

## ENFERMEDADES RARAS Y TRAYECTORIAS TERAPÉUTICAS DE PACIENTES: ¿QUÉ SABEMOS HOY?

RARE DISEASES AND THERAPEUTIC PATIENT TRAJECTORIES: WHAT DO WE KNOW TODAY?

### RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** Las enfermedades raras (ER) son un grupo de trastornos muy heterogéneos, definidos según su incidencia. Dada sus características singulares, las experiencias del paciente y la familia con ER son únicas. La investigación sobre trayectorias terapéuticas de pacientes (TTP) es importante para mejorar la atención médica, pero los estudios sobre TTP y ER son limitados. Nuestro objetivo fue desarrollar una síntesis narrativa de la evidencia científica para conocer la información disponible en la literatura sobre trayectorias terapéuticas de pacientes con enfermedades raras y contribuir como insumo a la creación de propuestas en el contexto del plan nacional y leyes específicas. **Método(s) y resultados:** Realizamos una revisión narrativa de literatura científica. La búsqueda se realizó en PubMed (2021), incluyendo estudios con TTP con ER, familiares o cuidadores, sin filtros. Identificamos seis temas principales en las TTP: diagnóstico, tratamiento, costo, calidad de vida, informante clave y aportes tecnológicos. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que comprender las TTP podría ayudar a reconocer el tiempo efectivo para diagnósticos, tratamientos y capacidad de respuesta de los sistemas de salud. La perspectiva de pacientes y familias con ER debe incluirse como parte de la agenda de investigación y política.

**Palabras claves:** Trayectorias terapéuticas; Enfermedades raras; Experiencia del paciente; Odisea; Acceso a salud.

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** Rare diseases (RD) are a group of highly heterogeneous disorders defined according to incidence. Given their rarity and complex manifestations, the experiences of patients and families with RD are unique. Research on patients' therapeutic trajectories is essential to improve health care, yet studies on RD are limited and diverse. Our objective was to develop a narrative synthesis of scientific evidence to know the evidence available in the literature on therapeutic trajectories of patients with rare diseases to contribute as input to creating proposals in the context of the national plan and the national laws. **Method(s) and Results:** We conducted a narrative literature review. The search was performed in PubMed (2021), including studies with trajectories of RD patient and their families or caregivers, without filters. We identified six main themes: diagnosis, treatment, cost, quality of life, key informant, and technology contributions. **Conclusions:** Findings from this narrative review suggest that understanding patients' and families' therapeutic trajectories could help recognize effective time-to-diagnosis, treatments, and the responsiveness of healthcare systems at the point of care. The research and policy agenda must include the perspective of patients and families with RD.

**Keywords:** Therapeutic trajectories; Rare diseases; Patient experience; Odysseys; Health access

**Carla Campaña**

Universidad del Desarrollo,  
Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo  
cacampanac@udd.cl

**Báltica Cabieses**

Universidad del Desarrollo,  
Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo,  
Programa de Estudios Sociales en  
Salud, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo

Recibido el 11-08-2022  
Aprobado el 03-03-2023

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER) son definidas según su prevalencia. Estados Unidos las define como “enfermedades que afectan a menos de 200.000 personas”<sup>1</sup> y en Europa se definen como “enfermedades con 1 o menos personas enfermas por cada 2.000 personas”<sup>2</sup>. Se estima que existen entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras<sup>3</sup> y que afectan entre el 3,5% y 5,9% de la población mundial<sup>4</sup>. En Chile, lamentablemente, no existen registros formales que permitan conocer la prevalencia de las ER<sup>4</sup>.

A pesar de la heterogeneidad existente entre las distintas ER, la mayoría de los pacientes, familiares y cuidadores presentan desafíos comunes al momento de interactuar con el sistema de salud en la búsqueda de respuestas a sus problemas de salud y alternativas de tratamientos<sup>2</sup>. Conocer este proceso desde la voz de los pacientes, cuidadores y familiares, es relevante para el desarrollo de programas y políticas públicas, y ha sido estudiado a través de la exploración de las trayectorias terapéuticas.

El concepto de TTP puede ser comprendido desde el individuo inserto en su ambiente social e individual o desde el sistema de salud. En relación a las TTP desde el individuo en su contexto social e individual, el antropólogo Marc Augé en 1984, utilizó por primera vez el término de itinerario terapéutico para referirse a el camino recorrido por una persona para solucionar un problema relacionado a la salud con diversos recursos, incluyendo prácticas de cuidado individual y sociocultural<sup>5</sup>. En las ciencias de la salud el concepto de trayectoria terapéutica no tiene una definición única<sup>6</sup>. Sin embargo, se utiliza frecuentemente como el camino que realiza una persona en búsqueda de soluciones a sus problemas de salud, incluyendo la asistencia clínica, el tratamiento y rehabilitación<sup>7</sup>. En este concepto se incluyen las experiencias que vive una persona al momento de interactuar con el sistema de salud desde un enfoque individual, reconociendo las necesidades y preferencias de las personas<sup>8</sup> y los procesos necesarios que debe efectuar el sistema de salud para realizar la atención del paciente, incluyendo aspectos administrativos y de organización de los equipos de salud<sup>9</sup>. Además, releva la voz de los pacientes para comprender sus experiencias y la de sus familias en los procesos de salud-enfermedad<sup>9,10</sup>. Otros términos utilizados en la literatura para referirse a estas experiencias y procesos son itinerario terapéutico, viaje terapéutico, navegación del paciente, viaje del cuidado entre otros.

La investigación dedicada a la trayectoria terapéutica del paciente permite comprender las experiencias únicas del paciente con el sistema de salud y la prestación de servicios. Está documentado que los pacientes y sus familias enfrentan dificultades y retrasos en la búsqueda de un diagnóstico en muchos países del mundo, y es particularmente probable que recuerden su experiencia con el sistema de salud como una verdadera “odisea”<sup>11</sup>. La investigación sobre trayectorias terapéuticas permite reconocer barreras que no han sido identificadas con otros métodos de investigación, comprender los tiempos del diagnóstico e inicio de tratamientos efectivos, conocer la atención de salud que se entrega y las respuestas del sistema de salud<sup>12</sup>. Esta información permite identificar brechas en las distintas trayectorias terapéuticas de los pacientes, las que se pueden relacionar con determinantes sociales en salud y con desigualdades socioeconómicas y del sistema de salud. Conocer esta información aporta conocimiento y entrega nuevas dimensiones para contribuir a la cobertura y acceso a la salud, al desarrollo de políticas públicas y a la gestión territorial asociada a la atención de salud.

El concepto de trayectorias terapéuticas es reconocido e investigado en el contexto de distintas enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares y tuberculosis<sup>6</sup>. Los últimos años ha empezado a surgir mayor información sobre las trayectorias terapéuticas en enfermedades raras y en organizaciones de pacientes. Un ejemplo es el uso de este concepto en la organización EURORDIS- Rare Diseases Europe, alianza sin fines de lucro formada por 962 organizaciones de pacientes con enfermedades raras de 73 países<sup>13</sup>.

Las ER en Chile han sido reconocidas como un problema de salud pública importante que ha sido abordado a través de la Ley N°19.996 de Garantías Explícitas en Salud, a la Ley N°20.850 Ricarte Soto y al programa de pesquisa neonatal para avanzar en acceso y cobertura de salud en algunas enfermedades raras. Además, el año 2021 se presentó al Ministerio de Salud la Propuesta de Plan Nacional de enfermedades raras, huérfanas o poco frecuentes. El propósito del plan es “implementar estrategias y acciones destinadas al abordaje integral de las enfermedades raras, huérfanas o poco frecuentes” para “garantizar la entrega efectiva de prestaciones de salud de las personas con dichas enfermedades, incluyendo la prevención, detección precoz, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, cuidados paliativos y seguimiento”.

## MÉTODOS Y RESULTADOS

Considerando los esfuerzos materializados en leyes y programas de salud, la propuesta del plan nacional de ER, y la importancia del conocimiento sobre las trayectorias de pacientes, se realizó una revisión narrativa de literatura con el objetivo de conocer la información disponible sobre trayectorias terapéuticas de pacientes con enfermedades raras. Para obtener la información se realizó una estrategia de búsqueda en PubMed durante mayo 2021 incluyendo los siguientes términos MeSH: rare disease, orphan disease, undiagnosed diseases y patient navigation; y los términos no MeSH utilizados fueron: patient pathways, patient experience, pathways treatment, patient journey, patient trajectory y odyssey. No se utilizaron filtros de idioma ni año de publicación de artículos. Los criterios de selección para los artículos fueron (i) el artículo está enfocado en enfermedades raras como un concepto general o de forma específica, (ii) el artículo incluye como concepto clave las trayectorias/odiseas de los/las pacientes, (iii) el artículo incluye en su investigación la experiencia de los pacientes con enfermedades raras, familiares y/o cuidadores.

Se espera que esta síntesis de información puede contribuir como insumo a la creación de propuestas en el contexto del plan nacional y a las leyes mencionadas.

A continuación, se presentan los diversos temas que abordan las investigaciones sobre TTP con ER, principalmente sobre el diagnóstico, tratamiento, costos, calidad de vida, informantes clave y aportes tecnológicos.

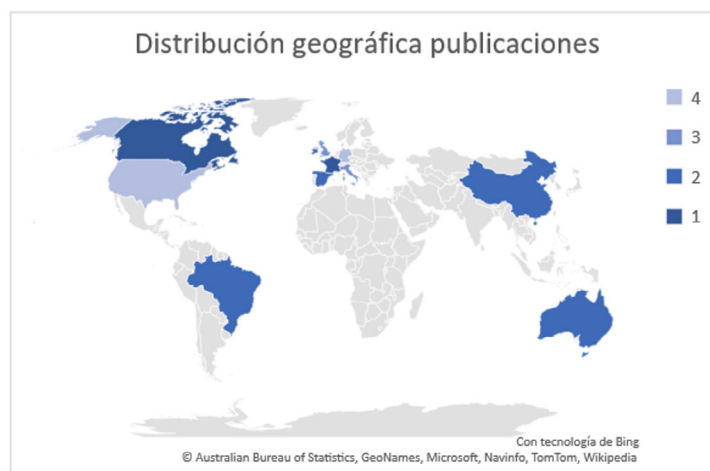
## CARACTERIZACIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Las publicaciones sobre trayectorias de pacientes con ER presentan un aumento desde el año 2013, demostrando ser un campo de investigación emergente. Las unidades de análisis fueron principalmente pacientes (n=20) y progenitores (n=8). El equipo de salud también fue considerado como unidad de análisis sólo si estaban enfocados en la trayectoria del paciente (n=1). Por lo tanto, estudios sobre los desafíos propios del sistema de salud fueron excluidos. Hay escasas publicaciones (n=1) sobre la percepción de las organizaciones de pacientes en las TTP, sin embargo, fueron mencionadas como fuentes de datos o nexos con pacientes. Otros artículos incluían más de una perspectiva de análisis, como paciente y equipo de salud, progenitores y equipo de salud, paciente y cuidador, entre otros.

La distribución geográfica de las publicaciones se concentra en los países de América del Norte y Europa, reflejando inequidades regionales en investigación y generación de conocimiento. En Chile, no se encontraron artículos publicados sobre esta temática. La distribución geográfica de los artículos publicados se presenta en la figura 1. La principal

Figura 1: Distribución geográfica de la investigación sobre trayectorias terapéuticas de pacientes con enfermedades raras.

| País de origen unidad de análisis | Número de publicaciones |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Alemania                          | 4                       |
| Estados Unidos                    | 4                       |
| Italia                            | 3                       |
| Reino Unido                       | 3                       |
| Australia                         | 2                       |
| Brasil                            | 2                       |
| China                             | 2                       |
| España                            | 2                       |
| Inglaterra                        | 2                       |
| Irlanda                           | 2                       |
| Canadá                            | 1                       |
| Francia                           | 1                       |
| Sin información                   | 19                      |
| 2 o más países                    | 6                       |
| <b>Total</b>                      | <b>53</b>               |







## TRAYECTORIAS

Las características de la trayectoria del paciente con ER dependen del tipo de enfermedad, del sistema de salud de cada país, de los conocimientos de los médicos no genetistas, del transporte de los pacientes, del sistema de transporte de la ciudad y país, del acceso al sistema de salud (considerando disponibilidad de servicios y uso de éstos), y de los costos de tratamientos<sup>14</sup>. A continuación, se presenta información general sobre las distintas etapas de la trayectoria terapéutica del paciente.

### Trayectoria del diagnóstico

La trayectoria del paciente en búsqueda del diagnóstico se inicia cuando la persona o algún cercano identifican los primeros signos o síntomas y, posterior a esta identificación, se toma la decisión de realizar la primera consulta motivado por la posibilidad de tener un diagnóstico que explique sus síntomas. El tiempo entre la identificación de síntomas y obtención de un diagnóstico es variable<sup>15</sup>. Un estudio demostró que un 58,8% de los pacientes recibe confirmación diagnóstica durante el primer año, mientras que un 20,9% lo hace después de dos años o más<sup>16</sup>. De forma específica se han identificado intervalos de tiempo para algunas ER, por ejemplo, la enfermedad de Wilson tiene un intervalo de 2 años, los síndromes muy raros tienen un intervalo de 5 años, y el 50% de las personas con fibrosis quística fue diagnosticada en el nacimiento<sup>17</sup>.

Dependiendo de las características de la enfermedad los pacientes reconocen que el proceso de obtención de diagnóstico es difícil. Esta dificultad la asocian a la sintomatología específica, a las visitas a distintos especialistas y a las distintas pruebas de laboratorio que se deben realizar<sup>18</sup>; incluso, los pacientes reconocen que no entienden completamente el proceso que están viviendo<sup>18</sup>. En este periodo la búsqueda de información juega un rol importante<sup>19</sup>, y se centra en la biología de la enfermedad y en aspectos relacionados a cómo convivir con la enfermedad<sup>2</sup>. Svenja et al. identificaron que la principal fuente de información es Google<sup>2</sup>. La gran cantidad de información disponible en internet puede resultar abrumadora, lo que hace necesaria la orientación médica y los lazos con organizaciones de pacientes; acción poco frecuente<sup>2</sup>. Otra fuente de información son otras personas con la enfermedad<sup>2</sup>. Sobre el rol informativo de los equipos de salud, éste se dificulta debido a las visitas a distintos médicos, especialistas y centros de salud<sup>20, 21</sup>, lo que genera

poca continuidad en la atención y desinformación; se ha identificado que un 27,2% de los pacientes visitaron 3 o 4 hospitales durante la búsqueda de diagnóstico y un 16% visitó 5 o más hospitales<sup>16</sup>.

Cuando la búsqueda de diagnóstico se extiende en el tiempo puede referirse como una verdadera odisea, la que en el caso de padres que buscan respuestas por sus hijos genera ansiedad, depresión y miedo<sup>22</sup>. Esta odisea puede mejorar con una buena relación entre el pediatra, genetista y padres<sup>23</sup>, siendo clave la información que se entrega y la disponibilidad de asesoramiento genético<sup>24</sup>.

Otro aspecto fundamental en la búsqueda de diagnóstico es la accesibilidad. Xiang et al. proponen cinco indicadores para evaluar accesibilidad a un diagnóstico definitivo<sup>20</sup>: (i) experiencia de tener diagnósticos errados, (ii) retraso en el diagnóstico (tiempo transcurrido entre la primera visita a un sistema de salud hasta la obtención de un diagnóstico definitivo), (iii) número de hospitales visitados de forma previa al diagnóstico definitivo, (iv) diagnóstico transurbano (diagnóstico logrado a través de visitas del paciente a distintas ciudades), (v) distancia residencia-hospital (distancia entre la ciudad de residencia y lugar donde se obtiene el diagnóstico). El más frecuente de estos 5 indicadores es el de diagnósticos errados<sup>20</sup>. Gong et al. identificaron que un 65% de pacientes fueron mal diagnosticados antes de recibir su diagnóstico definitivo<sup>16</sup>, además, es importante tener presente que el diagnóstico definitivo no siempre estará asociado a un tratamiento oportuno y satisfactorio<sup>21</sup>. Esta situación es reconocida por los pacientes como un "limbo"<sup>19</sup>. En ocasiones los retrasos del diagnóstico se relacionan a que los profesionales de la salud subestiman el problema del paciente y lo atribuyen a enfermedades comunes<sup>25</sup>.

Una vez que el paciente tiene un diagnóstico se ve enfrentado a la decisión de informar o no a su entorno cercano y social. Las personas que tienen enfermedades con signos visibles realizan una divulgación inmediata; pero las personas que no tienen signos visibles deciden no informar a todo su entorno por miedo a estigmas y a la presión de explicar en qué consiste su enfermedad<sup>26</sup>.

### Trayectoria del tratamiento

Los pacientes que logran acceder a un diagnóstico, definitivo o errado, inician una búsqueda de opciones y disponibilidad de tratamientos. La percepción de disponibilidad de tratamientos es diferente entre médicos y pacientes, un 7,5% de los médicos y un

17,3% de pacientes piensan que sus tratamientos no están disponibles<sup>16</sup>, evidenciando la importancia de escuchar las voces de los distintos actores al momento de analizar temas de salud y toma de decisiones. En el caso de algunas ER que tienen tratamiento específico, como la atrofia espinal, el efecto del tratamiento y el pronóstico de la persona depende del diagnóstico oportuno en los primeros meses de vida del recién nacido<sup>27</sup>. En el caso de ER sin tratamientos específicos, los pacientes buscan distintas alternativas exponiéndose incluso a nuevas drogas o tratamientos no aprobados<sup>28</sup>.

En algunos casos, los tratamientos iniciados pueden ser inadecuados, ya sea por diagnósticos errados o falta de información específica previa al diagnóstico, Gong et al. identificaron que más de un 30% de los pacientes refirió que su médico inició el tratamiento basado sólo en la experiencia, sin tener certezas del diagnóstico<sup>16</sup>. Sobre el acceso continuo a tratamiento, un 84,3% de los pacientes y un 49,6% de los médicos identificaron como difícil este acceso<sup>16</sup>, reflejando nuevamente las diferencias entre la percepción del médico y del paciente.

El costo financiero de drogas y tratamiento disponibles es reconocido por médicos y pacientes como una gran barrera<sup>16</sup>. En la mayoría de los pacientes con ER costear los tratamientos es difícil, y los esfuerzos familiares por financiar el tratamiento deteriora la calidad de vida, y puede llevar a toda una familia a un nivel de pobreza<sup>16</sup>. Esta barrera de acceso financiero a los tratamientos ha generado batallas legales de los pacientes para exigir acceso a las terapias sin

cobertura en sus sistemas de salud<sup>29</sup>, generando desigualdades entre quienes pueden costear las demandas y quienes no.

### **Trayectoria terapéutica e impacto en la calidad de vida**

La calidad de vida es menor en pacientes con ER versus personas con enfermedades crónicas<sup>30</sup>. La literatura evidencia un impacto en la calidad de vida en la dimensión física y emocional del paciente<sup>31</sup>, en la vida social del paciente y su familia<sup>21</sup>, y, de forma particular, en la vida social de padres de hijos con ER<sup>32</sup>. En las personas que no han sido diagnosticadas, la calidad de vida además se afecta por frustraciones al no tener un diagnóstico<sup>33</sup>, y a la necesidad de validación de síntomas frente a especialistas<sup>34</sup>. El trabajo, la educación y vida social de las personas con ER se ve limitada por restricciones en la vida, dolor, ingerir cierto tipo de alimentos y deterioros físicos, entre otros<sup>35</sup>.

En la dimensión psicológica se reconocen algunos elementos específicos que impactan la calidad de vida, como la falta de conocimiento del paciente sobre su condición, la falta de certeza del futuro y el desconocimiento de la progresión de la enfermedad<sup>35</sup>. Para contrarrestar esta falta de conocimiento los pacientes buscan y tienen interés en conocer más sobre genética<sup>36</sup>.

Los ámbitos de la vida del paciente identificados por Uhlenbush et al. que generan mayor carga para la vida son los problemas relacionados a ciertos síntomas, la carga psicológica, los problemas relacionados al sistema de salud y los problemas interpersonales<sup>37</sup>. La tabla 1 detalla estos ámbitos y sus causas.

**Tabla 1: Ámbitos de vida con mayor carga en pacientes con enfermedades raras y sus causas**

| Ámbito   | Causas   |
|--|--|
| Problemas de salud relacionados a ciertos síntomas | Dolor  |
|  | Diarrea  |
|  | Efectos secundarios a los tratamientos                             |
| Carga psicológica                                  | Estados depresivos de los pacientes                                |
|  | Abolición  |
|  | Sentimientos de insuficiencia y                                    |
|  | Dudas sobre sí mismos  |
|  | Vergüenza  |
|  | Ansiedad   |
|  | Cambio de vida   |
| Problemas relacionados al sistema de salud         | Trámites para citas y tratamientos desgastantes                    |
|  | Carga financiera   |
|  | Problemas con los pagadores (licencias o jubilaciones anticipadas) |
|  | Falta de información   |
|  | Insatisfacción con las competencias de profesional o cuidadores    |
| Vida diaria  | Insatisfacción relación médico-paciente                            |
|  | Restricciones funcionales para cuidados de la casa                 |
|  | Limitaciones en la vida profesional                                |
| Problemas interpersonales                          | Disminución en la capacidad para trabajar                          |
|  | Incredulidad social sobre la enfermedad que tienen                 |
|  | Necesidad de excusarse por tener la enfermedad                     |
|  | Falta de apoyo   |
|  | Estigmatización  |

En la literatura se identifican aspectos y acciones que mejoran la calidad de vida de los pacientes, como tener diagnósticos tempranos a través de estudios genéticos<sup>38</sup>, aceptar la condición de salud y aprender a vivir con ella<sup>18</sup>, vivir en lugares con disponibilidad de tratamientos<sup>35</sup>, confianza con el médico, humanización, sensibilidad, empatía, transparencia, comunicación abierta, apoyar la proactividad de los padres y contar con disponibilidad de los profesionales de salud para responder consultas<sup>39</sup>. Estos aspectos evidencian la importancia de una atención integral para pacientes y familiares de pacientes con enfermedades raras.

### **Análisis de la Trayectoria Terapéutica según informante clave**

Al momento de estudiar las trayectorias terapéuticas de los pacientes con ER es relevante tener claridad sobre quien es el informante. En la literatura se ha evidenciado que la percepción del paciente es distinta a la del médico en temas de acceso a servicios de salud, acceso a la información sobre el diagnóstico, acceso financiero y acceso a la disponibilidad del tratamiento<sup>16</sup>.

Para conocer la percepción del paciente sobre su proceso de atención se han utilizado los Reportes de

Medición de Resultados de la Opinión del Paciente o PROMs. Esta información ha sido utilizada para potenciar una atención holística, centrada en el paciente y la adherencia al tratamiento<sup>40</sup>. La medición de la percepción de cambio del paciente y del cuidador ha sido utilizada en la toma de decisiones de los médicos, entidades financieras del sistema de salud y para la comprensión de la trayectoria del paciente<sup>41</sup>. Los “Patient-Reported Outcome Measurement Information System”, PROMIS, y los “Pediatric Outcomes Data Collection Instrument”, PODCI; son otras formas validadas de medir la experiencia de los pacientes<sup>42</sup>. Conocer la opinión y percepción de los pacientes es clave para la toma de decisiones terapéuticas de los equipos multidisciplinares<sup>43</sup>.

Los niños con ER han sido menos incluidos en investigaciones sobre trayectorias terapéuticas, sin embargo, se identifican experiencias similares a las de adultos en el retraso del diagnóstico, visitas a muchos médicos y especialistas, falta de empatía en la comunicación y entrega de información de forma inadecuada<sup>44</sup>.

Los familiares también son informantes sobre la trayectoria terapéutica, y las experiencias que ellos viven dependen de que el paciente tenga un diagnóstico, de la gravedad de éste, de la posibilidad de acceder financieramente al tratamiento y de la información que reciben sobre la enfermedad<sup>21</sup>. Los familiares de pacientes con ER, sobre todo aquellos que están a cargo del cuidado, rol que generalmente asume el padre o madre, deben disminuir sus horas laborales o terminar su contrato laboral<sup>24,32</sup>. Estos identifican prioridades en la evaluación médica asociadas a la característica de la enfermedad, por ejemplo, familiares de personas con síndrome Prader-Willi consideran que es prioridad la evaluación de hiperfagia y ansiedad<sup>45</sup>.

Las experiencias de los padres se caracterizan por

incertidumbre generada por falta de información sobre el futuro de su hijo o hija<sup>46</sup>, baja satisfacción con el nivel de conocimiento de los profesionales; y consideran relevante tener información sobre el presente y futuro<sup>31, 48</sup>. La comunicación con los padres es un tema relevante. Ésta debe ser clara y sin connotaciones subjetivas como “buen diagnóstico” o “suerte”, ya que éstas generan falsas expectativas y desilusiones durante la trayectoria terapéutica<sup>47</sup>, por lo que se debe procurar la divulgación correcta de la información<sup>17</sup>.

Las organizaciones y grupos de pacientes también son una fuente de información para comprender las TTP, y contribuyen a generar mejores respuestas del sistema de salud, enfatizando y entregando sugerencias para futuras investigaciones desde la perspectiva de los pacientes<sup>21,48</sup>. Otro rol de las organizaciones de pacientes es la colaboración con las empresas farmacéuticas, existiendo directrices que incluyen (i) identificación y compromiso con las empresas, (ii) participación del paciente y privacidad del paciente, (iii) contribuciones financieras, (iv) comunicación y apoyo a los ensayos clínicos<sup>49</sup>. Estas directrices son claras en establecer que todas las interacciones entre organizaciones de pacientes, industria y comunidad deben ser transparentes, eficiente y efectivas<sup>49</sup>. Las organizaciones de pacientes con ER participan en investigaciones que mantengan el respeto, usen consentimientos informados y garanticen la protección de la información<sup>50</sup>. Para favorecer el desarrollo de la investigación y la participación de las organizaciones de pacientes es importante que existan políticas gubernamentales y de financiamiento establecidas<sup>51</sup>. Delisle et al. realizaron una revisión de literatura e identificaron los beneficios percibidos por los pacientes al participar en organizaciones o grupos organizados de pacientes<sup>52</sup>. Estos beneficios se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2: Beneficios percibidos por los pacientes al participar en organizaciones o grupos de pacientes con enfermedades raras**

| Beneficios  |
|---|
| Conocer y hacerse amigo de otras personas con la misma enfermedad rara y experiencias similares |
| Aprender sobre la enfermedad y los tratamientos relacionados                                    |
| Dar y recibir apoyo emocional   |
| Tener un lugar para hablar abiertamente sobre la enfermedad y los sentimientos de uno           |
| Aprender habilidades de afrontamiento   |
| Sentirse empoderado y esperanzado   |
| Abogar por mejorar la atención médica para otros pacientes con enfermedades raras               |



Finalmente, es importante que los médicos y equipos de salud reconozcan la información que tienen los pacientes con ER y sus familias, ya que deben ser actores activos durante el proceso de atención de salud<sup>53</sup> y se debe favorecer la atención centrada en la familia<sup>54</sup>. Los pacientes con ER y sus familiares consideran que sus experiencias pueden contribuir a la toma de decisiones sobre el financiamiento de nuevas terapias, a mejorar la atención y generar mayor conciencia sobre ER<sup>55</sup>.

### Apoyos tecnológicos para la investigación en ER

De forma complementaria a las características de las etapas de la TTP con ER, se identifica a la tecnología como una herramienta que permite facilitar la investigación sobre enfermedades, específicamente en ER que son enfermedades con baja prevalencia lo que dificulta los reclutamientos.

La era digital facilita la investigación y comunicación en pacientes con ER, por ejemplo, la difusión y reclutamiento que obtiene más respuestas y logra representatividad geográfica es la realizada a través de avisos en las páginas de grupos de la enfermedad, y mails enviados a través de los grupos u organizaciones de pacientes<sup>56</sup>. El uso de blog específicos para una ER ha demostrado ser una herramienta tecnológica útil para aplicar encuestas y obtener información que beneficie a pacientes y familiares<sup>58</sup>. En la comunicación, las formas preferidas por pacientes para la recibir información son la infografía, mensajes emocionales y positivos e información educativa<sup>58</sup>.

La tecnología también se ha utilizado para reconocer patrones de respuesta en un cuestionario, y a través del uso de machine learning se han identificado experiencias comunes en las etapas de prediagnóstico que pueden ser utilizadas para comenzar de forma temprana un diagnóstico de ER<sup>59</sup>.

Otra iniciativa es la creación de plataformas digitales con distintos fines. Un ejemplo es SMARtCARE creada para obtener la respuesta de tratamientos con drogas en tiempo real<sup>60</sup>. Otro ejemplo es el uso de plataformas integradas de registro, como NMD Italia, que ha permitido facilitar la investigación, favorecer el empoderamiento de las organizaciones de pacientes, la participación en la toma de decisiones y asegurar el almacenamiento de datos de forma segura y progresiva<sup>61</sup>.

Internet y las redes sociales son reconocidas como fuentes de información recurrente para padres de

hijos o hijas con ER, principalmente plataformas de apoyo y de entrega de información<sup>62</sup>. Un ejemplo es una comunidad online de pacientes con cirrosis biliar primaria que permite a los pacientes contactarse con la organización para solicitar información biomédica, de proveedores de atención médica, medicamentos y exámenes de laboratorio; además de apoyo emocional<sup>63</sup>.

El desarrollo tecnológico también ha impactado en la trayectoria de los pacientes a través de la secuenciación del genoma completo (WGS) y la secuenciación de última generación (NGS), ambas contribuyen a la investigación en ER. Dheensa et al. identificaron que la motivación de personas con ER para participar del 'Proyecto 1000 genomas' fue la oportunidad de obtener un diagnóstico a través de WGS, sin embargo, reconocían que esa probabilidad era muy baja<sup>64</sup>. Otras investigaciones sobre el uso de técnicas genómicas para el diagnóstico de ER han permitido el avance en diagnósticos, sin embargo, estos estudios pueden crear falsas expectativas en pacientes sobre obtener un diagnóstico definitivo<sup>65</sup>, por lo que es necesario contar con estrategias de educación genómica<sup>65</sup>, acompañamiento y orientación a los padres previo a las pruebas genéticas<sup>66</sup>.

### CONCLUSIONES

El conocimiento sobre las trayectorias de pacientes permite reconocer barreras del sistema de salud y permite generar mejoras específicas en los sistemas de salud para contribuir al acceso y cobertura universal; sin embargo, debido a la estrecha relación entre las trayectorias terapéuticas, los sistemas de salud y el nivel de desarrollo de cada país, se hace necesaria la investigación en las realidades locales de cada país. Esto es especialmente importante en el caso de Chile, ya que tiene un sistema de salud mixto con participación público y privada y con una organización según niveles de complejidad que no están integrados, siendo un sistema fragmentado. La información disponible en la literatura sobre TTP en ER permite reflexionar sobre el posible impacto que tiene la fragmentación y existencia de un sistema de salud mixto en personas con enfermedades raras, ya que la navegación del paciente en búsqueda de respuestas a sus problemas de salud o a tratamientos (en caso de tener diagnóstico), hace que las personas naveguen en sus propios sistemas y en el extrasistema de forma autónoma, perdiendo el contacto o seguimiento por parte de sus propios servicios de salud. Esto también

se transforma en un desafío para los sistemas e instituciones de salud, ya que se deben duplicar esfuerzos para encontrar a los usuarios, tener continuidad en la atención, realizar mejoras oportunas y evaluar el impacto de distintas estrategias. En Chile, el paciente es quien conduce su navegación en búsqueda de soluciones a problemas de salud y no es el sistema el que conduce al paciente. Esto alarga el manejo del paciente, duplica servicios, genera competencia entre los centros, hace ineficiente el uso de recursos, despersonaliza la atención centrada en la persona e incluso puede poner en riesgo al paciente en el caso de acceder a exámenes o tratamientos fuera del sistema de salud. Por ejemplo en terapias alternativas, complementarias o con profesionales de la salud no validados por la Superintendencia de salud.

Chile ha avanzado en la cobertura de salud para algunas de estas enfermedades y entrega protección financiera de diagnóstico y tratamiento para 20 enfermedades raras a través de la Ley Ricarte Soto y otros programas<sup>67</sup>. Si bien, estos avances en cobertura y protección financiera son relevantes, existen otros desafíos relacionados a las trayectorias de los pacientes con enfermedades raras que son importantes considerar al momento de establecer políticas públicas con un foco en la atención integral y personalizada.

A pesar de que en los últimos años la investigación en TTP de ER ha aumentado, este aumento no se evidencia de forma similar en todos los países ni continentes. En el caso de Chile no existen estudios sobre trayectorias de pacientes con ER, por lo que esta revisión contribuye a conocer sobre las TTP y reconocer aspectos claves para complementar las estrategias que surjan del plan nacional de ER y de diferentes políticas públicas. Además, se reconoce la importancia de incluir de forma permanente la voz de los pacientes, familiares, cuidadores y equipos de salud en la toma de decisiones en salud y en la evaluación de tecnologías sanitarias. Finalmente, considerando la geografía de nuestro país, el uso de la tecnología puede ser una herramienta útil, ya que demostró generar reclutamientos representativos favoreciendo la investigación en todo el territorio nacional.

Para futuras investigaciones sobre TTP con ER, se sugiere considerar enfoques de investigación multimétodos y profundizar sobre áreas no médicas vinculadas a las trayectorias de pacientes con ER. En Chile, se debe realizar investigación para conocer las trayectorias de pacientes con ER, tanto dentro del sistema de salud como fuera de éste. Además, considerando el acceso a la tecnología e internet en nuestro país, se hace

necesario evidenciar las fortalezas y debilidades en el uso de tecnología durante los procesos de atención y en el desarrollo de investigación.

El conocimiento de las trayectorias terapéuticas de pacientes con ER en Chile será clave para el desarrollo de nuevas políticas públicas, ya que el reconocimiento de barreras y facilitadores desde la voz de los pacientes contribuye a generar acciones específicas para disminuir o eliminar barreras y aumentar facilitadores, contribuyendo al acceso y cobertura universal en salud en este grupo.

### Agradecimientos

Doctora Gabriela Repetto, Fondecyt “Solving the unsolved”: an interdisciplinary evaluation of personal, social and health system effects of the use of genomic strategies for rare undiagnosed disorders (Fondecyt 1211411).

### Financiamiento

Esta revisión no cuenta con financiamiento.

### Declaración de conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2009 Jan 1;96(1):20–6.
2. Litzkendorf S, Frank M, Babac A, Rosenfeldt D, Schauer F, Hartz T, et al. Use and importance of different information sources among patients with rare diseases and their relatives over time: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2020 Jun 5;20(1):860.
3. Ghedira K, Kouidhi S, Hamdi Y, Othman H, Kechaou S, Znaidi S, et al. Pathway Maps of Orphan and Complex Diseases Using an Integrative Computational Approach. *Biomed Res Int.* 2020;2020.
4. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2019 Dec 1 [cited 2022 May 25];14(1):1–8. Available from: <https://doaj.org/article/e7ab376bdb73459e96e0c-59f7102987a>
5. Ríos-Camargo NK, Urrego-Mendoza ZC, Ríos-Camargo NK, Urrego-Mendoza ZC. Itinerarios terapéuticos: una revisión de alcance. *Revista de Salud Pública [Internet].*

- 2021 Jan 1 [cited 2022 Jun 27];23(1):1–6. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642021000100301&lng=en&nrn=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642021000100301&lng=en&nrn=iso&tlng=es)
6. Richter P, Schlieter H. Understanding Patient Pathways in the Context of Integrated Health Care Services-Implications from a Scoping Review. In: 14th International Conference on Wirtschaftsinformatik [Internet]. Dresden; 2019 [cited 2022 Jun 21]. p. 987–1001. Available from: <https://www.ipaac.eu/res/file/outputs/wp10/patient-pathways-paper-01.pdf>
  7. Cardoso C de S, Coimbra VCC, Andrade APM de, Martins M de FD, Guedes A da C, Pereira VR. Therapeutic trajectories of children attending a Children Psychosocial Care Center. *Rev Gaucha Enferm* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2022 Jun 21];41:e20190166. Available from: <http://www.scielo.br/j/rgenf/a/fDLQNzwwgH7ksZvjqbYPPgj/>
  8. Círia-Suarez L, Jiménez-Fonseca P, Palacín-Lois M, Antónanzas-Basa M, Fernández-Montes A, Manzano-Fernández A, et al. Breast cancer patient experiences through a journey map: A qualitative study. *PLoS One* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 21];16(9):e0257680. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34550996/>
  9. Alexander GL. The Nurse—Patient Trajectory Framework. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 21];129(Pt 2):910. Available from: [/pmc/articles/PMC3001102/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1711102/)
  10. Pinaire J, Azé J, Bringay S, Landais P. Patient healthcare trajectory. An essential monitoring tool: a systematic review. *Health Inf Sci Syst* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];5(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC5390363/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35390363/)
  11. Jessop E. Rare diseases and orphan drugs. *An International Journal of Public Health* Page. 2014;1(4).
  12. Scott SE, Walter FM, Webster A, Sutton S, Emery J. The model of pathways to treatment: conceptualization and integration with existing theory. *Br J Health Psychol*. 2013;18(1):45–65.
  13. EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.eurordis.org/publication/diagnosisjourneyinfographic>
  14. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano W de A, Gibbon S. From the search for diagnosis to treatment uncertainties: Challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2019 Oct 1;24(10):3637–50.
  15. East KM, Cochran M, Kelley W v., Greve V, Emmerson K, Raines G, et al. Understanding the present and preparing for the future: Exploring the needs of diagnostic and elective genomic medicine patients. In: *Journal of Genetic Counseling*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 438–48.
  16. Gong S, Li D, Dong D. How do patients and doctors perceive medical services for rare diseases differently in china? Insights from two national surveys. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 2;17(16):1–14.
  17. Huyard C. What, if anything, is specific about having a rare disorder? Patients' judgements on being ill and being rare. *Health Expectations*. 2009 Dec;12(4):361–70.
  18. Garrino L, Picco E, Finiguerra I, Rossi D, Simone P, Roccatello D. Living with and treating rare diseases: Experiences of patients and professional health care providers. *Qual Health Res*. 2015 May 4;25(5):636–51.
  19. Witham G, Willard C, Ryan-Woolly B, O'Dwyer ST. A study to explore the patient's experience of peritoneal surface malignancies: Pseudomyxoma peritonei. *European Journal of Oncology Nursing*. 2008 Apr;12(2):112–9.
  20. Yan X, He S, Dong D. Determining how far an adult rare disease patient needs to travel for a definitive diagnosis: A cross-sectional examination of the 2018 national rare disease survey in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 1;17(5).
  21. Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, et al. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 1;16(1).
  22. Macnamara EF, Schoch K, Kelley EG, 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. In: *Journal of Genetic Counseling*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 194–201.
  23. Davlin AS, Clarkin CM, Kalish JM. Beckwith-Wiedemann Syndrome: Partnership in the Diagnostic Journey of a Rare Disorder. *Pediatrics*. 2018 Mar 1;141(3).
  24. Morrison A, Oussoren E, Friedel T, Cruz J, Yilmaz N. Pathway to diagnosis and burden of illness in mucopolysaccharidosis type VII- A European caregiver survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 14;14(1).
  25. Granero-Molina J, Sánchez-Hernández F, Fernández-Sola C, Jiménez-Lasserotte M del M, Antequera-Raynal LH, Hernández-Padilla JM. The Diagnosis of Hereditary Angioedema: Family Caregivers' Experiences. *Clin Nurs Res*. 2020 Feb 1;29(2):117–26.

26. Joachim G, Acorn S. Life with a rare chronic disease: The scleroderma experience. Vol. 42, *Journal of Advanced Nursing*. 2003. p. 598–606.
27. Pera MC, Coratti G, Berti B, D’Amico A, Sframeli M, Albamonte E, et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One*. 2020;15(3).
28. Kesselheim AS, McGraw S, Thompson L, O’Keefe K, Gagne JJ. Development and Use of New Therapeutics for Rare Diseases: Views from Patients, Caregivers, and Advocates. *Patient*. 2015 Feb 1;8(1):75–84.
29. Lopes MT, Koch VH, Sarrubbi-Junior V, Gallo PR, Carneiro-Sampaio M. Difficulties in the diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals. *Clinics*. 2018;73.
30. Bogart KR, Irvin VL. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Dec 7;12(1):177.
31. Caputo A. Exploring quality of life in Italian patients with rare disease: A computer-aided content analysis of illness stories. *Psychol Health Med*. 2014 Mar 4;19(2):211–21.
32. Pelentsov LJ, Fielder AL, Laws TA, Esterman AJ. The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: Results of an online survey. Vol. 17, *BMC Family Practice*. BioMed Central Ltd.; 2016.
33. Spillmann RC, McConkie-Rosell A, Pena L, Jiang YH, Schoch K, Walley N, et al. A window into living with an undiagnosed disease: Illness narratives from the Undiagnosed Diseases Network. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 17;12(1).
34. Nunn R. “it’s not all in my head!” - The complex relationship between rare diseases and mental health problems. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 27;12(1).
35. von der Lippe C, Diesen PS, Feragen KB. Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literature. Vol. 5, *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. Wiley-Blackwell; 2017. p. 758–73.
36. Quinn L, Davis K, Yee A, Snyder H. Understanding genetic learning needs of people affected by rare disease. *J Genet Couns*. 2020 Dec 1;29(6):1050–8.
37. Uhlenbusch N, Löwe B, Depping MK. Perceived burden in dealing with different rare diseases: A qualitative focus group study. *BMJ Open*. 2019 Dec 29;9(12).
38. Zorn S, von Schnurbein J, Kohlsdorf K, Denzer C, Waubitsch M. Diagnostic and therapeutic odyssey of two patients with compound heterozygous leptin receptor deficiency. *Mol Cell Pediatr [Internet]*. 2020 Nov 3 [cited 2021 May 11];7(1):15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33140236>
39. Gómez-Zúñiga B, Pulido Moyano R, Pousada Fernández M, García Oliva A, Armayones Ruiz M. The experience of parents of children with rare diseases when communicating with healthcare professionals: Towards an integrative theory of trust. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 28;14(1).
40. Aiyegbusi OL, Aiyegbusi OL, Aiyegbusi OL, Isa F, Kyte D, Kyte D, et al. Patient and clinician opinions of patient reported outcome measures (PROMs) in the management of patients with rare diseases: A qualitative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jun 10;18(1).
41. Contesse MG, Valentine JE, Wall TE, Leffler MG. The Case for the Use of Patient and Caregiver Perception of Change Assessments in Rare Disease Clinical Trials: A Methodologic Overview. *Advances in Therapy*. Springer Healthcare; 2019.
42. Tosi LL, Floor MK, Dollar CM, Gillies AP, Lee B, Nagamani SCS, et al. Assessing disease experience across the life span for individuals with osteogenesis imperfecta: Challenges and opportunities for patient-reported outcomes (PROs) measurement: A pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 29;14(1).
43. Bate J, Wingrove J, Donkin A, Taylor R, Whelan J. Patient perspectives on a national multidisciplinary team meeting for a rare cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 Mar 1;28(2).
44. Anderson M, Elliott EJ, Zurynski YA. Australian families living with rare disease: Experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1).
45. Tsai JH, Scheimann AO, McCandless SE, Strong T v., Bridges JFP. Caregiver priorities for endpoints to evaluate treatments for Prader-Willi syndrome: a best–worst scaling. *J Med Econ*. 2018 Dec 2;21(12):1230–7.
46. Somanadhan S, Larkin PJ. Parents’ experiences of living with, and caring for children, adolescents and young adults with Mucopolysaccharidosis (MPS). *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Oct 10;11(1):1–14.
47. Ridgway E, Grose J, Charles A, Hewett J, Jarvis M, Benjamin S. Does labelling a rare cancer diagnosis “good” affect the patient’s experience of treatment and recovery? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 May 1;25(3):348–55.
48. Woodward L, Johnson S, Walle J vande, Beck J, Gasteyger C, Licht C, et al. An innovative and collaborative partnership between patients with rare disease and industry-supported registries: the Global aHUS Registry. Vol. 11, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2016. p. 1–9.



49. Stein S, Bogard E, Boice N, Fernandez V, Field T, Gilstrap A, et al. Principles for interactions with biopharmaceutical companies: The development of guidelines for patient advocacy organizations in the field of rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jan 22;13(1).
50. McCormack P, Kole A, Gainotti S, Mascalcioni D, Molster C, Lochmüller H, et al. "You should at least ask". the expectations, hopes and fears of rare disease patients on large-scale data and biomaterial sharing for genomics research. *European Journal of Human Genetics.* 2016 Oct 1;24(10):1403–8.
51. Pinto D, Martin D, Chenhall R. The involvement of patient organisations in rare disease research: A mixed methods study in Australia. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Jan 12;11(1).
52. Delisle VC, Gumuchian ST, Rice DB, Levis AW, Kloda LA, Körner A, et al. Perceived Benefits and Factors that Influence the Ability to Establish and Maintain Patient Support Groups in Rare Diseases: A Scoping Review. Vol. 10, *Patient.* Springer International Publishing; 2017. p. 283–93.
53. Budyk K, Helms TM, Schultz C. How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction. *Health Policy (New York).* 2012 May;105(2–3):154–64.
54. Johnson J, Adams-Spink G, Arndt T, Wijeratne D, Heyhoe J, Taylor P. Providing family-centred care for rare diseases in maternity services: Parent satisfaction and preferences when dysmelia is identified. *Women and Birth.* 2016 Dec 1;29(6):e99–104.
55. Young A, Menon D, Street J, Al-Hertani W, Stafinski T. Engagement of Canadian Patients with Rare Diseases and Their Families in the Lifecycle of Therapy: A Qualitative Study. *Patient.* 2018 Jun 1;11(3):353–9.
56. Yu J, Paranagama D, Parasuraman S. Recruitment strategies and geographic representativeness for patient survey studies in rare diseases: Experience from the living with myeloproliferative neoplasms patient survey. Vol. 15, *PLoS ONE.* Public Library of Science; 2020.
57. Worthen M, Leonard TH, Blair TR, Gupta N. Experiences of parents caring for infants with rare scalp mass as identified through a disease-specific blog. *Journal of the American Board of Family Medicine.* 2015 Nov 1;28(6):750–8.
58. Applequist J, Burroughs C, Ramirez A, Merkel PA, Rothenberg ME, Trapnell B, et al. A novel approach to conducting clinical trials in the community setting: Utilizing patient-driven platforms and social media to drive web-based patient recruitment. *BMC Med Res Methodol.* 2020 Mar 13;20(1).
59. Grigull L, Mehmecke S, Rother AK, Blöß S, Klemann C, Schumacher U, et al. Common pre-diagnostic features in individuals with different rare diseases represent a key for diagnostic support with computerized pattern recognition? *PLoS One.* 2019 Oct 1;14(10).
60. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan 21;14(1).
61. Ambrosini A, Calabrese D, Avato FM, Catania F, Cavaletti G, Pera MC, et al. The Italian neuromuscular registry: A coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Oct 4;13(1).
62. Nicholl H, Tracey C, Begley T, King C, Lynch AM. Internet use by parents of children with rare conditions: Findings from a study on parents' web information needs. *J Med Internet Res.* 2017 Feb 1;19(2).
63. Lasker JN, Sogolow ED, Sharim RR. The role of an online community for people with a rare disease: content analysis of messages posted on a primary biliary cirrhosis mailinglist. *J Med Internet Res [Internet].* 2005 Mar 31 [cited 2021 May 12];7(1):e10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829472>
64. Dheensa S, Lucassen A, Fenwick A. Fostering trust in healthcare: Participants' experiences, views, and concerns about the 100,000 genomes project. *Eur J Med Genet.* 2019 May 1;62(5):335–41.
65. Szczepura A, Wynn S, Searle B, Khan AJ, Palmer T, Biggerstaff D, et al. UK families with children with rare chromosome disorders: Changing experiences of diagnosis and counselling (2003–2013). *Clin Genet.* 2018 May 1;93(5):972–81.
66. Donohue KE, Dolan SM, Watnick D, Gallagher KM, Odegis JA, Suckiel SA, et al. Hope versus reality: Parent expectations of genomic testing. *Patient Educ Couns [Internet].* 2021 Jan 29 [cited 2021 May 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33640235>
67. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2019 Dec 11 [cited 2022 Nov 20];14(1):1–8. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1261-8>