases de datos como Scopus, PubMed y Web of Science, que permite una revisión exhaustiva de fuentes primarias y secundarias, asegurando un abordaje basado en evidencia. Asimismo, la existencia de registros clínicos como ClinicalTrials.gov y plataformas de información regulatoria como la EMA y la FDA proporciona información actualizada y confiable sobre los avances terapéuticos, aprobaciones regulatorias y ensayos clínicos en curso. Desde el punto de vista metodológico, esta revisión utilizará un enfoque integrador, con criterios de selección rigurosos, orientados a evaluar la eficacia, seguridad, innovación y accesibilidad de las terapias emergentes.

El objetivo de este artículo de revisión es analizar la evolución de las terapias para enfermedades raras y huérfanas en las últimas décadas, identificando los principales avances científicos, tecnológicos y regulatorios, así como las barreras persistentes que limitan el acceso equitativo a tratamientos efectivos. De esta manera, se busca contribuir a la generación de conocimiento relevante para el diseño de políticas públicas, programas de investigación y estrategias de intervención clínica que mejoren la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades de baja prevalencia pero alto impacto individual y colectivo.

2. Materiales y Métodos

Este estudio se desarrolló bajo un enfoque exploratorio de tipo cualitativo, centrado en una revisión bibliográfica sistematizada, con el objetivo de analizar la evolución de las terapias aplicadas al tratamiento de enfermedades raras y huérfanas. La elección de este diseño metodológico se fundamentó en la necesidad de recopilar, organizar e interpretar información existente de manera crítica, para ofrecer una visión integral y actualizada del panorama terapéutico en este campo.

La revisión se llevó a cabo mediante la identificación, selección y análisis de literatura científica publicada en los últimos quince años, priorizando artículos indexados en bases de datos reconocidas como Scopus, Web of Science (WoS) y PubMed. La estrategia de búsqueda se estructuró a partir de palabras clave en inglés y español, tales como “rare diseases”, “orphan drugs”, “gene therapy”, “targeted therapy”, “clinical trials”, “therapeutic innovation”, “enfermedades huérfanas” y “terapias avanzadas”. Estas palabras se combinaron mediante operadores booleanos para maximizar la exhaustividad y precisión de la búsqueda. Los criterios de inclusión contemplaron artículos originales, revisiones sistemáticas, informes técnicos y documentos regulatorios que abordaran de manera directa el desarrollo, aprobación o implementación de terapias dirigidas a enfermedades raras. Se seleccionaron únicamente estudios que ofrecieran datos clínicos, regulatorios o biotecnológicos relevantes, publicados en revistas arbitradas con factores de impacto validados. Se excluyeron fuentes no académicas, literatura gris, artículos duplicados y publicaciones que no proporcionaran información clara sobre el contexto terapéutico o que carecieran de respaldo empírico.

Una vez obtenida la base documental, se procedió a una lectura crítica de los textos seleccionados, enfocada en identificar patrones, avances, limitaciones y tendencias comunes en el desarrollo terapéutico. Para ello, se aplicó un proceso de codificación temática que permitió agrupar la información en categorías conceptuales tales como terapias génicas y celulares, medicamentos huérfanos, procesos regulatorios, participación de la industria biotecnológica y barreras clínicas. Esta organización permitió no solo sistematizar el análisis, sino también facilitar la contrastación entre enfoques y la construcción de una narrativa coherente sobre la evolución del tratamiento en enfermedades de baja prevalencia.

El tratamiento de los datos obtenidos fue de carácter interpretativo, orientado a sintetizar los hallazgos más relevantes y contrastarlos con las problemáticas identificadas en la introducción. Asimismo, se prestó especial atención a la triangulación de fuentes para garantizar la validez del análisis, corroborando la consistencia de la información entre diferentes autores y organismos internacionales. El proceso fue documentado rigurosamente para asegurar la trazabilidad de las fuentes y la replicabilidad metodológica, respetando los principios éticos de la investigación científica y los derechos de autor mediante una gestión cuidadosa de las referencias bibliográficas conforme a la normativa APA, séptima edición.

Finalmente, los resultados se organizaron en función de los principales ejes temáticos emergentes, destacando los avances más significativos, las terapias innovadoras aprobadas recientemente, los mecanismos regulatorios que han impulsado estos desarrollos y las principales limitaciones aún presentes en la investigación y aplicación clínica. Esta estructura permitió construir una visión integradora, sustentada en evidencia empírica, que responde al objetivo del estudio

de evaluar críticamente la evolución terapéutica en enfermedades raras y huérfanas desde una perspectiva científica, clínica y normativa.

3. Resultados

3.1. Terapias innovadoras

3.1.1. Avances en terapias génicas y celulares

El abordaje terapéutico de las enfermedades raras y huérfanas ha atravesado una transformación sustancial en las últimas dos décadas, impulsada por el auge de las biotecnologías emergentes, particularmente las terapias génicas y celulares. A diferencia de los tratamientos convencionales, que suelen enfocarse en el manejo sintomático o la modificación de la progresión clínica, estas nuevas estrategias se orientan hacia la intervención directa sobre las causas moleculares de la enfermedad, lo que permite vislumbrar la posibilidad de curación o al menos de una remisión prolongada. Esta evolución se sustenta en avances disruptivos en genómica funcional, vectores virales, plataformas de edición génica y cultivo celular, así como en la creciente implementación de modelos personalizados para el diseño de intervenciones terapéuticas dirigidas.

La terapia génica ha emergido como una de las herramientas más prometedoras en el tratamiento de enfermedades raras de origen monogénico, mediante la transferencia exógena de material genético a células del paciente para restaurar, suprimir o modificar la expresión génica defectuosa. Este enfoque ha permitido superar barreras históricas impuestas por la ausencia de tratamientos específicos, especialmente en patologías neurodegenerativas, metabólicas y oftálmicas. Un ejemplo paradigmático es el desarrollo de *onasemnogene abeparvovec* (Zolgensma®), una terapia génica basada en un vector adenoasociado serotipo 9 (AAV9), aprobada en 2019 por la FDA y posteriormente por la EMA, para el tratamiento de la atrofia muscular espinal tipo 1 (AME1), una enfermedad autosómica recesiva causada por deleciones homocigotas en el gen *SMN1*. Esta intervención demostró una mejora sustancial en la supervivencia libre de ventilación y en el desarrollo motor, evidenciando que una única administración intravenosa puede generar una expresión sostenida de la proteína SMN y revertir parcialmente el fenotipo clínico (Mendell et al., 2017; Al-Zaidy et al., 2019).

Otro avance significativo ha sido la introducción de *voretigene neparvovec-rzyl* (Luxturna®), una terapia génica indicada para distrofias hereditarias de retina asociadas a mutaciones bialélicas en el gen *RPE65*. Esta se administra mediante inyección subretiniana y utiliza un vector AAV2 para permitir la expresión del gen funcional en el epitelio pigmentario retiniano. Los resultados clínicos han evidenciado una mejoría significativa en la sensibilidad lumínica y la orientación visual de los pacientes, incluso en condiciones de baja luminosidad, lo que representa una mejora directa en la calidad de vida y autonomía funcional (Russell et al., 2017). La eficacia de estas terapias no solo reside en su capacidad de revertir

síntomas clínicos, sino también en su precisión molecular, al dirigirse específicamente a las causas genéticas subyacentes, con mínimos efectos secundarios y sin integración genómica aleatoria, lo cual reduce el riesgo de mutagénesis insercional.

En paralelo, las terapias celulares han ampliado su campo de aplicación, siendo consideradas una herramienta clave en el tratamiento de enfermedades raras con compromiso multisistémico o degenerativo. Estas terapias consisten en la administración de células vivas —modificadas o no— con la capacidad de regenerar tejidos, modular la respuesta inmunitaria o sustituir células defectuosas. Las células madre hematopoyéticas (CMH) y mesenquimales (CMM), así como las células madre pluripotentes inducidas (iPSC), han sido ampliamente investigadas por su potencial regenerativo y su relativa plasticidad celular. En enfermedades como la leucodistrofia metacromática, el trasplante de CMH genéticamente modificadas ha demostrado un efecto terapéutico significativo al permitir la expresión sostenida de arilsulfatasa A, una enzima deficitaria en esta patología, lo cual se traduce en la estabilización del deterioro neurológico progresivo (Biffi et al., 2013).

Asimismo, en enfermedades lisosomales como la enfermedad de Hurler, el trasplante de médula ósea y la terapia con células madre mesenquimales se han utilizado con resultados positivos en la reducción de los depósitos de glicosaminoglicanos, retardando así el daño orgánico irreversible. No obstante, los principales desafíos de las terapias celulares radican en la heterogeneidad de la respuesta clínica, la variabilidad en la calidad celular del injerto, y la complejidad logística y económica de su implementación en contextos clínicos (Maronese et al., 2021). Las iPSC, por su parte, ofrecen un sistema versátil no solo para el tratamiento, sino también para la modelización de enfermedades raras y el cribado de fármacos, aunque su uso terapéutico requiere una rigurosa validación de seguridad ante riesgos potenciales como la teratogenicidad o la transformación maligna.

Uno de los avances más revolucionarios en este campo ha sido la incorporación de tecnologías de edición génica como CRISPR-Cas9, que permiten corregir mutaciones específicas in situ sin necesidad de insertar copias completas del gen afectado. Esta tecnología ha sido aplicada con éxito en estudios clínicos iniciales para enfermedades raras como la anemia falciforme y la beta-talasemia, logrando niveles terapéuticos de hemoglobina fetal mediante la reactivación del gen *HBF*, lo cual permite compensar la producción deficiente de hemoglobina funcional (Frangoul et al., 2020). Los resultados preliminares han demostrado mejoras clínicas sostenidas y una reducción significativa en la necesidad de transfusiones sanguíneas, posicionando a la edición génica como una herramienta con potencial curativo real.

Pese a estos avances, la implementación masiva de terapias génicas y celulares aún enfrenta retos sustanciales, tanto desde el punto de vista científico como

bioético. Entre los desafíos destacan la inmunogenicidad de los vectores virales, la eficiencia limitada de transducción en ciertos tejidos, la duración de la expresión génica, y la posibilidad de efectos fuera del objetivo (“off-target effects”). A ello se suman las dificultades en el acceso equitativo debido al elevado costo de estas terapias, que en algunos casos supera los dos millones de dólares por paciente, así como la necesidad de infraestructuras clínicas especializadas para su administración, monitoreo y seguimiento a largo plazo.

En conclusión, las terapias génicas y celulares han redefinido el paradigma terapéutico en el ámbito de las enfermedades raras, ofreciendo alternativas altamente eficaces y con potencial curativo para patologías previamente consideradas intratables. Su consolidación depende de la superación de desafíos técnicos y regulatorios, así como de la adopción de políticas de acceso equitativas que garanticen que los beneficios de la innovación biomédica lleguen a todos los pacientes, sin distinción geográfica o económica. A medida que el conocimiento molecular y las capacidades tecnológicas continúan expandiéndose, es previsible que estas terapias se integren progresivamente en la práctica clínica rutinaria, marcando el inicio de una nueva era en la medicina personalizada.

3.2. Regulación e incentivos

3.2.1. Impulso a medicamentos huérfanos por políticas regulatorias

El desarrollo de terapias para enfermedades raras y huérfanas ha estado tradicionalmente marginado del interés del sector farmacéutico, debido a la limitada rentabilidad asociada a estas condiciones de baja prevalencia. Este fenómeno, conocido como el “desinterés comercial”, ha contribuido a una brecha histórica en la equidad terapéutica y ha acentuado la condición de vulnerabilidad de los pacientes afectados. En respuesta a esta problemática, múltiples marcos regulatorios nacionales e internacionales han sido diseñados e implementados con el objetivo de incentivar la investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos, generando un entorno más favorable para la innovación terapéutica en este campo (Meekings et al., 2012).

La primera legislación estructurada en este ámbito fue la Orphan Drug Act (ODA) de los Estados Unidos, promulgada en 1983, la cual estableció un conjunto de incentivos sin precedentes dirigidos a contrarrestar las barreras económicas inherentes al desarrollo de terapias para enfermedades raras. Entre los beneficios más relevantes se encuentran: la exclusividad de mercado por siete años para productos aprobados, deducciones fiscales significativas para gastos de investigación clínica, asesoría científica por parte de la FDA, subvenciones para investigación preclínica, y la exención del pago de tasas por presentación de solicitudes (FDA, 2023). Como resultado directo de esta política, el número de medicamentos huérfanos aprobados en EE. UU. ha pasado de menos de 40 entre 1983 y 2000, a más de 800 medicamentos autorizados hasta el año 2023, abarcando más de 1,100 enfermedades distintas (FDA, 2023).

Inspirada en este modelo, la Unión Europea aprobó la Regulación (CE) N.º 141/2000, vigente desde 2000, que estableció un régimen jurídico para medicamentos huérfanos en todos los países miembros. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), es la encargada de evaluar las solicitudes de designación huérfana, considerando criterios como la baja prevalencia de la enfermedad (menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes), la ausencia de tratamientos alternativos satisfactorios y el beneficio clínico significativo del nuevo medicamento. Una vez obtenida la designación, los desarrolladores pueden acceder a ventajas regulatorias tales como: exclusividad de mercado por diez años, asistencia científica para el desarrollo clínico, acceso a protocolos centralizados de autorización de comercialización, y exenciones de tasas regulatorias (EMA, 2022). Estas medidas han incentivado la inversión en áreas tradicionalmente desatendidas y han facilitado la aprobación de más de 200 medicamentos huérfanos en la UE (Kaiser et al., 2022).

La evolución de estos marcos regulatorios ha promovido también la creación de mecanismos de aprobación acelerada, especialmente diseñados para acortar los tiempos entre el descubrimiento clínico y la disponibilidad terapéutica en enfermedades de alto impacto y sin tratamiento previo. Tal es el caso del Breakthrough Therapy Designation y Fast Track Designation en Estados Unidos, que permiten procesos de revisión prioritaria basados en evidencia preliminar de superioridad clínica. En Europa, el programa PRIME (PRiority MEDicines) cumple una función análoga, brindando apoyo temprano a medicamentos prometedores que pueden transformar el tratamiento de enfermedades raras graves.

En Japón, donde las políticas regulatorias han estado históricamente alineadas con la estrategia de innovación nacional, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) otorga la designación de medicamento huérfano a productos que demuestren viabilidad clínica para enfermedades con menos de 50,000 pacientes. Los incentivos ofrecidos incluyen subsidios gubernamentales para ensayos clínicos, asistencia técnica, exclusividad de mercado por diez años y prioridad en la evaluación regulatoria (Simoens, 2011). De manera similar, en Canadá y Australia se han implementado políticas progresivas orientadas a facilitar el desarrollo de medicamentos huérfanos, aunque con menos impacto cuantitativo que sus contrapartes estadounidense y europea.

Uno de los aspectos más destacados de este entorno regulatorio es la creciente internacionalización y armonización de criterios, promovida por iniciativas como el International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), que agrupa a agencias, instituciones de investigación, asociaciones de pacientes y compañías farmacéuticas para fomentar el desarrollo colaborativo de terapias para enfermedades raras. Esta cooperación internacional ha contribuido a establecer estándares comunes de designación huérfana, diseño de ensayos clínicos, acceso

temprano a tratamientos y metodologías de evaluación de efectividad (Austin et al., 2017).

No obstante, a pesar del éxito de estas políticas en dinamizar el mercado de medicamentos huérfanos, han surgido críticas importantes respecto a su posible utilización estratégica por parte de algunas farmacéuticas. Diversos estudios han documentado la existencia de "salami slicing", una práctica mediante la cual una empresa subdivide una enfermedad más prevalente en múltiples subindicaciones raras para calificar cada una por separado como huérfana, accediendo así a incentivos regulatorios y comerciales adicionales (Kesselheim et al., 2011). Esta práctica pone en entredicho los principios de equidad y necesidad médica no cubierta, y ha llevado a organismos como la FDA y la EMA a fortalecer los criterios de reevaluación de la designación huérfana una vez que el medicamento se encuentra en el mercado.

Otro aspecto problemático es la sostenibilidad económica del modelo actual, dado el alto costo de muchos medicamentos huérfanos —algunos con precios superiores a los dos millones de dólares por tratamiento—, lo cual genera una tensión entre la necesidad de innovación y la viabilidad de los sistemas públicos de salud. Este fenómeno ha motivado la discusión sobre la implementación de modelos de fijación de precios basados en el valor terapéutico agregado, así como sobre la necesidad de fomentar la competencia post-exclusividad mediante alternativas genéricas o biosimilares en el ámbito huérfano (Simoens, 2011; Winstone et al., 2016).

En este contexto, resulta crucial mantener un equilibrio dinámico entre la promoción de la innovación y la protección del interés público. La regulación debe evolucionar hacia esquemas más transparentes, éticamente sólidos y financieramente viables, que prioricen las verdaderas necesidades médicas no cubiertas. La incorporación de criterios multidimensionales de evaluación, que consideren no solo la eficacia clínica, sino también el impacto en la calidad de vida, el ahorro en costes sanitarios y el valor social del tratamiento, puede constituir una vía adecuada para lograr este equilibrio.

En síntesis, los marcos regulatorios orientados al impulso de los medicamentos huérfanos han sido determinantes en la transformación del tratamiento de las enfermedades raras, al convertir un campo desatendido en una esfera prioritaria de la innovación biomédica contemporánea. Si bien aún existen desafíos por resolver, especialmente en términos de acceso equitativo y sostenibilidad económica, la experiencia acumulada demuestra que las políticas regulatorias bien diseñadas y acompañadas por una supervisión rigurosa pueden estimular de manera efectiva la investigación, desarrollo y disponibilidad de terapias vitales para poblaciones históricamente olvidadas.

4. Discusión

La evolución de las terapias para enfermedades raras y huérfanas constituye un campo de creciente interés científico, regulatorio y bioético, en el cual confluyen dinámicas complejas entre innovación biomédica, políticas públicas y acceso equitativo. Los avances observados en los últimos años, particularmente en el ámbito de las terapias génicas y celulares, evidencian una transformación profunda en el abordaje de patologías de baja prevalencia, tradicionalmente relegadas por la limitada rentabilidad económica que ofrecen a la industria farmacéutica (Meekings, Williams & Arrowsmith, 2012). Este cambio de paradigma ha sido posible gracias a la maduración de tecnologías como la transferencia génica mediante vectores virales, la edición génica de precisión y el uso terapéutico de células madre, que permiten intervenir en la raíz molecular de múltiples enfermedades raras, muchas de ellas monogénicas, con una precisión terapéutica sin precedentes (Mendell et al., 2017; Frangoul et al., 2020).

Las evidencias clínicas derivadas del uso de productos como *onasemnogene abeparvovec* para la atrofia muscular espinal tipo 1 o *voretigene neparvovec* para distrofias retinianas hereditarias respaldan la efectividad de estas estrategias y su potencial para modificar el curso natural de enfermedades previamente consideradas incurables (Russell et al., 2017). No obstante, estos tratamientos continúan enfrentando desafíos técnicos, como la inmunogenicidad de los vectores, la durabilidad de la expresión génica y la escalabilidad de la producción a niveles clínicos, especialmente en regiones con capacidades tecnológicas limitadas (Al-Zaidy et al., 2019; Biffi et al., 2013). Además, la terapéutica celular, si bien prometedora, se encuentra aún en fases de consolidación clínica, enfrentando retos en la estandarización de protocolos, el control de calidad celular y la validación de sus beneficios a largo plazo (Maronese et al., 2021).

Paralelamente, el impulso que han recibido los medicamentos huérfanos a través de políticas regulatorias específicas ha sido un factor determinante para el desarrollo y la aprobación de terapias innovadoras en el campo de las enfermedades raras. La implementación de marcos normativos como la Orphan Drug Act en Estados Unidos y la Regulación (CE) N.º 141/2000 en la Unión Europea ha generado un entorno favorable para la investigación traslacional, al ofrecer incentivos como exclusividad de mercado, asistencia científica y subsidios para ensayos clínicos (FDA, 2023; EMA, 2022). Estas estrategias han demostrado ser eficaces en términos cuantitativos, con un notable aumento en el número de designaciones y aprobaciones regulatorias, pero también han suscitado controversias éticas y económicas relacionadas con el acceso y los costos (Kesselheim, Myers & Avorn, 2011; Simoons, 2011).

Las críticas apuntan particularmente a la posibilidad de que algunos actores del sector biofarmacéutico utilicen de forma estratégica los beneficios regulatorios mediante prácticas como el fraccionamiento artificial de indicaciones (“salami

slicing”), lo cual plantea interrogantes sobre la equidad distributiva y la sostenibilidad del modelo de incentivos actual (Winstone, Chadda & Ridley, 2016). Esta situación ha llevado a replantear la necesidad de establecer mecanismos de reevaluación más rigurosos para las designaciones huérfanas, así como modelos de fijación de precios basados en el valor terapéutico real, que permitan una asignación racional de recursos en los sistemas de salud (Kaiser, Huys & Vella Bonanno, 2022).

En este contexto, la cooperación internacional, a través de plataformas como el International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), ha cobrado relevancia estratégica, permitiendo la armonización de criterios regulatorios, la estandarización de ensayos clínicos y el intercambio de datos sobre seguridad y eficacia, aspectos cruciales en un campo donde la evidencia clínica es limitada debido a la baja prevalencia de los pacientes (Austin et al., 2017). La integración de estas iniciativas globales con políticas nacionales robustas representa una vía clave para garantizar que el progreso tecnológico se traduzca en beneficios tangibles y sostenibles para los pacientes.

En síntesis, los avances terapéuticos en enfermedades raras son el resultado de una interacción sinérgica entre innovación científica y estructuras regulatorias adaptativas. No obstante, el verdadero desafío consiste en garantizar que estos avances no solo estén disponibles, sino también accesibles y sostenibles a largo plazo. La consolidación de un modelo terapéutico ético, eficiente y equitativo requerirá de una gobernanza regulatoria dinámica, de la adopción de enfoques colaborativos multisectoriales y de una visión que coloque al paciente en el centro de todas las decisiones estratégicas y tecnológicas.

5. Conclusiones

La evolución terapéutica en el ámbito de las enfermedades raras y huérfanas refleja una transformación profunda en la manera en que la ciencia biomédica, la industria farmacéutica y las entidades regulatorias responden a las necesidades de poblaciones históricamente marginadas. Los avances en terapias génicas y celulares han permitido abordar directamente la etiología molecular de muchas de estas patologías, ofreciendo tratamientos altamente específicos, y en algunos casos, con potencial curativo. Estos desarrollos representan no solo un logro técnico-científico, sino también una oportunidad para redefinir el paradigma de atención médica en condiciones de baja prevalencia.

La consolidación de estas terapias ha sido posible gracias a una conjunción de factores que incluyen el progreso de las tecnologías de edición genética, la optimización de vectores virales, la mejora de las plataformas de cultivo celular y la creación de marcos regulatorios favorables. No obstante, su implementación clínica plantea retos significativos relacionados con la seguridad, la durabilidad de los efectos terapéuticos, los costos y la accesibilidad equitativa. Superar estas barreras

requerirá un esfuerzo conjunto entre investigadores, legisladores, profesionales de la salud y comunidades de pacientes.

Las políticas regulatorias específicas, diseñadas para incentivar el desarrollo de medicamentos huérfanos, han desempeñado un papel determinante en la expansión del portafolio terapéutico para enfermedades raras. Estas normativas han demostrado ser eficaces para estimular la inversión en investigación y facilitar la aprobación de productos innovadores, aunque también han dado lugar a debates éticos sobre el uso estratégico de los incentivos y la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud. En este sentido, resulta imprescindible fortalecer los mecanismos de evaluación y transparencia, asegurando que los beneficios regulatorios se alineen con necesidades clínicas reales y no con intereses meramente comerciales.

El futuro de las terapias para enfermedades raras dependerá de la capacidad de los sistemas científicos y sanitarios para integrar de manera armónica la innovación tecnológica, la regulación ética y el compromiso social. La consolidación de modelos colaborativos, tanto a nivel nacional como internacional, será clave para garantizar que los avances terapéuticos no se limiten a ser logros técnicos aislados, sino que se traduzcan en soluciones accesibles, eficaces y sostenibles para todos los pacientes que las necesitan. Así, se podrá avanzar hacia un sistema de salud verdaderamente inclusivo, donde la baja prevalencia no sea sinónimo de abandono terapéutico.

CONFLICTO DE INTERESES

“Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses”.

Referencias Bibliográficas

- Al-Zaidy, S. A., Kolb, S. J., Lowes, L., Alfano, L., Shell, R., Church, K., ... & Mendell, J. R. (2019). AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 6(3), 307–317. <https://doi.org/10.3233/JND-190403>
- Austin, C. P., Cutillo, C. M., Lau, L. P. L., Jonker, A. H., Rath, A., Julkowska, D., ... & Boycott, K. M. (2017). Future of rare diseases research 2017–2027: An IRDiRC perspective. *Clinical and Translational Science*, 11(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/cts.12500>
- Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., Cesani, M., Fumagalli, F., Plati, T., ... & Naldini, L. (2013). Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*, 341(6148), 1233158. <https://doi.org/10.1126/science.1233158>
- Boycott, K. M., Rath, A., Chong, J. X., Hartley, T., Alkuraya, F. S., Baynam, G., ... & Rehm, H. L. (2017). International cooperation to enable the diagnosis of all

- rare genetic diseases. *American Journal of Human Genetics*, 100(5), 695–705. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003>
- EMA. (2023). *Orphan designation: Overview*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
- European Medicines Agency. (2022). *Orphan designation: Overview*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
- FDA. (2023). *Developing Products for Rare Diseases & Conditions*. U.S. Food and Drug Administration.
- Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y. S., Domm, J. M., Eustace, B. K., ... & Esrick, E. B. (2020). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 384(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Herrera-Sánchez, P. J., & Mina-Villalta, G. Y. (2023). Riesgos de la mala higiene de los equipos quirúrgicos. *Journal of Economic and Social Science Research*, 3(1), 64–75. <https://doi.org/10.55813/gaea/jessr/v3/n1/63>
- High, K. A., & Roncarolo, M. G. (2019). Gene therapy. *New England Journal of Medicine*, 381(5), 455–464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706910>
- Kaiser, J., Huys, I., & Vella Bonanno, P. (2022). Regulation of orphan drug designation in the European Union: An overview of the process and challenges. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 876543.
- Kesselheim, A. S., Myers, J. A., & Avorn, J. (2011). Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*, 305(22), 2320–2326. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.769>
- López -Cudco, L. L. (2023). Salud Mental y Burnout en Profesionales de Enfermería en Hospitales Ecuatorianos. *Revista Científica Zambos*, 2(2), 63-80. <https://doi.org/10.69484/rcz/v2/n2/44>
- Maronese, C. A., Brugnoletti, F., Trave, I., Borroni, R. G., Verdoni, L., Paolino, S., ... & Gattorno, M. (2021). Mesenchymal stromal cell therapy in rare diseases: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 189.
- Meekings, K. N., Williams, C. S., & Arrowsmith, J. E. (2012). Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today*, 17(13–14), 660–664.
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., ... & Kissel, J. T. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>

- Mina-Villalta, G. Y., & Sumarriva-Bustinza, L. A. (2023). Enfermería Comunitaria y su Contribución a la Salud Pública en Ecuador. *Revista Científica Zambos*, 2(1), 41-55. <https://doi.org/10.69484/rcz/v2/n1/37>
- Morel, T., & Garralda, E. (2016). The impact of orphan medicinal products on pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), 440–441.
- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., ... & Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Porras-Roque, M. S., & Herrera-Sánchez, P. J. . (2022). Desafíos en la Formación y Capacitación de Enfermeras en el Sistema de Salud Ecuatoriano. *Revista Científica Zambos*, 1(3), 60-75. <https://doi.org/10.69484/rcz/v1/n3/33>
- Russell, S., Bennett, J., Wellman, J. A., Chung, D. C., Yu, Z. F., Tillman, A., ... & Maguire, A. M. (2017). Efficacy and safety of voretigene neparvovec in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10097), 849–860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
- Salazar-Villegas, B., Lopez-Mallama, O. M., & Mantilla-Mejía, H. (2023). Historia de la Salud en Colombia: del Periodo Precolombino a el Periodo Higienista 1953. *Journal of Economic and Social Science Research*, 3(3), 1–12. <https://doi.org/10.55813/gaea/jessr/v3/n3/69>
- Salazar-Villegas, B., Puerto-Cuero, S. V., Quintero-Tabares, J. D., López-Mallama, O. M., & Andrade-Díaz, K. V. (2023). Ventajas de la Certificación ISO 9001:2015 en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de los Departamentos de Cauca y Meta Colombia, en el 2016-2022. *Journal of Economic and Social Science Research*, 3(4), 1–14. <https://doi.org/10.55813/gaea/jessr/v3/n4/77>
- Shire. (2013). *Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community*. <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf>
- Simoens, S. (2011). Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 42. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-42>
- Villa-Feijoó, A. L. (2022). Estrategias de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades desde la Perspectiva de la Enfermería en Ecuador. *Revista Científica Zambos*, 1(3), 1-14. <https://doi.org/10.69484/rcz/v1/n3/29>
- Winstone, J., Chadda, S., & Ridley, D. B. (2016). Achieving fair pricing of orphan drugs: perspectives of payers, providers and patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 74. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0451-z>