

ENFERMEDADES RARAS: UNA MIRADA BIOPSIKOSOCIAL*

Fiona Jaederlund Fosalba^a

Sofía Norero Rivera^{a*}

Carla Campaña Castillo^b

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago – Universidad del Desarrollo.

^bCentro de Salud Global Intercultural, ICIM. Facultad de Medicina CAS-UDD.

Artículo recibido el 21 de febrero, 2023. Aceptado en versión corregida el 18 de julio, 2023.

*Investigación desarrollada en el marco de FONDECYT Regular 121141, ANID, Chile.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades raras generalmente evolucionan de manera rápida y agresiva, además de caracterizarse por una muy baja prevalencia. Existe mucho desconocimiento en torno a las experiencias del paciente y su trayectoria terapéutica desde una perspectiva biopsicosocial, lo cual genera retrasos en el inicio de las trayectoria terapéutica y tratamientos inespecíficos. **Objetivo:** Comprender y analizar el concepto de odisea o trayectoria terapéutica de pacientes con enfermedades raras desde un modelo biopsicosocial. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa de literatura científica con palabras claves en la base de datos PubMed. Para la selección de artículos se utilizó como guía la metodología PRISMA. La búsqueda inicial arrojó un total de 119 artículos y luego de la revisión de título y *abstract* 34 de ellos fueron seleccionados para lectura de texto completo. Finalmente, 28 fueron usados para esta revisión. **Desarrollo:** Ningún artículo definió el concepto de odisea o trayectoria terapéutica, sin embargo, ambos términos son usados frecuentemente para referirse a las experiencias de los pacientes con enfermedades raras. Estas experiencias tienen un fuerte componente biopsicosocial e impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares. **Conclusión:** Conocer sobre las trayectorias terapéuticas de pacientes con enfermedades raras es fundamental para realizar mejoras en el sistema de salud y aumentar el conocimiento que tiene la comunidad sobre las enfermedades raras. Incluir una perspectiva de trayectoria terapéutica con equipos interdisciplinarios durante los procesos de atención de personas con enfermedades raras puede disminuir el impacto en las dimensiones biológicas, psicológicas y sociales para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedades raras, Modelos biopsicosociales, Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

Esta investigación surge de la participación de estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo en el proyecto PONT-UDD. Las dos primeras autoras son estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina, y participaron de forma voluntaria en esta revisión durante el año 2022, con el apoyo de una estudiante de Doctorado en Ciencias e Innovación en Medicina.

Las Enfermedades Raras (ER) son un grupo de enfermedades que generalmente evolucionan de manera rápida y agresiva, y que tienen una baja prevalencia en la población, presentándose entre el 3,5% y 5,9 % de la población a nivel mundial¹. Las bajas prevalencias de estas enfermedades hacen que la información y conocimiento sobre éstas sea escasa², impactando en demoras en diagnósticos y tratamientos. Esto ha repercutido negativamente en el abordaje de las necesidades de las personas con ER, tanto en el ámbito de la atención sanitaria como en la provisión de servicios sociales³.

Al no existir un abordaje sistémico e integral en los sistemas de salud para la atención de estos pacientes, se desatienden distintas dimensiones de la vida, los que se pueden separar en 3 áreas o dimensiones: (i) biológica, (ii) psicológica, y (iii) social, que forman parte del modelo biopsicosocial de atención en salud⁴. Estas áreas forman parte de la Trayectoria Terapéutica (TT) u odisea en personas con ER.

La TT en las ciencias de la salud es un campo emergente de investigación que tiene como fin conocer la experiencia del paciente para incorporar mejoras en los sistemas de salud y provisión de servicios sanitarios, sin embargo, no se reconoce una definición única en el ámbito sanitario⁵, y el concepto es utilizado frecuentemente como el camino que realiza una persona en búsqueda de soluciones a sus problemas de salud, incluyendo la asistencia clínica, el tratamiento y rehabilitación⁶, e incluye las experiencias que vive una persona al momento de interactuar con el sistema de salud⁷ y los procesos administrativos y organizacionales que debe efectuar el sistema de salud para realizar la atención del paciente⁸. En este contexto, para la comprensión y conocimiento de las TT es fundamental reconocer la voz y experiencia del paciente y su familia^{8,9}.

En Chile, se ha avanzado en el reconocimiento de las ER como un problema de salud relevante. Algunas ER han logrado tener cobertura sanitaria a través de la Ley de Garantías Explícitas de Salud (GES), Ley Ricarte Soto (LRS) y el Plan Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC) del INTA, sin embargo, la cobertura aún es muy limitada. Por esta razón, se ha avanzado en la elaboración de una propuesta de Plan Nacional para ER, poco frecuentes o huérfanas que tiene como énfasis la prevención, detección precoz, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, cuidados paliativos y seguimiento, así

*Correspondencia: snoreror@udd.cl



como también, la efectiva provisión de servicios para su protección e inserción social³. Estos avances han fomentado el desarrollo de la investigación en ER en el país, la que ha estado centrada principalmente en la comprensión de las ER a nivel molecular, facilitando diagnósticos y tratamientos. Sin embargo, en Chile no existen publicaciones científicas sobre las TT de pacientes con ER y sobre el impacto biopsicosocial de estas enfermedades en las personas.

Por esta razón, esta revisión de literatura tiene como objetivo comprender el concepto de odisea o TT de pacientes con ER desde una mirada biopsicosocial. Conocer esta información es clave para brindar una atención integral y multicultural a pacientes con ER que permita disminuir los impactos negativos en su calidad de vida, y para reconocer la importancia de la participación de pacientes y sociedad en la toma de decisiones de salud. Los resultados de esta revisión pueden contribuir a la implementación del Plan Nacional de ER, a mejorar la atención clínica de los pacientes, y a la inclusión y comprensión de la sociedad de estas condiciones de salud.

METODOLOGÍA

Para lograr el objetivo planteado se realizó una revisión narrativa de literatura científica en la base de datos PubMed, utilizando como referencias las directrices propuestas por PRISMA. La revisión se realizó durante agosto 2022 con la siguiente ecuación de búsqueda: (((("disease rare") OR ("rare disease")) OR ("Orphan Diseases")) OR ("Disease, Orphan")) OR ("Orphan Disease")) AND (((((((("therapeutic trajectories") OR("therapeutic trajectories")) OR ("Undiagnosed diseases")) OR ("Patient pathways")) OR ("patient experience")) OR ("pathways to treatment")) OR ("Patient navigation")) OR ("patient journey")) OR ("Patient trajectory")) OR ("Odyssey"))).

Para identificar la mayor cantidad de artículos disponibles, y considerando la escasa investigación sobre TT y ER, no se emplearon filtros de idioma ni año de publicación. Los criterios de selección para los artículos fueron: (i) el artículo está enfocado en ER como un concepto general o de forma específica, (ii) el artículo incluye como concepto clave las TT/odiseas de los/las pacientes, (iii) el artículo incluye en su investigación la experiencia de los pacientes con ER, familiares y/o cuidadores. La búsqueda arrojó un total de 119 artículos. Los artículos fueron exportados a Rayyan para que los autores realizaran la selección en base a los criterios de inclusión establecidos. No hubo artículos duplicados. Después de la lectura de título y *abstract* se eliminaron 85 artículos. Posteriormente, fueron leídos en texto completo 34 artículos, eliminando 5 artículos por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, para la revisión narrativa se utilizaron 28 artículos. La Figura 1 muestra el flujograma de búsqueda en base a las recomendaciones PRISMA.

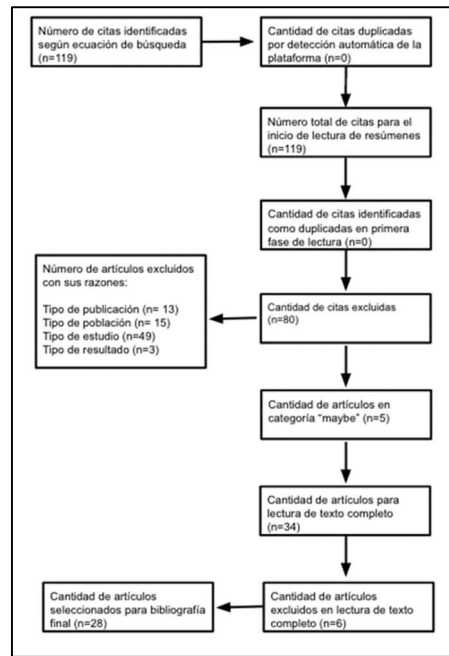


Figura 1. Flujograma PRISMA de búsqueda de literatura científica.

DESARROLLO

Características de los artículos seleccionados:

El 60% de los artículos seleccionados son de Europa. Al analizar por país, la mayoría de las publicaciones son de Estados Unidos, Reino Unido, Alemania y España. La distribución geográfica de las publicaciones se observa en la Figura 2. El paradigma de investigación más utilizado fue el cualitativo, presente en un 59% de los artículos seleccionados.



Figura 2. Distribución geográfica según país de origen de los participantes (muestra).

Concepto de TT y Odisea:

El concepto de TT u odisea no fue definido en ningún artículo seleccionado, sin embargo, se reconoce su uso para referirse a la cadena de eventos sucesivos que forman una trayectoria elaborada por el individuo y su familia en el proceso salud-enfermedad, en la búsqueda por alcanzar un patrón de normalidad aceptado culturalmente¹⁰. La TT es un camino lleno de dificultades, como diagnósticos equivocados, tratamientos incorrectos, numerosas visitas a especialistas, numerosos y múltiples exámenes, etc., lo que provoca en la persona un gran desconocimiento sobre cómo será su condición en el presente y futuro¹¹. Además, se reconoce que este proceso no siempre es lineal, sino que implica muchos obstáculos para el paciente que impactan directamente en los tiempos de la TT, por ejemplo, Hytiris et al¹² identificaron que un 24% de



personas diagnosticadas con ER había obtenido el diagnóstico durante los 6 meses posterior al inicio de síntomas, y un 20% entre 1 y 3 años después del inicio de los síntomas. Además, se debe considerar que un paciente con este tipo de enfermedades consulta generalmente de 6 a 13 doctores antes de ser diagnosticado¹³⁻¹⁵, lo que también genera costos económicos asociados a la realización de exámenes y pagos de consultas¹⁶.

Una investigación que aplicó el método Delphi¹⁷ identificó que las ER que necesitan mayor apoyo diagnóstico son los trastornos metabólicos, autoinmunes, neuromusculares y enfermedades cardiopulmonares.

TT u odisea desde una mirada biopsicosocial:

En los artículos seleccionados se lograron identificar las tres dimensiones del modelo biopsicosocial: biológica, psicológica y social, que se detallan a continuación:

a) Dimensión Biológica:

En la dimensión biológica tienen gran importancia los estudios genéticos y moleculares, porque son clave para diagnosticar algunas ER que tienen sus etiologías en trastornos genéticos, como es el caso de la atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria, que presenta una mutación del gen IGHMBP2 del cromosoma 11q13.3¹⁸.

Los síntomas y signos de las ER dependen de la estructura biológica que está afectada, por esta razón, hay ocasiones en que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, lo que retrasa la obtención de un diagnóstico específico¹⁹. Estas manifestaciones clínicas pueden asociarse a compromiso en la satisfacción de necesidades biológicas básicas, como el sueño y el desempeño de actividades básicas de la vida diaria²⁰, por ejemplo, el hiperinsulinismo congénito, requiere adecuaciones en la alimentación de forma permanente durante toda la vida, en la cual la persona tiene que controlar su ingesta de proteínas, impactando en su calidad de vida²¹.

En algunas ocasiones las ER generan cambios físicos en las personas, los que pueden ser observados y reconocidos por otros, quienes en ocasiones pueden burlarse o realizar comentarios que afectan emocionalmente a las personas con ER²².

Otro aspecto que tiene importancia en la dimensión biológica es la presencia de dolor asociado a la ER. Algunas ER tienen episodios de dolor agudo, que, si bien son identificados por profesionales de la salud, al ser un síntoma inespecífico no permite diagnósticos oportunos. Un ejemplo de esto es el caso de las personas con angioedema hereditario¹⁹. El dolor también puede aparecer asociado a tratamientos, por ejemplo, el tratamiento para pacientes con Hipofosfatemia ligada al Cromosoma

X, que genera como efectos adversos deformidades de huesos y dolor²³.

Es importante destacar que actualmente, los tratamientos en las ER no sólo están centrados en las bases moleculares de las ER, sino que, además, incluyen la experiencia de los pacientes. Un ejemplo de esto es el uso de las medidas de resultado centradas en el paciente (PCOM), que utilizan tanto información cuantitativa como cualitativa para la medición de efectividad de tratamiento²⁰.

b) Dimensión Psicológica:

La dimensión psicológica y su impacto en TT de pacientes es la que aparece con mayor frecuencia en los artículos seleccionados. En esta dimensión se pueden encontrar alteraciones conductuales y psicopatológicas que influyen y afectan el proceso de adaptación a la enfermedad y la calidad de vida de la persona y familiares²⁴.

Una encuesta identificó una alta prevalencia de enfermedades mentales en pacientes con ER y sus familiares, predominando la ansiedad y depresión²⁵. En algunos casos, padres de hijos con ER refieren haber pensado en cometer suicidio por miedo, desesperación, angustia y frustración²⁵. También se identifican experiencias con pensamientos y sentimientos positivos, como la capacidad de tomar decisiones, pensar con claridad, el afrontamiento efectivo de problemas, sentimientos de utilidad y optimismo respecto al futuro²⁶, no obstante, estos se experimentaron en menor proporción que los negativos y con un menor impacto e influencia en sus vidas. Estos sentimientos positivos o negativos también pueden variar dependiendo de la ER, por ejemplo, una investigación española determinó que uno de los factores emocionales de mayor impacto, era el sentirse desamparado e indefenso²⁷.

Otro aspecto relevante en la dimensión psicológica es el sentido de identidad que se ve afectado durante la TT, ya que las expectativas y autopercepción van cambiando según la evolución de la enfermedad y el tratamiento²⁸.

Distintos sentimientos se identifican durante la TT de ER. El sentimiento de culpa y miedo están presentes durante la TT de adultos debido a la posibilidad de transmitir la enfermedad a las siguientes generaciones, originado problemas en la pareja frente a la decisión de tener hijos o no. En el caso de las personas con ER que han tenido hijos o hijas con la ER, la culpa es permanente²⁷. El sentimiento de alivio se identifica posterior al diagnóstico asociado a tener un nombre para su condición de salud y las esperanzas de empezar un tratamiento, sin embargo, este sentimiento de alivio es breve debido a la falta de información y conocimiento sobre el diagnóstico y pronóstico²⁹.

Long et al. identificaron en personas y padres de niños con afecciones mitocondriales que la TT se ve entorpecida posterior al diagnóstico por una



respuesta emocional de los padres asociada a la falta de información sobre la enfermedad³⁰.

Otra de las aristas del lado psicológico, es la cantidad de comentarios negativos y apodos que reciben algunos pacientes con ER, ya que deben soportar que los llamen hipocondríacos, que digan que tienen problemas psicósomáticos, o incluso, que simulan tener una condición que realmente no tienen, lo que lleva a que sientan que no los están respetando como personas y tampoco validando como pacientes³¹. Por esta razón, la relación médico-paciente es fundamental para que la familia y paciente tengan una trayectoria con menos estrés psicológico. Una buena relación médico-paciente se genera cuando los pacientes y familiares logran responder sus preguntas por medio de lo transmitido por el personal de salud³¹.

Por la información presente en la literatura sobre los componentes psicológicos en ER es fundamental contar con apoyos en salud mental durante la TT, sin embargo, Nunn²⁸ identificó que sólo 1 de cada 7 pacientes con ER recibe apoyo psicológico. En otro estudio, un 54% de los encuestados no habían tenido acceso a ningún tipo de apoyo psicológico profesional, y que a solo un 2% se le ofreció apoyo psicológico al momento del diagnóstico³². Bogart et al³³ identificaron que solo un 31% de pacientes con ER informaron estar conformes con el apoyo psicológico entregado. Long et al identificaron que la mayoría de los pacientes con ER participantes de un *focus group* informaron no haber recibido ningún asesoramiento formal sobre salud mental³⁰.

c) Dimensión Social:

En términos generales, la dimensión social en personas con ER se ve afectada debido a los cambios de roles que deben realizar en su familia a causa de la enfermedad, el sentir dependencia de otros, el rechazo y la discriminación social²⁴. La dependencia es percibida por los pacientes como incómoda y desagradable, pero necesaria para vivir²⁸. El desarrollo profesional de las personas con ER se ve afectado por los síntomas y el compromiso clínico de las ER²⁰. Además, la comprensión del entorno de la persona con ER va cambiando durante la TT, disminuyendo en el transcurso de la enfermedad²⁷ generando aislamiento social³². Este aislamiento hace que las personas con ER busquen redes de apoyo principalmente en familia, amigos y servicio hospitalario, sistema escolar y otros servicios de salud¹².

Los grupos de apoyo son espacios creados por la sociedad civil para el apoyo a personas con ER. Una investigación identificó que un 63% de los encuestados conocían algún grupo de apoyo; de las personas que conocen un grupo de apoyo el 90% forma parte del grupo¹². Sin embargo, otro estudio³⁴ identificó que más del 80% de pacientes con ER no participaba en ningún grupo de apoyo. Sobre los tipos

de apoyo que se entregan, el mismo estudio identificó que un 24% entrega apoyos para necesidades especiales, otro 24% apoyos para ER en general, un 21% apoyos generales, un 18% para apoyo en base a síntomas, un 6% apoyos para enfermedades específicas, y un 6% para enfermedades no diagnosticadas³⁴. Un ejemplo de grupo de apoyo es una incipiente y prometedora iniciativa que fomenta la generación de redes de participación de pacientes para que trabajen de manera colaborativa a través de investigaciones clínicas, como la Red de Enfermedades no Diagnosticadas (UDN) en Estados Unidos³⁵.

En el caso de los niños, niñas y adolescentes (NNA), su desarrollo social se ve afectado debido a la ausencia a clases por largos periodos de tiempo, lo que también perjudica su desarrollo académico y proceso de adquisición de aprendizajes²⁸.

Finalmente, el sistema de salud también impacta en la dimensión social de las personas con ER, principalmente a través de problemas en la gestión de horas de atención, mala comunicación entre el equipo de salud y falta de flexibilidad para satisfacer las necesidades de los pacientes y sus familias¹⁵. Esto es relevante ya que el sistema de atención tiene un rol predominante en el impacto social del paciente que cursa con la enfermedad, ya que a través de éste se vivencia la mayor parte de la trayectoria terapéutica.

CONCLUSIÓN

En el estudio de las ER es fundamental comprender las TT desde una mirada biopsicosocial, ya que la complejidad de estas enfermedades y la falta de conocimiento existente sobre algunas repercute negativamente en la calidad de vida de los pacientes con ER y sus familiares. En el contexto de Chile, la ausencia de investigación sobre TT en pacientes con ER es una limitación en la implementación de un modelo de atención de salud integral, por lo que esta revisión aporta con información global sobre el impacto en la calidad de vida de las personas con ER desde una mirada biopsicosocial, contribuyendo al vacío de conocimiento existente en el país. Además, la evidencia demuestra la importancia de crear un modelo de atención integral, intercultural e interdisciplinario para una mejor atención, incrementando el conocimiento del impacto biopsicosocial en las personas con ER y sus familiares.

Algunas de las áreas prioritarias a abordar son la salud mental, la inclusión y participación social de las personas con ER, áreas reconocidas como relevantes por pacientes y familiares. Debido a esto, es necesario realizar procesos de educación y sensibilización a la ciudadanía, para que comprendan qué son las ER y disminuir las discriminaciones y abusos, para lo cual será fundamental contar con el apoyo y participación de los grupos organizados de la sociedad civil.



Las limitaciones de esta revisión están centradas en la escasa literatura científica sobre las TT en ER en Chile y en países de la Región, por lo que la información presentada debe ser comprendida de una forma panorámica. Sin embargo, se logran resultados concluyentes en base a la información disponible.

Esta revisión de literatura amplió las competencias en investigación en salud y de trabajo en equipo en las autoras. Aportó bastante a la formación de pregrado como estudiantes del área de la salud, porque enseña a ser más humanos, a preocuparse de implementar una atención integral y completa, aportando a una mejor calidad de vida de los pacientes con ER. Al ser un tema muy relevante del cual se habla muy poco, se puede tener una mirada distinta para los próximos años de estudio y llegar a ser profesionales más íntegros. A futuro, sería interesante analizar más profundamente cómo afectan las áreas en los distintos rangos etarios, teniendo así una visión más clara de cómo colaborar de manera más específica a la vida los pacientes según sus necesidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Encina G, Castillo C, Lecaros J, Dubois K, Calderón J, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context. *OrphJ Rare Dis* [Internet]. 2019 [citado el 20 de noviembre de 2022];14(1):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1261-8>
- McCray A, Leblanc K, Network U. Focus: Rare Disease: Patients as Partners in Rare Disease Diagnosis and Research. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];94(4):687-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8686769/>
- Ivarsson B, Johansson A, Kjellström B. The Odyssey from Symptom to Diagnosis of Pulmonary Hypertension from the Patients and Spouses Perspective. *J Prim Care Comm Health* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];12:21501327211029241. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/21501327211029241>
- Juegas R, Álvarez M, Otero B, García B. La importancia del Modelo Biopsicosocial frente al Modelo Biomédico en el Trabajo Social Sanitario. *Ocronos* [Internet]. 2018 [citado el 08 de enero de 2023]. Disponible en: <https://revistamedica.com/modelo-biopsicosocial-biomedico-trabajo-social-sanitario/>
- Richter P, Schlieter H. Understanding Patient Pathways in the Context of Integrated Health Care Services-Implications from a Scoping Review [Internet]. Alemania; 14th International Conference on Wirtschaftsinformatik: 2019 [citado el 21 de junio de 2022]. 15 p. Disponible en: <https://www.ipaac.eu/res/file/outputs/wp10/patient-pathways-paper-01.pdf>
- Cardoso S, Coimbra C, Andrade A, Martins M, Guedes A, Pereira V. Therapeutic trajectories of children attending a Children Psychosocial Care Center. *Rev Gaucha Enferm* [Internet]. 2020 [citado el 21 de junio de 2022];41(1):e20190166. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2020.20190166>
- Ciria L, Jiménez P, Palacín M, Antofañanzas M, Fernández A, Manzano A, et al. Breast cancer patient experiences through a journey map: A qualitative study. *PLoS One* [Internet]. 2021 [citado el 21 de junio de 2022];16(9):e0257680. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257680>
- Alexander G. The Nurse—Patient Trajectory Framework. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2007 [citado el 21 de junio de 2022];129(2):910-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911848/>
- Pinaire J, Azé J, Bringay S, Landais P. Patient healthcare trajectory. An essential monitoring tool: a systematic review. *Health Inf Sci Syst* [Internet]. 2017 [citado el 21 de junio de 2022];5(1):1. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13755-017-0020-2>
- Hamdy N, Harvengt P, Usardi A. X-linked hypophosphatemia: The medical expert's challenges and the patient's concerns on their journey with the disease. *Arch Pediatr* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];28(7):612-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.09.005>
- Benit J, Arias G, Gómez M, Ancochea A, Aparicio A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic Process in Rare Diseases: Determinants Associated with Diagnostic Delay. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [citado el 08 de enero de 2023];19(11):6456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682039/>
- Hytiris M, Johnston D, Mullen S, Smyth A, Dougan E, Rodie M, et al. Experience of health care at a reference centre as reported by patients and parents of children with rare conditions. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2023];16(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01708-5>
- Palmer C, McConkie A, Holm I, LeBlanc K, Sinsheimer J, Briere L, et al. Understanding Adult Participant and Parent Empowerment Prior to Evaluation in the Undiagnosed Diseases Network. *J Genet Couns* [Internet]. 2018 [citado el 08 de enero de 2023];27(5):1087-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0228-6>
- Mueller T, Jerrentrup A, Bauer M, Fritsch H, Schaefer J. Characteristics of patients contacting a center for undiagnosed and rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016 [citado el 08 de enero de 2023];11(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0467-2>
- Simpson A, Bloom L, Fulop N, Hudson E, Leeson-Beevers K, Morris S, et al. How are patients with rare diseases and their carers in the UK impacted by the way care is coordinated? An exploratory qualitative interview study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];16(1):76. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01664-6>
- Dwyer A, Zeng Z, Lee C. Validating online approaches for rare disease research using latent class mixture modeling. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];16(1):209. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01827-z>
- Blöß S, Klemann C, Rother A, Mehmecke S, Schumacher U, Mücke U, et al. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PLoS*



- One [Internet]. 2017 [citado el 11 de enero de 2023];12(2): e0172532. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172532>
18. Pierson T, Tart G, Adams D, Toro C, Golas G, Tiff C, et al. Infantile-onset spinal muscular atrophy with respiratory distress-1 diagnosed in a 20-year-old man. *Neuromuscular Disorders*. [Internet]. 2011 [citado el 11 de enero de 2023];21(5):353-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.nmd.2011.02.005>
 19. Magerl M, Gothe H, Krupka S, Lachmann A, Ohlmeier C. A Germany-wide survey study on the patient journey of patients with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 [citado el 11 de enero de 2023];15(1):221. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01506-5>
 20. Cleanthous S, Mork A, Regnault A, Cano S, Kaminski H, Morel T. Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 11 de enero de 2023];16(1):457. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02064-0>
 21. Raskin J, Pasquini T, Bose S, Tallis D, Schmitt J. Congenital Hyperinsulinism International: A Community Focused on Improving the Lives of People Living With Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2023];13(1):886552. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.886552>
 22. Dios J, López M, Morales M, Riera A. Understanding the ecosystem of patients with lysosomal storage diseases in Spain: a qualitative research with patients and health care professionals. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2023];17(1):17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02168-7>
 23. Ferizović N, Marshall J, Williams A, Mughal M, Shaw N, Mak C, et al. Exploring the Burden of X-Linked Hypophosphataemia: An Opportunistic Qualitative Study of Patient Statements Generated During a Technology Appraisal. *Adv Ther* [Internet]. 2020 [citado el 08 de enero de 2023];37(2):770-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01193-0>
 24. Guilbert M, Martínez A, Sala M, Solas O, Mira J. Results of a Patient Reported Experience Measure (PREM) to measure the rare disease patients and caregivers experience: a Spanish cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];16(1):67. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01700-z>
 25. Macnamara E, Schoch K, Kelley E, Fieg E, Brokamp E, Signer R, et al. Cases from the Undiagnosed Diseases Network: The continued value of counseling skills in a new genomic era. *J Genet Couns* [Internet]. 2019 [citado el 08 de enero de 2023];28(2):194-201. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jgc4.1091>
 26. Spencer R, Meade N, Ali F, Simpson A, Hunter A. Mental health care for rare disease in the UK - recommendations from a quantitative survey and multi-stakeholder workshop. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2023];22(1):648. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08060-9>
 27. García J, López M, Morales M, Riera A. Understanding the ecosystem of patients with lysosomal storage diseases in Spain: a qualitative research with patients and health care professionals. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022 [citado el 08 de enero de 2023];17(1):17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02168-7>
 28. Nunn R. "it's not all in my head!": The complex relationship between rare diseases and mental health problems. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet]. 2017 [citado el 11 de enero de 2023];12(1):29. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0591-7>
 29. Benson M, Albanese A, Bhatia K, Cavillon P, Cuffe L, König K, et al. Development of a patient journey map for people living with cervical dystonia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022 [citado el 08 de enero de 2023];17(1):130. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02270-4>
 30. Long J, Best S, Hatem S, Theodorou T, Catton T, Murray S, et al. The long and winding road: perspectives of people and parents of children with mitochondrial conditions negotiating management after diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];16(1):310. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01939-6>
 31. Babac A, von Friedrichs V, Litzkendorf S, Zeidler J, Damm K, Von Schulenberg J. Integrating patient perspectives in medical decision-making: a qualitative interview study examining potentials within the rare disease information exchange process in practice. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2019 [citado el 08 de enero de 2023];19(1):188. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0911-z>
 32. Spencer R, Meade N, Ali F, Simpson A, Hunter A. Mental health care for rare disease in the UK - recommendations from a quantitative survey and multi-stakeholder workshop. *Health Serv Res* [Internet]. 2022 [citado el 08 de enero de 2023];22(1):648. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08060-9>
 33. Bogart K, Hemmesch A, Barnes E, Blissenbach T, Beisang A, Engel P, et al. Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022 [citado el 08 de enero de 2023];17(1):196. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02343-4>
 34. Basch E, Bennett A. Patient-reported outcomes in clinical trials of rare diseases. *Jou Gene Inter Med* [Internet]. 2014 [citado el 08 de enero de 2023];29(Suppl 3):801-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2892-z>
 35. Karantzoulis S, Heuer K, Sparling N, Teynor M. The patient experience of Wilson disease: a conceptual model based on qualitative research. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 [citado el 08 de enero de 2023];16(1):437. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02059-x>

