

Red española de registros de enfermedades raras para la investigación: primeros resultados del proyecto Spain-RDR en Navarra

Spanish rare disease registries research network: first results of Spain-RDR's project in Navarra

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0636>

E. Vicente^{1,2,3}, M. Guevara^{1,3,4}, M.J. Lasanta⁵, M.A. Ramos-Arroyo^{2,3,6}, E. Ardanaz^{1,3,4}

RESUMEN

Fundamento. La Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación, *Spain-RDR*, fue un proyecto del Instituto de Salud Carlos III (2012-2015) en el que participaron todas las Comunidades Autónomas. Se presentan los primeros resultados de Navarra.

Material y métodos. Se explotó el Conjunto Mínimo Básico de Datos de 2010-2011 para valorar la recogida de posibles casos de enfermedades raras en Navarra (estudio piloto) y después se amplió la información, tanto en tiempo (año 2012) como en fuentes de captación (Estadística de Mortalidad y Registro de Incapacidad Temporal).

Resultados. En el estudio piloto, Navarra identificó 9.420 posibles casos de 8.141 residentes, pasando a 13.494 casos de 11.644 personas con la ampliación temporal y de fuentes. El 38% de los casos correspondió a enfermedades endocrinas, metabólicas e inmunes, y anomalías congénitas.

Conclusiones. Es necesario ampliar las fuentes y el período de captación, así como validar los casos capturados para conocer la magnitud real del problema en su conjunto y de cada enfermedad específica incluida en el registro.

Palabras clave. Enfermedades raras. Registros. Sistemas de información. Epidemiología.

ABSTRACT

Background. The Spanish Rare Disease Registries Research Network, Spain-RDR, was a project of the Carlos III Health Institute (2012-2015) in which all the Autonomous Communities participated. The initial results for Navarra are presented.

Methods. The Minimum Basic Data Set for 2010-2011 was explored to assess the collection of possible cases of rare diseases in Navarra (pilot study). The information was later extended in both time (the year 2012) and sources consulted (Mortality Statistics and Temporary Disability Registry).

Results. Navarra identified 9,420 possible cases amongst the 8,141 residents in the pilot study, reaching 13,494 cases amongst the 11,644 people obtained with the extension of time and sources. Thirty-eight percent of the cases corresponded to endocrine, metabolic and immune diseases, and congenital anomalies.

Conclusions. It is necessary to expand the sources and the period of data collection, as well as to validate the cases registered in order to know the real magnitude of the problem as a whole and for each specific disease included in the registry.

Keywords. Rare diseases. Registries. Information systems. Epidemiology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2019; 42 (2): 179-186

1. Sección del Observatorio de la Salud Comunitaria. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona.
2. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.
3. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona.
4. Centro de Investigación Biomédica En Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
5. Sección de Promoción de la Salud y Salud en todas las Políticas. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Pamplona.
6. Servicio de Genética Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

Esther Vicente
Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
C/ Leire 15
31003 Pamplona.

Financiación: Convocatoria de 2011 de propuestas de Proyectos Colaborativos (Expresiones de Interés) del Instituto de Salud Carlos III en el marco del *International Rare Disease Research Consortium* (IRDiRC). Proyecto nº 25 *Spanish Rare Disease Registries Research Network* (Spain-RDR).

Recepción: 16/10/2018
Aceptación provisional: 20/12/2018
Aceptación definitiva: 10/04/2019

INTRODUCCIÓN

En 2011, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) se adhirió al *International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC) y preparó una convocatoria interna y estratégica para impulsar la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación, *Spain-RDR* (<https://spainrdr.isciii.es>). Este proyecto (2012-2015) consiguió implicar a todas las comunidades autónomas (CCAA), lideradas por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII¹. El objetivo principal de *Spain-RDR* era crear en España un Registro poblacional de Enfermedades Raras (RER), para lo que tenían que crearse y coordinarse los RER en las 17 CCAA².

El RER de Navarra (RERNA) se creó y reguló en 2013² con la función principal de mantener actualizado un censo fiable, y lo más completo posible, de pacientes de la Comunidad Foral de Navarra (CFN) que padezcan una Enfermedad Rara (ER), a fin de poder cubrir necesidades informativas, desarrollar el conocimiento epidemiológico y proporcionar información de validez contrastada sobre la incidencia y prevalencia de estas enfermedades, favoreciendo el análisis de los factores asociados, el estudio de sus determinantes y la evolución de la actividad preventiva y asistencial. La contribución del RERNA al conocimiento de las ER debe proporcionar indicadores que posibiliten la comparación de la situación entre las distintas CCAA así como con otros países. Entre sus objetivos específicos están contribuir a la vigilancia epidemiológica de las ER en Navarra, aportando su magnitud y evolución; y servir a la evaluación de la asistencia sanitaria relacionada con la atención de dichas enfermedades.

Para valorar el funcionamiento de la recogida de información por parte de cada una de las CCAA y su envío posterior al IIER-ISCIII, se estimó necesario efectuar una prueba piloto que evidenciara el grado de eficacia del proceso y que identificara los problemas y operatividad del mismo. Para este primer estudio, llevado a cabo en 2013, se propusieron las siguientes fases:

- Identificación de las fuentes de información que serían incluidas en dicho estudio³
- Obtención de información y adaptación de los datos a la estructura común consensuada
- Preparación del fichero de intercambio y transmisión de la información al IIER
- Integración de los diferentes ficheros en el Registro Nacional (<https://registroraras.isciii.es>)
- Evaluación del resultado

En este trabajo se pretenden describir los primeros resultados obtenidos en Navarra del proyecto *Spain-RDR* (tanto del estudio piloto como de su ampliación posterior), así como sus repercusiones en la metodología de implementación del RERNA.

METODOLOGÍA

Spain-RDR adoptó la definición de ER establecida por el Programa de Acción Comunitaria sobre las ER (1999-2003) de la Unión Europea: enfermedad de baja prevalencia (< 5 casos/10.000 habitantes), que a su vez resulta crónica, debilitante y supone una gran amenaza para la vida⁴.

El sistema de codificación con el que comenzó a trabajar *Spain-RDR* fue la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), tanto la modificación clínica de su novena edición (CIE9-MC) como la décima edición (CIE10). Se seleccionaron 934 códigos CIE9-MC y 1.370 códigos CIE10 relacionados con ER, los cuales RERNA asumió para el desarrollo del estudio piloto.

Estudio piloto

Tras el análisis de las fuentes de información que podrían aportar posibles casos de ER³, se comprobó que la única que tenían en común todas las CCAA era el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), por lo se decidió que, para el estudio piloto, en Navarra se utilizarían:

- El Registro de Morbilidad Asistida de Navarra (REMA), que recoge el

CMBD al alta hospitalaria, para la detección de personas que ingresaron en algún hospital público o privado de la CFN en 2010-2011 y que entre sus diagnósticos (principal o secundarios) incluyeran alguno de los 934 códigos CIE9-MC seleccionados.

- La Tarjeta Individual Sanitaria (TIS), para los datos demográficos de las personas identificadas.

Se consideró que un sujeto era susceptible de ser incluido en el estudio piloto de *Spain-RDR* cuando era detectado en el REMA-CMBD en el bienio 2010-2011 con alguno de los códigos seleccionados, se disponía de información suficiente para su correcta e inequívoca identificación y residía en la CFN, fuera cual fuera su edad, sexo, región o país de procedencia.

Se definió *caso* como cada uno de los códigos diagnósticos detectados para los sujetos identificados que cumplían todos los criterios mencionados.

El proceso por el cual se recogieron los datos incluía las siguientes etapas:

- Explotación de las fuentes de información y extracción de casos (según los códigos de *Spain-RDR*).
- Identificación y eliminación de duplicados.
- Revisión de la Comunidad Autónoma de residencia y del estado vital.
- Obtención de las variables de cada caso; preparación del fichero de intercambio y envío al IIER.

Para comprobar si la distribución por sexo en cada grupo de edad era significativamente diferente a la global, se calculó el valor de *p* con el test Chi-cuadrado (χ^2) para un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Ampliación del estudio piloto

Tras el estudio piloto se analizaron las correlaciones entre los códigos CIE9-MC y CIE10 de los listados propuestos por *Spain-RDR* y Navarra decidió incorporar algún código más de la CIE10, resultando un total de 1.488 códigos. Además, se quiso estudiar la aportación de nuevos casos, tanto aumentando el período de recogida al año 2012,

como empleando dos nuevas fuentes de información: la Estadística de Mortalidad (EM) de Navarra, que registra causas básicas de defunción⁵ y el Registro de Incapacidad Temporal de Navarra (RITA), que codifica el motivo de baja laboral con CIE9-MC⁶.

RESULTADOS

Estudio piloto

Para el estudio piloto de Navarra se utilizó el REMA-CMBD de los años 2010 y 2011 como única fuente de captación de casos.

Se detectaron 13.679 altas hospitalarias (76% de centros públicos y 24% de centros privados) relacionadas con alguno de los 934 códigos CIE9-MC estudiados. En el 24% de estos episodios el código buscado aparecía como diagnóstico principal y el 13% del total de las altas presentaba más de uno de estos códigos entre sus diagnósticos (hasta siete distintos). De los 3.258 episodios seleccionados que tuvieron lugar en centros privados, un 58% no presentaban un código personal que permitiera identificar inequívocamente el caso, si bien en solo un 23% de estos últimos (438 episodios de 340 personas) se recogía un código postal perteneciente a la CFN. Además, el 5% de los episodios de centros privados con un código identificador presentaba datos personales discordantes, por lo que no fueron incluidos en el estudio.

Así, se pudieron identificar 8.256 personas de forma unívoca (el 1,4% de las cuales no residen en Navarra) que registraron entre 2010 y 2011 algún alta hospitalaria incluyendo entre sus diagnósticos al menos uno de los códigos de la lista de 934 relacionados con ER.

Más de la mitad de las personas residentes identificadas eran mayores de 64 años (56,5%) y el 40% mayores de 74 años, destacando en el otro extremo el grupo de 0 a 4 años, que representó más del 60% de los menores de 15 años y más del 40% de los menores de 30. El 52% de los sujetos navarros identificados fueron hombres pero, por grupos de edad, hay un predominio significativo de mujeres en los grupos de 25 a 39 años, y

Tabla 1. Distribución de personas residentes en Navarra identificadas por el estudio piloto del proyecto *Spain-RDR* (REMA-CMBD 2010-2011) por grupos de edad y sexo

Grupo de edad	Total	Hombres		Mujeres		p (χ^2)
		N	%	N	%	
Total	8.141	4.244	52,1	3.897	47,9	
< 5 años	465	279	60,0	186	40,0	0,0011
5-9 años	143	85	59,4	58	40,6	0,0989
10-14 años	135	74	54,8	61	45,2	0,5946
15-19 años	119	57	47,9	62	52,1	0,4094
20-24 años	105	50	47,6	55	52,4	0,4115
25-29 años	150	60	40,0	90	60,0	0,0042
30-34 años	214	72	33,6	142	66,4	<0,0001
35-39 años	309	100	32,4	209	67,6	<0,0001
40-44 años	281	141	50,2	140	49,8	0,5595
45-49 años	305	149	48,9	156	51,1	0,2860
50-54 años	361	196	54,3	165	45,7	0,4526
55-59 años	425	258	60,7	167	39,3	0,0007
60-64 años	528	330	62,5	198	37,5	<0,0001
65-69 años	658	392	59,6	266	40,4	0,0003
70-74 años	676	398	58,9	278	41,1	0,0009
75-79 años	1.000	574	57,4	426	42,6	0,0018
80-84 años	1.020	533	52,3	487	47,7	0,9670
> 84 años	1.247	496	39,8	751	60,2	<0,0001

de hombres en los de 55 a 79 años y menores de 5 años (Tabla 1). Un 26% del total de residentes falleció en el período de estudio.

Varias de las personas identificadas presentaban entre sus episodios hospitalarios más de un código CIE9-MC de la lista. Para evitar duplicidad de casos por códigos distintos de una misma enfermedad (con distinta especificación), se agruparon los diagnósticos por capítulos de la clasificación CIE9-MC y se calculó, para cada uno, el número de casos detectados de personas residentes en Navarra. Los capítulos con más porcentaje de casos (entendiendo caso como persona que ha registrado al menos un alta en REMA-CMBD con al menos un código diagnóstico perteneciente al capítulo en cuestión de los incluidos en la lista) fueron los correspondientes a enfermedades

endocrinas, metabólicas e inmunes (20%), anomalías congénitas (18%), enfermedades circulatorias (14%) y de la sangre y hematopoyéticas (11%) (Fig. 1).

Ampliación del estudio piloto

Revisando las altas hospitalarias de 2012 se identificaron 6.993 episodios que registraban alguno de los 934 códigos en estudio (73% de centros públicos), siendo dicho código el diagnóstico principal en el 23% de los episodios. Tras descartar los registros de personas que no se podían identificar correctamente, fueron 4.426 los pacientes residentes en Navarra implicados en estas altas de 2012, de los que el 16% falleció en ese año.

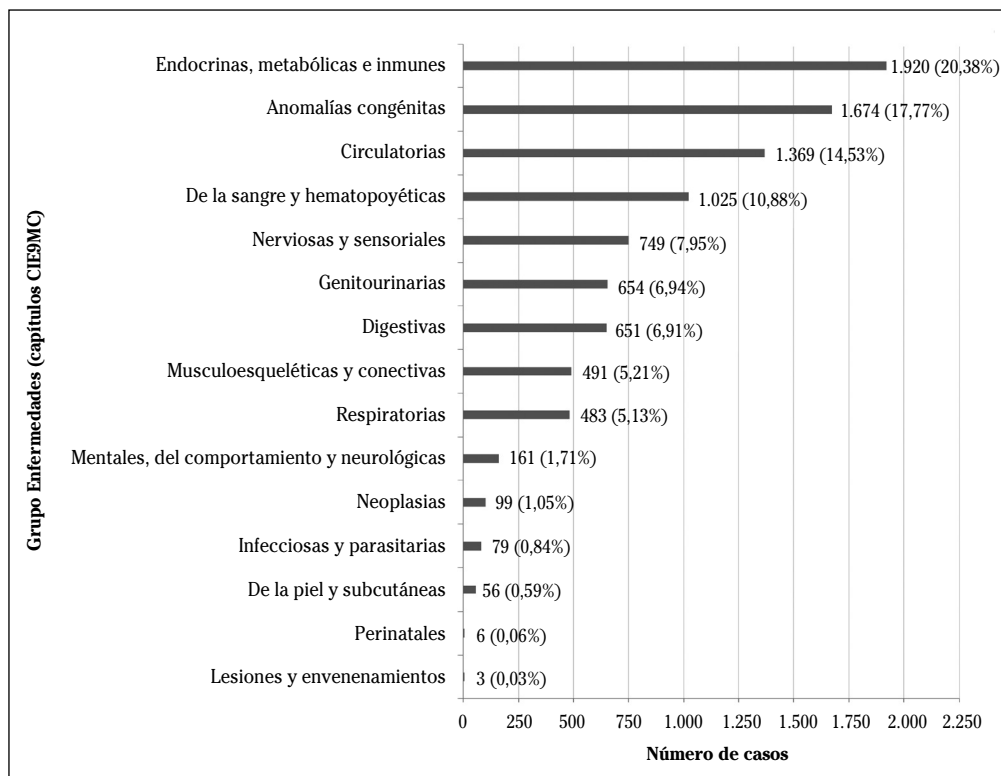


Figura 1. Número de casos (y porcentaje) de códigos diagnósticos relacionados con enfermedades raras detectados en población residente de Navarra durante el estudio piloto del proyecto *Spain-RDR* (REMA-CMBD 2010-2011), distribuidos por capítulos de la CIE9-MC.

Solo el 21% de las personas identificadas por el REMA-CMBD de 2012 coincidían con los pacientes del estudio piloto, lo que significa que la revisión de un año más de REMA-CMBD permitió detectar otras 3.503 personas (un 43% más) susceptibles de ser incorporadas al RERNA. Además, algunos de los pacientes previamente identificados aparecían en 2012 con un código diagnóstico perteneciente a un capítulo distinto del ya registrado, lo que daba lugar a un nuevo caso. Para el global del período 2010-2012, el REMA-CMBD detectó 13.494 posibles casos de enfermedades raras correspondientes a 11.644 personas distintas.

En cuanto a la aportación de otras fuentes de información, en la EM se identificaron 352 personas fallecidas en el período 2010-2012 que tenían como causa básica de defunción alguno de los 1.488 códigos

seleccionados de la CIE10 por estar relacionados con ER. El 67% de las personas registradas ya habían sido identificadas por el REMA-CMBD, por lo que la EM aportó 117 personas más. La correlación entre los códigos de los distintos sistemas de clasificación evidenció que, entre las personas que ambas fuentes tenían en común, había 18 que se mostraban como un caso distinto (la enfermedad causante del fallecimiento pertenecía a un capítulo de CIE10 diferente al que ya constaba en el registro). Por parte del RITA, entre los años 2010 y 2012 registró 840 partes de baja motivados por alguna de las enfermedades contempladas en los 934 códigos seleccionados de la CIE9-MC, que correspondían a 652 personas, 432 de las cuales (66 %) no habían sido identificadas en el estudio piloto⁷. Además se detectaron 14 casos nuevos de pacientes registrados

con anterioridad en base a códigos distintos.

Reuniendo toda la información del estudio piloto y su ampliación, se incluyeron los datos de los años 2010 a 2012 y tres fuentes de información (REMA-CMBD, EM y RITA), logrando identificar 13.960 posibles casos de ER en Navarra padecidos por 12.193 personas distintas, de las que solo dos aparecían en los tres sistemas de información (en los que compartían diagnóstico).

DISCUSIÓN

Al igual que en Navarra, en los resultados del estudio piloto de todas las CCAA participantes, que representaban el 80,2% de la población española, destacan como más frecuentes los mismos cuatro grupos de enfermedades, si bien los porcentajes y posiciones relativas varían ligeramente⁸: el 26% de los casos corresponden a anomalías congénitas (frente al 18%); el 19% a las enfermedades endocrino-metabólicas (frente al 20%); 13% a las de la sangre (frente al 11%); y 10% a las circulatorias (frente al 15%). Esta información concuerda en gran medida con la del RER de la región de Veneto (Italia), que cuenta con una experiencia de más de 10 años; los tres grupos de enfermedades con mayor prevalencia de casos son: anomalías congénitas, enfermedades metabólicas, endocrinas e inmunes y de la sangre⁹, demostrando la importancia de contar con registros de anomalías congénitas¹⁰ y con los programas de cribado neonatal¹¹ como fuentes de captación de casos para un RER.

Por otro lado, la distribución por sexo y grupo de edad de las personas identificadas en el estudio piloto es muy similar en la CFN y en la muestra total española^{8,12}. En ambos destacan el grupo de 0 a 4 años (ya que las anomalías congénitas se detectan a muy temprana edad¹³) y el predominio de mujeres en el grupo de 25 a 39 años (que se corresponde con la distribución global de todos los episodios de CMBD, tanto en Navarra como en el conjunto de España¹⁴).

La ampliación del período de estudio y de las fuentes de información (con respecto

al estudio piloto) desarrollada en Navarra corrobora la importancia que tiene para un registro sanitario, y en especial para un RER de base poblacional, contar con el mayor número posible de fuentes y con amplios periodos de estudio^{9,12}.

Este trabajo aporta los primeros resultados obtenidos por Navarra, que representa el 1,4% de la población española, siendo sus principales limitaciones utilizar pocas fuentes de detección durante un período de tiempo corto (baja sensibilidad) y no validar los diagnósticos (baja especificidad). No se pueden estimar prevalencias de ER utilizando tan solo registros de hospitalización como fuente de captación de casos, ya que la información obtenida está sesgada por la inespecificidad de algunos códigos que pueden englobar otras enfermedades comunes, los errores de codificación, los diagnósticos descartados y la parcial cobertura de población que puede presentar la fuente¹⁵. El RITA tampoco cubre a toda la población, sino tan solo a la trabajadora; y la EM aporta casos cuando dejan de ser prevalentes. La historia clínica de Atención Primaria podría ser mucho más sensible para la detección de casos de ER, ya que cubre a prácticamente la totalidad de la población, pero el sistema de codificación que se utiliza en Navarra (Clasificación Internacional de Atención Primaria versión 2, CIAP-2)⁶ es aún menos específico y, por tanto, muy poco eficiente para la identificación de casos de ER. Otro aspecto que constató el estudio piloto es la importancia de explorar las fuentes en periodos de tiempo largos para captar casos prevalentes, ya que la ampliación de un año (2012) aportó una gran cantidad de nuevos casos sospechosos (43,2%).

Los resultados obtenidos en Navarra fueron similares a los de otras CCAA, lo que dio lugar a que la red priorizara estudios de validación para verificar los diagnósticos registrados¹².

En 2015 finalizó el proyecto *Spain-RDR* y el Ministerio de Sanidad creó el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), regulando el compromiso de los RER autonó-

micos a suministrar información de casos validados².

El desarrollo de un estudio piloto para el bienio 2010-2011 en el seno de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la investigación permitió detectar 9.420 posibles casos de ER en Navarra padecidos por 8.256 residentes. El 64% de los casos identificados corresponden a enfermedades endocrinas, metabólicas e inmunes, anomalías congénitas, del aparato circulatorio y de la sangre y hematopoyéticas. La validación de los casos y la ampliación tanto de las fuentes como del periodo de captación de casos (de forma retrospectiva y prospectiva), serán las que vayan revelando la magnitud real del problema en nuestra sociedad. La continuidad del RERNA se hace imprescindible por la inespecificidad de los sistemas de clasificación y codificación utilizados en los actuales sistemas de información sanitaria para las enfermedades raras.

Agradecimientos

A todas las personas que han participado en la Red *Spain*-RDR por el trabajo compartido y al Instituto de Salud Carlos III por la financiación del proyecto IR11/RDR-18 (2012-2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. POSADA DE LA PAZ M, ALONSO V, ZURRIAGA O, ASTRAY J, ALDANA-ESPINAL JM, MARGOLLES MJ et al. National Rare Disease Registries: overview from Spain. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 08. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-s1-o8>
2. VICENTE E, GUEVARA M, LASANTA MJ, RAMOS-ARROYO MA, ARDANAZ E. Implementando un registro poblacional de enfermedades raras en España: la experiencia de Navarra. *Rev Esp Salud Publica* 2018; 92. <https://doi.org/10.1590/s1135-57272006000300005>
3. ZONI AC, DOMÍNGUEZ-BERJÓN MF, BARCELÓ E, ESTEBAN-VASALLO MD, ABAITUA I, JIMÉNEZ-VILLA J et al. Identifying data sources for a national population-based registry: the experience of the Spanish Rare Diseases Registry. *Public Health* 2015; 129: 271-275. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.12.013>
4. POSADA M, MARTIN-ARRIBAS C, RAMÍREZ A, VILLAVERDE A, ABAITUA I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31: 9-20. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272008000400002>
5. MORENO-IRIBAS C, FLORISTÁN Y, EGÜÉS N. Tendencias recientes de las principales causas de muerte en Navarra. 1995-2004. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29: 399-414. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272006000500008>
6. ANGUIANO-ZARRANZ O, ERCE-LÓPEZ S, ALCÍN-DUCAY JM, BARANDALLA-MAULEÓN P, CIPRIANI-CHOCARRO C, EL-SO-SAN MARTÍN E. Correlación de códigos CIE-9 MC (4ª ed) – CIAP-2 para la gestión de Incapacidad Temporal. Pamplona: Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, 2009. http://www.cie9.com/CorrelacionCodigos-CIE9_CIAP2IT.pdf. Consultado el 2 de abril de 2019.
7. CASADO I, VICENTE E, DÍAZ JA, GUEVARA M, EXTRAMIANA E, FERNÁNDEZ J et al. Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra e Incapacidad Temporal. *Gac Sanit* 2015; 29 (Esp Cong): 164.
8. ALONSO V, ABAITUA I, ZURRIAGA Ó, ASTRAY J, ERREZOLA M, ALDANA-ESPINAL JM et al. National rare diseases registry in Spain: pilot study of the Spanish Rare Diseases Registries Research Network (SpainRDR). *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9 (Suppl 1): P5. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-s1-p5>
9. MAZZUCATO M, VISONÀ DALLA POZZA L, MANEA S, MINICHELLO C, FACCHIN P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-37>
10. KINSNER-OVASKAINEN A, LANZONI M, GARNE E, LOANE M, MORRIS J, NEVILLE A et al. A sustainable solution for the activities of the european network for surveillance of congenital anomalies: EUROCAT as part of the EU Platform on Rare Diseases Registration. *Eur J Med Genet* 2018; 61: 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.03.008>
11. VICENTE E, CASAS L, ARDANAZ E. Origen de los Programas de Cribado Neonatal y sus inicios en España. *An Sist Sanit Navar* 2017; 40: 131-140. <https://doi.org/10.23938/ASSN0012>
12. Spain-RDR. Resúmenes y presentaciones de resultados del proyecto Spain-RDR. En: Reunión de la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (Spain-RDR). Madrid, 2014. <https://spainrdr.isciii.es/es/Documents/Dic14SpainRDR>. Consultado el 2 de abril de 2019.

13. MARTÍNEZ CIRRE MC, RODRÍGUEZ DEL ÁGUILA R, FERNÁNDEZ VALDIVIA A, PEÑA TAVERAS M, MARTÍNEZ TAPIAS J. Patrones de las enfermedades raras congénitas en pacientes ingresados en un hospital regional. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 281-286. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272013000200011>
14. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Portal Estadístico. Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización (CMBD-H). <https://pestadistico.inteligenciadegestion.msrebs.es/PUBLICOSNS>. Consultado el 2 de abril de 2019.
15. WARD MM. Estimating rare disease prevalence from administrative hospitalization databases. *Epidemiology* 2005; 16: 270-271. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000153643.88019.92>