

# Lineamientos técnicos para la atención integral de pacientes con enfermedad de Fabry

---

Septiembre de 2025



Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez  
Ministro de Salud y Protección Social

Jaime Hernán Urrego Rodríguez  
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Luis Alberto Martínez Saldarriaga  
Viceministro de Protección Social

Rodolfo Enrique Salas Figueroa  
Secretario General

Claudia Marcela Vargas Peláez  
Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

John Edison Betancur Romero  
Director Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del  
Aseguramiento en Salud

Julio César Cubillos Álvarez  
Subdirector de Beneficios en Aseguramiento

Gustavo Adolfo Morán Cortina  
Líder del proyecto MSPS

Adriana María Robayo García  
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González  
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco  
Gerente Técnica

Jefferson Antonio Buendía  
Coordinador de la Unidad de Síntesis

Javier Salamanca Rincón  
Jefe de Gestión del Riesgo, Calidad y Proyectos

Luis Ernesto Fandiño  
Epidemiólogo líder del proyecto



**Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud**  
Evidencia que promueve confianza

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011 y adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social de conformidad con el artículo 160 de la Ley 2294 de 2023 "por medio de la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2022-2026".

Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

## Autores

Fandiño-Rojas, Luis Ernesto. Fisioterapeuta, MSc. Salud Pública, MSc. Ciencias Económicas, PhD(c) Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Jiménez, Katherine. Odontóloga, Esp. Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Madrid, Ladis. Enfermera, Esp. Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Millán, David. Químico farmacéutico. Esp. Economía. Unidad de Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Villamil, Vanessa. Químico farmacéutico. MSc. Administración en salud. Unidad de Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López Garcés, José Gabriel. Médico y cirujano. Esp. Medicina Interna, Esp. Nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial.

## Expertos participantes

Castro Rojas, Derly Liseth. Médica y cirujana. Esp. en Genética Médica, MSc. en Enfermedades Metabólicas. Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica.

Rivera Toquica, Alex. Médico y cirujano. Esp. Medicina Interna, Esp. Cardiología. Sociedad Colombiana de Cardiología.

Muñoz Ortiz, Edison. Esp. Medicina Interna, Esp. Cardiología. Hospital Universitario San Vicente Fundación

González Robledo, Gina. Médica y cirujana. Esp. Medicina Interna, Esp. Cardiología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá.

Ortiz Cristiano, Present Juneth. Médica y cirujana. Esp. Medicina Interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Rendón Giraldo, Jairo Alonso. Médico y cirujano. Esp. en Medicina Interna, Esp. Cardiología. Sociedad Colombiana de Cardiología.

García Robles, Reggie. Médico y cirujano. Esp. Salud Pública. PhD Ciencias Biológicas (énfasis en genética humana). Asociación Colombiana de Genética Humana – ACGH.

Aldana, Diana. Abogada. Directora del departamento jurídico de la Fundación. Fundación ACOPEL.

Herrera, Martha. Comunicadora Social y Periodista. Esp. Economía y Gestión de la Salud, Mg. Gestión y Políticas en Salud. FUNCOLEHF.

Solano Cristiano, Adriana Marcela. Enfermera. Mg. Gestión y Políticas en Salud. FUNCOLEHF.



## Fuerza ampliada

Lara Sánchez. Andrea Johanna. Politóloga. Esp. Estado, política públicas y desarrollo. MSc Gestión Pública. Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Torres, Fanny. Administradora de empresas. Asistente de participación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

## Agradecimientos

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) expresa su agradecimiento a todas las personas e instituciones que participaron en el desarrollo de este documento. Su compromiso, conocimiento y experiencia fueron fundamentales para fortalecer el rigor técnico y la relevancia de los resultados presentados, contribuyendo al propósito común de mejorar la calidad, la equidad y la sostenibilidad del sistema de salud en Colombia.

- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
- Sociedad Colombiana de Cardiología
- Clínica Cardiovid
- Hospital Universitario San Vicente Fundación
- Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá
- Fundación Cardio Infantil
- Clínica de Occidente
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Asociación Colombiana de Genética Humana – ACGH
- ACOPEL
- FUNCOLEHF

## Revisores del Ministerio de salud y Protección Social

Morán Cortina, Gustavo Adolfo. Químico Farmacéutico. Esp. Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Gómez Vergara, Edelberto. Médico y Abogado. Esp. Administración Hospitalaria, Gerencia de Proyectos, Derecho Laboral y Seguridad Social. Dirección de Regulación de Ministerio de Salud y Protección Social.

D'Pino Franco, María Cristina. Química Farmacéutica. MSc (c) Economía. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Médica. Esp. Epidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Avellaneda Lozada, Paola Astrid. Economista. Esp. Economía y Gestión en Salud Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Múnера Restrepo, Laura Milena. Enfermera. Mg. Salud Mental. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social.

Vallejo Urrego, Michael Alexander. Médico y Cirujano. Esp. Epidemiología General, Esp. Gerencia de Calidad en Salud, Mg. Genética Humana. Grupo de Gestión Integrada en Salud Cardiovascular, Bucal, del Cáncer y otras Condiciones Crónicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

Rodríguez Rodríguez, Andrea Yanira. Odontóloga. Esp. Epidemiología, Mg. Salud Pública. Grupo de Gestión Integrada en Salud Cardiovascular, Bucal, del Cáncer y otras Condiciones Crónicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

## Conflictos de interés

Los autores declararon sus intereses relacionados con el tema abordado, los cuales fueron evaluados y gestionados por el Comité de Gestión de Conflictos de





Interés del IETS, con el fin de mitigar riesgos de conflictos de intereses y garantizar la independencia y objetividad en la formulación de las recomendaciones y conclusiones de este documento técnico.

## Citación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lineamientos técnicos para la atención integral de pacientes con enfermedad de Fabry. 1<sup>a</sup> edición. Bogotá D.C. Colombia: 2025.

## Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo MSPS-1497-2025, los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social, y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

## Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

## Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el contrato MSPS-1497-2025, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

## Correspondencia

Ministerio de Salud y Protección Social  
Bogotá, D.C., Colombia



Carrera 13 No. 32-76  
Teléfono Conmutador: 601 330 5000  
Línea gratuita fuera de Bogotá: 018000960020  
<http://www.minsalud.gov.co>  
[correo@minsalud.gov.co](mailto:correo@minsalud.gov.co)  
© Ministerio de Salud y Protección Social, 2025.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)  
Bogotá, D.C., Colombia  
Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401  
Teléfono: (+57) 318 335 5525  
<http://www.iets.org.co>  
[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)  
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2025.

## Contenido

<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Justificación .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Objetivo .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Objetivo general .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Alcance .....</b>	<b>5</b>
Población objetivo .....	6
Usuarios.....	6
Contexto .....	6
Aspectos abordados en este lineamiento .....	6
Aspectos no abordados en este lineamiento .....	7
<b>4. Descripción de la condición de salud .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Conceptualización.....</b>	<b>7</b>
Fisiopatología y clasificación de la enfermedad.....	9
Diagnóstico .....	12
Tratamiento.....	14
<b>4.2 Descripción de los medicamentos para manejo de Enfermedad de Fabry en Colombia .....</b>	<b>17</b>
<b>4.3 Otras tecnologías en salud identificadas en el manejo de la Enfermedad de Fabry.....</b>	<b>37</b>
<b>4.4 Epidemiología .....</b>	<b>38</b>
<b>4.5 Marco legal .....</b>	<b>39</b>
<b>5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Detección temprana.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2 Diagnóstico y clasificación.....</b>	<b>48</b>
<b>5.3 Tratamiento integral.....</b>	<b>48</b>
<b>5.4 Prevención de complicaciones .....</b>	<b>48</b>
<b>5.5 Seguimiento .....</b>	<b>48</b>
<b>5.6 Equipo interdisciplinario .....</b>	<b>49</b>
<b>5.7 Educación y apoyo .....</b>	<b>49</b>
<b>6. Metodología .....</b>	<b>49</b>
<b>6.1 Conformación del grupo desarrollador.....</b>	<b>49</b>
<b>6.2 Definición de preguntas orientadoras .....</b>	<b>50</b>
<b>6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura .....</b>	<b>50</b>
6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática .....	50
6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura .....	51



6.3.3	Tamización y selección de documentos .....	52
6.3.4	Evaluación de la calidad metodológica .....	52
6.3.5	Extracción de información .....	53
6.3.6	Síntesis de evidencia .....	53
6.3.7	Contextualización de resultados .....	54
6.3.8	Generación de lineamientos preliminares .....	54
6.3.9	Consenso de expertos .....	54
6.3.9.1	Desarrollo del consenso de expertos .....	54
6.3.9.2	Criterios de votación .....	56
<b>7.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>57</b>
<b>7.1</b>	<b>Búsqueda y selección de documentos .....</b>	<b>58</b>
<b>7.2</b>	<b>Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos .....</b>	<b>59</b>
<b>7.3</b>	<b>Síntesis de la evidencia .....</b>	<b>60</b>
7.3.1	Pregunta 1. Detección temprana .....	60
7.3.1.1	Despistaje por sospecha clínica según el nivel de atención .....	60
7.3.1.2	Cribado a partir de un caso índice (cribado en cascada) .....	61
7.3.2	Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación .....	63
7.3.2.1	Criterios clínicos .....	63
7.3.2.2	Criterios paraclínicos .....	64
7.3.2.3	Clasificación de la enfermedad de Fabry .....	65
7.3.3	Pregunta 3. Tratamiento integral .....	66
7.3.3.1	Opciones terapéuticas farmacológicas .....	66
7.3.3.2	Opciones no farmacológicas .....	68
7.3.4	Pregunta 4. Prevención de complicaciones .....	69
7.3.4.1	Intervenciones para Complicaciones Cutáneas .....	69
7.3.4.2	Intervenciones para Complicaciones Cardíacas .....	69
7.3.4.3	Intervenciones para Complicaciones Renales .....	69
7.3.4.4	Intervenciones para las complicaciones neurológicas .....	70
7.3.4.5	Intervenciones en Pacientes con TRE o Terapia con Chaperonas .....	71
7.3.4.6	Recomendaciones generales sobre terapias alternativas .....	71
7.3.5	Pregunta 5. Seguimiento .....	72
7.3.6	Pregunta 6. Equipo interdisciplinario .....	73
7.3.6.1	Equipo de especialistas .....	74
7.3.6.2	Equipo de especialistas complementarios .....	75
7.3.7	Pregunta 7. Educación y apoyo .....	76
7.3.7.1	Articulación y el apoyo .....	77

<b>8. Lineamientos .....</b>	<b>79</b>
<b>8.1 Pregunta 1. Detección temprana .....</b>	<b>79</b>
8.1.1 Identificación a partir de un caso índice (cribado familiar) .....	79
8.1.2 Identificación por sospecha clínica en población en riesgo.....	80
<b>8.2 Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación.....</b>	<b>81</b>
8.2.1 Sospecha clínica y paraclínica .....	81
8.2.2 Confirmación diagnóstica .....	82
8.2.3 Diagnóstico diferencial .....	84
8.2.4 Consideraciones operativas .....	85
<b>8.3 Pregunta 3. Tratamiento integral .....</b>	<b>85</b>
8.3.1 Terapias específicas para enfermedad de Fabry.....	85
8.3.2 Manejo de complicaciones cardiovasculares, renales, neurológicas y digestivas .....	88
8.3.3 Manejo del dolor.....	89
8.3.4 Intervenciones no farmacológicas y de soporte .....	89
8.3.5 Procedimientos y dispositivos .....	90
8.3.6 Consideraciones especiales .....	90
<b>8.4 Pregunta 4. Prevención de complicaciones .....</b>	<b>91</b>
8.4.1 Intervenciones farmacológicas específicas .....	91
8.4.2 Intervenciones no farmacológicas de prevención vascular y renal 92	92
8.4.3 Seguimiento y monitoreo estructurado .....	92
8.4.4 Procedimientos y dispositivos .....	93
8.4.5 Manejo de síntomas .....	93
<b>8.5 Pregunta 5. Seguimiento .....</b>	<b>93</b>
8.5.1 Seguimiento clínico integral .....	94
8.5.2 Seguimiento paraclínico general .....	94
8.5.3 Frecuencia mínima y adaptaciones del seguimiento .....	95
8.5.4 Aspectos complementarios.....	96
<b>8.6 Pregunta 6. Equipo interdisciplinario.....</b>	<b>96</b>
8.6.1 Talento humano en salud.....	96
8.6.2 Roles y funciones mínimas por profesional .....	97
8.6.3 Mecanismos de articulación y coordinación del cuidado .....	99
8.6.4 Organización operativa mínima.....	99
<b>8.7 Pregunta 7. Educación y apoyo .....</b>	<b>100</b>
8.7.1 Paciente .....	100
8.7.2 Familiares y cuidadores .....	100
8.7.3 Organizaciones de pacientes .....	101
8.7.4 Mecanismos de integración y articulación .....	101

<b>9. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>102</b>
<b>10. Anexos.....</b>	<b>116</b>
<b>Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos .....</b>	<b>116</b>
<b>Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras .....</b>	<b>137</b>
<b>Anexo 3. Estrategias de búsqueda .....</b>	<b>141</b>
<b>Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia .....</b>	<b>159</b>
<b>Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos .....</b>	<b>161</b>
<b>Anexo 6. Evaluación de la calidad .....</b>	<b>164</b>
<b>Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia .....</b>	<b>168</b>
<b>Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos .....</b>	<b>171</b>
Pregunta 1: Detección temprana .....	171
Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación .....	172
Pregunta 3: Tratamiento integral .....	172
Pregunta 4: Prevención de complicaciones .....	173
Pregunta 5: Seguimiento .....	174
Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios .....	175
Pregunta 7: Educación y apoyo .....	176

### Listado de tablas

Tabla 1. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	17
Tabla 2. Información vigilancia post comercialización agalsidasa alfa .....	22
Tabla 3. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	23
Tabla 4. Información vigilancia post comercialización agalsidasa beta .....	29
Tabla 5. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	30
Tabla 6. Información vigilancia post comercialización migalastat .....	36
Tabla 7. Normativa colombiana para enfermedades huérfanas-raras .....	40
Tabla 8. Expertos clínicos del grupo desarrollador .....	118
Tabla 9. Actores convocados .....	118
Tabla 10. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social .....	120
Tabla 11. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS .....	121
Tabla 12. Participantes espacio de socialización de alcance y preguntas ....	122
Tabla 13. Participantes espacios de consulta.....	125
Tabla 14. Categorías de participación .....	130
Tabla 15. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés...	131
Tabla 16. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios) .....	141
Tabla 17. estrategias de búsqueda en bases de datos .....	145

Tabla 18. Estudios incluidos (GPC) .....	161
Tabla 19. Estudios incluidos (Consensos) .....	161
Tabla 20. Estudios Excluidos (GPC) .....	162
Tabla 21. Estudios Excluidos (Consensos, protocolos, documentos técnicos etc.) .....	162
Tabla 22. Valoración de la calidad instrumento AGREE II.....	164
Tabla 23. Valoración de la calidad para evidencia textual de la JBI.....	165
Tabla 24. Información registro sanitario autorizado en Colombia .....	168
Tabla 25. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud -medicamentos- para el tratamiento coadyuvante de la Enfermedad de Fabry .....	169

### Listado de figuras

Figura 1. Clasificación ATC agalsidasa alfa.....	19
Figura 2. Clasificación ATC de la agalsidasa beta .....	25
Figura 3. Estructura Química de migalastat .....	31
Figura 4. Clasificación ATC del migalastat .....	32
Figura 5. Escala Likert.....	57
Figura 6. Algoritmo diagnóstico para enfermedad de Fabry .....	61
Figura 7. Diagrama Prisma GPC y Consensos.....	159
Figura 8. Diagrama Prisma RSL .....	160
Figura 9. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 1: Detección temprana.....	171
Figura 10. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 2: Diagnóstico y clasificación.....	172
Figura 11. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 3: Tratamiento integral .....	173
Figura 12. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 4: Prevención de complicaciones .....	174
Figura 13. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 5: Seguimiento .....	175
Figura 14. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 6: Equipo interdisciplinario .....	176
Figura 15. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 7: Educación y apoyo.....	177

### Glosario

**Accidente cerebrovascular (ACV):** Es una alteración súbita del flujo sanguíneo cerebral, que causa la pérdida del suministro adecuado de sangre a una parte del cerebro. Puede presentarse como un ictus isquémico, debido a la obstrucción de un vaso, o como un ictus hemorrágico, causado por la ruptura de un vaso sanguíneo, y en ambos casos puede provocar daño neurológico permanente si no se trata rápidamente (1).

**Alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A):** La alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A) es la enzima lisosomal cuya deficiencia, causada por variantes patogénicas en el gen GLA, es la responsable del metabolismo de los glicoesfingolípidos, principalmente la globotriaosilceramida (Gb3), y su acumulación en la Enfermedad de Fabry. La actividad de esta enzima puede estar ausente o severamente reducida en pacientes con Fabry (2).

**Angioqueratomas:** Los angioqueratomas son lesiones cutáneas pequeñas, de color rojo oscuro a púrpura, no blanqueables y ligeramente elevadas, que aparecen debido a la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales y el depósito de Gb3. Son una manifestación cutánea temprana y común de la Enfermedad de Fabry, especialmente en el fenotipo clásico, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico (3).

**Anticuerpos neutralizantes (ADA):** Los anticuerpos neutralizantes (ADA, por sus siglas en inglés) son anticuerpos que el sistema inmune de un paciente puede desarrollar contra la enzima de reemplazo administrada en la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE). La presencia de ADAs puede limitar el beneficio terapéutico de la TRE (4).

**ARA-II:** Antagonistas de los receptores de angiotensina II. Los ARA-II son un grupo de fármacos antihipertensivos que bloquean selectivamente los receptores de angiotensina II tipo 1, lo que impide los efectos vasoconstrictores y de retención de sodio de esta hormona. Se utilizan como alternativa a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), especialmente en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o diabetes tipo 2 (5).

**Asesoramiento preconcepcional:** Discusión de los riesgos genéticos, la planificación familiar, el diagnóstico prenatal y preimplantacional, y la orientación sobre la herencia de la enfermedad antes de la concepción o al inicio del embarazo, con el objetivo de informar y apoyar las decisiones reproductivas de los pacientes y sus familias (6).



**Biomarcador:** Un biomarcador es una característica que se mide objetivamente y se evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. En la Enfermedad de Fabry, ejemplos incluyen el lyso-Gb3, que es un marcador útil para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (2).

**Córnea verticilata:** La córnea verticilata es una opacidad corneal asintomática y característica de la Enfermedad de Fabry, que se presenta como líneas finas y opacas en forma de espiral o remolino en la córnea. Es una de las manifestaciones oculares más comunes y tempranas en pacientes con Fabry (7).

**Ecocardiografía:** Método de diagnóstico por imagen utilizado para diagnosticar y monitorear la cardiomielitis, como la relacionada con la enfermedad de Fabry. Permite evaluar la función sistólica, identificar el engrosamiento de las válvulas y detectar la hipertrofia ventricular izquierda, una anomalía distintiva en la enfermedad de Fabry. Es una parte fundamental de la evaluación cardíaca integral (2).

**Ecocardiografía:** Método de evaluación cardíaca que registra la actividad eléctrica del corazón. Se utiliza para diagnosticar y monitorear las manifestaciones cardíacas, como en la enfermedad de Fabry, y para diferenciarla de otras cardiomielitis hipertróficas. A través de este método se pueden identificar: Arritmias y defectos de conducción, intervalo PQ acortado o PR corto, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, prolongación del QRS, signos de hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones en el segmento ST o la onda T entre otros (2).

**Enfermedad de Fabry:** La Enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno genético raro, ligado al cromosoma X, de almacenamiento lisosomal, causado por variantes patogénicas en el gen GLA, que resulta en una deficiencia de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), llevando a la acumulación progresiva de glicoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3), en fluidos corporales y diversos tejidos, lo que causa daño progresivo a múltiples órganos, complicaciones que amenazan la vida y una expectativa de vida reducida (2).

**Estrés oxidativo:** El estrés oxidativo es una condición en la que hay un aumento en los niveles circulantes de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo

cual, junto con la inflamación y la disfunción endotelial, es un factor que contribuye al daño renal, cerebral y cardiovascular en la Enfermedad de Fabry. En Fabry, la acumulación de glicoestingolípidos, como el Gb3, induce estrés oxidativo (4).

**Evaluación genética:** Proceso diagnóstico que implica el análisis del material genético de un individuo (como el gen GLA en la enfermedad de Fabry) para identificar variantes genéticas causantes de enfermedades hereditarias. Su propósito es confirmar el diagnóstico y, si es necesario, clarificar la patogenicidad de variantes de significado incierto (VUS) antes de iniciar terapias específicas. Es fundamental para el asesoramiento genético, la planificación familiar reproductiva (incluyendo el diagnóstico prenatal y preimplantacional), la identificación de familiares en riesgo y para guiar el pronóstico y el manejo personalizado de la enfermedad (8).

**Fenotipo clásico:** El fenotipo clásico de la Enfermedad de Fabry se caracteriza por una actividad de α-Gal A ausente o severamente reducida y el inicio temprano de las manifestaciones clínicas (generalmente en la infancia o adolescencia), que afectan múltiples órganos como el sistema nervioso (dolor neuropático, acroparestesias), piel (angioqueratomas), sistema gastrointestinal, riñones (proteinuria, enfermedad renal crónica) y corazón (cardiomiopatía hipertrófica, arritmias, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares)(3).

**Fenotipo de inicio tardío:** El fenotipo de inicio tardío (también conocido como no clásico) de la Enfermedad de Fabry se presenta en pacientes que tienen actividad residual de α-Gal A. Las manifestaciones clínicas suelen ser más leves, tienen un inicio más tardío en la vida (cuarta a séptima década), y pueden estar limitadas principalmente a un solo órgano, como el corazón (cardiomiopatía) (3).

**Fibrilación Auricular:** Es una arritmia cardíaca común, especialmente en pacientes con enfermedad de Fabry, que se refiere a un trastorno del ritmo cardíaco. Su presencia requiere una evaluación específica del riesgo debido a su asociación con eventos cerebrovasculares (9).

**Fibrosis Miocárdica:** Es una característica patológica común en la cardiomiopatía de Fabry, que implica la formación de tejido cicatricial en el miocardio. Es un indicador de afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry y puede visualizarse mediante técnicas de imagen como la resonancia magnética cardíaca con realce tardío de gadolinio (9).

**Gen GLA:** El gen GLA es el gen que codifica la enzima alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X (región Xq22.1). Las variantes patogénicas en este gen son la causa de la Enfermedad de Fabry (2).

**Globotriaosilceramida (Gb3):** La globotriaosilceramida (Gb3), también conocida como GL-3, es un glicoesfingolípido que se acumula progresivamente en los lisosomas de diversas células y tejidos, como el endotelio vascular, células musculares lisas, pericitos, riñón y corazón, debido a la deficiencia de  $\alpha$ -Gal A en la Enfermedad de Fabry. Su acumulación es la principal causa de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (10).

**Hemizigótica:** Se refiere a la condición genética en la que un individuo posee solo una copia de un gen específico, en lugar de las dos copias habituales. Típicamente, esto ocurre en hombres para genes localizados en el cromosoma X (como el gen GLA de la enfermedad de Fabry), donde la presencia de una variante patogénica en esa única copia es suficiente para la manifestación de la enfermedad. En el contexto de la enfermedad de Fabry, las manifestaciones clínicas ocurren principalmente en hombres hemizigotos (11).

**Herencia ligada al cromosoma X:** La herencia recesiva ligada al cromosoma X es un patrón de herencia genética en el que una enfermedad es causada por una variante patogénica en un gen localizado en el cromosoma X. En estas condiciones, los hombres (XY) suelen ser más gravemente afectados, mientras que las mujeres (XX) pueden presentar una gravedad variable debido a la inactivación del cromosoma X. Debido a lo anterior, las mujeres pueden ser portadoras sintomáticas o asintomáticas (12).

**Heterozigótica:** Describe a individuos que poseen dos versiones diferentes (alelos) de un gen específico, siendo una de ellas una variante patogénica y la otra una copia normal. En el caso de enfermedades ligadas al cromosoma X, como la enfermedad de Fabry, esta condición es característica de las mujeres, quienes pueden manifestar la enfermedad con una gravedad variable debido al patrón de inactivación del cromosoma X (11,12).

**Heterogeneidad fenotípica:** La heterogeneidad fenotípica en la Enfermedad de Fabry se refiere a la amplia variabilidad en la presentación clínica, la edad de inicio y la gravedad de los síntomas y el daño orgánico entre los individuos afectados, incluso dentro de la misma familia o con la misma mutación. Esta

variabilidad es especialmente notable en las mujeres debido a la inactivación del cromosoma X (2).

**Holter ECG de 24 horas:** Es un método de monitoreo electrocardiográfico continuo que registra la actividad eléctrica del corazón durante un período prolongado (típicamente 24 horas o más) mientras el paciente realiza sus actividades cotidianas. Se utiliza para detectar arritmias clínicamente relevantes (como pausas sinusales o bloqueos auriculoventriculares) y trastornos de conducción que no se observarían en un ECG estándar, siendo importante para evaluar la progresión de la afectación cardíaca en pacientes con enfermedad de Fabry (2,3).

**Ictus criptogénico:** Se refiere a un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico cuya causa subyacente no puede ser identificada después de una evaluación diagnóstica exhaustiva. La enfermedad de Fabry se ha reconocido como una causa significativa de ictus criptogénico, especialmente en pacientes jóvenes (11,13).

**Inmunogenicidad:** Capacidad de un agente (como un fármaco) para inducir una respuesta inmunitaria en el organismo de un paciente, lo que puede llevar a la formación de anticuerpos (p. ej., anticuerpos anti-fármaco o ADA). Esta respuesta puede influir en la eficacia y seguridad de las terapias, como la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Fabry (2,14).

**Intervalo PQ (o PR):** En un electrocardiograma (ECG), el intervalo PQ (o PR) representa el tiempo que tarda el impulso eléctrico en viajar desde el inicio de la despolarización auricular hasta el inicio de la despolarización ventricular. Un intervalo PQ corto es una anomalía en el ECG que puede observarse en pacientes con enfermedad de Fabry (3,15).

**Intervalo PQ corto:** Una alteración en el electrocardiograma (ECG) caracterizada por un tiempo de conducción del impulso eléctrico desde las aurículas a los ventrículos más breve de lo normal (3,15).

**Intervalo QRS prolongado:** Una anomalía en el electrocardiograma (ECG) donde la duración del complejo QRS es mayor a lo normal (típicamente >120 ms). Indica un retraso en la despolarización eléctrica de los ventrículos y es un hallazgo que puede estar presente en la afectación cardíaca de la enfermedad de Fabry (15).

**Isquemia miocárdica:** La reducción del flujo sanguíneo al músculo cardíaco (miocardio), lo que conlleva una disminución en el suministro de oxígeno y nutrientes. En la enfermedad de Fabry, la acumulación de glucolípido (Gb3) en los vasos sanguíneos puede provocar oclusión vascular y, consecuentemente, episodios de isquemia (3,16).

**Lyonización:** La lyonización, o inactivación del cromosoma X (XCI), es el proceso por el cual uno de los dos cromosomas X de una célula femenina se inactiva aleatoriamente, lo que resulta en una expresión variable del gen GLA. Esta inactivación variable explica la diversidad en la gravedad de la enfermedad en las mujeres heterocigotas con Fabry, que puede ir desde asintomáticas o con síntomas leves hasta fenotipos tan severos como los de los hombres (7).

**Microalbuminuria:** La presencia de pequeñas cantidades de albúmina en la orina, que no son detectables con las pruebas de orina de rutina, pero sí con pruebas más sensibles. Es un marcador temprano de daño renal y una manifestación que se observa en la progresión de la nefropatía en pacientes con enfermedad de Fabry, a menudo precediendo a la proteinuria macroscópica (17,18).

**Migalastat:** Un chaperón farmacológico que se administra oralmente y está diseñado para tratar la enfermedad de Fabry. Actúa estabilizando la enzima alfa-galactosidasa A endógena defectuosa en pacientes con ciertas mutaciones genéticas específicas en el gen GLA (mutaciones que responden al chaperón). En ciertos pacientes, puede ser una alternativa a la terapia de reemplazo enzimático (3,19).

**Miocardiopatía hipertrófica:** Trastorno del músculo cardíaco caracterizado por el engrosamiento anormal (hipertrofia) del ventrículo izquierdo, en ausencia de otras causas cardíacas o sistémicas. Es una manifestación cardíaca frecuente de la enfermedad de Fabry, a menudo presentándose como hipertrofia ventricular izquierda inexplicable y siendo un punto clave para la detección de variantes de inicio tardío de la enfermedad (9,16).

**NT-proBNP:** Abreviatura de péptido natriurético N-terminal pro-tipo B. Es un biomarcador cardíaco que se eleva en respuesta al estrés o la sobrecarga del ventrículo cardíaco y se utiliza para evaluar la función cardíaca y el riesgo de insuficiencia cardíaca. Sus niveles pueden correlacionarse con los cambios ecocardiográficos en la cardiomiopatía de enfermedad de Fabry (2,20).



**Pruebas paraclínicas:** Son indicadores o características que se miden objetivamente para diagnosticar enfermedades, evaluar su severidad, determinar el pronóstico o monitorear la respuesta a terapias. Estas abarcan exámenes de laboratorio (como la medición de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A y los niveles de lyso-Gb3), análisis genético (como el análisis del gen GLA), estudios de imagen (como el electrocardiograma, la resonancia magnética y la ecocardiografía) y biopsias (como la renal o de piel)(2).

**Terapia de chaperonas (migalastat):** La terapia de chaperonas, utilizando migalastat, es un tratamiento oral para la Enfermedad de Fabry que actúa como un chaperón farmacológico. El migalastat se une al sitio activo de la enzima  $\alpha$ -Gal A inestable, ayudando a su correcto plegamiento y aumentando su actividad enzimática residual en pacientes con mutaciones GLA específicas (mutaciones "amenables") (4).

**Terapia de reemplazo enzimático (TRE):** La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) es un tratamiento específico para la Enfermedad de Fabry que busca suplir la enzima  $\alpha$ -Gal A deficiente mediante la administración intravenosa de una  $\alpha$ -galactosidasa A recombinante (agalsidasa alfa o agalsidasa beta). Su objetivo es reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, estabilizar la progresión de la enfermedad y prevenir o mitigar el daño orgánico (4).

**Trastorno lisosomal:** Un trastorno lisosomal es una enfermedad genética de almacenamiento caracterizada por la deficiencia de una enzima lisosomal, lo que conduce a la acumulación patológica de sustratos específicos dentro de los lisosomas de las células, afectando múltiples órganos y tejidos en todo el cuerpo (10).

**Variantes de significado incierto (VUS):** Son variaciones en la secuencia del ADN cuya importancia clínica (patogenicidad) no ha sido establecida de forma definitiva. La identificación de una VUS implica que no se sabe con certeza si la variante es causante de enfermedad, benigna o un polimorfismo. Su presencia requiere una evaluación exhaustiva y multidisciplinaria (incluyendo ensayos funcionales in vitro, análisis bioquímicos e histopatológicos, y el contexto clínico y familiar) para determinar su patogenicidad antes de tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas (2).

**Vasculopatía microvascular:** La vasculopatía microvascular en la Enfermedad de Fabry se refiere al daño en los vasos sanguíneos pequeños, especialmente en



el cerebro y el corazón. En el cerebro, se manifiesta como anomalías de la sustancia blanca (hiperintensidades en T2) debido a la afectación microvascular, apareciendo más precozmente en pacientes con Fabry que en la población general (3).



## Listas de abreviaturas

α-Gal A	Alfa-galactosidasa A
ACV	Accidente Cerebro Vascular
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ACR	Relación Albúmina/Creatinina
ADA	Anticuerpos Neutralizantes (anti-drug antibodies)
ARA-II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical - Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
BRA	Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II
CFE	Consenso Formal de Expertos
CHO	Chinese Hamster Ovary – Ovario de hámster chino
DAI	Desfibrilador Automático Implantable
EAPB	Empresas Administradoras de Planes de Beneficio
ECG	Electrocardiograma
EMA	European Medicines Agency – Agencia Europea de Medicamentos
EMT	Transición Epitelial-Mesenquimal
eNOS	Óxido Nítrico Sintasa Endotelial
EF	Enfermedad de Fabry
FDA	Food and Drug Administration - Administración de Alimentos y Medicamentos
Gb3	Globotriaosilceramida
GLA	Gen GLA (que codifica la enzima α-Gal A)
GPC	Guías de Práctica Clínica
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
lyso-Gb3	Globotriaosilesfingosina
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NT-proBNP	N-Terminal pro-péptido natriurético tipo B
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man (Herencia Mendeliana en el Hombre en Línea)
RSL	Revisiones Sistemáticas de Literatura
S1P	Esfingosina-1-fosfato
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud

TFG	Tasa de Filtración Glomerular
TFGe	Tasa de Filtración Glomerular estimada
TGF-β	Factor de Crecimiento Transformante β
TRE	Terapia de Reemplazo Enzimático
TSE	Terapia de Sustitución Enzimática
UMC	Uppsala Monitoring Centre - Centro de Monitoreo de Uppsala
VUS	Variant of Uncertain Significance - Variantes de significado incierto
WHO	World Health Organization – Organización Mundial de la Salud

## 1. Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno lisosomal hereditario ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen GLA que codifica la enzima alfa-galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A). La ausencia o severa reducción de la actividad de  $\alpha$ -Gal A da lugar a la acumulación progresiva de glicoesfingolípidos, especialmente globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3), en tejidos y fluidos corporales. Esta acumulación desencadena un daño orgánico multisistémico y acorta la expectativa de vida, afectando tanto a varones como a mujeres (2).

Un aspecto importante de la enfermedad de Fabry es su heterogeneidad fenotípica: en la forma clásica de aparición temprana, la actividad de la  $\alpha$ -Gal A es prácticamente nula y por tanto los síntomas aparecen desde la infancia, con acroparestesias dolorosas, angioqueratomas, opacidades corneales tipo verticilata, disfunción gastrointestinal e hipohidrosis, seguidos a largo plazo de proteinuria, enfermedad renal crónica, miocardiopatía hipertrófica, arritmias y riesgo cerebrovascular (2). En contraste, el fenotipo de inicio tardío conserva actividad enzimática residual y cursa con afectación principalmente cardiaca en la edad adulta, con ausencia o atenuación de las manifestaciones tempranas (2,3). La inactivación aleatoria del cromosoma X (lyonización) en mujeres genera una diversidad de poblaciones celulares con distinto patrón de expresión del cromosoma X que se traduce en una amplia variabilidad clínica: algunas desarrollan complicaciones a edades similares a los varones, mientras que otras presentan manifestaciones más leves o tardías, lo cual dificulta su detección y manejo (3).

Epidemiológicamente, la EF es la segunda enfermedad de almacenamiento lisosomal más frecuente, tras la de Gaucher. La incidencia en varones vivos mediante pruebas de tamizaje varía ampliamente, desde aproximadamente 1:1.250 hasta 1:117.000 nacimientos, dependiendo de la población estudiada (21). Los programas de cribado neonatal en Estados Unidos han reportado frecuencias de 1:3.000 a 1:7.800, especialmente detectando mutaciones de inicio tardío (21). A pesar de ello, el retraso diagnóstico promedio supera los tres años tras la aparición de los primeros síntomas, evidenciando obstáculos en el reconocimiento temprano de la enfermedad (3).

Clínicamente, la EF se caracteriza por un espectro de manifestaciones multisistémicas que incluye neuropatía dolorosa, frecuente incluso en menores de cinco años; síntomas gastrointestinales intermitentes; hipoacusia; opacidades corneales y lesiones vasculares cutáneas en la infancia; con progresión a disfunción renal, cardiaca y neurológica sin tratamiento (21,22). A nivel fisiopatológico, la acumulación de Gb3 en el endotelio vascular y en células de múltiples órganos contribuye al deterioro progresivo de la función orgánica. El marcador lyso-Gb3, presente en sangre y orina, ha sido ampliamente estudiado para diagnóstico y seguimiento; sin embargo, su baja sensibilidad en mujeres con fenotipo tardío impide su uso como único criterio diagnóstico (23).

El retraso en el diagnóstico y el inicio tardío de la terapia específica, principalmente la terapia de reemplazo enzimático (TRE), implican que el daño orgánico significativo puede ser irreversible al momento del tratamiento, limitando su eficacia. Aunque la TRE retrasa la progresión de la afectación renal y cardíaca, no cura la enfermedad, requiere infusiones intravenosas quincenales y puede inducir anticuerpos neutralizantes, lo cual subraya la necesidad de estrategias de monitoreo individualizadas basadas en genotipo, presentación clínica y niveles de lyso-Gb3 (21,24). La carga clínica, psicológica y económica de la EF es considerable. Los síntomas dolorosos crónicos, las hospitalizaciones frecuentes y las limitaciones funcionales afectan negativamente la calidad de vida del paciente y su familia, además de implicar altos costos de atención y pérdida de productividad (2,3).

En Colombia, la Ley 1392 de 2010 reconoce a las enfermedades huérfanas como un problema de especial interés en salud, por lo que el Gobierno Nacional implementará las acciones necesarias para mejorar la calidad y expectativa de vida de las personas que padecen este tipo de condiciones (25). De manera complementaria, la Ley 1438 de 2011 en su Artículo 140 establece que este tipo de condiciones son aquellas con una prevalencia menor a uno por cada 5000 personas, además que se caracterizan por ser crónicamente debilitantes, graves y que amenazan la vida de quienes la padecen (26). En este contexto, la enfermedad de Fabry cumple con estos criterios, por lo cual se encuentra actualmente enlistada como enfermedad huérfana/rara en el más reciente listado de enfermedades huérfanas/raras de acuerdo con la Resolución 023 de 2023 (27). La complejidad biológica y clínica de la EF, su heterogeneidad fenotípica y los desafíos en el diagnóstico y tratamiento resaltan la importancia

de desarrollar un lineamiento técnico basado en evidencia. Un marco normativo que estandarice criterios de diagnóstico, gradación de la afectación, monitoreo de biomarcadores y pautas de inicio y ajuste de la TRE, adaptado al contexto del sistema de salud colombiano, facilitará la atención multidisciplinaria, optimizará los resultados clínicos y minimizará la variabilidad en la práctica clínica.

## 1.1 Justificación

La Enfermedad de Fabry es una condición rara, crónica y multisistémica, cuyo diagnóstico y tratamiento representan un reto para el sistema de salud colombiano debido a su complejidad clínica y a los altos costos asociados a las terapias disponibles. La baja prevalencia de la enfermedad y su heterogeneidad fenotípica limitan la experiencia clínica en muchas instituciones de salud, lo que conduce a demoras diagnósticas significativas y a enfoques terapéuticos disímiles entre regiones y equipos médicos. Esto sugiere que la estandarización de criterios de evaluación inicial y de seguimiento es fundamental para evitar la variabilidad en la práctica clínica y garantizar una identificación temprana de casos, especialmente en mujeres y en fenotipos de inicio tardío (3).

En Colombia, la inclusión de esta enfermedad en el listado oficial de enfermedades raras y la llegada de nuevas alternativas terapéuticas hacen necesario establecer un lineamiento técnico que oriente la atención integral de las personas que lo padecen. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es el pilar del tratamiento específico y, cuando se inicia en fases tempranas, ha demostrado retrasar la progresión de la afectación renal y cardíaca. Un aspecto relevante es la necesidad de consensuar objetivos terapéuticos claros e individualizados (considerando genotipo, edad de comienzo de síntomas y carga de Gb3) para definir el momento óptimo de inicio de la TRE y maximizar sus beneficios a largo plazo (9).

El monitoreo de la globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado lyso-Gb3 en sangre y orina ha emergido como un biomarcador útil para evaluar la respuesta terapéutica y la evolución de la enfermedad. Sin embargo, su sensibilidad variable en mujeres y en fenotipos tardíos resalta la urgencia de lineamientos de seguimiento estandarizados, que integren parámetros clínicos, imagenológicos y bioquímicos, y que permitan ajustes oportunos del tratamiento (28).

La complejidad del régimen de TRE (con infusiones intravenosas frecuentes) y el riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes constituyen barreras adicionales al cumplimiento y a la efectividad del tratamiento. En este contexto, resulta indispensable establecer recomendaciones sobre el manejo de la inmunogenicidad y explorar alternativas que reduzcan la frecuencia de infusiones o incorporen modalidades de administración más convenientes, con el fin de mejorar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes (7).

La naturaleza multisistémica de la enfermedad de Fabry exige un abordaje interdisciplinario que incluya nefrología, cardiología, neurología, genética, dermatología, enfermería y otros especialistas. Al integrar a todos los actores involucrados en la atención, desde el diagnóstico hasta el seguimiento, se facilita la toma de decisiones compartida y se promueve una visión holística del paciente, acorde con las recomendaciones internacionales (9,23). Así, el Ministerio de Salud y Protección Social responde a la necesidad de contar con herramientas técnicas que faciliten la toma de decisiones informadas, la actualización de servicios y tecnologías financiadas, y la integración social de las personas afectadas por la Enfermedad de Fabry.

Por último, la carga clínica, psicológica y económica asociada con la enfermedad (derivada de hospitalizaciones recurrentes, manejo del dolor crónico y pérdida de productividad), impone una presión significativa sobre los sistemas de salud y las familias (2,3). Un lineamiento basado en la mejor evidencia disponible, orientado hacia la pertinencia, oportunidad, accesibilidad, seguridad, continuidad y humanización; y contextualizado al sistema de salud colombiano contribuirá a optimizar la asignación de recursos, reducir costos innecesarios y mejorar los resultados clínicos y de calidad de vida de los pacientes. Este lineamiento se elabora conforme a los procesos metodológicos definidos en la normativa nacional, garantizando directrices claras y actualizadas para la atención integral, en concordancia con los estándares establecidos para la gestión y control de documentos en el sector salud.

## 2. Objetivo

A continuación, se presentan los objetivos general y específicos que guiarán la estandarización de los procesos de detección, diagnóstico, estratificación de

riesgo y manejo terapéutico de la enfermedad de Fabry, con el fin de optimizar la atención multidisciplinaria y mejorar los desenlaces clínicos.

## 2.1 Objetivo general

Desarrollar un lineamiento técnico para la atención integral de personas con enfermedad de Fabry de acuerdo con el manual metodológico para lineamientos del IETS.

## 2.2 Objetivos específicos

- Generar orientaciones sobre diagnóstico, manejo integral, seguimiento y criterios de clasificación de las personas con enfermedad de Fabry.
- Definir cuáles son los profesionales y grupos multidisciplinarios encargados de la atención de las personas con enfermedad de Fabry.
- Definir cuáles son los servicios de salud y tecnologías requeridos para brindar una atención integral a las personas con enfermedad de Fabry.
- Describir orientaciones de educación a familiares y cuidadores de personas con enfermedad de Fabry.
- Identificar los recursos sanitarios y las tecnologías requeridas para ofrecer una atención integral a personas con enfermedad de Fabry.

## 3. Alcance

Este documento tiene como propósito formular lineamientos técnicos para guiar la atención integral de personas con enfermedad de Fabry. Los lineamientos consideran el enfoque de equidad en su elaboración; y abordarán los procesos de diagnóstico, tratamiento, seguimiento dentro de todo el proceso de atención, incluyendo prevención de complicaciones. Las recomendaciones derivadas de este lineamiento orientarán la atención primaria en salud y especializada de las personas con enfermedad de Fabry.

## Población objetivo

Personas con sospecha o diagnóstico de enfermedad de Fabry, independientemente de su edad, sexo, origen socioeconómico, ubicación geográfica, pertenencia étnica, identidad de género, discapacidad u otras circunstancias.

## Usuarios

- Médicos generales y especialistas, equipos interdisciplinarios de salud que incluyen enfermeros, terapeutas o fisioterapeutas, nutricionistas, odontólogos, psicólogos, y demás profesionales que participen en la atención en salud, en todos los niveles de atención.
- El Ministerio de Salud y Protección Social.
- Las EAPB, instituciones prestadoras de servicios de salud, entidades regulatorias, y organismos de vigilancia y control
- Familiares y cuidadores de personas con enfermedad de Fabry.
- Organizaciones de pacientes con enfermedad de Fabry

## Contexto

El lineamiento técnico está orientado a la atención integral de la población objetivo en todos los niveles de complejidad y ámbitos de atención.

## Aspectos abordados en este lineamiento

- **Diagnóstico y clasificación.** Se establecen recomendaciones para la aplicación de pruebas de detección temprana o tamizaje, criterios de sospecha clínica, confirmación diagnóstica y esquemas de clasificación de la enfermedad, fenotipo y compromiso orgánico, adaptados al nivel de complejidad del servicio de salud.
- **Tratamiento integrado e integral.** Se describen las opciones farmacológicas y no farmacológicas, dirigidas a la atención sanitaria y prevención de complicaciones.
- **Definición de los servicios que se deben prestar para asegurar una atención de calidad continua y oportuna.** Definición y articulación de los servicios de salud pertinentes que requieren las personas con enfermedad de

Fabry para garantizar su atención integral, oportuna, accesible, segura, continua y humanizada.

- **Grupos y profesionales de la salud.** Se definen los equipos interdisciplinarios necesarios en cada etapa de la atención de la persona con enfermedad de Fabry.
- **Recomendaciones para familiares y cuidadores.** Se incluyen lineamientos orientados a mejorar el cuidado de las personas con enfermedad de Fabry, el reconocimiento precoz de signos de alarma y, el manejo de las personas con enfermedad de Fabry en el hogar.
- **Seguimiento y monitoreo.** Se incluyen las actividades relacionadas con valoración periódica, monitoreo paraclínico y valoración de resultados dentro del proceso de atención en salud.

#### Aspectos no abordados en este lineamiento

- Intervenciones que no se encuentran aprobadas por la autoridad competente mediante registro sanitario o mecanismo de vitales no disponibles. Tratamientos en fase experimental o en investigación clínica.
- Manejo clínico especializado de comorbilidades o complicaciones derivadas de la enfermedad de Fabry.
- Análisis de costos de las tecnologías y servicios empleados en el tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry.

## 4. Descripción de la condición de salud

A continuación, se expone la descripción integral de la enfermedad de Fabry, que incluye su definición y mecanismos patogénicos, la epidemiología, clasificación y manifestaciones clínicas fundamentales.

### 4.1 Conceptualización

La enfermedad de Anderson-Fabry (EF) es un trastorno lisosomal multisistémico de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causado por una deficiencia en la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), cuya actividad reducida conduce al depósito

de glicolípidos en múltiples tejidos (13). Esta deficiencia enzimática es el resultado de variantes patogénicas en el gen GLA, localizadas en la región Xq22.1, que afectan tanto a hombres hemizigotos como a mujeres heterocigotas, con expresividad variable según la lyonización (3). La acumulación lisosomal de globotriaosilceramida (Gb3) y su derivado lyso-Gb3 se produce en células endoteliales, miocitos, podocitos y neuronas, generando daño celular a través de estrés oxidativo, inflamación y fibrosis progresiva (20). Clínicamente, se reconocen dos fenotipos principales: el clásico, de inicio en la infancia o adolescencia, con afectación multiorgánica (neurológica, cutánea, renal y cardíaca); y el de inicio tardío, caracterizado por presentaciones predominantemente cardíacas o renales en la adultez (20).

En población adulta, los hombres con EF clásica suelen manifestar dolor neuropático acral, angioqueratomas, hipohidrosis, córnea verticilata y progresión hacia enfermedad renal crónica, miocardiopatía hipertrófica y eventos cerebrovasculares entre la tercera y cuarta década de la vida; en mujeres, la presentación es más tardía y frecuentemente con predominio de afectación cardiovascular (13). Por su parte, en niños de 5 a 18 años, las primeras manifestaciones incluyen acroparestesias intermitentes, intolerancia al calor, síntomas gastrointestinales y hallazgos de albuminuria temprana; aunque la interpretación de biomarcadores en < 5 años resulta compleja (21).

La prevalencia estimada de la forma clásica varía entre 1:40 000 y 1:170 000 nacimientos masculinos, si bien estudios de cribado neonatal sugieren cifras reales más altas, hasta 1:4 000, reflejando un infradiagnóstico significativo (10). En América Latina, la edad media de diagnóstico es más temprana (35,5 años en hombres y 37,8 años en mujeres) y la incidencia de eventos cardiovasculares o renales es cercana al 30 % antes de los 40 años, lo que enfatiza la necesidad de mejorar los procesos de detección y atención (20). El pronóstico natural de la EF sin tratamiento específico implica una reducción de la esperanza de vida en aproximadamente 20 años en hombres y 15 años en mujeres, debido a distintas complicaciones como las renales, cardíacas y cerebrovasculares; es por ello que, el diagnóstico precoz y el abordaje integral (incluyendo terapia enzimática y manejo sintomático), se consideran fundamentales para modificar el curso de la enfermedad (3).

## Fisiopatología y clasificación de la enfermedad

La enfermedad de Fabry se origina en mutaciones del gen GLA, ubicado en el locus Xq22 del cromosoma X, que codifica la enzima lisosomal α-galactosidasa A (13). La deficiencia de esta enzima impide la degradación de la globotriaosilceramida (Gb3), cuya acumulación lisosomal es el evento central en la patogénesis (13). Además, su derivado desacilado, lysoGb3, se acumula en el espacio extracelular y potencia la inflamación y el daño tisular (10). Este doble depósito lisosomal y circulante explica la gran heterogeneidad clínica y la variabilidad fenotípica observada sobre todo en mujeres, debido al efecto Lyon (13). El exceso de Gb3 y lysoGb3 en los lisosomas interfiere con el proceso de autofagia y mitofagia, derivando en disfunción mitocondrial y alteraciones en la producción de energía celular (10). Paralelamente, la sobrecarga lisosomal desencadena estrés del retículo endoplásmico y activa la respuesta de proteínas desplegadas, lo que favorece la apoptosis celular (10). Esta muerte celular programada contribuye a la pérdida progresiva de células en órganos blanco y al reclutamiento de macrófagos y linfocitos, instaurando un ciclo de inflamación crónica (29). La liberación persistente de especies reactivas de oxígeno agrava aún más el daño estructural y funcional de los tejidos afectados (29).

En el riñón, la acumulación de Gb3 y lysoGb3 daña tanto a los podocitos como al epitelio tubular, provocando vacuolización celular y formación de "cuerpos cebra" (4). Este daño inicial estimula la transición epitelial-mesenquimal (EMT) mediada por TGF-β, que culmina en fibrosis glomerular e intersticial antes de que aparezca proteinuria clínica (4). De esta manera, la inflamación local y el estrés oxidativo agravan la atrofia tubular y la esclerosis glomerular, conduciendo de forma lenta pero irreversible a la enfermedad renal crónica (4).

En el sistema vascular, la Gb3 y la lysoGb3 estimulan la proliferación de células de músculo liso, engrosando la íntima-media y aumentando la rigidez arterial (29). La acumulación de estos lípidos en el endotelio también inhibe la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), comprometiendo la vasodilatación y favoreciendo la disfunción endotelial (29). Como resultado, se produce un fenómeno de isquemia microvascular que afecta al corazón, al cerebro y a otros órganos, incluso en ausencia de aterosclerosis clásica (29). En los vasos cerebrales de pequeño calibre, engrosa y endurece la íntima-media, estrechando el lumen vascular y predisponiendo a isquemia microvascular y leucoencefalopatía (4,21). Esta vasculopatía intracerebral explica la elevada incidencia de accidentes isquémicos transitorios y de eventos cerebrovasculares

precoces en pacientes jóvenes con Fabry (4). Además, la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el endotelio cerebral agravan el deterioro cognitivo y pueden cursar con migrañas y síntomas neurovegetativos (4). En el miocardio, esta acumulación lisosomal provoca hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis intersticial, lo que reduce la distensibilidad y el rendimiento cardíaco (3). Se ha sugerido que la esfingosina-1-fosfato (S1P) circulante podría actuar como mediador adicional de la remodelación miocárdica, al estimular la proliferación celular y la fibrosis (3). Por su parte, la deposición de Gb3 en el sistema de conducción explica la alta incidencia de bloqueos auriculoventriculares y arritmias, aun en pacientes sin hipertrofia marcada (29). Asimismo, la acumulación en fibras nerviosas periféricas induce neuropatía dolorosa con acoparestesias y disestesias tempranas, afectando la calidad de vida desde edades muy jóvenes (29).

Por otro lado, esta acumulación de Gb3 en el endotelio de la piel da lugar a la formación de angioqueratomas, que son pequeños vasos dilatados visibles como lesiones eritematosas o violáceas en tronco y extremidades (4). Un aspecto relevante es el depósito de Gb3 en las células endoteliales corneales, que es el responsable de la característica córnea verticilata, observable en examen con lámpara de hendidura (4). Ambos fenómenos reflejan la naturaleza generalizada del almacenamiento lisosomal, dado que los lisosomas sobrecargados aparecen en prácticamente todos los tejidos con actividad endotelial (4). Asimismo, la infiltración de Gb3 en fibras nerviosas de pequeño calibre produce una neuropatía de estas, lo cual se manifiesta con acoparestesias, disestesias y déficit termoálgico, limitando significativamente la calidad de vida desde la infancia (4). De igual manera, la afectación de los ganglios autonómicos y la disfunción de los canales de calcio dependientes de voltaje explican la hipohidrosis, la intolerancia al calor y otros síntomas de disautonomía, como intolerancia ortostática (4). Estos fenómenos sugieren que la neuropatía autonómica contribuye tanto al dolor crónico como a la inestabilidad hemodinámica en pacientes con Fabry (4). Las molestias gastrointestinales, que incluyen dolor abdominal, diarrea intermitente y malabsorción, se atribuyen a la combinación de disautonomía digestiva y vasculopatía microvascular en la pared intestinal (4). La invasión de Gb3 en arteriolas intramurales y la consiguiente isquemia difusa provocan alteraciones de la motilidad y del peristaltismo, explicando los trastornos de tránsito y la sintomatología vagal (4). En este contexto, la vasculopatía digestiva puede inducir episodios recurrentes de dolor abdominal agudo, a veces confundidos con cólicos de origen no metabólico (4).

Se han identificado más de 1.100 mutaciones en el gen GLA, clasificadas en patológicas, probablemente patológicas o de significado desconocido, que influyen decisivamente en la actividad residual de  $\alpha$ -GalA y en la severidad de la enfermedad (13). La lyonización aleatoria en mujeres heterocigotas genera una heterogeneidad en la expresión de la enzima a nivel celular, lo que da lugar a una presentación clínica muy variable y puede retrasar el diagnóstico (13). Por tanto, la correlación genotipo-fenotipo es esencial para el manejo personalizado, ya que orienta el pronóstico y la respuesta al tratamiento sustitutivo (13).

La enfermedad de Fabry se puede presentar en una forma clásica, con inicio en la infancia o adolescencia, caracterizada por dolor neuropático (acroparestesias), hipohidrosis, intolerancia al ejercicio, angiokeratomas, afectación gastrointestinal funcional, córnea verticilata y progresión a compromiso renal, cardíaco y neurológico. Otra presentación de formas tardías o atenuadas, de inicio en la adultez, con afectación predominantemente cardíaca (miocardiopatía hipertrófica), renal (proteinuria e insuficiencia renal) o cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares en menores de 55 años), con poca o ninguna manifestación clásica (30).

En cuanto a la clasificación, la enfermedad de Fabry se divide típicamente en dos fenotipos principales: la forma clásica, caracterizada por ausencia o actividad muy reducida de  $\alpha$ -galactosidasa A y presentación multisistémica temprana; y la forma de aparición tardía, en la que existe actividad residual enzimática y los síntomas suelen estar confinados principalmente al corazón o al riñón, con menor frecuencia de manifestaciones clásicas en piel y nervios (2).

Un aspecto relevante es que, dentro de la variante de aparición tardía, se identifican subfenotipos específicos según la mutación de GLA, como el subtipo cardíaco (p. ej., mutación N215S) y el subtipo renal, cada uno con un patrón de afectación predominante que justifica enfoques diagnósticos y terapéuticos diferenciales (20,28). La severidad y la expresión clínica en mujeres heterocigotas muestran gran variabilidad debido al efecto Lyon; por ello, los consensos recomiendan individualizar la clasificación basándose no solo en el nivel de actividad enzimática, sino también en el perfil genético y las manifestaciones clínicas de cada paciente (2).

Para abordar la heterogeneidad de variantes de significado incierto, se ha propuesto un sistema de clasificación de consenso por parte del Grupo de Trabajo de Genotipo-Fenotipo de la Enfermedad de Fabry (AFD Genotype-Phenotype Working Group), que integra datos estructurales y funcionales de la proteína, permitiendo asignar un grado de patogenicidad a mutaciones no descritas previamente y orientar la decisión terapéutica (13). De esta manera, la clasificación contemporánea incorpora criterios de biomarcadores como el lyso-Gb3 plasmático, que correlaciona con el fenotipo (clásico vs. tardío) y ayuda a distinguir variantes benignas o de baja expresión, lo que optimiza el cribado familiar y la monitorización de la respuesta al tratamiento (20).

### Diagnóstico

La sospecha de Fabry en adultos se fundamenta en la presencia de síntomas multisistémicos característicos, como dolor neuropático acral, angioqueratomas cutáneos, hipohidrosis y córnea verticilata, así como hallazgos de proteinuria incipiente, miocardiopatía hipertrófica o accidentes cerebrovasculares precoces, sin factores de riesgo tradicionales (2). En niños mayores de cinco años por su parte, los primeros indicios incluyen acroparestesias recurrentes, intolerancia al calor y crisis febriles asociadas a disfunción autonómica, por lo que cualquier niño con estos signos debe evaluarse de inmediato (28). La hipohidrosis infantil y los episodios de dolor agudo tras esfuerzos mínimos tienen un valor predictivo alto en varones, mientras que en niñas heterocigotas la presentación puede ser más sutil y requerir un alto índice de sospecha clínico (28).

El análisis detallado del árbol genealógico permite identificar portadores y enfermos presintomáticos mediante genotipificación en cascada, detectando en promedio casi cinco familiares adicionales por cada paciente índice (12). Este cribado familiar es una estrategia esencial tanto en adultos como en niños, pues acelera el diagnóstico en portadores heterocigotos con actividad enzimática normal pero con riesgo de progresión orgánica (20). Por su parte, los programas de cribado neonatal basados en ensayos enzimáticos han evidenciado una incidencia mayor de lo esperado de variantes de inicio tardío, lo que sugiere su implementación en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con miocardiopatía hipertrófica inexplicada o enfermedad renal crónica temprana (13). Entre tanto, en recién nacidos varones, la cuantificación de α-Gal A permite la detección precoz, mientras que en niñas se recomienda complementar con análisis genético directo desde el nacimiento (11).

En adultos varones, la medición de la actividad de  $\alpha$ -Gal A en leucocitos o plasma es el primer paso diagnóstico, mostrando valores muy bajos o nulos en la forma clásica y moderadamente reducidos en variantes tardías (3). En niños, estas pruebas pueden posponerse hasta los 4 años si no hay datos clínicos de afectación cardiaca o renal, pero se aconseja realizarlas antes si existen síntomas sugestivos (28). La Lyso-Gb3 por su parte, es un biomarcador sensible tanto en plasma como en orina, que ayuda a evaluar el impacto patogénico de algunas variantes genéticas y su nivel inicial y su descenso tras la terapia de reemplazo enzimático se correlacionan con la carga de enfermedad y el pronóstico a largo plazo (13).

Adicionalmente, la NT-proBNP y cistatina C aportan información sobre el compromiso cardíaco y renal, respectivamente, permitiendo un seguimiento orgánico más preciso (13). La identificación de una variante patogénica en el gen GLA confirma el diagnóstico en ambos sexos, siendo obligatoria en mujeres por la posible actividad enzimática normal que hace ineficaz la medición de  $\alpha$ -Gal A como prueba única (2). Algunos consensos recomiendan secuenciación completa de exones e intrones adyacentes, junto con pruebas funcionales o estructurales para clasificar variantes de significado incierto (11).

Si persisten dudas diagnósticas tras los estudios bioquímicos y genéticos, la biopsia de tejidos diana (cardíaca, renal o cutánea) puede ayudar a demostrar depósitos lisosomales con cuerpos de inclusión típicos, confirmando así la enfermedad (13). Este tipo de intervenciones se reserva para adultos con fenotipos atípicos o para mujeres con variantes intrínsecamente difíciles de interpretar (13). De esta manera, algunos autores proponen un algoritmo que inicia en varones con la medición de  $\alpha$ -Gal A y sigue con pruebas genéticas si es necesario; mientras que en mujeres, comienza directamente con secuenciación de GLA y se complementa con la Lyso-Gb3 para confirmar la patogenicidad (11). Esta aproximación diferenciada permite optimizar el tiempo de diagnóstico y reduce falsos negativos, especialmente en portadoras heterocigotas (3).

Así el diagnóstico de la enfermedad de Fabry exige la colaboración de especialistas en nefrología, cardiología, neurología, oftalmología y genética, para evaluar integralmente al paciente y decidir las terapias tempranas a recibir (20). En Latinoamérica, las barreras principales incluyen bajo conocimiento de la enfermedad en atención primaria, limitaciones de acceso a pruebas genéticas y

a la terapia de reemplazo enzimático, y la falta de programas de cribado sistemático (20).

### Tratamiento

La atención óptima de la enfermedad de Fabry requiere un equipo multidisciplinario que integre diferentes especialidades como son nefrología, cardiología, neurología, genética, psicología, dermatología, oftalmología, entre otros, para abordar en conjunto las manifestaciones heterogéneas de cada paciente (2). Un plan de cuidados individualizado debe definir objetivos específicos (como estabilizar la función renal o prevenir eventos cardíacos) en función del fenotipo clínico, la edad y la carga de enfermedad de cada persona (2). La identificación temprana y el inicio oportuno de terapias específicas constituyen elementos fundamentales para reducir la morbilidad y mejorar los resultados a largo plazo, sobre todo en quienes presentan el fenotipo clásico (2).

La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) consiste en la administración intravenosa bimensual de la enzima recombinante para suplir la deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A y reducir así la acumulación de Gb3 en órganos diana (2). Existen dos formulaciones aprobadas: agalsidasa alfa, producida en líneas celulares humanas, y la agalsidasa beta, derivada de células de ovario de hámster chino (31). Ambos preparados han mostrado eliminar depósitos lisosomales en riñón, corazón y piel, aunque dosis mayores de agalsidasa beta se asocian a una mayor reducción de lyso-Gb3 y de la masa ventricular izquierda (9). El momento de inicio de este tratamiento es crucial: comenzar la TRE antes de los 40 años o, preferiblemente, antes de la evidencia de daño orgánico avanzado se vincula a una menor incidencia de eventos cardiovasculares, renales y neurológicos graves (2). En población pediátrica, dado el carácter precoz de las manifestaciones clásicas en varones, se recomienda iniciar la TRE preventiva incluso en lactantes asintomáticos portadores de mutaciones patogénicas, lo que ha evidenciado mejoras en el dolor abdominal y en la calidad de vida (21). Por el contrario, en adultos con presentación tardía, la TRE se adapta al nivel de afectación orgánica; por tanto, suele iniciarse tras el diagnóstico confirmado y evaluarse mediante biomarcadores como lyso-Gb3 y NT-proBNP para medir la respuesta (10).

La formación de anticuerpos neutralizantes (ADA), más frecuente con agalsidasa beta, puede atenuar la eficacia bioquímica, aunque no siempre

compromete la mejoría clínica; por ello, la determinación de ADA y la monitorización de lyso-Gb3 ayudan a personalizar el tratamiento y, en caso de respuesta insuficiente, se requiere valorar el cambio de formulación o la adición de migalastat (13). En términos de seguridad, la TRE es bien tolerada en ambos grupos de edad, aunque en pediatría es preciso adaptar la velocidad de infusión y contar con apoyo familiar para minimizar el impacto de las visitas frecuentes a centros de salud (22).

Por su parte, la terapia de chaperonas (migalastat) está aprobada para pacientes de  $\geq 16$  años con TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y variantes de GLA “aptas” que responden *in vitro* a este fármaco (2). Su mecanismo consiste en unirse reversiblemente al sitio activo de la α-Gal A mutante en el retículo endoplásmico, facilitando su plegamiento correcto y tráfico a los lisosomas (10). Esta estrategia farmacológica es aplicable aproximadamente al 35–50 % de las mutaciones descritas en Fabry, por lo que se reserva a un subgrupo selecto de pacientes (2).

Entre las ventajas de la terapia de chaperonas se encuentra que no induce anticuerpos anti-fármaco y ha mostrado la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que sugiere un potencial beneficio sobre el compromiso neurológico (31). Además, al administrarse por vía oral, mejora la comodidad del paciente y reduce la dependencia de acceso venoso frecuente (10). En pacientes pediátricos, aunque la aprobación está limitada a  $\geq 16$  años, las guías de expertos sugieren evaluar su tolerabilidad y eficacia en adolescentes, dado que estudios observacionales reportan resultados favorables en la función renal y ventricular en jóvenes tratados con migalastat (28). En Latinoamérica, los consensos destacan la importancia de combinar migalastat con un programa de monitoreo multiorgánico y apoyo psicosocial, adaptando la estrategia a las realidades de acceso y adherencia en la región (20).

El abordaje terapéutico de Fabry en general, para población pediátrica, se centra en la prevención del depósito lisosomal antes de que aparezcan lesiones irreversibles, de modo que se recomienda iniciar la TRE en varones a partir de los 2–5 años tras la confirmación genética, incluso en ausencia de síntomas claros, para ir ajustando la dosis según el peso corporal y la tolerancia individual (28). La valoración del dolor neuropático en niños pequeños exige el uso de escalas conductuales validadas hasta que desarrollen un lenguaje suficiente para describir sus síntomas, así como monitorizar la intolerancia térmica mediante

historias clínicas estructuradas y pruebas de sudoración (21). El cribado familiar y el asesoramiento genético deben integrarse de inmediato tras el diagnóstico del paciente índice, para identificar hermanos o primos en riesgo y permitir intervenciones tempranas (12). Los estudios cardiológicos basales (ecocardiograma y, de ser posible, mapeo nativo T1 en resonancia) pueden posponerse hasta los 4 años si no existen hallazgos clínicos, mientras que el seguimiento renal incluye ACR urinario cada 6–12 meses y control del crecimiento y desarrollo global (21).

En contraste, en población adulta, la decisión terapéutica se basa en la presencia y gravedad de lesiones orgánicas: los hombres con fenotipo clásico deben iniciar TRE de inmediato tras el diagnóstico, mientras que en mujeres heterocigotas asintomáticas se consideran los indicadores bioquímicos (lyso-Gb3) o de imagen para justificar el tratamiento (2). La opción de terapias chaperonas se limita a pacientes  $\geq 16$  años con  $\text{TFGe} \geq 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  y mutaciones susceptibles, evaluadas mediante ensayos *in vitro* de plegamiento enzimático (2). El monitoreo semestral o anual incluye biomarcadores (lyso-Gb3, NT-proBNP), evaluaciones cardíacas (ecocardiograma, resonancia) y renales (TFGe, proteinuria), permitiendo ajustar dosis y formular cambios de TRE en función de la respuesta y la presencia de anticuerpos neutralizantes (23). En adultos con comorbilidades cardiovasculares, renales o neurológicas avanzadas, puede asociarse terapia adyuvante —IECA/BRA, antiplaquetarios, marcapasos o DAI— de forma integrada en un equipo multidisciplinario que facilite la adherencia y mejore los desenlaces clínicos (20). Finalmente, la educación del paciente y el apoyo psicosocial son fundamentales para mantener la adherencia a largo plazo, especialmente dada la carga de tratamiento frecuente y las visitas médicas regulares (3).

En general, la neuropatía dolorosa de fibras pequeñas se maneja con antiepilepticos como la carbamazepina o la gabapentina, que reducen la intensidad de las crisis de acroparestesia y mejoran la calidad de vida (3). Para limitar la progresión de la enfermedad renal, se emplean agentes antiproteinúricos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina II) con demostrada reducción de la proteinuria (3). La disfunción gastrointestinal, manifestada por dolor abdominal y diarrea, se aborda mediante modificaciones dietéticas, evaluaciones de la motilidad intestinal (ecografía Doppler) y, de ser necesario, el uso de biopsia para confirmar depósitos de Gb3 en la mucosa (2). La prevención

secundaria de eventos cerebrovasculares incluye antiagregantes plaquetarios a dosis bajas en pacientes con lesiones de sustancia blanca o antecedentes de episodios isquémicos transitorios (9).

El control de los factores de riesgo cardiovasculares se fundamenta en modificaciones en el estilo de vida: cesación del tabaquismo, dieta baja en sal y manejo de la dislipidemia, lo que contribuye a reducir la rigidez arterial y el daño microvascular (9). Las intervenciones fisioterapéuticas y ocupacionales, que combinan ejercicios moderados con técnicas de desensibilización, ayudan a conservar la función muscular y a atenuar la intolerancia al calor/frío propias de la disautonomía (21). Finalmente, la educación psicosocial y el apoyo a través de grupos de pacientes y cuidadores son esenciales para reforzar la adherencia al tratamiento y mitigar el aislamiento que suele acompañar a una enfermedad multisistémica crónica (9).

## 4.2 Descripción de los medicamentos para manejo de Enfermedad de Fabry en Colombia

### Agalsidasa alfa

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultado en las fuentes de información de EMA - European Medicines Agency, FDA - Food and Drug Administration, AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, WHO - World Health Organization y UMC - Uppsala Monitoring Centre. Con respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC), (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento**

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

<b>Fecha de búsqueda</b>	18/07/2025; 31/07/2025; 04/08/2025; 16/08/2025; 29/08/2025.
<b>Término de búsqueda</b>	Agalsidasa alfa

Fuente: Elaboración propia

### **Identificación y descripción del medicamento**

La agalsidasa alfa es la proteína humana  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A) producida en una línea celular humana mediante tecnología de ingeniería genética.

El medicamento se presenta como una solución concentrada clara e incolora, no pirógena y destinada a la administración por infusión intravenosa. Su fórmula molecular es  $C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$  (32).

### **Mecanismo de acción**

La enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento de glicoesfingolípidos causado por la actividad deficiente de la enzima lisosomal  $\alpha$ -Gal A, lo que da lugar a la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3, también conocida como ceramidetrihexósido - CTH), que es el sustrato glicoesfingolipídico de esta enzima.

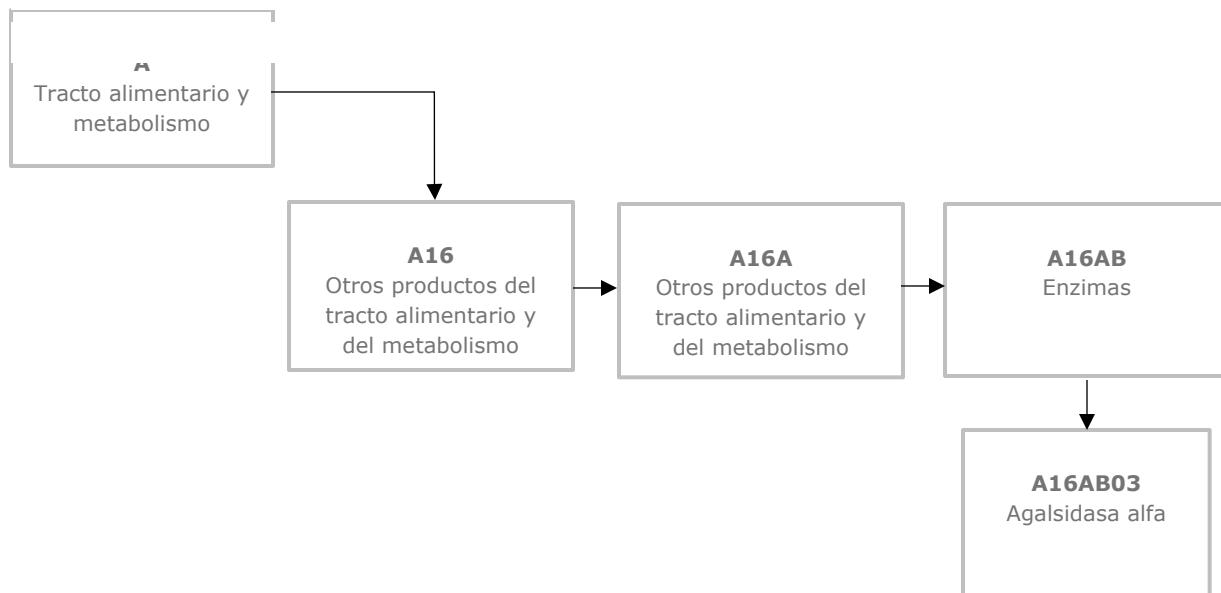
La agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis del Gb3, escindiendo un residuo terminal de galactosa de la molécula. Se ha demostrado que el tratamiento con esta enzima reduce la acumulación de Gb3 en muchos tipos celulares, incluidas las células endoteliales y parenquimatosas.

Este medicamento se produce en una línea celular humana con el fin de obtener un perfil de glicosilación humano, lo que puede influir en la captación por parte de los receptores de manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana (32).

### **Clasificación ATC**

De acuerdo con la clasificación **ATC - Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química**, el medicamento agalsidasa alfa se clasifica dentro del grupo A, que abarca el tracto alimentario y metabolismo, concretamente en el subgrupo A16B, correspondiente a las enzimas utilizadas en terapias específicas como las de reemplazo enzimático (ver Figura 1).

Figura 1. Clasificación ATC agalsidasa alfa



Fuente: Elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025(33)

### Indicación autorizada en Colombia

Está indicado para la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Fabry (34).

**Indicación FDA:** no aplica, la FDA no tiene aprobado el medicamento agalsidasa alfa para el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

**Indicación EMA:** agalsidasa alfa está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α-Gal A) (32).

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, tales como: fosfato monosódico monobásico monohidratado, polisorbato 20, hidróxido de sodio y cloruro de sodio (32).

## Precauciones y advertencias (32):

**Trazabilidad:** con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

**Pacientes con enfermedad renal:** la presencia de daño renal puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático, posiblemente debido a cambios patológicos subyacentes irreversibles. En tales casos, la pérdida de función renal permanece dentro del intervalo esperado del avance natural de la enfermedad.

**Administración:** durante y después de la infusión de agalsidasa alfa, tener especial cuidado si se identifican los siguientes efectos y notificar al médico tratante de manera inmediata:

- Fiebre alta, escalofríos, sudoración.
- Latido cardíaco rápido.
- Vómito.
- Aturdimiento.
- Urticaria, picazón o erupción.
- Hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar (ver perfil de seguridad).

**Embarazo:** hay datos muy limitados sobre embarazos expuestos a agalsidasa alfa. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos, directos o indirectos con respecto al embarazo o al desarrollo embrionario/fetal cuando se exponen durante la organogénesis; sin embargo, debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

**Lactancia:** no se dispone de datos sobre la excreción de agalsidasa alfa en la leche materna. Por lo tanto, debe haber precaución al prescribir este medicamento a mujeres en período de lactancia.

**Fertilidad:** no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina en estudios de reproducción de ratas macho.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria:** la agalsidasa alfa presenta una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

## Información de comercialización

El medicamento agalsidasa alfa no está aprobado por la FDA - Food and Drug Administration de los Estados Unidos, aunque sí se encuentra aprobado en varios países de Europa y América del norte como Canadá. En Europa agalsidasa alfa fue aprobada el 03/11/2008 por la Agencia Europea de Medicamentos – EMA (32), posteriormente en Canadá el 10/02/2017 por la Health Canada (35) y finalmente, el 17/05/2002 en Australia por la TGA - Therapeutic Goods Administration (Administración de Productos Terapéuticos) (36), en todas las agencias aprobado bajo el nombre Replagal®.

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, se cuenta con un registro sanitario para el medicamento agalsidasa alfa, que actualmente está vigente bajo el nombre de Replagal® (37); adicionalmente, la inclusión del medicamento agalsidasa alfa fue aprobada en las normas farmacológicas mediante el Acta No. 42 de 2010, por la Comisión Revisora, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (37), ver Anexo 7.

## Perfil de seguridad (34)

**Reacciones adversas:** en los ensayos clínicos con agalsidasa alfa, las reacciones adversas más frecuentes fueron las asociadas con la infusión durante su administración, estas fueron observadas en el 13,7% de los pacientes adultos, generalmente de gravedad leve a moderada. Estos datos se presentan en ensayos donde se incluyeron a 177 pacientes tratados con el medicamento, de los cuales 21 presentaban enfermedad renal en etapa terminal, 24 eran niños entre 7 y 17 años y 17 eran mujeres; además, se incorporaron notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización.

Entre los hallazgos más relevantes se encuentran: cefalea, mareos, dolor neuropático, disnea, náuseas, diarrea, vómito, rash, artralgia y fatiga, todos clasificados como muy frecuentes. Se reportaron también casos de hipersensibilidad, así como reacciones graves poco frecuentes como anafilaxia, taquiarritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica y edema angioneurótico. Otras manifestaciones incluyeron alteraciones cardiovasculares (palpitaciones, fibrilación auricular), trastornos cutáneos (urticaria, prurito,

eritema), musculoesqueléticos (mialgia, dolor de espalda, hinchazón articular), gastrointestinales (malestar abdominal), oculares (lagrimeo aumentado), respiratorios (tos, nasofaringitis, faringitis), entre otros.

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las reportadas en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, disnea, dolor torácico) y la exacerbación del dolor ocurrieron con mayor frecuencia.

Es entonces, que el perfil de seguridad del medicamento muestra que la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la infusión durante su administración con gravedad leve o moderada, aunque existen eventos graves poco frecuentes que deben ser considerados en la vigilancia clínica y farmacológica.

## Vigilancia postcomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto agalsidasa alfa (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Información vigilancia post comercialización agalsidasa alfa**

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	Búsqueda   Invima - Alertas Sanitarias: <a href="https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/">https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	Alertas y Comunicados sobre Medicamentos: <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala	Base de datos de la OMS VigiBase:	La búsqueda del principio activo agalsidasa alfa, arrojó un resultado de 3.625 registros de

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
Monitoring Centre	<p><a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a></p> <p>Consultada: 29/08/2025</p>	<p>sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos - RAM, en donde las tres principales categorías corresponden a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración (16%, 1.515 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: pirexia (324), fatiga (274) y malestar (224).</li> <li>- <b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones relacionadas con procedimientos (11%, 1.063 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: horario inapropiado de administración (383), omisión de la dosis (289) y reacción relacionada con la infusión (230).</li> <li>- <b>Trastornos del sistema nervioso (10%, 949 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: cefalea (317), mareo (161) y parestesia (110).</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

### Agalsidasa beta

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultado en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC. Con respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación ATC, (ver Tabla 3).

**Tabla 3. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento**

<b>Tipo de búsqueda</b>	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
<b>Base de datos</b>	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO
<b>Fecha de búsqueda</b>	18/07/2025; 31/07/2025; 04/08/2025; 16/08/2025; 28/08/2025.

**Término de búsqueda**

Agalsidasa beta

Fuente: Elaboración propia

**Identificación y descripción del medicamento(38)**

Agalsidasa beta es una enzima recombinante humana  $\alpha$ -Gal A con la misma secuencia de aminoácidos que la enzima nativa. La agalsidasa beta purificada es una glucoproteína homodimérica con un peso molecular de aproximadamente 100 kDa. La proteína madura está compuesta por dos subunidades de 398 aminoácidos (aproximadamente 51 kDa cada una), y cada subunidad contiene tres sitios de glicosilación N-dependiente.

La  $\alpha$ -Gal A cataliza la hidrólisis del GL-3 y de otros glicoesfingolípidos neutros terminados en  $\alpha$ -galactosa, como el galabiosilceramida y las sustancias del grupo sanguíneo B, transformándolos en dihexósido de ceramida y galactosa. La actividad específica de la agalsidasa beta es de aproximadamente 70 U/mg (una unidad se define como la cantidad de actividad que resulta en la hidrólisis de 1  $\mu$ mol de un sustrato sintético, p-nitrofenil- $\alpha$ -D-galactopiranósido, por minuto bajo las condiciones del ensayo).

El medicamento agalsidasa beta se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamífero, específicamente en células de Ovario de Hámster Chino (CHO por sus siglas en inglés).

La agalsidasa beta se presenta como un polvo liofilizado estéril, no pirógeno, de color blanco a blanquecino, para su reconstitución con agua estéril para inyección USP y está destinada a la administración por infusión intravenosa. Su fórmula molecular es C<sub>2029</sub>H<sub>3080</sub>N<sub>544</sub>O<sub>587</sub>S<sub>27</sub>.

**Mecanismo de acción**

El fundamento de la TRE es restaurar un nivel de actividad enzimática suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos; de este modo, se busca prevenir, estabilizar o revertir el deterioro progresivo de la función de dichos órganos antes de que ocurra un daño irreversible.

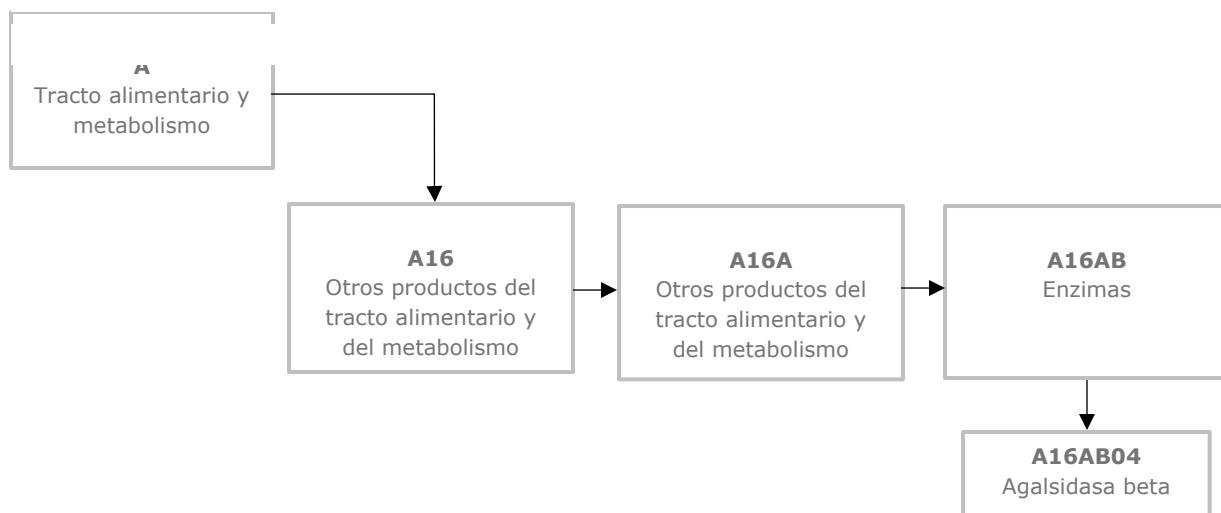
Después de la infusión intravenosa, la agalsidasa beta se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células endoteliales vasculares y las células

parenquimatosas hacia los lisosomas, probablemente a través de los receptores de manosa-6-fosfato, manosa y asialoglicoproteínas (39).

### Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, el medicamento agalsidasa beta se clasifica dentro del grupo A, que abarca el tracto alimentario y metabolismo, concretamente en el subgrupo A16B, correspondiente a las enzimas utilizadas en terapias específicas como las de reemplazo enzimático (40) (ver Figura 2).

Figura 2. Clasificación ATC de la agalsidasa beta



Fuente: Elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (40)

### Indicación autorizada en Colombia

El uso de agalsidasa beta está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos (34).

**Indicación FDA:** agalsidasa beta está indicada para su uso en pacientes con enfermedad de Fabry. Agalsidasa beta reduce la deposición de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio capilar del riñón y en otros sitios celulares (38).

**Indicación EMA:** agalsidasa beta está indicada para la TRE a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α-Gal A) (39).

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, tales como: manitol, fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato de disodio heptahidratado (38).

### **Precauciones y advertencias (34):**

**Precauciones generales:** pacientes con enfermedad de Fabry avanzada y disfunción cardíaca deben ser monitoreados estrechamente por mayor riesgo de complicaciones durante la infusión.

### **Inmunogenicidad y reinstauración del tratamiento:**

- La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra agalsidasa beta.
- Algunos pacientes presentan IgE o reactividad cutánea específica.
- Se debe considerar la prueba de IgE si se sospechan reacciones alérgicas, en casos con IgE positiva, evaluar riesgo-beneficio de continuar el tratamiento.
- La reinstauración del tratamiento debe hacerse bajo supervisión médica especializada.
- Reacciones graves observadas: broncoespasmo, urticaria, hipotensión, producción de anticuerpos específicos (ver perfil de seguridad).

**Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad:** no se han llevado a cabo estudios en animales ni humanos para evaluar potencial carcinógeno, mutagénico y efectos sobre la fertilidad.

**Embarazo:** se dispone de datos limitados sobre el uso de agalsidasa beta en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en cuanto a toxicidad reproductiva, no hay estudios controlados adecuados en mujeres embarazadas. Usar durante el embarazo solo si es necesario.

**Lactancia:** se desconoce si se excreta en la leche materna, agalsidasa beta debe administrarse con precaución.

**Efectos en mujeres:** aunque la enfermedad está ligada al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar síntomas. Se evaluó la seguridad y eficacia en 12 mujeres adultas dentro de estudios aleatorizados y controlados, así como en 2 niñas de 11 años en un estudio abierto. No se observaron diferencias relevantes en comparación con los efectos observados en hombres.

**Uso pediátrico:** en un estudio internacional, multicéntrico, abierto y sin grupo control, se evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia en 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 hombres y 2 mujeres) con edades entre 8 y 16 años al inicio del tratamiento. Todos recibieron 1 mg/kg cada 2 semanas durante 48 semanas (34).

En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática ( $>7,03 \mu\text{g/mL}$ ), mientras que las dos pacientes femeninas mostraban valores normales. Asimismo, 12 de los 14 pacientes masculinos presentaban inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar en biopsias cutáneas, hallazgo que no se observó en las pacientes femeninas.

Tras 24 y 48 semanas de tratamiento, los 14 varones alcanzaron niveles plasmáticos normales de GL-3. Además, los 12 que inicialmente presentaban inclusiones endoteliales lograron una puntuación de 0 en dichas inclusiones en ambos puntos de seguimiento. En las dos pacientes femeninas, los niveles de GL-3 permanecieron normales durante todo el estudio.

No se reportaron nuevos problemas de seguridad ni eventos adversos adicionales. El perfil de seguridad y eficacia fue consistente con el observado en adultos. Cabe señalar que el medicamento no ha sido evaluado en menores de 8 años.

**Uso geriátrico:** no se incluyó un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar diferencias en la respuesta al tratamiento.

## Información de comercialización

El medicamento agalsidasa beta fue aprobado inicialmente en Europa por la EMA el 03/08/2001 (39), posteriormente, la FDA autorizó su comercialización el 24/04/2003 (38); en Australia, diez meses después de la EMA, la TGA otorgó su aprobación el 17/05/2002 (41), mientras que, en Canadá, la Health Canada aprobó el medicamento el 10/02/2017 (42), en todas las agencias bajo el nombre Fabrazyme®.

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, se cuenta con dos registros sanitarios para el medicamento agalsidasa beta, los cuales se encuentran actualmente vigentes bajo el nombre de Fabrazyme® (34); adicionalmente, la inclusión del medicamento agalsidasa beta en presentaciones de 5 mg y 35 mg fue aprobada en las normas farmacológicas mediante el Acta No. 41 de 2013, por la Comisión Revisora, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (43), ver Anexo 7.

### Perfil de seguridad (34)

**Reacciones asociadas con la infusión:** la agalsidasa beta puede causar reacciones durante la infusión, algunas de ellas severas. Algunas reacciones severas observadas son: escalofríos, vómitos, hipotensión, parestesia.

Otras reacciones comunes: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en extremidades, hipertensión, dolor torácico, opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia.

**Interacciones medicamentosas:** no se han realizado estudios de interacción ni metabolismo in vitro.

### Vigilancia postcomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto agalsidasa beta (ver Tabla 4).

**Tabla 4. Información vigilancia post comercialización agalsidasa beta**

<b>Agencia Sanitaria</b>	<b>Fuente</b>	<b>Observación</b>
INVIMA	Búsqueda   Invima - Alertas Sanitarias: <a href="https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/">https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	Alertas y Comunicados sobre Medicamentos <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	Base de datos de la OMS VigiBase: <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>  Consultada: 29/08/2025	<p>La búsqueda del principio activo agalsidasa beta, arrojó un resultado de 9.946 registros de sospechas de RAM, en donde las tres principales categorías corresponden a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración (18%, 3.982 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: pirexia (724), dolor (595) y escalofríos (632).</li> <li>- <b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones relacionadas con procedimientos (9%, 1.954 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: reacción relacionada con la infusión (309), omisión de dosis (282) y horario inadecuado de administración (197).</li> <li>- <b>Trastornos del sistema nervioso (10%, 2.261 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: cefalea (573), mareo (318) y accidente cerebrovascular (257).</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

## Migalastat

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultado en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC. Con respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación ATC (ver Tabla 5).

**Tabla 5. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento**

<b>Tipo de búsqueda</b>	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
<b>Base de datos</b>	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO.
<b>Fecha de búsqueda</b>	18/07/2025; 31/07/2025; 04/08/2025; 16/08/2025; 29/08/2025.
<b>Término de búsqueda</b>	Migalastat

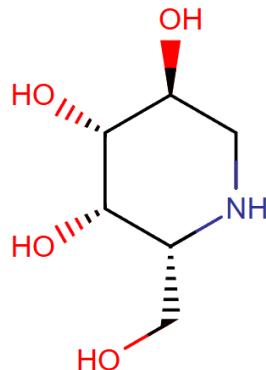
Fuente: Elaboración propia

## Identificación y descripción del medicamento

El medicamento migalastat es una chaperona farmacológica de la α-Gal A, un iminosacárido de bajo peso molecular y análogo de la galactosa terminal del GL-3.

El nombre químico de migalastat es (+)-(2R,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil) piperidina-3,4,5-triol hidrocloruro. Su fórmula molecular es C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>·HCl y su masa molecular es 199,63 g/mol. Su estructura química se muestra a continuación (Ver Figura 3).

Figura 3. Estructura Química de migalastat



Fuente: Representación de la fórmula estructural

El medicamento migalastat es un sólido cristalino blanco, libremente soluble en medios acuosos dentro del rango de pH de 1,2 a 7,5.

Las cápsulas de migalastat son destinadas para administración oral, contienen un polvo entre blanco y marrón pálido y se presentan en cápsulas de gelatina dura (44).

### Mecanismo de acción

Ciertas mutaciones del gen GLA pueden dar lugar a la producción de formas mutantes de la  $\alpha$ -Gal A mal plegadas e inestables. Migalastat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva, reversible y con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes específicas de  $\alpha$ -Gal A, cuyos genotipos se conocen como mutaciones susceptibles de tratamiento.

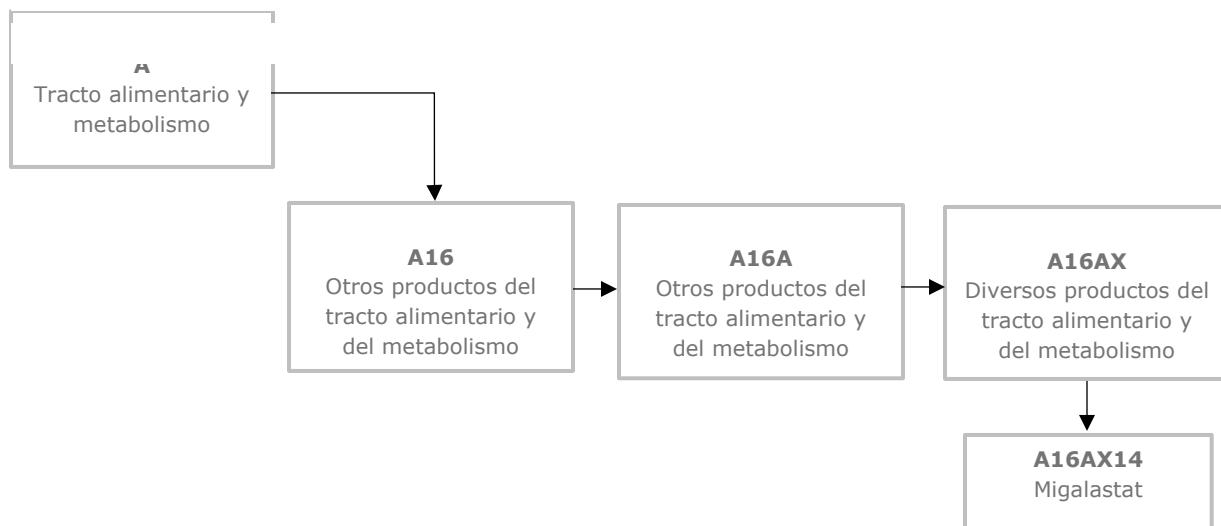
La unión de migalastat estabiliza estas formas mutantes de la  $\alpha$ -Gal A en el retículo endoplasmático y facilita su transporte adecuado hacia los lisosomas. Una vez en los lisosomas, la disociación del fármaco permite restaurar la actividad de la  $\alpha$ -Gal A, lo que conduce al catabolismo del GL-3 y otros sustratos relacionados (44).

### Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, el medicamento migalastat se clasifica dentro del grupo A, que abarca el tracto alimentario y metabolismo, y más

concretamente en el subgrupo A16AX, correspondiente a diversos productos del tracto alimentario y del metabolismo (ver Figura 4).

Figura 4. Clasificación ATC del migalastat



Fuente: Elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (45)

### Indicación autorizada en Colombia

Migalastat está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de  $\alpha$ -Gal A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (34).

**Indicación FDA:** migalastat es una chaperona farmacológica de la  $\alpha$ -Gal A, indicada para el tratamiento de adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y una variante del gen GLA (alfa-galactosidasa) susceptible de tratamiento, determinada mediante datos de ensayos in vitro (44).

**Indicación EMA:** migalastat está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con diagnóstico

confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de la α-Gal A) y que presenten una mutación susceptible de ser tratada (46).

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, tales como:  
*Contenido de la cápsula:* almidón de maíz, estearato de magnesio. *Composición de la cápsula:* gelatina, dióxido de titanio, índigo carmín. *Tinta de impresión:* goma laca (Shellac), óxido de hierro negro, hidróxido de potasio (44).

### **Precauciones y advertencias (34):**

- Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que:
  - Han iniciado tratamiento con migalastat.
  - Han cambiado desde otra terapia a migalastat.
- En caso de deterioro clínico significativo, se debe considerar:
  - Una evaluación clínica posterior.
  - La interrupción del tratamiento con migalastat.
- Este medicamento no está indicado en pacientes con mutaciones no susceptibles de responder al tratamiento.
- No se ha observado reducción de la proteinuria en pacientes tratados con el fármaco.
- No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de dosis del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática.
- Dosis olvidadas: El medicamento migalastat no debe administrarse en dos días consecutivos. Si el paciente olvida una dosis, podrá tomarla únicamente dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual de administración. Si han transcurrido más de 12 horas, deberá omitir la

dosis olvidada y reanudar el tratamiento en la siguiente toma programada, siguiendo el esquema de administración cada dos días.

- Se recomienda supervisar periódicamente la función renal, los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos (cada 6 meses) en pacientes que han iniciado un tratamiento con migalastat o han cambiado a este último. En caso de deterioro clínico significativo, debe plantearse una evaluación clínica posterior o la interrupción del tratamiento farmacológico.

**Uso en población pediátrica:** Las cápsulas de 123mg de migalastat no están indicadas para niños de 12 años o menos con un peso corporal inferior a 45kg.

### **Información de comercialización**

El medicamento migalastat fue aprobado inicialmente en Europa por la EMA el 25/05/2016 (46). Posteriormente, la FDA autorizó su comercialización el 10/08/2018 (44). En Australia, la TGA otorgó su aprobación el 15/11/2022 (47) y en Canadá, la agencia Health Canada la aprobó el 03/08/2023 (48), en todas las agencias se aprobó bajo el nombre Galafold®.

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con un registro sanitario para el medicamento migalastat el cual se encuentra vigente actualmente bajo el nombre de Galafold® (34); Adicionalmente, la inclusión en las normas farmacológicas del medicamento migalastat fue aprobada mediante el Acta No. 05 de 2023, por la Comisión Revisora, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (49) (ver Anexo 7).

### **Perfil de seguridad (49)**

#### **Interacciones farmacológicas:**

- Datos limitados sugieren que la administración conjunta de una dosis única de migalastat y de una Terapia de Sustitución Enzimática (TSE) estándar por perfusión puede resultar en una exposición a la agalsidasa entre 1 y 5 veces mayor.

- El estudio también demostró que la agalsidasa no tiene efecto sobre la farmacocinética de migalastat.
- Migalastat no está indicado para uso concomitante con terapia de sustitución enzimática.

**Reacciones adversas:** las reacciones adversas más comunes observadas con el uso de migalastat fueron las cefaleas, reportadas en aproximadamente un 10% de los pacientes tratados.

En los estudios clínicos, se describieron reacciones adversas que abarcan múltiples sistemas orgánicos. En el sistema nervioso, la cefalea fue muy frecuente, mientras que la parestesia, los mareos y la hipoestesia se presentaron con frecuencia. En el área psiquiátrica, se reportó depresión; en los trastornos del oído y del laberinto, vértigo; y en los cardíacos, palpitaciones. A nivel respiratorio, se notificaron casos de disnea y epistaxis.

Los efectos gastrointestinales fueron variados e incluyeron diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, urgencia para defecar y dispepsia. En la piel y el tejido subcutáneo se registraron exantema y prurito, mientras que en el sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo aparecieron espasmos musculares, mialgia, torticolis y dolor en las extremidades. También se describieron casos de proteinuria en el sistema renal y urinario.

En el grupo de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración del fármaco, se reportaron fatiga y dolor, y en las exploraciones complementarias se observaron incrementos de creatinfosfoquinasa en sangre, así como aumento de peso.

En general, el perfil de seguridad del medicamento muestra que la cefalea constituye la reacción adversa más frecuente, acompañada principalmente de eventos de tipo gastrointestinal, musculoesquelético y neurológico, todos clasificados como frecuentes y en su mayoría de carácter leve a moderado.

**Población adolescente:** la evaluación de la seguridad en 21 adolescentes (de 12 a < 18 años y de  $\geq 45$  kg de peso corporal) se basa en datos de seguridad de 1 año de ensayos abiertos, en los cuales, estos pacientes recibieron la misma

dosología que los adultos. No se observaron diferencias específicas relacionadas con la edad en las reacciones adversas entre los pacientes adolescentes y adultos. Según estos datos, se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas sean las mismas que las de los adultos.

### Vigilancia postcomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto migalastat (ver Tabla 6).

**Tabla 6. Información vigilancia post comercialización migalastat**

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	Búsqueda   Invima - Alertas Sanitarias: <a href="https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/">https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/</a> Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	Alertas y Comunicados sobre Medicamentos: <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements</a> Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a> Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	Base de datos de la OMS VigiBase: <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> Consultada: 29/08/2025	<p>La búsqueda del principio activo migalastat, arrojó un resultado de 725 registros de sospechas de RAM, en donde las tres principales categorías corresponden a:</p> <p><b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración (16%, 249 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: fatiga (63), inefectividad del fármaco (36) y dolor (30).</p> <p>- <b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones relacionadas con procedimientos (10%, 151 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM</p>

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		<p>más frecuentemente reportadas son: omisión de dosis (59), uso fuera de la indicación aprobada (29) e inadecuado horario de administración (22).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Trastornos del sistema nervioso (12%, 191 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: cefalea (80), mareo (26) y accidente cerebrovascular (24).</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

#### 4.3 Otras tecnologías en salud identificadas en el manejo de la Enfermedad de Fabry

Se realizó búsqueda en los listados de medicamentos comercializados bajo la modalidad de vitales no disponibles con indicación de Enfermedad de Fabry y en dicha búsqueda no se encontraron medicamentos comercializados bajo esta modalidad (50). Esto indica que los tratamientos disponibles corresponden únicamente a los medicamentos aprobados por la autoridad regulatoria INVIMA para esta indicación, todos ellos con registro sanitario en estado de comercialización (vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados). Fecha de consulta: 29/08/2025.

Adicionalmente, en el Anexo 7 en la Información registro sanitario autorizado en Colombia, se presenta la información de los registros sanitarios autorizados en Colombia y la disponibilidad de las tecnologías en salud para el manejo de la Enfermedad de Fabry.

En la Tabla 25. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud - medicamentos- para el tratamiento coadyuvante de la Enfermedad de Fabry, se incluyen los medicamentos como terapia coadyuvante que hacen parte de la atención de los pacientes con Enfermedad de Fabry, así como su fuente de financiación (Ver Anexo 7).

## 4.4 Epidemiología

La prevalencia global de Fabry con clínica manifiesta se estima entre 1:40 000 y 1:170 000 nacimientos, afectando a todos los grupos étnicos (13). Estudios de cribado neonatal en poblaciones de varones han detectado frecuencias de la forma clásica de hasta 1:22 570 y de la forma de inicio tardío de hasta 1:1 390, lo que sugiere un infradiagnóstico importante (7). No obstante, el tamizaje neonatal ha permitido identificar variantes de presentación tardía, con prevalencias que alcanzan hasta 1:5.000 personas, lo que sugiere que los fenotipos atenuados son más frecuentes de lo previamente reconocido(51). En cohortes con miocardiopatía hipertrófica inexplicada, la prevalencia de Fabry oscila entre el 2 % y el 4 %, destacando su papel en el diagnóstico diferencial de pacientes con hipertrofia ventricular sin causa evidente (13). La edad media de aparición de síntomas es de 49 años en hombres y 44 años en mujeres, y la esperanza de vida se reduce a 58,2 años y 75,4 años respectivamente en el Fabry Outcome Survey (13).

En América Latina, los pacientes suelen diagnosticarse más jóvenes—35,5 años en hombres y 37,8 años en mujeres—y únicamente el 67 % de los hombres y el 19 % de las mujeres han recibido TRE, lo que refleja barreras de acceso al tratamiento (20).Estudios de tamizaje en la región en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con hipertrofia ventricular izquierda o en diálisis (52,53), han reportado prevalencias entre 0,1 % y 1 % en países como Brasil, Argentina y México. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de subdiagnóstico significativo, especialmente en mujeres y pacientes con fenotipos no clásicos.

En Colombia, el diagnóstico de Fabry presenta retos particulares: solo existe un laboratorio de referencia en Bogotá y el número de genetistas médicos es muy limitado, lo que obliga a los pacientes a desplazarse a las principales ciudades para realizar los estudios genéticos y bioquímicos necesarios (12). Las dificultades de acceso al tratamiento específico han llevado a pacientes índice a presentar acciones legales para garantizar la provisión oportuna de terapia de reemplazo enzimático (20). Sin embargo, se han documentado experiencias que han mostrado la efectividad de la genotipificación en cascada en familias, lo que ha permitido la identificación de portadores adicionales, con lo cual se amplía la detección precoz, reduciendo el retraso diagnóstico (20). Por tratarse de una condición huérfana/rara, la enfermedad de Fabry es objeto de vigilancia epidemiológica en Colombia. Durante el año 2024, fueron notificados 49 casos

al SIVIGILA en el país, los cuales representan el 0.4% del total de 13930 casos de enfermedades huérfanas/raras notificados en 2024; ocupando así la posición 62 entre las condiciones de este tipo con más casos en 2024 (54).

## 4.5 Marco legal

En Colombia, la atención de las enfermedades huérfanas-raras se sustenta en un conjunto de disposiciones que buscan garantizar la respuesta adecuada a estas condiciones poco frecuentes. La Constitución Política, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas-Raras y el Plan Decenal de Salud Pública 2022–2031 reconocen el derecho a la salud y la necesidad de un abordaje especializado para estas patologías.

El derecho a la salud está consagrado en el Artículo 49 de la Constitución Política de Colombia, que establece la salud como derecho fundamental. En dicho artículo se indica que el Estado debe asegurar a toda la población el acceso a los servicios de salud, promover el bienestar general y garantizar una atención sanitaria equitativa. Asimismo, atribuye al Estado la responsabilidad de organizar, desarrollar y prestar los servicios de manera integral, conforme a las necesidades de la población y bajo criterios de equidad y eficiencia (55). Este mandato se aplica de forma directa a las enfermedades huérfanas-raras, al exigir que el acceso equitativo incluya tanto el diagnóstico como el tratamiento. En consecuencia, la normativa y las políticas de salud deben alinearse con este mandato constitucional para asegurar que todas las condiciones, incluidas las huérfanas-raras, reciban la atención adecuada (56).

Por su parte, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas-Raras del Ministerio de Salud de Colombia, define acciones orientadas a garantizar un acceso efectivo a la atención integral e integrada dentro del marco de la Atención Primaria en Salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (57). Estas acciones buscan mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas o raras, así como la de sus familiares y cuidadores, promoviendo además su inclusión y participación social en el país.

Adicionalmente, el Plan Decenal de Salud Pública 2022–2031 aborda las enfermedades huérfanas desde un enfoque integral orientado a fortalecer su manejo y atención en Colombia (56). El enfoque se centra en promover y mantener la salud de las personas con enfermedades raras u huérfanas a lo largo del curso de vida y en diversos entornos, con especial énfasis en el hogar

y en el apoyo a cuidadores. Procura asegurar condiciones idóneas para el cuidado y una distribución equitativa de responsabilidades. Incluye la información y educación sobre servicios de salud y sociales, la consolidación de redes de apoyo y el impulso a la participación comunitaria mediante mesas nacionales y regionales. También promueve la formulación de políticas públicas que mejoren la calidad de vida y el cuidado integral de las personas con enfermedades huérfanas-raras y de sus familias y cuidadores.

En el plano normativo, se han alcanzado hitos relevantes que han configurado el escenario actual de atención a estas enfermedades en el país. A continuación, se presentarán los actos legislativos del Congreso de la República, así como los decretos y resoluciones más significativos:

**Tabla 7. Normativa colombiana para enfermedades huérfanas-raras**

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
Sentencia T-972 de 2001 (58)	Con la que la Corte Constitucional abordó un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona diagnosticada con una enfermedad grave. La sentencia resalta la necesidad de un tratamiento prioritario y especializado para pacientes con enfermedades graves, debido a la severidad y el alto costo de estas condiciones, reafirmando que el Estado tiene la responsabilidad de garantizar los recursos necesarios y la infraestructura adecuada para la atención de enfermedades graves, promoviendo políticas públicas que faciliten el acceso a tratamientos y medicamentos para estos pacientes.
Decreto 481 de 2004 (59)	Crea un marco legal para la importación simplificada de medicamentos esenciales que no son rentables para el mercado convencional, lo que resulta fundamental para garantizar que los pacientes con enfermedades con baja prevalencia o "huérfanas" puedan acceder a los tratamientos necesarios para salvaguardar su vida o aliviar su sufrimiento, superando las barreras comerciales que de otra forma los harían inaccesibles.
Sentencia T-760 de 2008 (60)	Reconoce el derecho a la salud como fundamental y autónomo, garantizando el acceso oportuno y de calidad a los servicios necesarios para la vida digna, sin limitaciones por el POS o la capacidad de pago; ordena a EPS e IPS brindar atención integral y continua sin trabas administrativas, establece que el criterio del médico tratante prima sobre otras consideraciones bajo el principio pro homine y exige al Estado corregir fallas estructurales del sistema para asegurar el goce efectivo de este derecho.
Ley 1392 de 2010 (61)	Emitida en julio del 2010, esta ley reconoce a las enfermedades huérfanas como un asunto de especial interés en salud, por su impacto en la población y el elevado costo de su atención. Establece

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
	mecanismos específicos de aseguramiento y financiación dentro del SGSSS, garantiza el acceso equitativo a servicios y medicamentos especializados, y promueve la creación de una red de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento. Además, impulsa la capacitación del personal de salud, la investigación científica, y la inclusión social de los pacientes, con principios de universalidad, solidaridad e igualdad, bajo la vigilancia de la Superintendencia Nacional de Salud. Bajo esta ley se encuentra enmarcado el Plan Nacional de Gestión para Enfermedades Huérfanas –Raras
Ley 1438 de 2011(62)	El artículo 140 de esta ley, bajo el título otras disposiciones, modifica la definición de enfermedades huérfanas en la ley 1392 de 2010, ampliando su prevalencia a menos de 1 por cada 5.000 personas. Incluye enfermedades raras, ultra-huérfanas y olvidadas, que son crónicamente debilitantes, graves, y amenazan la vida, con un enfoque particular en aquellas que afectan a poblaciones pobres en países en desarrollo. Además, indica que el Ministerio de la Protección Social deberá actualizar la lista de estas enfermedades cada dos años en coordinación con la Comisión de Regulación en Salud (CRES) u otro organismo competente.
Decreto 1954 de 2012 (63)	Establece las condiciones y procedimientos para implementar un sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia, de acuerdo con la Ley 1392 de 2010. El sistema busca mejorar la atención en salud mediante la recopilación y consolidación de datos sobre la prevalencia, incidencia y atención de estas enfermedades. El decreto en su artículo 3, detalla las responsabilidades de las Entidades Promotoras de Salud (EPS), actualmente EAPB, Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), y Direcciones de Salud, quienes deben reportar información al Ministerio de Salud y Protección Social. Este registro nacional permitiría monitorear la política de atención y asegurar que los pacientes reciban los servicios necesarios. Además, se estipulan medidas para la validación y auditoría de la información, asegurando la veracidad y confidencialidad de los datos, y se hace obligatorio, tal como está descrito en su artículo 9, el reporte de información para acceder a recursos del Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA).
Resolución 3681 de 2013 (64)	Estableció los contenidos y requerimientos técnicos para el reporte de información, por única vez, a la Cuenta de Alto Costo para la elaboración de un censo de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia. Esta información debe ser reportada por las IPS, EAPB, y Direcciones de Salud. Se especifican fechas límites para el reporte, la estructura de la información, y la responsabilidad de certificar su veracidad. El incumplimiento en la entrega de la información será sancionado por la Superintendencia Nacional de

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
	Salud. La resolución entra en vigor desde su publicación y deroga disposiciones contrarias.
Resolución 430 de 2013 (65)	Estableció el primer listado de enfermedades huérfanas/raras en el país, el cual será de uso obligatorio por parte de todos los integrantes del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS). El artículo 2 define una periodicidad de 2 años para actualización de este por parte del Ministerio de salud.
Resolución 2048 de 2015 (66)	Por el cual se actualizó el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.
Ley 1751 de 2015 (67)	<p>En el artículo 11 de esta ley, se establece a los pacientes con enfermedades huérfanas como sujetos de especial protección. El Estado deberá brinda protección especial a personas con enfermedades huérfanas, asegurando que su atención no esté limitada por restricciones administrativas o económicas. Esto implica que las personas afectadas por estas enfermedades deben recibir atención médica sin barreras, con procesos intersectoriales e interdisciplinarios que garanticen las mejores condiciones de atención.</p> <p>El artículo 15 del mismo documento, en su parágrafo 3, también establece: "Bajo ninguna circunstancia deberá entenderse que los criterios de exclusión definido en el presente artículo afectarán el acceso a tratamientos a las personas que sufren enfermedades raras o huérfanas"</p>
Decreto 780 de 2016 (68)	Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. En su título 4 está dedicado al sistema de información de las enfermedades huérfanas; estableciendo en el artículo 2.8.4.4, las fases para recopilación y consolidación de información. La primera fase fue por medio del censo definido en la resolución 3681 del 2013 a través de la cuenta de alto costo. La segunda fase posterior a ese censo, establece que "los nuevos pacientes que sean diagnosticados se reportarán al Ministerio de Salud y Protección Social a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), de acuerdo con las fichas y procedimientos que para tal fin se definan".
Decreto 2265 de 2017 (69)	<u>Modifica decreto 780 de 2016:</u> En el Artículo 2.6.4.3.5.1.3. define los requisitos para la procedencia del pago de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el plan de beneficios con cargo a la UPC. El Parágrafo 1 del anterior artículo establece que "el servicio de salud o tecnología suministrado a un usuario con diagnóstico confirmado de enfermedad huérfana u otra patología de interés, será reconocido cuando el usuario se encuentre debidamente inscrito en la base de datos definida por el Ministerio de Salud y Protección Social"; es decir, en el registro nacional de pacientes con enfermedades huérfanas (RNPEH). El giro se

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
	realizará en forma directa desde ADRES a los centros de referencia o a la red de prestación que se constituya para tal fin.
Sentencia T-399 de 2017 (70)	Reafirma lo consignado en la ley estatutaria 1751 de 2015, donde en su artículo 11 define: "La atención de niños, niñas y adolescentes, mujeres en estado de embarazo, desplazados, víctimas de violencia y del conflicto armado, la población adulta mayor, personas que sufren de enfermedades huérfanas y personas en condición de discapacidad, gozarán de especial protección por parte del Estado". La sentencia surge a raíz de una acción de tutela presentada por un paciente diagnosticado con una enfermedad huérfana/rara, quien alega que su EPS no ha proporcionado los medicamentos y tratamientos necesarios para su condición, vulnerando su derecho fundamental a la salud"
Sentencia T-402 de 2018 (71).	En apartes de la sentencia la corte reitera: su jurisprudencia sobre: "(i) el derecho fundamental a la salud, en lo relacionado con los principios de accesibilidad, solidaridad, continuidad e integralidad, así como su protección especial para menores de edad; (ii) la especial relevancia del derecho a la salud para personas con enfermedades huérfanas; (iii) los eventos de exoneración de copagos, cuotas moderadoras y de recuperación, y su aplicación en los casos de pacientes con enfermedades huérfanas y catastróficas".
Resolución 651 de 2018 (72)	Establece las condiciones y procedimientos para la habilitación de Centros de Referencia de Diagnóstico, Tratamiento y Farmacia para la atención integral de enfermedades huérfanas. Define los requisitos que deben cumplir las instituciones prestadoras de servicios de salud para ser habilitadas, incluyendo estándares de calidad y criterios de funcionamiento detallados en el manual correspondiente. La resolución también regula la conformación de una red y subredes de centros especializados, la autoevaluación, la renovación de habilitación, y las visitas de verificación para garantizar el cumplimiento continuo. Además, aborda los procedimientos para reportar novedades, como cambios en los servicios o cierres temporales, y asegura la continuidad de la atención mediante planes de reubicación de pacientes.
Resolución 5265 de 2018 (73)	Actualiza el listado de enfermedades huérfanas, define su uso y establece nuevas disposiciones para su aplicación. Esta resolución, en cumplimiento de la Ley 1392 de 2010 y el Decreto 780 de 2016, introduce una versión actualizada del listado, asigna números secuenciales a cada enfermedad huérfana y especifica que estos números no se reutilizarán si una enfermedad es excluida. Además, regula la notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), establece que el listado estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio y deroga la Resolución 2048 de 2015.

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
Resolución 946 de 2019 (74)	Establece directrices para el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas y su notificación al SIVIGILA. La normativa regula la actualización continua del registro de pacientes con enfermedades huérfanas, la recopilación de datos, y la estandarización de pruebas diagnósticas. Además, detalla el procedimiento para la notificación de nuevos casos y su validación, aboga por la interoperabilidad de datos entre entidades y establece la responsabilidad de estas entidades en la protección de datos personales. La resolución, aplicable a EAPB y prestadores de servicios de salud, rige desde su publicación y reemplaza disposiciones anteriores.
Ley 1980 de 2019 (75)	Establece el Programa de Tamizaje Neonatal en Colombia, cuyo objetivo principal es la detección temprana de enfermedades congénitas en recién nacidos, incluyendo problemas metabólicos. El tamizaje neonatal básico incluye pruebas para la identificación de algunas enfermedades huérfanas/raras como la fenilcetonuria, la galactosemia, la fibrosis quística o la hiperplasia suprarrenal congénita; mientras que el tamizaje ampliado agrega pruebas para otras 33 enfermedades metabólicas. Asimismo, establece que los laboratorios que realicen en Colombia pruebas diagnósticas para las enfermedades huérfanas/raras, deben someterse anualmente a los programas de evaluación externa y acreditar ante el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC) los ensayos de laboratorio relacionados.
Resolución 561 de 2019 (76)	Por el cual se establecen los procedimientos de inscripción y verificación de los laboratorios que realicen pruebas para eventos de interés en salud pública y de inspección vigilancia y control sanitario en la Red Nacional de laboratorios-RELAB.
Sentencia T-413 de 2020 (77)	“Reconoce que las personas que padecen una enfermedad huérfana son titulares de una especial protección constitucional que debe otorgar el Estado para garantizar la satisfacción de sus derechos”. Surge a raíz de las barreras generadas por una EPS a un paciente con padecimiento de una enfermedad huérfana”.
Resolución 205 de 2020 (78)	Por la cual se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con cargo a la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud - SGSSS, y se adopta la metodología para definir el presupuesto máximo.
Resolución 586 de 2021 (79)	Modifica el artículo 10 de la resolución 205 del 2020, relacionada con la financiación de medicamentos para enfermedades huérfanas.
Resolución 1871 de 2021 (80)	Establece y reglamenta la conformación y funcionamiento de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras. Esta mesa tiene el objetivo de mejorar la atención a personas con enfermedades

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
	huérfanas, garantizando su participación en el diseño de políticas y estrategias para su divulgación y sensibilización. La resolución define la estructura de la mesa, que incluye representantes de diversas entidades y organizaciones, y establece sus funciones principales, como la formulación de planes de trabajo, la coordinación de acciones a nivel territorial y el seguimiento de políticas públicas. La mesa sesionará ordinariamente cada dos meses y podrá invitar a expertos y representantes externos según sea necesario.
Resolución 1139 de 2022 (81)	Se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS. La financiación de los medicamentos cuya indicación sea específica y única para el tratamiento que requieran las personas que sean diagnosticadas por primera vez con una enfermedad huérfana durante la vigencia del presupuesto máximo será asumida por la ADRES”, cumpliendo con los requerimientos allí consignados.
Decreto 1652 de 2022 (82)	Por el cual se adiciona el Título 4 a la parte 10 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016 relativo a la determinación del régimen aplicable para el cobro de pagos compartidos o copagos y cuotas moderadoras a los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. En sus artículos 2.10.4.6 y 2.10.4.8 establece excepciones para cobro de cuotas moderadoras y copagos para pacientes con enfermedades huérfanas.
Resolución 000023 de 2023 (66)	actualiza el listado nacional de enfermedades huérfanas y raras. Esta actualización, realizada en colaboración con ciudadanos, organizaciones y expertos, sigue los procedimientos establecidos por las leyes 1392 de 2010, 1438 de 2011 y 1751 de 2015. La resolución incorpora nuevas enfermedades y ajusta códigos según la última versión de la CIE-10. El listado actualizado será utilizado para la administración de registros médicos, notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio. La resolución entra en vigor a partir de su publicación y reemplaza a la Resolución 5265 de 2018.
Ley 2281 de 2023 (83)	Por medio de la cual se creó el Ministerio de la Igualdad y Equidad, instituyó el Sistema Nacional de Cuidado (SNC), cuyo objetivo es reconocer, reducir, redistribuir, representar y recompensar el trabajo de cuidado, remunerado y no remunerado, a través de un modelo corresponsable entre el Estado, el sector privado, la sociedad civil, las familias, las comunidades y entre mujeres y hombres en sus diferencias y diversidad, para compartir equitativamente las responsabilidades respecto a dichas labores,

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
	dar respuesta a las demandas de cuidado de los hogares y las personas que necesitan cuidados, y garantizar los derechos de las personas cuidadoras.
Ley 2294 del 2023 (84)	Plan Nacional de desarrollo. En su artículo 106 establece que el Sistema Nacional de Cuidado, creará, fortalecerá e integrará una oferta de servicios para la formación, el bienestar, la generación de ingresos, fortalecimiento de capacidades para personas cuidadoras remuneradas y no remuneradas así como servicios de cuidado y de desarrollo de capacidades para las personas que requieren cuidado o apoyo, a saber: niños, niñas y adolescentes, personas con discapacidad, personas mayores y demás poblaciones definidas por el Ministerio de la Igualdad y la Equidad.
Ley 2297 de 2023 (85)	Se establecen medidas efectivas y oportunas en beneficio de la autonomía de las personas con discapacidad y los cuidadores o asistentes personales bajo un enfoque de derechos humanos, biopsicosocial, se incentiva su formación, acceso al empleo, emprendimiento, generación de ingresos y atención en salud y se dictan otras disposiciones.
Resolución 207 de 2024 (86)	Por la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos para el Programa de Tamizaje Neonatal. Incluye directrices para enfermedades huérfanas-raras.
Resolución 2696 de 2024 (87)	Se centra en la atención primaria y la sustentabilidad ambiental, su énfasis en un modelo de atención integral, centrada en el usuario, y la definición de atributos de calidad como la accesibilidad, oportunidad, seguridad, pertinencia, continuidad y coordinación, que sienta las bases para mejorar la atención de enfermedades complejas como las huérfanas/raras, al promover un sistema de salud más organizado, eficiente y que responda mejor a las necesidades individuales de los pacientes.
Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras del 2024 (88)	Publicado en abril del 2024, el documento es un marco de referencia que describe antecedentes, avances normativos y el marco conceptual relacionado con las enfermedades huérfanas-raras, contribuyendo con una visión global y estado actual del problema. Este Plan tiene como propósito reconocer la importancia de estas enfermedades en la agenda pública, tanto a nivel sectorial como intersectorial, por lo cual procura movilizar acciones del Estado para minimizar el impacto de las enfermedades huérfanas-raras, mediante la formulación e implementación de estrategias y metas para garantizar el derecho a la salud y contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas con este tipo de condiciones y sus familias. Este plan tiene como objetivo central formular acciones que promuevan el acceso efectivo a la atención integral e integrada de salud en el marco de la Atención Primaria en Salud (APS) y del SGSSS; y como objetivos específicos, implementar acciones de prevención y detección temprana, mejorar la

<b>Documento</b>	<b>Contenido</b>
	oportunidad en el diagnóstico y el acceso a la atención especializada, contribuir al mejoramiento de la salud y la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras y sus familias, promover la autonomía y funcionalidad estas personas; así como fortalecer la gestión del talento humano, el conocimiento y la investigación; además de gestionar también recursos de financiamiento.
Resolución 542 de 2025 (89)	Define los criterios bajo los cuales el Ministerio de Salud y Protección Social podrá realizar la compra centralizada de medicamentos a través del Fondo Rotatorio Regional para la Adquisición de Productos Estratégicos de Salud Pública OPS/OMS. Además de la compra, establece pautas para la distribución y el suministro de estos medicamentos. La resolución surge de la necesidad de garantizar la disponibilidad de servicios y tecnologías en salud para la población, procurando la mejor utilización de recursos para el derecho a la salud, especialmente considerando que las enfermedades huérfanas son un problema de especial interés en salud.
Resolución 067 de 2025 (90)	Define el marco metodológico y operativo para la gestión y financiación de los servicios de salud no cubiertos por la UPC, incluyendo los medicamentos para enfermedades raras

Fuente: elaboración propia.

A continuación, se listan algunos documentos normativos que han sufrido modificaciones o sustituciones, producto de nuevas reglamentaciones al respecto.

Ley 1392 de 2010: Se modifica la definición de EH/R a través del artículo 140 de la Ley 1438 de 2011.

Decreto 780 de 2016: Modificado a través del decreto 2265 del 2017.

Resolución 2048 del 2015: Derogada por medio de la Resolución 5265 de 2018.

Resolución 205 del año 2020 (artículo 10): Modificada con la Resolución 586 del 2021.

Decreto 780 de 2016: En el mencionado decreto, se hace adición del título 4 a la parte 10 del Libro 2, ello por medio del Decreto 1652 del 2022.

Resolución 5265 de 2018: Reemplazada por la Resolución 23 de 2023.

## 5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento

En esta sección, se muestran las preguntas clave que fueron consensuadas en el panel de expertos y que guiaron la identificación de estrategias de detección temprana, la precisión en el diagnóstico y la clasificación fenotípica, el diseño de

un plan de tratamiento integral, las medidas para prevenir complicaciones a largo plazo, los protocolos de seguimiento, el rol del equipo multidisciplinario y los programas de educación y apoyo a las personas con enfermedad de Fabry.

## 5.1 Detección temprana

¿Cómo hacer la identificación temprana en población en riesgo (por sospecha clínica y/o a partir de un caso índice) de enfermedad de Fabry, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen identificación precoz?

## 5.2 Diagnóstico y clasificación

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la enfermedad de Fabry, según la presentación, sexo, variante genética y el nivel de complejidad de atención?

## 5.3 Tratamiento integral

¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en personas con enfermedad de Fabry?

## 5.4 Prevención de complicaciones

¿Cuáles intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica y paraclínica de las personas con enfermedad de Fabry?

## 5.5 Seguimiento

¿Cuáles son los componentes mínimos del seguimiento clínico y paraclínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar en personas con enfermedad de Fabry?

## 5.6 Equipo interdisciplinario

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con enfermedad de Fabry y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?

## 5.7 Educación y apoyo

¿Cuáles son los componentes mínimos que deben adoptarse para integrar activamente a las personas con enfermedad de Fabry, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

# 6. Metodología

En este numeral se expone el proceso empleado para definir el alcance y las preguntas orientadoras del lineamiento, diseñar y ejecutar las estrategias de búsqueda y selección de literatura especializada, evaluar críticamente la calidad metodológica de los documentos incluidos, sintetizar y contextualizar la evidencia en el contexto colombiano, y consolidar las recomendaciones finales mediante votación en consenso de expertos.

## 6.1 Conformación del grupo desarrollador

Se conformó un grupo desarrollador con epidemiólogos clínicos expertos en metodología de investigación y en desarrollo de guías de práctica clínica y lineamientos del IETS encargados de la búsqueda, valoración y síntesis de la evidencia, así como de la formulación de las preguntas orientadoras y lineamientos preliminares derivados de ese proceso. Adicionalmente, se contó con la participación de un especialista clínico en medicina interna y nefrología, con experiencia en el abordaje de personas con Enfermedad de Fabry, quién apoyó y acompañó todo el proceso. El proceso de mapeo de actores, convocatoria y evaluación de conflictos de interés para el involucramiento de los expertos clínicos se puede observar en el Anexo 1.

## 6.2 Definición de preguntas orientadoras

Las preguntas orientadoras definidas para el desarrollo de los lineamientos para la atención de personas con Enfermedad de Fabry se definieron en conjunto con el equipo técnico de Ministerio de Salud y Protección Social, luego de dos mesas técnicas en las que se discutieron aspectos que requieren ser abordados en el documento. Seguido de esto, tras el involucramiento de los expertos clínicos al grupo desarrollador, se realizó con ellos una reunión en la que se refinó el alcance. Luego de todo este proceso, se definieron las preguntas definitivas (numeral 5).

El proceso de refinamiento de estas preguntas se puede ver en el Anexo 2.

## 6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura

Para identificar estudios y documentos relevantes que respondan a las preguntas orientadoras planteadas, se realizó una búsqueda sistemática de literatura cuyo proceso se describe a continuación.

### 6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática

Se realizó una estrategia de búsqueda exhaustiva haciendo uso de vocabulario controlado (MeSH) y términos en texto libre (considerando términos alternativos, variantes de ortografía y truncamiento) de acuerdo con cada base consultada, con etiquetas de campo (título, resumen y palabras clave) y operadores booleanos (OR, AND). Se buscó en bases de datos bibliográficas (Medline/Pubmed, Embase, LILACS), repositorios de entes productores o recopiladores de Guías de Práctica Clínica (Anexo 3) y motores de búsqueda como Google scholar. Como fuentes de información se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de literatura (RSL), lineamientos, consensos y protocolos. Las búsquedas se realizaron limitando a publicaciones en los últimos cinco años (especialmente en lo concerniente a las RSL). Este paso se complementó con una búsqueda de publicaciones adicionales en las páginas web de otros recursos como Orphanet y OMIM.

Se realizó una búsqueda manual adicional basada en las listas de referencias de los artículos incluidos.

Se generó un reporte estructurado de la búsqueda de evidencia garantizando la reproducibilidad y transparencia del proceso, tal como se muestra en las bitácoras de búsqueda que son presentadas en detalle en el Anexo 3.

El listado de las referencias bibliográficas identificadas se descargó en una biblioteca del gestor bibliográfico Zotero® para la identificación de duplicados y organización de la librería de proyecto. Los resultados de esta fase se presentan mediante el diagrama de flujo PRISMA en el Anexo 4.

### 6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura

A continuación, se describen los criterios tenidos en cuenta:

#### Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios integrativos que aportaban información para responder de forma parcial o completa a las preguntas orientadoras previamente descritas, en el marco del alcance establecido para el lineamiento. Dando preferencia por guías de práctica clínica, protocolos, manuales, consensos formales, documentos de directrices clínicas formales y documentos normativos que estuviesen disponibles en textos completos.

Se seleccionaron guías de práctica clínica y consensos en cualquier idioma y sin colocar restricciones en fecha de publicación, dado que se preveía escasez de documentos; no obstante, para las revisiones sistemáticas, sólo se consideraron tentativamente aquellas publicadas en los últimos 5 años.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron los resúmenes de congresos, artículos de reflexión, monografías, tesis, anales de congresos, comunicaciones breves y cartas al editor. Estudios publicados exclusivamente en formato de resumen no fueron elegibles debido a que la información reportada es insuficiente para evaluar su calidad metodológica. Además, los resultados de los estudios al estar incompletos pueden cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.

### 6.3.3 Tamización y selección de documentos

En este proceso se realizó una selección de documentos, inicialmente mediante una tamización por título y resumen por dos revisores independientes con la herramienta Rayyan® (incluido, excluido, indeciso). Las referencias identificadas como “indecisos” o en “conflicto” fueron revisados en texto completo para orientar la decisión por un tercer revisor.

A partir de todos los textos preseleccionados en la tamización primaria, se procedió a realizar la selección de los estudios. Dos evaluadores revisaron de manera independiente el texto completo de cada publicación, verificando los criterios de selección predefinidos.

En el caso puntual de las guías de práctica clínica, se les aplicó la herramienta de tamización secundaria para GPC, la cual permite realizar una tamización de texto completo, con el objetivo de hacer el proceso más eficiente, evitando que documentos no adecuados se lleven a una valoración más profunda de calidad innecesariamente. Esta herramienta aplicada correspondió a la descrita en la guía metodológica de adopción – adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia (Minsalud-IETS, 2017). Si se contestaba afirmativamente a todas las preguntas (excepto a la de año), la GPC pasaba a la siguiente etapa de evaluación de la calidad (91). Las discrepancias fueron resueltas con un tercer revisor. Los resultados de esta etapa se describen en detalle en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 4). El listado de los documentos incluidos y excluidos se detalla en el Anexo 5.

### 6.3.4 Evaluación de la calidad metodológica

Los documentos recuperados fueron evaluados en su calidad metodológica de acuerdo con su diseño epidemiológico; para guías de práctica clínica, se utilizó el instrumento AGREE II (Anexo 6), cuya aplicación se realizó de forma independiente, y en duplicado. En los casos cuyas calificaciones en los dominios III (rigor de la elaboración) y/o VI (independencia editorial) no superaron la primera valoración (el 60%), no se tuvieron en cuenta para la extracción de la evidencia. Dado que las preguntas se lograron resolver satisfactoriamente con GPC y documentos de consenso de buena calidad, no fue necesario usar RSL, por lo cual tampoco se requirió la aplicación de la herramienta ROBIS.

### 6.3.5 Extracción de información

Dos revisores, de manera independiente, realizaron la extracción de la información a partir de las referencias seleccionadas. Este proceso se enfocó en los contenidos presentados como recomendaciones, indicaciones, orientaciones o lineamientos, en consonancia con cada una de las preguntas orientadoras y con el alcance de este lineamiento.

La extracción de información de cada GPC se realizó por medio de un formato estandarizado elaborado en el programa Microsoft Excel®, este proceso fue realizado de forma independiente, previa realización de un piloto con uno de los estudios para resolver inquietudes sobre los datos a extraer.

La información extraída correspondió a:

- Autor
- Año de publicación
- País de origen de la GPC
- Entidad u organización que la elabora
- Diseño del estudio o tipo de informe
- Objetivo del documento
- Usuarios objetivo de la GPC
- Población a quien está dirigida la recomendación
- Categorías definidas por las preguntas orientadoras
- Pregunta orientadora a la que está dirigida
- Recomendaciones dirigidas a la población con enfermedad de Fabry
- Evidencia o información que soporta las recomendaciones
- Referencia (s) del racional de la evidencia
- Certeza o calidad de la evidencia utilizada para generar la recomendación (Si aplica)
- Fuerza de la recomendación
- Sistema aplicado
- Financiador

### 6.3.6 Síntesis de evidencia

Se realizó síntesis narrativa de la información recuperada. Mediante el análisis de síntesis cualitativa se agrupó la información de acuerdo con las preguntas orientadoras. Para cada pregunta se evaluó la información teniendo presente las recomendaciones clave y relevantes para cada una de ellas, explorando puntos

comunes y divergentes, seleccionando aquellas que fueran aplicables o adaptables al contexto colombiano.

#### **6.3.7 Contextualización de resultados**

Una vez se contó con la evidencia para responder a cada pregunta, se procedió a elaborar las recomendaciones para cada una de ellas, las cuales fueron discutidas con el experto clínico del grupo desarrollador, verificando con el mismo que estas recomendaciones sean factibles, apropiadas y suficientes en el contexto de atención clínica en Colombia. En este proceso se verificó la evidencia en contraste con los marcos normativos en Colombia relacionados con el derecho a la salud y la atención de personas que viven con enfermedades huérfanas/raras, el uso de recursos que puede requerir las intervenciones y recomendaciones recuperadas en la evidencia para su implementación y consideraciones o requerimientos adicionales para los grupos priorizados en este lineamiento desde el enfoque de equidad.

Con relación a tecnologías en salud como pruebas diagnósticas, procedimientos y medicamentos contemplados en los lineamientos generados se consideró su disponibilidad, indicación y autorización para su uso en Colombia.

#### **6.3.8 Generación de lineamientos preliminares**

Como resultado del ejercicio de contextualización de la evidencia recuperada, se desarrollaron los lineamientos preliminares que dan respuesta a cada una de las preguntas orientadoras. Estos lineamientos, conforme se fueron elaborando, se compartieron vía correo electrónico tanto al equipo técnico del Ministerio de Salud y Protección Social como al grupo de expertos clínicos y de pacientes para su revisión previa a los espacios de participación. Posteriormente, los lineamientos preliminares fueron llevados a consenso con los actores clave en el proceso de atención de las personas con Enfermedad de Fabry. En total, se desarrollaron tres paneles de discusión para lograr el consenso de todos los lineamientos que se describirán más adelante.

#### **6.3.9 Consenso de expertos**

##### **6.3.9.1 Desarrollo del consenso de expertos**

Luego de un proceso de mapeo de actores clave, del análisis de potenciales conflictos de intereses y de la consulta del Registro de Transferencias de Valor

entre actores del sector salud y la industria farmacéutica y de tecnologías en salud (RTVSS) mediante los CUBOS de plataforma SISPRO en acompañamiento del equipo técnico del Ministerio de Salud y Protección Social, se definieron los actores clave que hicieron parte del proceso de consenso para formular los lineamientos (Anexo 1).

El proceso de participación se podrá consultar en el Anexo 1 punto 2.2.

Una vez establecidos los actores clave y las fechas de los espacios de participación, se realizó la convocatoria para el desarrollo de un consenso formal de expertos (CFE) virtual, con la metodología delphi modificada la cual constó de tres sesiones. Antes del CFE se envió al grupo participante la propuesta de lineamientos elaborada por el grupo desarrollador. En cada reunión, el grupo técnico presentó estos lineamientos preliminares para cada una de las preguntas orientadoras como resultado de la síntesis de evidencia seleccionada. Esta propuesta de lineamientos fue discutida y ajustada de conformidad a los argumentos de los expertos participantes en cada sesión. Una vez logrado el consenso, se realizó votación mediante enlace de Google Forms con opciones de respuesta de acuerdo con la escala de Likert (Figura 5), permitiendo evaluar el grado de acuerdo del grupo frente a los lineamientos formulados para cada una de las preguntas orientadoras.

A continuación, se describe brevemente cada uno de los paneles desarrollados en los que se presentó, discutió, ajustó, votó y aprobó los lineamientos formulados para cada una de las preguntas.

El primer panel para enfermedad de Fabry se llevó a cabo el viernes 22 de agosto de 2025, en una sesión que inició a las 6:30 am y culminó aproximadamente a las 8:30 am. La reunión se desarrolló de manera virtual mediante la plataforma de Microsoft Teams. Esta sesión comenzó con una corta presentación de cada uno de los asistentes y la declaración de conflictos de intereses. De manera posterior, se hizo una presentación de las pautas a tener presente en el desarrollo del espacio de participación, así como una contextualización del proyecto, su metodología y los resultados más destacados en el proceso de búsqueda de evidencia. Asimismo, se explicó en qué consistía el proceso de votación y los mecanismos de aprobación para los lineamientos presentados. De esta manera, se procedió a socializar los lineamientos y recomendaciones propuestos para las preguntas Detección temprana y Diagnóstico y clasificación.

Conforme se fueron presentando los lineamientos, estos fueron discutidos y ajustados in vivo. Una vez se llegó a consenso con respecto al contenido de los lineamientos, estos fueron sometidos a votación, pregunta por pregunta, mediante formulario web compartido a los asistentes habilitados para votar. Tan pronto como se procesó la votación para cada pregunta, sus resultados fueron compartidos a los asistentes del panel, indicando el rango de votación, así como su valor mediano.

El segundo panel fue desarrollado el lunes 25 de agosto, entre las 6:00 pm hasta las 9:00 pm, también de manera virtual mediante la plataforma de Microsoft Teams. Los lineamientos que fueron presentados, discutidos, ajustados in vivo y sometidos a votación, correspondieron a los de las preguntas: Tratamiento integral, Prevención de complicaciones y Seguimiento. De manera similar a como se describió anteriormente, una vez logrado el consenso para los lineamientos de cada pregunta, estos fueron votados, pregunta por pregunta, por medio de formulario web. Los resultados de la votación se socializó a los asistentes del panel, mostrando el rango de votación y el valor mediano obtenido para cada pregunta.

El tercer panel virtual se desarrolló con Microsoft Teams el lunes 01 de septiembre, a las 6:00 pm y se extendió hasta las 7:15 pm aproximadamente. En esta ocasión, se discutieron, ajustaron in vivo y votaron las dos últimas preguntas del lineamiento correspondientes a Equipo interdisciplinario y Educación y apoyo. Tal y como ocurrió en los paneles anteriormente descritos, una vez obtenidos los resultados de la votación para los lineamientos de cada pregunta, estos se mostraron a los asistentes del panel, indicando además el valor medio de la votación.

Los lineamientos definitivos, concertados para cada una de las preguntas orientadoras del lineamiento en los espacios de participación anteriormente descritos, se presentan en el numeral 8 del presente documento.

#### **6.3.9.2 Criterios de votación**

La escala tipo Likert aplicada para la votación corresponde a:  
Una escala con 9 opciones de votación: 1-3 desacuerdo total, 4-6 acuerdo relativo y 7-9 de acuerdo total.

**Figura 5. Escala Likert**



Fuente: Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá 2010 (p.128).

Tras la votación se determinó la frecuencia de votos para los rangos 1 a 3, 4 a 6 y 7 a 9 y se calculó la mediana.

Si se cumplen las reglas de decisión para aprobación, los lineamientos son validados y considerados como definitivos.

A partir de los resultados se consideran las siguientes acciones:

- Incluir la directriz: si el 80% votó entre 7 y 9 y/o una mediana entre 7 y 9.
- No incluir la directriz: si el 80% votó entre 1 y 3 y/o una mediana entre 1 y 3.
- Realizar una nueva discusión si no se alcanza una votación del 80% en los rangos 1 a 3 o 7 a 9 con el grupo de participantes, quienes vuelven a realizar la discusión hasta lograr consenso.

Los resultados de votación se presentan en el Anexo 8.

## 7. Resultados

A continuación, se presentan los hallazgos derivados de la revisión sistemática (incluyendo síntesis de la evidencia, valoración de la calidad metodológica y resultados de la votación de expertos), con el propósito de sustentar de manera transparente las recomendaciones específicas para el abordaje integral de personas con enfermedad de Fabry.

## 7.1 Búsqueda y selección de documentos

La búsqueda en repositorios de GPC permitió identificar 40 documentos que fueron revisados para determinar su inclusión como parte de la evidencia para dar respuesta a cada una de las preguntas que guiaron este lineamiento, estos resultados son presentados en la Tabla 16, del Anexo 3. Estrategias de búsqueda. De manera complementaria, se identificaron 568 referencias en la búsqueda en bases de datos (Pubmed/Medline, Embase, Cochrane, Lilacs y Google scholar) que potencialmente podrían corresponder a GPC, documentos de consensos, lineamientos y/o documentos técnicos (Tabla 17, del Anexo 3. Estrategias de búsqueda). Una vez se compilaron las referencias halladas tanto en repositorios como en bases de datos y se hizo la eliminación de duplicados, se obtuvieron 314 referencias únicas que fueron posteriormente tamizadas mediante el aplicativo web Rayyan®. Del anterior proceso, se excluyeron 282 referencias y se procedió con la recuperación y revisión de 32 documentos en texto completo. 11 documentos fueron descartados debido a que no cumplieron con criterios de elegibilidad por tipo de publicación (resúmenes de eventos académicos, estudios primarios, socialización de experiencia y/o estudios de revisión temática).

Para los documentos identificados como GPC (4 documentos), se les aplicó, como primera medida, el instrumento “Herramienta de tamización secundaria de GPC” (91). En este caso, se tuvo flexibilidad con respecto a la fecha de publicación, dado el carácter de condición huérfana/rara para la cual se buscó evidencia, y porque una GPC de alta calidad se caracteriza por un mayor rigor metodológico, transparencia e independencia en comparación a los consensos, que dependen principalmente de la opinión de expertos y no tienen una estructura metodológica tan definida. Con este conjunto de documentos se utilizó, de manera posterior, la herramienta AGREE II. De estas 4 GPC, una fue excluida por su baja valoración de calidad con el AGREE II, incluyéndose las otras 3 GPC.

A los 17 documentos restantes, que correspondían a consensos y/o documentos técnicos, se les evaluó con el instrumento de lista de chequeo para evidencia textual, que hace parte del conjunto de herramientas de evaluación crítica para su uso en revisiones sistemáticas de la JBI (79) (Tabla 23). Dado que ya se contaba con guías de práctica clínica de buena calidad con el potencial de responder a las preguntas formuladas en el lineamiento, así como consensos

recientes, se excluyeron 8 documentos del consenso debido a que su año de publicación era superior a los 5 años. Los 9 documentos restantes se conservaron para complementar la información derivada de las GPC seleccionadas.

En resumen, se revisaron 32 documentos a texto completo: 11 fueron excluidos por no cumplir criterios de elegibilidad (tipo de publicación), de 4 GPC evaluadas con herramientas de tamización y AGREE II se excluyó 1 y se conservaron 3, y de 17 consensos/documentos técnicos valorados con la lista de chequeo JBI se excluyeron 8 por antigüedad, conservándose 9 para complementar la información.

En las búsquedas mediante bases de datos (Pubmed/Medline, Embase, Cochrane, Lilacs y Google scholar), también se logró identificar 327 referencias para RSL. Después de suprimir los duplicados, se conservaron 139 referencias únicas, las cuales fueron tamizadas por título y resumen, con lo cual se descartaron 82 referencias y se conservaron 57 para la posterior recuperación y tamizaje de textos completos. Los resultados de las búsquedas efectuadas en bases de datos se pueden consultar en la Tabla 17, del Anexo 3. Estrategias de búsqueda.

## 7.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Como ya se mencionó en el apartado anterior, los 4 documentos identificados como GPC fueron evaluados con el AGREE-II. De estos documentos, tres obtuvieron una valoración global mayor al 60%, así como en los dominios específicos III “Rigor en la elaboración” y VI “Independencia Editorial”, por lo cual fueron incluidos para la extracción de su evidencia. La otra GPC fue excluida precisamente por su baja valoración de calidad. En la Tabla 22 del Anexo 6. Evaluación de la calidad, se presenta en detalle los puntajes obtenidos por cada una de las GPC a nivel global y en cada uno de sus dominios.

En lo referente a los consensos, protocolos y demás documentos técnicos, estos fueron valorados con la lista de chequeo para evidencia textual de la JBI (92) y

los resultados de esta evaluación se presentan en la Tabla 23 del Anexo 6. Evaluación de la calidad.

## 7.3 Síntesis de la evidencia

A continuación, se procede a mostrar la síntesis de los hallazgos principales de la evidencia encontrada para responder cada una de las preguntas orientadoras del lineamiento.

### 7.3.1 Pregunta 1. Detección temprana

Para la pregunta ¿Cómo hacer la identificación temprana en población en riesgo (por sospecha clínica y/o a partir de un caso índice) de enfermedad de Fabry, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen identificación precoz?, de 12 documentos seleccionados, se consideraron 5 para responder a esta pregunta. Dos de ellos corresponden a consensos de expertos, mientras que las otras tres corresponden a guía de práctica clínica. A continuación, se presenta la información más relevante:

#### 7.3.1.1 Despistaje por sospecha clínica según el nivel de atención

La identificación precoz comienza con el reconocimiento de los signos y síntomas característicos de la enfermedad, que pueden variar según la edad y el sexo. Los niveles de atención médica desempeñan un papel clave en la remisión oportuna para el diagnóstico definitivo.

**Primer Nivel de Atención:** Los profesionales de la salud deben sospechar la enfermedad en pacientes pediátricos y adolescentes con síntomas tempranos. Los signos de alerta incluyen acroparestesias (sensación de ardor o dolor en manos y pies), angioqueratomas, hipohidrosis (disminución de la sudoración) e intolerancia al calor o al ejercicio (93).

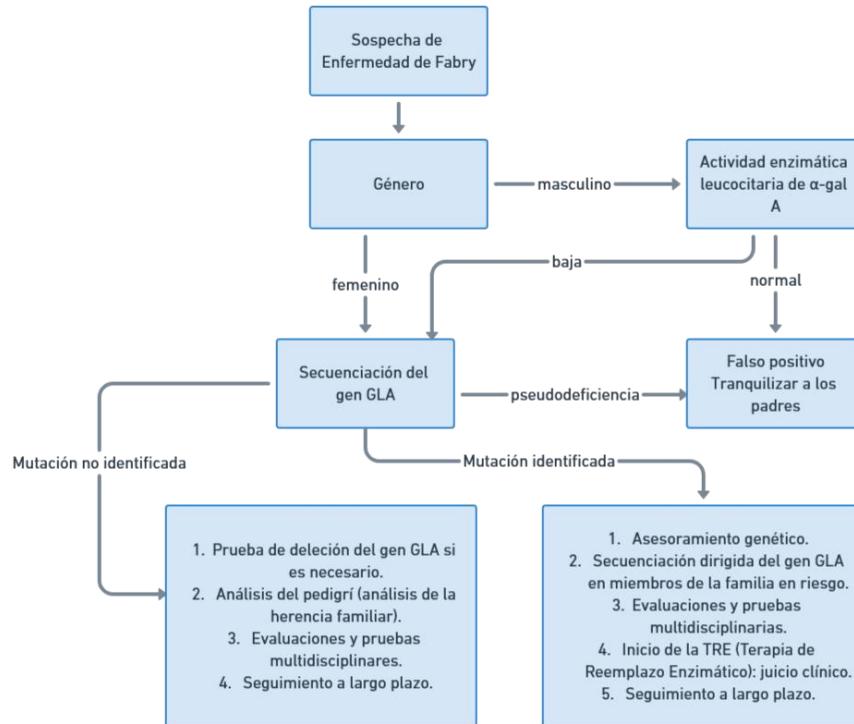
**Segundo y Tercer Nivel de Atención:** En estos niveles, el enfoque se dirige a pacientes con afectación multiorgánica de causa desconocida. Se debe considerar la enfermedad de Fabry en hombres y mujeres con hipertrofia ventricular izquierda sin etiología aparente, enfermedad renal crónica, proteinuria, o accidentes cerebrovasculares isquémicos de origen indeterminado. El protocolo de cribado mantiene inicialmente la uniformidad entre sexos, pero diverge en etapas diagnósticas posteriores. Para hombres, el

diagnóstico implica detectar la ausencia o reducción de la actividad de la enzima α-Gal A, apoyado por la identificación genética de una variante patogénica hemizigótica en el gen GLA y la medición de los niveles de lyso-GL-3. Para mujeres, se recomienda la medición de los niveles de lyso-GL-3 y el análisis genético para identificar una variante patogénica heterozigótica en el gen GLA. Además, los pacientes con ERC que presenten síntomas cardíacos (como disnea, palpitaciones y dolor torácico) deben someterse a pruebas de evaluación cardíaca (ecocardiografía, electrocardiografía, resonancia magnética). Se recomienda un cribado adicional para condiciones sospechosas de EF, como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), miocardiopatía hipertrófica (MCH), intervalo PQ corto, bloqueo auriculoventricular, intervalo QRS prolongado, T1 nativo bajo y realce tardío de gadolinio posterolateral (94).

En todos los casos de sospecha de enfermedad de Fabry, el paciente debe ser remitido a una evaluación por un equipo de especialistas, que incluya al menos medicina interna, nefrología, cardiología, neurología y genética clínica, pudiendo incorporarse otras disciplinas según la afectación clínica (oftalmología, dermatología, aparato digestivo, patología).

#### 7.3.1.2 Cribado a partir de un caso índice (cribado en cascada)

**Figura 6. Algoritmo diagnóstico para enfermedad de Fabry**



Fuente: Adaptado de "Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals"

Una vez que se diagnostica un caso (caso índice), la estrategia más eficiente para identificar a los familiares en riesgo es el cribado familiar en cascada. Este proceso permite la detección de portadores o afectados asintomáticos o con síntomas leves, facilitando la intervención temprana antes del daño orgánico irreversible (95). Elaboración del árbol genealógico. Se debe construir un árbol familiar detallado que incluya al menos tres generaciones. Esto ayuda a identificar a todos los familiares en riesgo, tanto por línea materna como paterna (96).

**Pruebas diagnósticas.** El método de referencia para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry es el análisis genético del gen *GLA*. En hombres, la medición de la actividad enzimática de la  $\alpha$ -galactosidasa A en sangre total o leucocitos puede ser útil como prueba inicial, pero el análisis genético es necesario para la confirmación. En mujeres, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X, la actividad enzimática puede ser normal, por lo que el análisis genético es la única prueba fiable (97).

Consejo genético. Es fundamental proporcionar asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares para explicar la naturaleza de la enfermedad, el riesgo de herencia y las implicaciones de un diagnóstico positivo o negativo. Se recomienda ofrecer a los familiares de un caso nuevo de EF diagnosticado la posibilidad de someterse a pruebas de cribado y recibir asesoramiento genético por parte de un médico cualificado para ello. Se deben ofertar las pruebas clínicas, bioquímicas y genéticas. El asesoramiento debe realizarse al menos antes del análisis genético y tras el mismo para la notificación de los resultados; así como permitir un tiempo de reflexión adecuado entre el primer asesoramiento genético y la extracción de sangre (96). Esta estrategia de cribado en cascada maximiza la detección de la enfermedad, asegurando que el tratamiento pueda iniciarse lo antes posible.

### 7.3.2 Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación

En cuanto a la pregunta ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la enfermedad de Fabry, según la presentación, sexo, variante genética y el nivel de complejidad de atención?, se incluyó información identificada de tres documentos, todos correspondientes a GPC. A continuación, se presenta la información más relevante:

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno lisosomal ligado al cromosoma X, caracterizado por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, lo que provoca la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3).

#### 7.3.2.1 Criterios clínicos

Los criterios clínicos para sospechar esta enfermedad se dividen en tres grupos:

**Síntomas característicos:** incluyen acrodisnia, intolerancia al calor o al frío, anhidrosis, angioqueratomas, proteinuria y córnea verticilata. Estos signos pueden detectarse en atención primaria mediante la anamnesis y el examen físico (inspección de la piel y lámpara de hendidura), afectando a ambos sexos, especialmente en edades jóvenes (98). En pediatría, es importante evaluar síntomas tempranos como acroparestesias y anhidrosis (16).

La sospecha clínica debe basarse en la identificación de un cuadro multisistémico que incluya síntomas neurológicos, cardíacos, renales y gastrointestinales,

especialmente en varones jóvenes (6-8 años). Para un diagnóstico precoz, es fundamental realizar el cribado familiar a partir de un caso índice, así como el cribado de portadores en poblaciones de riesgo, debido a la herencia ligada al cromosoma X y la variabilidad fenotípica en mujeres. La presencia de una "variante cardíaca" debe alertar a los cardiólogos sobre la posible existencia de la enfermedad de Fabry, incluso cuando la sintomatología en otros sistemas sea leve o atenuada (16).

**Alteraciones orgánicas sin causa aparente:** Incluyen hipertrofia ventricular izquierda (HVI), insuficiencia renal, albuminuria o ictus criptogénico en personas menores de 55 años (98). Estas son más comunes en adultos jóvenes, con mayor gravedad en hombres y síntomas más leves o tardíos en mujeres debido al mosaicismo.

**Clínica sugestiva sin signos específicos:** Comprende HVI, alteraciones en la conducción cardíaca, insuficiencia renal, ictus criptogénico, dolor neuropático o síntomas digestivos inespecíficos. Se requiere un diagnóstico diferencial especializado para descartar otras enfermedades lisosomales mediante pruebas como electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y resonancia magnética (RM) cardíaca (16).

### 7.3.2.2 Criterios paraclínicos

Los criterios paraclínicos incluyen:

**Análisis genético:** Detección de mutaciones en el gen GLA, fundamental en mujeres cuando la actividad enzimática no es concluyente.

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante pruebas paraclínicas, ya sea a través de la medición enzimática (actividad de alfa-galactosidasa A) o genética (detección de mutaciones en el gen GLA), junto con biomarcadores como el lyso-Gb3 (16).

**Análisis de actividad enzimática:** En hombres o mujeres con síntomas compatibles con la enfermedad de Fabry, una actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A inferior al 30% confirma el diagnóstico, especialmente en fenotipos clásicos. Esta prueba puede realizarse en muestra de gota seca y, si los valores están por debajo del rango de referencia, debe confirmarse en fase líquida (plasma o

leucocitos) o realizarse directamente en fase líquida. Si el resultado es positivo (actividad enzimática menor al 30% respecto a controles sanos), se debe proceder al estudio genético (98). En mujeres, debido al mosaicismo, la actividad enzimática puede ser normal, por lo que este análisis no es concluyente.

**Análisis genético:** La identificación de mutaciones patogénicas en el gen GLA es fundamental, especialmente en mujeres o en casos donde la actividad enzimática no sea concluyente. Las variantes de significado incierto (VUS) requieren correlación clínica o pruebas adicionales.

Los marcadores bioquímicos (actividad enzimática, GL-3) y su comportamiento difieren entre hombres y mujeres, evidenciando la falta de correlación en estas últimas. Se destaca la importancia del análisis molecular (secuenciación del gen GLA) y la identificación de alelos de pseudodeficiencia (como D313Y) (16).

**Pruebas adicionales:** En situaciones inciertas, la biopsia renal o cardíaca (para detectar depósitos de Gb3) o niveles elevados de Gb3/Iso-Gb3 en plasma u orina respaldan el diagnóstico.

**Confirmación diagnóstica combinada:** Si la actividad enzimática de α-Gal A en fase líquida es menor al 5 % del valor medio de referencia, se detecta una variante patogénica en el gen GLA y hay presencia de uno o más signos característicos de la enfermedad de Fabry, o un familiar con diagnóstico confirmado de EF clásico portador de la misma variante del gen GLA (98).

La confirmación diagnóstica requiere laboratorios especializados y el asesoramiento genético debe adaptarse a la complejidad: pruebas básicas en atención primaria y pruebas genéticas en atención especializada (16).

### 7.3.2.3 Clasificación de la enfermedad de Fabry

Clasificación de la enfermedad de Fabry:

**Fenotipo clásico:** Mutaciones que provocan una deficiencia severa de α-galactosidasa A, con síntomas multiorgánicos (acroginia, angioqueratomas, córnea verticilata, insuficiencia renal, hipertrofia ventricular izquierda, ictus) desde la infancia o adolescencia, más frecuente en hombres (16).

**Fenotipo tardío:** Mutaciones con actividad enzimática residual, con afectación predominante de un órgano (renal, cardíaco o neurológico), más común en mujeres y hombres de mayor edad (98).

### 7.3.3 Pregunta 3. Tratamiento integral

Respecto a la pregunta ¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en personas con enfermedad de Fabry?, se consideraron 6 documentos para responder a esta pregunta. Cuatro de ellos corresponden a consensos de expertos, mientras que las otras dos corresponden a guías de práctica clínica. A continuación, se presenta la información más relevante:

#### 7.3.3.1 Opciones terapéuticas farmacológicas

##### Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)

La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) es el pilar del tratamiento farmacológico para la enfermedad de Fabry. Su objetivo es reemplazar la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -GAL) deficiente o ausente en el cuerpo. Esta terapia busca reducir la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) en los órganos y tejidos. Actualmente, existen dos formas recombinantes de  $\alpha$ -GAL disponibles (93,99). En pacientes pediátricos sintomáticos, se debe iniciar la TRE independientemente del sexo e incluso en presencia de síntomas leves.

La biopsia renal puede ayudar a decidir el inicio del tratamiento en pacientes pediátricos, la cual puede estar indicada en presencia de depósitos de GL3 en el tejido renal. Los pacientes con variantes no clásicas (atenuadas o de inicio tardío) detectadas por tamizaje neonatal o familiar deben ser seguidos y el tratamiento debe iniciarse en presencia de cualquier manifestación, por sutil que sea, de la enfermedad. Se debe informar a la familia sobre la evolución esperada y evitar procedimientos innecesarios. En pacientes con Enfermedad de Fabry con compromiso renal (ERC), se recomienda el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC), debido a su efecto antiproteinúrico, hipotensor y estabilizador en la hemodinámica glomerular, controlando la función renal, el nivel de potasio

sérico y previniendo la hipotensión. Elecciones terapéuticas usadas regularmente para tratar ERC (93).

Se recomienda considerar la terapia con migalastat para pacientes con Enfermedad de Fabry (EF) que cumplan con los siguientes criterios de diagnóstico y clasificación para la elegibilidad de tratamiento:

- Presentar un fenotipo clásico sintomático o de inicio tardío con al menos un órgano afectado.
- Hombres: deficiencia significativa de  $\alpha$ -galactosidasa A en pruebas de sangre seca, plasma, leucocitos o fibroblastos.
- Mujeres: deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A (si bien no es un requisito indispensable en ausencia de síntomas).
- La presencia de una mutación patogénica "amenable".
- Una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) estimada  $\geq 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ .

La calificación para el tratamiento con migalastat depende de la edad, el sexo, los síntomas y la etapa de la enfermedad en los órganos afectados.

Contraindicaciones para la terapia con migalastat que actúan como criterios de exclusión/clasificación de enfermedad avanzada o no elegible incluyen (100):

- Mutaciones genéticas no "amenable".
- TFG  $< 30 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ .
- Forma asintomática de la enfermedad.
- Enfermedad cardíaca en etapa avanzada (NYHA IV, fibrosis miocárdica difusa) sin posibilidad de trasplante.
- Cambios avanzados en el Sistema Nervioso Central (SNC).
- Insuficiencia renal terminal sin posibilidad de trasplante de riñón.
- Etapa terminal de la Enfermedad de Fabry o comorbilidades con pronóstico desfavorable.

### **Terapia farmacológica de apoyo**

El manejo farmacológico de la enfermedad de Fabry también incluye el tratamiento de las manifestaciones específicas en diferentes órganos:

- Dolor neuropático: Se utilizan analgésicos para el dolor crónico.

- Afectación renal: Se prescriben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) para controlar la proteinuria.
- Complicaciones cardíacas: El manejo de la hipertrofia ventricular izquierda incluye medicamentos para el control de arritmias, insuficiencia cardíaca o hipertensión.
- Accidente cerebrovascular: Se pueden recomendar antiagregantes plaquetarios para prevenir eventos trombóticos (96).

#### 7.3.3.2 Opciones no farmacológicas.

##### **Manejo del dolor neuropático**

El dolor es uno de los síntomas más comunes y debilitantes de la enfermedad de Fabry. El manejo no farmacológico incluye evitar desencadenantes como el estrés físico y emocional, la exposición a altas temperaturas, el ejercicio intenso y los cambios bruscos de temperatura (96).

##### **Cuidados de apoyo y rehabilitación**

Manejo de la sudoración: La hipohidrosis (disminución de la sudoración) puede causar intolerancia al calor. Las medidas recomendadas incluyen el uso de ropa holgada, la aplicación de compresas frías y la hidratación adecuada para evitar golpes de calor (93).

Fisioterapia: La rehabilitación física es fundamental para mantener la movilidad y la fuerza muscular. Se debe adaptar el ejercicio a la tolerancia del paciente para evitar el dolor y la fatiga (94).

Apoyo psicológico: El impacto psicológico de una enfermedad crónica y progresiva requiere un manejo integral. El apoyo psicológico y psiquiátrico es crucial para ayudar a los pacientes a manejar la ansiedad, la depresión y la baja calidad de vida asociadas a la enfermedad (101).

##### **Consideraciones nutricionales y dietéticas**

Aunque no se mencionan dietas específicas en los documentos, una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable son importantes para el manejo de comorbilidades como la hipertensión y la enfermedad renal crónica, que a menudo acompañan a la enfermedad de Fabry (96).

### 7.3.4 Pregunta 4. Prevención de complicaciones

En cuanto a la pregunta ¿Cuáles intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica y paraclínica de las personas con enfermedad de Fabry?, se obtuvo información particularmente de dos documentos, de los cuales uno correspondía a una GPC y el otro a un consenso de expertos. Enseguida se muestran los principales hallazgos:

#### 7.3.4.1 Intervenciones para Complicaciones Cutáneas

Las principales estrategias para prevenir complicaciones cutáneas incluyen el uso de tratamiento láser local para angioqueratomas, aunque los resultados pueden variar. En lesiones con pedículo prominente, se recomienda aplicar nitrógeno antes del láser o utilizar electro cauterización o resección quirúrgica (98).

#### 7.3.4.2 Intervenciones para Complicaciones Cardíacas

En cuanto a las complicaciones cardíacas, se sugiere tratar las manifestaciones siguiendo las buenas prácticas clínicas. Esto implica anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular y miocardiopatía hipertrófica, independientemente de otros factores de riesgo tromboembólico. Además, se recomienda la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención primaria frente al riesgo de muerte súbita en pacientes con fibrosis miocárdica confirmada por resonancia magnética y arritmias ventriculares (98).

#### 7.3.4.3 Intervenciones para Complicaciones Renales

En relación con las complicaciones renales, se indica el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) junto con la terapia de reemplazo enzimático (TRE), especialmente en pacientes con proteinuria y sin deterioro avanzado de la función renal, conforme a recomendaciones de buena práctica. Aunque su efecto sobre la progresión de la proteinuria en etapas avanzadas no es concluyente, tanto el trasplante renal como la diálisis en combinación con TRE parecen asociarse a una menor progresión de parámetros como hipertrofia ventricular izquierda, función renal o proteinuria (98).

Para mantener una estabilidad clínica general, se recomienda controlar la presión arterial, la proteinuria, abandonar el tabaquismo, limitar la ingesta de sal y tratar la hiperlipidemia en el contexto de enfermedad renal crónica.

La medición adecuada de la presión arterial debe realizarse en todas las consultas y mantenerse por debajo del percentil 90 según la edad, sexo y altura del paciente. Se aconseja realizar el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en pacientes mayores de 5 años con sospecha de hipertensión de bata blanca o enmascarada. Es fundamental monitorear otros factores de riesgo como la hipertensión arterial sistémica (HTAS) y la dislipidemia, ya que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal crónica (93).

#### 7.3.4.4 Intervenciones para las complicaciones neurológicas

Para manejar las complicaciones neurológicas, se recomienda controlar los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. Además, en casos de fibrilación auricular, se debe emplear anticoagulación para disminuir el riesgo de eventos cerebrovasculares, siguiendo los criterios aplicables a la población general (98).

En pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV), es fundamental implementar estrategias de prevención secundaria que incluyen dejar de fumar, realizar ejercicio físico, administrar antiagregantes o anticoagulantes, usar estatinas y controlar la presión arterial y los niveles de glucosa.

Respecto al dolor neuropático crónico, se aconseja como primera opción el uso de carbamazepina, gabapentina, fenitoína, pregabalina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ajustando las dosis según la tolerancia del paciente (98).

En episodios de dolor agudo, se pueden considerar tramadol, morfina, oxicodona, ibuprofeno, diclofenaco o lidocaína intravenosa, reservando los opioides para casos que no responden a antiepilepticos, debido al riesgo de dependencia y efectos adversos gastrointestinales o cardíacos (98).

También se recomienda incorporar medidas no farmacológicas como evitar factores desencadenantes (esfuerzo físico, calor, cambios de temperatura, estrés, fatiga), utilizar terapias físicas y psicológicas, modificar el estilo de vida (uso de aire acondicionado, hidratación adecuada, tratamiento oportuno de fiebre o infecciones) y aplicar parches tópicos de lidocaína o capsaicina para episodios dolorosos inducidos por el ejercicio (98).

#### **7.3.4.5      Intervenciones en Pacientes con TRE o Terapia con Chaperonas**

En pacientes con enfermedad de Fabry que reciben terapia de reemplazo enzimático (TRE) o tratamiento con chaperonas, y que han mostrado buena tolerancia y efectividad clínica, se recomienda mantener la terapia con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad. La suspensión o no inicio del tratamiento debe considerarse únicamente en situaciones específicas, como enfermedad en estadio terminal sin opción de trasplante, reacciones graves recurrentes a la infusión no controlables, falta de adherencia, decisión expresa del paciente o presencia de comorbilidades que limiten significativamente la expectativa de vida.

Se debe realizar una evaluación integral en al menos dos consultas, separadas por un período mínimo de seis meses, antes de considerar un cambio o suspensión del tratamiento en casos de deterioro orgánico, salvo que la gravedad del deterioro requiera una intervención inmediata (98).

La falta de respuesta en los niveles de lyso-Gb3 no debe interpretarse de forma aislada como un fracaso terapéutico. El cambio de TRE a migalastat debe considerarse únicamente en presencia de mutaciones susceptibles y cuando existan condiciones como imposibilidad de usar medicamentos compatibles con TRE, dificultades de acceso venoso, reacciones graves a las infusiones, desarrollo de anticuerpos antidroga (ADAs) con empeoramiento clínico o preferencia del paciente por una vía oral que favorezca la adherencia (16).

#### **7.3.4.6      Recomendaciones generales sobre terapias alternativas**

No se recomienda el uso de terapias de medicina alternativa como tratamiento principal. Sin embargo, un 22% de los pacientes reporta una satisfacción moderada con prácticas como acupuntura, reflexoterapia, meditación, masajes,

consumo de ginseng, multivitaminas, condroitina, ginkgo biloba o ácidos grasos omega-3 (98).

### 7.3.5 Pregunta 5. Seguimiento

Para responder a la pregunta ¿Cuáles son los componentes mínimos del seguimiento clínico y paraclínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar en personas con enfermedad de Fabry?, se consideraron 5 documentos. Tres de ellos corresponden a consensos de expertos, mientras que dos corresponden a guías de práctica clínica. A continuación, se presenta la información más relevante:

#### 7.3.5.1 Evaluación Clínica

Se debe realizar una evaluación completa (clínica y de laboratorio) al momento del diagnóstico y al menos anualmente en niños y cada 2 años en niñas. La recomendación es que el intervalo propuesto se individualice, independientemente del sexo, según la gravedad de la evolución de los familiares afectados. En casos sintomáticos y bajo TRE, los intervalos deben reducirse según las necesidades. La evaluación debe ser estandarizada e incluir una investigación exhaustiva de los síntomas y signos de afectación de los diferentes órganos y sistemas (93).

Valoración general: Se recomienda que la evaluación clínica sea realizada por un médico con experiencia suficiente en la enfermedad de Fabry para identificar correctamente los signos y síntomas, dada la complejidad y variabilidad de su expresión (96).

Evaluación neurológica: El estudio de potenciales evocados con láser de CO<sub>2</sub> puede ser útil para identificar la afectación neuropática de fibras finas (96).

#### 7.3.5.2 Evaluación Cardíaca

La afectación cardíaca es una manifestación progresiva y es un componente crucial del seguimiento. Es esencial asegurar que las evaluaciones de su estado cardíaco (ECG, monitor Holter ECG de 24 horas, ecocardiograma, resonancia magnética cardíaca), estado del dolor y estado renal (proteinuria, presión arterial, eGFR), así como los biomarcadores de EF (por ejemplo, lyso-Gb3 en

plasma) se realicen al inicio y se repitan regularmente durante el seguimiento (101).

#### 7.3.5.3 Evaluación Renal

La enfermedad de Fabry puede causar enfermedad renal crónica (ERC), por lo que un seguimiento riguroso es esencial. Se recomiendan intervalos óptimos de seguimiento para pacientes con ERC alineados con el estadio de la ERC: cada 6 meses para el estadio 3A y cada 1–2 meses para el estadio 5. Los expertos taiwaneses sugieren intervalos basados en los niveles de proteinuria: 3–6 meses para ERC estadio 3A, 3 meses para estadio 3B, 1–3 meses para estadio 4, y cada mes para estadio 5. Además, las evaluaciones cardiovasculares regulares (ecocardiografía, electrocardiografía) son esenciales, y las evaluaciones de proteinuria y TFG son cruciales para el seguimiento de la progresión y decisiones de tratamiento. Tras la TRE, se recomienda imagen cerebral cada 2-3 años, evaluación cardíaca (electrocardiograma, ultrasonido, RM) anualmente, y Lyso-Gb3 anualmente (94).

Estudio en orina: Un análisis de orina que incluya microalbuminuria es un marcador útil para el seguimiento de la nefropatía de Fabry (93).

Función renal: La evaluación de la función renal debe ser parte del seguimiento para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Fabry en pacientes con ERC (94).

#### 7.3.6 Pregunta 6. Equipo interdisciplinario

Para la pregunta ¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con enfermedad de Fabry y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención? se obtuvo evidencia a partir de tres documentos, de los cuales dos corresponden a GPC y el otro a un consenso de expertos. De esta manera, se muestra a continuación los principales hallazgos:

La enfermedad de Fabry es un trastorno que afecta múltiples sistemas del cuerpo, lo que hace que un enfoque integrado de diferentes especialidades sea fundamental para una atención completa y optimizada del paciente. Este

enfoque garantiza que se aborden todas las complicaciones posibles y se mejoren los resultados del paciente (94).

La enfermedad de Fabry se considera una cardiomielopatía secundaria dentro de las enfermedades cardiovasculares hereditarias (ECVH), y las pruebas genéticas son fundamentales para su diagnóstico y la elección del tratamiento. Es importante contar con sistemas que brinden apoyo psicológico y social mediante asesoramiento genético realizado por profesionales con experiencia en genética clínica. En el asesoramiento previo al embarazo para mujeres con ECVH, se destaca la necesidad de una colaboración estrecha entre cardiólogos, obstetras y ginecólogos. La interpretación de los resultados genéticos debe ser llevada a cabo por un equipo especializado en genética y cardiología. Para aplicar los resultados de las pruebas genéticas en el manejo de pacientes y sus familiares con ECVH, se recomienda la cooperación entre los departamentos de cardiología y genética médica.

#### 7.3.6.1 Equipo de especialistas

El equipo debe estar compuesto por especialistas de las siguientes áreas:

**Cardiología/Especialistas en Cardiología:** Incluye cardiólogos, cirujanos cardiovasculares, cardiólogos pediátricos y cirujanos cardíacos pediátricos. Son responsables de solicitar las pruebas genéticas y brindar atención cardiovascular especializada.

**Especialistas en Genética Médica:** Esta categoría comprende:

- **Genetistas Clínicos:** Son esenciales para el asesoramiento genético antes y después de las pruebas, la interpretación de resultados complejos (como las Variantes de Significado Incierto [VUS]) y la elaboración de planes de manejo integrales. Se recomienda que trabajen en estrecha colaboración con los cardiólogos.
- **Consejeros Genéticos Certificados (CGCs):** Su función es ofrecer información genética, apoyo psicológico y social, ayudar en la toma de decisiones autónomas y promover cambios en el comportamiento para prevenir y controlar la progresión de la enfermedad.

- Enfermeras Especialistas Certificadas en Genética (CNS): Se espera que participen activamente en la atención genética cardiovascular, apoyando a pacientes y familias en la adaptación a la enfermedad.

**Obstetras y Ginecólogos:** Son fundamentales para el asesoramiento genético previo al embarazo y el manejo del embarazo en mujeres con enfermedades cardiovasculares hereditarias (ECVH), incluyendo la enfermedad de Fabry, debido a su vínculo con el cromosoma X y las implicaciones para la descendencia.

Es fundamental asegurar la coordinación mediante:

- La creación de sistemas y entornos que faciliten el apoyo psicológico y social a través de asesoramiento genético especializado.
- Un entendimiento común sobre la ambigüedad de los resultados de las pruebas, así como la uniformidad en las prácticas de tratamiento y manejo del riesgo entre cardiólogos y profesionales de la salud genética, con el fin de disminuir la incertidumbre para el paciente y su familia.
- La incorporación del asesoramiento genético como parte de una "medicina en equipo", con la colaboración de médicos expertos en la enfermedad y consejeros genéticos capacitados.
- El fomento de redes nacionales y la utilización de la telemedicina entre las instituciones médicas que diagnostican y tratan enfermedades cardiovasculares hereditarias (ECVH) y aquellas que brindan asesoramiento genético altamente especializado.
- La interpretación de los resultados de las pruebas genéticas debe ser realizada por un equipo multidisciplinario de expertos en genética y cardiología (102).

#### 7.3.6.2 Equipo de especialistas complementarios

Por otro lado, además de lo mencionado anteriormente, se recomienda contar con un equipo integral que incluya al menos los siguientes profesionales para cubrir el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y apoyo psicosocial:

**Médicos especialistas en Medicina Interna:** quienes actúan como coordinadores generales debido a la afectación multisistémica.

**Nefrólogos:** para la evaluación y manejo de la afectación renal (proteinuria, insuficiencia renal).

**Neurólogos:** para el dolor neuropático, accidentes cerebrovasculares y afectación del sistema nervioso central.

**Médicos de Familia y Comunitaria:** encargados del seguimiento longitudinal, detección temprana y coordinación con atención primaria.

Se destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario para abordar la variabilidad clínica, diagnóstico y tratamiento, involucrando expertos de diversas sociedades con el fin de mejorar la calidad de la atención, reducir retrasos en el diagnóstico y facilitar la identificación familiar. Se recomiendan seguimientos anuales para la afectación cardíaca, renal y neurológica, así como la coordinación en medidas de soporte para mejorar la calidad de vida y funcionalidad, incluyendo las preferencias del paciente en decisiones compartidas (98).

### 7.3.7 Pregunta 7. Educación y apoyo

Finalmente, en lo que corresponde a la pregunta ¿Cuáles son los componentes mínimos que deben adoptarse para integrar activamente a las personas con enfermedad de Fabry, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?, se obtuvo evidencia a partir de tres referencias, que corresponden a dos GPC y un documento de consenso. Los principales hallazgos se describen a continuación:

El cuidado integral de las personas con enfermedad de Fabry y sus familias debe basarse en la colaboración interdisciplinaria y el asesoramiento genético especializado como ejes centrales para la integración de los pacientes y sus familias.

### 7.3.7.1 Articulación y el apoyo

La articulación y el apoyo se deben garantizar mediante:

- El establecimiento de sistemas y entornos que faciliten el apoyo psicológico y social a través del asesoramiento genético especializado.
- El asesoramiento genético como un ""proceso interactivo"" que aborda las necesidades del paciente y la familia, ayudándoles a tomar decisiones autónomas basadas en su comprensión, valores y expectativas.
- La promoción de la conciencia de riesgo, educación y orientación para manejar las consecuencias médicas y psicosociales de la enfermedad.
- La mejora de la sensación de empoderamiento y autoeficacia en pacientes y familias para enfrentar los desafíos de la adaptación a la enfermedad.
- El apoyo al cambio de comportamiento para la prevención del inicio y progresión de la enfermedad, lo que contribuye a la adherencia al tratamiento.
- Una comprensión compartida de la ambigüedad de los resultados de las pruebas y la consistencia en las prácticas de tratamiento y gestión del riesgo entre los cardiólogos y los profesionales de la salud genética, para reducir la incertidumbre del paciente y su familia.
- El apoyo de adaptación para los cuidadores principales (generalmente padres) de niños y jóvenes con ECVH hereditarias, promoviendo una comprensión adecuada de la capacidad de acción de la enfermedad y un comportamiento de cuidado apropiado.
- La provisión de asesoramiento genético longitudinal a lo largo de la vida del paciente o familiar, incluyendo cambios de etapa vital como el matrimonio o la maternidad/paternidad.

Para el asesoramiento previo al embarazo en mujeres con ECVH, se subraya la "cooperación suficiente entre especialistas cardíacos y obstetras y ginecólogos".

En las personas con enfermedad de Fabry, el asesoramiento genético debe integrarse en un enfoque multidisciplinar. Se recomienda, para los familiares de un nuevo caso diagnosticado, ofrecer cribado y asesoramiento genético por un médico cualificado, realizado al menos antes de la prueba genética y tras la entrega de resultados, asegurando un tiempo de reflexión adecuado para apoyar decisiones informadas (102).

El cribado familiar detecta portadores asintomáticos, especialmente mujeres heterocigotas, y el asesoramiento genético asegura comprensión y consentimiento.

La comunicación efectiva entre médico y paciente es crítica en el manejo de la EF y ERC. Es esencial un enfoque centrado en el paciente que integre sus preferencias, valores y objetivos en la toma de decisiones. La toma de decisiones compartida es fundamental, donde los médicos deben proporcionar información imparcial y exhaustiva sobre las opciones de tratamiento (beneficios, riesgos y limitaciones) para que los pacientes puedan expresar sus preferencias. La comunicación clara y la participación del paciente en las decisiones de tratamiento son fundamentales para mejorar la adherencia, la satisfacción del paciente y los resultados clínicos en el manejo de condiciones complejas como la EF. Esto fomenta una asociación colaborativa y una atención personalizada (94).

Los médicos deben involucrar activamente a los cuidadores en las discusiones sobre la EF para asegurar que comprendan completamente la enfermedad, las opciones de tratamiento y las estrategias de manejo. Los cuidadores desempeñan un papel fundamental en el apoyo diario, el monitoreo de síntomas y la administración de medicamentos en el hogar para los pacientes con EF, especialmente en casos graves o pediátricos. Su participación garantiza un sistema de apoyo integral que se extiende más allá del entorno clínico (94).

En adolescentes con enfermedad de Fabry se recomienda realizar estudios de audiometría para identificar problemas de audición que pudieran afectar a su desarrollo escolar (98).

## 8. Lineamientos

A continuación, se presenta el conjunto de lineamientos que fueron acordados y aprobados para cada una de las preguntas en el tratamiento integral de la enfermedad de Fabry.

### 8.1 Pregunta 1. Detección temprana

¿Cómo hacer la identificación temprana en población en riesgo (por sospecha clínica y/o a partir de un caso índice) de enfermedad de Fabry, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen identificación precoz?

#### 8.1.1 Identificación a partir de un caso índice (cribado familiar)

- Los servicios de salud deben elaborar un árbol genealógico completo de al menos tres generaciones para todo caso índice de enfermedad de Fabry, con el fin de identificar familiares en riesgo.

**Consideración:** La enfermedad de Fabry es una condición hereditaria ligada al cromosoma X, con transmisión familiar frecuente; el árbol genealógico es una herramienta esencial para identificar de manera precoz a los familiares en riesgo.

- Los servicios de salud deben ofrecer a los familiares de primer y segundo grado del caso índice pruebas de cribado (clínicas, bioquímicas y genéticas), acompañadas de asesoramiento genético antes y después de las pruebas.

**Consideración:** El cribado en cascada permite identificar de forma temprana a individuos asintomáticos u oligosintomáticos y ofrece la posibilidad de diagnóstico y tratamiento antes de complicaciones irreversibles. El asesoramiento genético es clave para garantizar comprensión y decisiones informadas.

- Los servicios de salud deben incluir a todos los familiares pediátricos del caso índice en la evaluación, y garantizar que los cuidadores de niños asintomáticos reciban orientación sobre los síntomas iniciales y la importancia de la atención oportuna.

**Consideración:** El daño orgánico en enfermedad de Fabry inicia en etapas tempranas de la infancia; la identificación y el manejo precoz en niños pueden mitigar o prevenir complicaciones a largo plazo.

### 8.1.2 Identificación por sospecha clínica en población en riesgo

- Los servicios de salud deben descartar enfermedad de Fabry en pacientes, especialmente en edades tempranas (niños, niñas y adolescentes), que presenten la asociación de acrodisnea, intolerancia al calor/frío, anhidrosis, angioqueratomas en tronco, proteinuria inexplicada o córnea verticilata, intolerancia a la actividad física y dolor neuropático inexplicable y mala adaptación escolar asociado a las anteriores manifestaciones clínicas.  
**Consideración:** Estos signos y síntomas son manifestaciones clínicas tempranas clásicas de enfermedad de Fabry, y su reconocimiento facilita la identificación precoz.

- Los servicios de salud deben sospechar enfermedad de Fabry en hombres y mujeres con alteraciones cardíacas (hipertrofia ventricular izquierda<sup>1</sup>, trastornos de conducción, un PR corto, incompetencia crontrópica, la disminución de la deformación longitudinal global en la ecocardiografía y la presencia de un tiempo de T1 nativo corto en la resonancia), enfermedad renal crónica o albuminuria sin causa aparente, así como en menores de 55 años que presenten ictus criptogénico.

**Consideración:** La combinación de compromiso renal, cardíaco y neurológico de causa no explicada en adultos jóvenes es altamente sugestiva de enfermedad de Fabry y justifica el despistaje temprano.

- Los servicios de salud deben considerar la enfermedad de Fabry de fenotipo tardío en hombres de mediana edad y en mujeres de cualquier edad con síntomas sugestivos (compromiso cardíaco o renal aislado, y también, aunque con menos frecuencia, dolor neuropático, y alteraciones digestivas), incluso en ausencia de signos clásicos (córnea verticilata, angioqueratomas).

---

<sup>1</sup> Para este caso, se define como hipertrofia un espesor mayor a 12mm (diferente de la miocardiopatía hipertrófica, que es de 15mm).

**Consideración:** Los fenotipos tardíos pueden manifestarse con síntomas sutiles, y su reconocimiento evita retrasos diagnósticos significativos.

- Los servicios de salud deben implementar cribado sistemático de enfermedad de Fabry en pacientes con enfermedad renal crónica de causa no explicada, especialmente si presentan síntomas cardíacos (disnea, palpitaciones, dolor torácico) o antecedentes de accidente cerebrovascular temprano (<55 años).

**Consideración:** La enfermedad renal crónica inexplicada es un hallazgo común previo al diagnóstico de enfermedad de Fabry; el cribado dirigido en esta población es costo-efectivo y clínicamente relevante.

## 8.2 Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la enfermedad de Fabry, según la presentación, sexo, variante genética y el nivel de complejidad de atención?

### 8.2.1 Sospecha clínica y paraclínica

- Los servicios de salud deben sospechar enfermedad de Fabry ante la asociación (especialmente en edades tempranas – infancia y adolescencia) de: acroparestesias/acrodisnia, intolerancia al calor/frío, hipo/anhidrosis, angioqueratomas en tronco, proteinuria inexplicada, córnea verticilata, intolerancia a la actividad física y dolor neuropático inexplicable, así como mala adaptación escolar asociado a las anteriores manifestaciones clínicas; y proceder a derivación diagnóstica.

**Consideración:** Son manifestaciones tempranas típicas del fenotipo clásico y elevan la probabilidad pre prueba; su reconocimiento acelera la ruta diagnóstica.

- Se debe sospechar enfermedad de Fabry en hombres y mujeres con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o trastornos de conducción no explicados, enfermedad renal crónica (ERC)/albuminuria sin causa, o ictus criptogénico <55 años, especialmente si coexisten.

**Consideración:** La concurrencia de afectación cardíaca, renal y/o neurológica de causa no aclarada en adultos jóvenes es altamente sugestiva de Enfermedad de Fabry.

- Se debe considerar fenotipo tardío de enfermedad de Fabry en hombres de mediana edad y mujeres de cualquier edad con clínica sugestiva (ej: dolor neuropático, síntomas gastrointestinales) aunque no haya signos clásicos (córnea verticilata/angioqueratomas). Los fenotipos no clásicos pueden debutar con afectación órgano-específica y carecer de estigmas cutáneo-oftálmicos.
- Para caracterizar la afectación de órgano diana en la sospecha de enfermedad de Fabry se deben usar, según clínica:
  - Ecocardiograma (incluir deformación longitudinal global si no hay hipertrofia ventricular izquierda manifiesta).
  - Cardio-Resonancia Magnética (RM) (incluida T1 nativa y LGE - Late Gadolinium Enhancement).
  - RM cerebral (considerar diámetro de arteria basilar; evaluar atrofia hipocampal cuando aplique).
  - Potenciales evocados con láser de CO<sub>2</sub> para fibras finas.
  - Oftalmología con lámpara de hendidura (córnea verticilata).

**Consideración:** Estas técnicas detectan afectación subclínica y ayudan a sustentar la sospecha e integralidad del estudio.

### 8.2.2 Confirmación diagnóstica

- En hombres y mujeres con clínica sugestiva, se debe iniciar con la prueba de la actividad de la α-Gal A (DBS/"gota seca") y confirmar con el dosaje en fase líquida (plasma/leucocitos) si es anormal; en hombres con <30% de la normalidad, realizar estudio genético de GLA.  
En mujeres con resultados de actividad enzimática normal por tamizaje, no se debe descartar enfermedad de Fabry.

**Consideración:** La actividad enzimática es muy sensible en varones y orienta la confirmación molecular; en mujeres su rendimiento es menor.

- En mujeres con sospecha y actividad enzimática normal, se deben medir niveles de Liso-Gb3 y realizar simultáneamente estudio genético.  
**Consideración:** El Liso-Gb3 mejora el rendimiento diagnóstico en mujeres; la genética evita falsos negativos por variabilidad enzimática.

- No se debe diagnosticar enfermedad de Fabry solo por una variante GLA; es obligatoria la correlación con clínica, actividad enzimática y biomarcadores.

**Consideración:** Las VUS (Variant of Uncertain Significance) o variantes de pseudodeficiencia requieren correlación para evitar sobrediagnóstico, la cual debe ser realizada por un médico genetista.

- El estudio genético debe ser escalonado: primero buscar la variante familiar conocida; si no se dispone, secuenciación y, cuando proceda, técnicas para duplicaciones/delecciones.

**Consideración:** Optimiza precisión y eficiencia diagnóstica y facilita el estudio en cascada.

- Se debe genotipificar a todo paciente confirmado (hombres y mujeres) para orientar pronóstico y decisiones terapéuticas (incluida elegibilidad a chaperonas si la variante es “susceptible”).

**Consideración:** El genotipo guía tanto el pronóstico, como el tratamiento y sustenta la clasificación fenotípica.

- No se deben usar Gb3 plasmático/urinario como prueba diagnóstica ni como marcador de gravedad.

**Consideración:** Es poco sensible y específico; puede ser normal en enfermedad de Fabry o elevarse por otras causas.

- No se recomienda realizar biopsia de órgano de forma rutinaria para confirmar la enfermedad de Fabry en pacientes con fenotipo clásico. La biopsia con microscopía electrónica debe considerarse únicamente cuando persista incertidumbre diagnóstica tras la realización de pruebas enzimáticas y genéticas, como ocurre en los pacientes con fenotipo no clásico o de inicio tardío, así como en aquellos con sospecha de una segunda patología.

**Consideración:** Se trata de una técnica invasiva que no añade valor cuando ya hay confirmación bioquímica/genética; útil en diferenciales o VUS (Variant of Uncertain Significance).

- En hombres o mujeres con clínica sugestiva +  $\alpha$ -Gal A  $\leq 5\%$  (leucocitos) y  $\geq 1$  signo característico (dolor neuropático, córnea verticilata,

angioqueratomas) o Liso-Gb3 elevado o misma mutación familiar confirmada, no se debe requerir biopsia para “comprobar depósito”: el diagnóstico es de certeza.

**Consideración:** El conjunto de criterios enzimáticos/biomarcadores/familiares define certeza diagnóstica.

- En varones con baja actividad enzimática en tamizaje (p. ej., neonatal o DBS - Dried Blood Spot), se debe confirmar por secuenciación de GLA (pseudodeficiencia D313Y es relativamente frecuente); en mujeres con tamizaje positivo, la confirmación molecular es obligatoria.  
**Consideración:** Evita clasificar pseudodeficiencias como enfermedad y corrige la menor fiabilidad enzimática en mujeres.
- El Liso-Gb3 puede usarse como marcador de gravedad y seguimiento en ambos sexos, siempre con métodos validados (espectrometría de masas).  
**Consideración:** Se correlaciona con carga de almacenamiento y severidad, especialmente útil en mujeres.

### 8.2.3 Diagnóstico diferencial

- En pacientes con diagnóstico confirmado (actividad baja y genética positiva), los servicios deben atribuir la afectación de órgano (renal, cardíaca, neurológica o gastrointestinal) a enfermedad de Fabry cuando el inicio es precoz y la actividad enzimática es baja (<15%).  
**Consideración:** La combinación de inicio temprano y muy baja actividad enzimática sostiene causalidad por enfermedad de Fabry.
- Antes de atribuir afectación de órgano a enfermedad de Fabry en mujeres con fenotipo clásico o en hombres con fenotipo no clásico, se deben descartar causas frecuentes alternativas de cardiopatía, nefropatía o eventos neurológicos.  
**Consideración:** La coexistencia de comorbilidades es común y puede inducir a errores de clasificación.
- En mujeres con fenotipo no clásico y actividad enzimática conservada, se debe evaluar individualmente la atribución con biopsia (depósitos de Gb3) o Liso-Gb3 >1,3 nmol/L medido con espectrometría de masas.

**Consideración:** Herramientas útiles cuando la enzimática no discrimina y la clínica es órgano-predominante.

#### 8.2.4 Consideraciones operativas

- En primer contacto (atención primaria/ambulatoria), se deben detectar signos/síntomas de sospecha, solicitar DBS de α-Gal A cuando esté disponible y derivar al nivel especializado para confirmación/estudios complementarios si hay anormalidad o alta sospecha clínica.

**Consideración:** Acelera la ruta diagnóstica y evita pérdidas de oportunidad.

- Una vez el paciente ha sido confirmado con enfermedad de Fabry, se debe de notificar al SIVIGILA de acuerdo con lo establecido en el "Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedades huérfanas – raras" vigente.

**Consideración:** La enfermedad de Fabry es reconocida actualmente como una enfermedad huérfana/rara en Colombia y este conjunto de enfermedades de son obligatoria notificación al SIVIGILA.

### 8.3 Pregunta 3. Tratamiento integral

¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en personas con enfermedad de Fabry?

#### 8.3.1 Terapias específicas para enfermedad de Fabry

- Los servicios de salud deben garantizar el acceso a los tratamientos para la enfermedad de Fabry, en las formas de terapia de reemplazo enzimático, tanto en fenotipo clásico como no clásico, hombres y mujeres, desde que exista evidencia clínica o paraclínica de afectación de órgano diana (renal, cardíaco o neurológico) o síntomas relevantes.

**Consideración 1:** La TRE con agalsidasa alfa o beta es el pilar terapéutico actual y reduce la acumulación de sustrato, enlenteciendo progresión.

**Consideración 2:** Posología para Agalsidasa alfa (32)

**Pacientes adultos**

La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg de peso corporal, administrada cada dos semanas mediante infusión intravenosa con una duración de 40 minutos.

### Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños de 0 a 6 años no se han establecido. En estudios clínicos realizados en pacientes de 7 a 18 años tratados con 0,2 mg/kg cada dos semanas, no se identificaron problemas de seguridad inesperados.

### Poblaciones especiales

- Pacientes de edad avanzada: no se han realizado estudios en mayores de 65 años; por lo tanto, no es posible recomendar un régimen de dosificación específico, dado que la seguridad y la eficacia no se han establecido en este grupo.
- Pacientes con insuficiencia hepática: no se han realizado estudios en esta población.
- Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, la presencia de daño renal extenso ( $\text{TFGe} < 60 \text{ mL/min}$ ) puede limitar la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático. Los datos disponibles en pacientes en diálisis o posterior a trasplante renal son limitados; en estos casos tampoco se recomienda ajuste de dosis.  
TFGe: Tasa de Filtración Glomerular estimada.

**Pautas de administración:** El medicamento debe utilizarse en una solución de 9 mg/mL de cloruro de sodio al 0,9% antes de su administración. Posteriormente, se administra por vía intravenosa, habitualmente en una vena del brazo. Cada infusión tiene una duración aproximada de 40 minutos y debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad de Fabry (37).

### Consideración 3: Posología para Agalsidasa beta (43)

La dosis recomendada es de 1,0 mg/kg de peso corporal, administrada cada 2 semanas mediante infusión intravenosa, los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

Pautas de administración: la velocidad inicial de infusión no debe exceder 0,25 mg/min (15 mg/h). La administración del fármaco para los pacientes con:

- 30 kg o más de peso: en ausencia de hipersensibilidad y/o reacciones asociadas a la infusión, la velocidad de infusión puede aumentarse en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min (3 a 5 mg/hora) con cada infusión subsiguiente. La duración mínima de la infusión es de 1,5 horas (dependiendo de la tolerabilidad individual del paciente).
- Menos de 30 kg de peso: la velocidad máxima de infusión es de 0,25 mg/min (15 mg/hora). El fármaco no debe administrarse en la misma línea intravenosa junto con otros productos. Debe administrarse utilizando un filtro en línea de baja unión a proteínas de 0,2 µm.
- Se recomienda ofrecer tratamiento con migalastat a pacientes adultos con mutaciones “susceptibles” del gen GLA, en quienes se confirme elegibilidad mediante pruebas validadas.

**Consideración 1:** Migalastat estabiliza la enzima mutada, restaurando parcialmente la función; constituye una alternativa oral a la TRE en casos seleccionados.

**Consideración 2:** Posología para Migalastat (44)

**En adultos y adolescentes** ≥ 16 años, la dosis recomendada de migalastat es de 123 mg (1 cápsula), administrada en días alternos, nunca en días consecutivos, preferiblemente a la misma hora del día.

### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia en niños de 0 a 15 años no se han establecido.

### **Poblaciones especiales**

- Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en función de la edad.
- Pacientes con insuficiencia renal: el uso de migalastat no está recomendado en pacientes con enfermedad de Fabry y una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis.

**Pautas de administración:** administración por vía oral, la exposición al fármaco reduce aproximadamente un 40% cuando se administra junto con alimentos; por lo tanto, no se deben ingerir alimentos durante las 2 horas previas ni en las 2 horas posteriores a su toma, garantizando un ayuno mínimo de 4 horas. En este intervalo se permite el consumo de líquidos claros, incluidas bebidas carbonatadas (49). El medicamento debe administrarse en días alternos, preferiblemente a la misma hora, para optimizar su eficacia. Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin partir, triturar ni masticar (49).

**Dosis olvidadas:** el medicamento no debe administrarse en dos días consecutivos. Si el paciente omite una dosis, esta podrá tomarse únicamente dentro de las 12 horas posteriores a la hora habitual de administración. Si han transcurrido más de 12 horas, se debe omitir la dosis olvidada y reanudar el tratamiento el día y hora correspondientes según la pauta de días alternos (44).

### 8.3.2 Manejo de complicaciones cardiovasculares, renales, neurológicas y digestivas

- Los pacientes con enfermedad de Fabry y enfermedad renal crónica proteinúrica o hipertensión deben recibir tratamiento coadyuvante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, ejemplo: enalapril, lisinopril o ramipril) o bloqueadores de receptores de angiotensina (ARA-II, como losartan, irbesartán, valsartan o telmisartan) como tratamiento de primera línea.

**Consideración:** Disminuyen proteinuria y enlentecen la progresión de enfermedad renal.

- Los servicios deben garantizar el tratamiento de arritmias, insuficiencia cardiaca e hipertrofia ventricular con tratamiento estándar para falla cardiaca, ajustados a la condición del paciente.

**Consideración:** El manejo convencional de complicaciones cardíacas en enfermedad de Fabry es esencial y complementa la terapia específica.

- En pacientes con ictus, ataque isquémico transitorio u otros eventos cerebrovasculares relacionados con enfermedad de Fabry, se debe brindar

manejo según guías neurológicas generales, incluyendo terapia antiagregante o anticoagulante cuando esté indicado.

**Consideración:** El control de factores de riesgo y el uso de terapias vasculares convencionales reducen recurrencia de eventos.

- Los pacientes con síntomas digestivos (dolor abdominal, diarrea, malabsorción) deben recibir tratamiento sintomático individualizado, incluyendo dieta adaptada, antidiarreicos, agentes procinéticos o antibióticos en casos de sobrecrecimiento bacteriano.

**Consideración:** El tratamiento sintomático mejora la calidad de vida y reduce complicaciones nutricionales.

### 8.3.3 Manejo del dolor

- Los servicios deben garantizar tratamiento con manejo farmacológico, multidisciplinario e integral, como, por ejemplo, manejo para el dolor neuropático, evitando opioides salvo en casos refractarios.

**Consideración:** El dolor neuropático es una de las manifestaciones más discapacitantes en enfermedad de Fabry y requiere un abordaje farmacológico adecuado.

### 8.3.4 Intervenciones no farmacológicas y de soporte

- Todo paciente y su familia debe tener acceso a asesoría genética, apoyo psicológico y educación sobre la enfermedad.

**Consideración:** La enfermedad de Fabry es hereditaria y crónica; la orientación genética y el soporte psicosocial son fundamentales para la adherencia y la toma de decisiones.

- Los servicios deben orientar sobre estilos de vida saludables, incluyendo una orientación sobre nutrición adecuada, control del peso, evitar deshidratación, abandono del tabaco y práctica de actividad física adaptada.

**Consideración:** Favorecen el control de factores de riesgo y mejoran la calidad de vida.

- Se recomienda atender a las personas con enfermedad de Fabry en programas o centros de referencia, de acuerdo con la disponibilidad local. Se debe garantizar el cumplimiento de los tratamientos en el centro de atención primaria dados por el centro de referencia.

### 8.3.5 Procedimientos y dispositivos

- Se deben garantizar el acceso a dispositivos como marcapasos o desfibriladores automáticos implantables en pacientes con arritmias graves o riesgo de muerte súbita, siguiendo indicaciones de cardiología y electrofisiología.

**Consideración:** La afectación cardíaca por enfermedad de Fabry puede requerir terapias avanzadas para prevenir eventos fatales.

- En casos de enfermedad renal crónica terminal, los pacientes con enfermedad de Fabry deben tener acceso a trasplante renal o diálisis según indicación estándar.

**Consideración:** El trasplante renal prolonga la supervivencia y debe considerarse dentro de la atención integral.

### 8.3.6 Consideraciones especiales

- En la elección del tratamiento específico de inicio de la enfermedad de Fabry, el paciente debe recibir educación e información completa sobre las alternativas disponibles. Cuando la mutación identificada no sea susceptible a chaperona, se deberán presentar las dos opciones de terapia de reemplazo enzimático (alfa y beta), explicando sus características. Si la mutación es susceptible, se deberán exponer las tres opciones terapéuticas (terapia de reemplazo enzimático alfa, beta y chaperona migalastat). En todos los casos, el médico deberá explicar la posología, reacciones adversas, ventajas y desventajas de cada alternativa, promoviendo la toma de decisiones compartida y respetando la preferencia del paciente.
- No se recomienda iniciar terapia de reemplazo enzimático (TRE) ni tratamiento con chaperonas en pacientes con enfermedad de Fabry que presenten enfermedad en fase terminal sin posibilidad de trasplante, deterioro funcional avanzado (por ejemplo, insuficiencia renal estadio 5, insuficiencia cardíaca refractaria o daño neurológico grave), expectativa de vida muy limitada por comorbilidades, o en aquellos casos en los que exista contraindicación absoluta o rechazo expreso del paciente.

- Los servicios deben garantizar inicio, con la continuidad requerida, de terapia específica (TRE o migalastat, si es susceptible) en la infancia o adolescencia cuando haya evidencia de afectación orgánica o síntomas significativos, evitando retrasos injustificados.

**Consideración:** El inicio precoz de tratamiento modifica el curso de la enfermedad en edades tempranas<sup>2,3</sup>.

- En mujeres en edad fértil con enfermedad de Fabry, el equipo tratante debe evaluar riesgos y beneficios de continuar o suspender terapia específica durante embarazo y lactancia, decidiendo en conjunto con la paciente y garantizando su proceso de consentimiento informado.

**Consideración:** Aunque la seguridad de la TRE y migalastat no está completamente establecida en embarazo, la decisión individualizada es esencial.

- En pacientes tratados con TRE que no presentan mejoría clínica o presentan reacciones adversas graves, debe considerarse cambio de preparación enzimática o terapia alternativa disponible (ej: chaperonas).  
**Consideración:** Ajustar la terapia garantiza continuidad y seguridad del tratamiento.

## 8.4 Pregunta 4. Prevención de complicaciones

¿Cuáles intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica y paraclínica de las personas con enfermedad de Fabry?

### 8.4.1 Intervenciones farmacológicas específicas

- Se debe iniciar terapia de reemplazo enzimático o tratamiento con chaperonas a dosis estándar ante los primeros síntomas o signos de afectación visceral (por ejemplo, albuminuria y dolor neuropático) y mantenerla de forma continuada según sea la respuesta clínica y paraclínica.

---

<sup>2</sup> Cuando la variante es susceptible, el migalastat está aprobado en mayores de 12 años.

<sup>3</sup> Las TRE se puede usar desde la infancia.

**Consideración:** El inicio temprano se asocia con menor progresión de hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria y eventos neurológicos.

- Se debe añadir inhibidores del sistema renina–angiotensina–aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II) concomitantes con la terapia de reemplazo enzimático o tratamiento con chaperonas en pacientes con nefropatía proteinúrica con controles periódicos de la función renal y potasio.
- **Consideración:** Disminuyen la proteinuria, estabilizan la hemodinámica glomerular y ayudan a retrasar el deterioro renal.

#### 8.4.2 Intervenciones no farmacológicas de prevención vascular y renal

- Se deben controlar los factores de riesgo cardiovasculares asociados como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y tabaquismo. En los pacientes con fibrilación auricular se debe iniciar anticoagulación de acuerdo con las recomendaciones de las guías de manejo<sup>4</sup>.
- Consideración:** El manejo intensivo de riesgos cardiovasculares reduce accidentes cerebrovasculares y complicaciones cardíacas.

#### 8.4.3 Seguimiento y monitoreo estructurado

- Se debe realizar seguimiento anual de corazón, riñón y sistema nervioso, ajustando la periodicidad según evolución clínica, con pruebas como electrocardiograma, resonancia magnética cardíaca y cerebral, función renal (incluida tasa de filtración glomerular estimada), albuminuria y biomarcadores (como Lyso Gb3 en sangre).
- Consideración:** El monitoreo organizado permite detectar de forma precoz la progresión y ajustar el tratamiento antes de un daño irreversible.

---

<sup>4</sup> Información complementaria para población pediátrica, con respecto a la presión arterial: En todas las visitas se debe medir la presión arterial y mantenerla por debajo del percentil 90 para edad, sexo y talla. Realizar monitoreo ambulatorio de presión arterial en mayores de 5 años si se sospecha hipertensión de bata blanca o enmascarada. Controlar la hipertensión arterial sistémica y dislipidemia por su impacto en progresión renal.

#### 8.4.4 Procedimientos y dispositivos

- Se debería evaluar la necesidad de implante de marcapasos y/o desfibrilador automático implantable cuando exista bradiarritmia y/o arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita, de acuerdo con los conceptos de cardiología y electrofisiología.

**Consideración:** Estas intervenciones reducen mortalidad súbita y estabilizan la evolución en cardiopatía por enfermedad de Fabry.

#### 8.4.5 Manejo de síntomas

- Se debe tratar el dolor neuropático de acuerdo con el criterio de medicina del dolor o del médico tratante, evitando iniciar con opioides por sus efectos adversos y riesgo de dependencia; los cuales quedarían reservados para casos refractarios. Además, se debe tener acompañamiento de profesionales en salud mental para orientar al paciente y su familia.

**Consideración:** El control adecuado del dolor mejora la calidad de vida y la funcionalidad, y favorece la adherencia.

**Consideración general para la prevención de complicaciones:** La atención integral por parte de los prestadores de servicios de atención primaria en salud para las personas con enfermedad de Fabry debe realizarse bajo los atributos de calidad establecidos por las normas vigentes del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Además de la pertinencia y seguridad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas, los gestores de los servicios de salud deberán asegurar la oportunidad, continuidad y accesibilidad en la provisión de los servicios, con el fin de evitar complicaciones prevenibles y mejorar los resultados clínicos. Igualmente, los procesos de atención deben incorporar la humanización de los servicios, favoreciendo la comunicación efectiva, el respeto por la dignidad y las decisiones de los pacientes, como estrategia esencial para fortalecer la adherencia terapéutica y la calidad de vida.

### 8.5 Pregunta 5. Seguimiento

¿Cuáles son los componentes mínimos del seguimiento clínico y paraclínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar en personas con enfermedad de Fabry?

### 8.5.1 Seguimiento clínico integral

- Todo paciente con enfermedad de Fabry debe recibir seguimiento periódico por especialistas en medicina interna, genética, nefrología, cardiología, neurología y oftalmología; asimismo, por nutrición y profesionales en salud mental, con evaluaciones al menos una vez al año, y con mayor frecuencia según la progresión de la enfermedad o aparición de síntomas.

**Consideración:** La enfermedad de Fabry es una enfermedad multisistémica; el abordaje multidisciplinario permite identificar precozmente complicaciones y coordinar decisiones terapéuticas.

### 8.5.2 Seguimiento paraclínico general

- Monitoreo renal. Debe realizarse como mínimo una vez al año: creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada, proteínas en orina de 24 horas y la relación albuminuria/creatinuria en muestra de orina aislada. Dependiendo de la severidad de la enfermedad, se debería realizar un monitoreo mínimo cada 6 meses.

**Consideración:** El compromiso renal es uno de los principales determinantes de morbimortalidad en enfermedad de Fabry; la detección temprana de proteinuria o deterioro de la función renal permite instaurar intervenciones protectoras.

- Monitoreo cardiovascular. Debe incluir:
  - Electrocardiograma anual.
  - Ecocardiograma cada 1-2 años, que incluya deformación longitudinal global.
  - Resonancia magnética cardíaca cada 2-3 años, que debe incluir la realización de mapas paramétricos en especial Tiempo de T1 nativo.
  - Holter ECG/24 horas cada 1-2 años
  - Biomarcadores: BNP/NT-proBNP y la troponina.

Estos procedimientos se deben realizar antes si cambia la situación clínica del paciente, si se documenta hipertrofia ventricular izquierda o arritmias.

**Consideración:** La afectación cardíaca es frecuente y progresiva en enfermedad de Fabry; el monitoreo estructurado permite detectar hipertrofia, fibrosis y arritmias antes de que se conviertan en eventos

mayores. La resonancia magnética que no incluya mapas paramétricos en especial Tiempo de T1 nativo tiene una sensibilidad menor del 50%.

- Monitoreo neurológico. Debe realizarse evaluación neurológica anual y resonancia magnética cerebral cada 2-3 años, incluso en pacientes asintomáticos, y estudios de imagen adicionales ante síntomas de isquemia o evento vascular cerebral.  
De acuerdo con la disponibilidad, se recomienda la evaluación con pruebas para identificar compromiso de fibra nerviosa pequeña.  
**Consideración:** Los eventos cerebrovasculares son una causa importante de discapacidad en enfermedad de Fabry; la neuroimagen periódica detecta lesiones silentes que orientan decisiones preventivas.
- Monitoreo oftalmológico y auditivo. Debe garantizarse un examen oftalmológico completo anual (incluyendo lámpara de hendidura para detectar córnea verticilata y tortuosidad vascular) y audiometría cada 1-2 años.  
**Consideración:** Las manifestaciones oculares y auditivas son frecuentes, impactan la calidad de vida y aportan signos diagnósticos y de seguimiento.

#### 8.5.3 Frecuencia mínima y adaptaciones del seguimiento

- El seguimiento clínico y paraclínico debe ser como mínimo anual en adultos y cada 6-12 meses en población pediátrica, con intervalos más cortos en pacientes con progresión rápida, inicio de tratamiento específico o aparición de nuevas complicaciones.  
**Consideración:** La enfermedad presenta variabilidad según edad, sexo y mutación genética; el ajuste de frecuencia garantiza oportunidad en la toma de decisiones.
- Los pacientes en terapia de reemplazo enzimático o chaperonas deben ser monitoreados con mayor frecuencia en los primeros 6-12 meses de inicio, para evaluar eficacia y tolerancia, y posteriormente al menos dos veces al año de forma estructurada.  
**Consideración:** La respuesta a terapia específica varía; el monitoreo temprano permite confirmar beneficio y ajustar el tratamiento.

#### 8.5.4 Aspectos complementarios

- Debe garantizarse el uso de un registro estandarizado de hallazgos clínicos, paraclínicos e intervenciones, accesible para todos los especialistas que participan en la atención del paciente.

**Consideración:** Facilita la continuidad del cuidado, evita duplicación de estudios y mejora la coordinación de los equipos multidisciplinarios.

### 8.6 Pregunta 6. Equipo interdisciplinario

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con enfermedad de Fabry y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?

#### 8.6.1 Talento humano en salud

- Los prestadores deben conformar, como mínimo, un equipo interdisciplinario con: medicina interna, genética clínica, nefrología, cardiología, neurología y medicina familiar/comunitaria.

**Consideración:** La enfermedad de Fabry es multisistémica; estos perfiles cubren diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los principales órganos diana, y el tamizaje familiar.

- Se deben incorporar pediatría (cuando el caso sea pediátrico o el seguimiento lo requiera), otorrinolaringología (por hipoacusia/vestibulopatía), obstetricia y ginecología (asesoramiento reproductivo, embarazo) y subespecialistas cardiovasculares pediátricos y quirúrgicos cuando aplique.

**Consideración:** La afectación por sistemas y los retos del asesoramiento reproductivo hacen necesaria la participación de estas especialidades para asegurar continuidad del cuidado en todas las etapas.

- Se debe asegurar la participación operativa de asesoría genética (profesionales dedicados a asesoramiento genético) y enfermería con competencias en genética para educación, apoyo psicosocial y logística de pruebas.

**Consideración:** El asesoramiento genético y el soporte psicosocial son parte central del manejo familiar, la interpretación de variantes (la cual

es responsabilidad del médico genetista) y la toma de decisiones compartida.

#### 8.6.2 Roles y funciones mínimas por profesional

- Medicina interna: liderazgo clínico del caso; integración de planes diagnósticos y terapéuticos; activación de evaluaciones por órganos diana; conducción de discusiones de caso; seguimiento longitudinal de comorbilidades.

**Consideración:** Permite “visión holística” y decisiones oportunas basadas en carga de enfermedad cardíaca, renal y neurovascular (determinantes pronósticos).

- Genética clínica: confirmación diagnóstica molecular; interpretación de variantes (incluidas variantes de significado incierto); asesoramiento genético pre y posprueba; tamizaje familiar en cascada; y definición de elegibilidad para terapias específicas (por ejemplo, chaperonas).

**Consideración:** El componente hereditario exige correlación clínico-genética y educación familiar estructurada.

- Asesoría genética y enfermería con competencias en genética: información genética comprensible; apoyo psicosocial; seguimiento familiar; educación en decisiones reproductivas; enlace con redes y telemedicina.

**Consideración:** Mejora adherencia, reduce incertidumbre y estandariza la comunicación de riesgos en la familia.

- Nefrología: evaluación y manejo de proteinuria, disfunción tubular y disminución de la función renal; indicación y ajuste de terapias nefroprotectoras; decisión de biopsia cuando corresponda; articulación con terapia específica y, en estadios avanzados, con diálisis/trasplante.

**Consideración:** El compromiso renal es clave en el pronóstico y guía decisiones terapéuticas.

- Cardiología (incluye cardiología pediátrica/quirúrgica cuando aplique): valoración del compromiso miocárdico, fibrosis, arritmias y trastornos de conducción; indicación de imagen avanzada; definición de necesidad de

dispositivos (marcapasos/desfibrilador); y prevención secundaria cardiovascular.

**Consideración:** Las alteraciones cardíacas son la principal causa de mortalidad; evaluar y estratificar el riesgo es esencial.

- Neurología: evaluación y manejo de dolor neuropático; prevención secundaria en ataque isquémico transitorio/accidente cerebrovascular; coordinación de imagen cerebral; y seguimiento de neurocomplicaciones.  
**Consideración:** La afectación neurovascular impacta fuertemente la discapacidad y el pronóstico funcional.

- Medicina familiar/comunitaria: detección temprana, continuidad del cuidado en el territorio, adherencia a tratamientos, implementación de rutas de referencia–contrarreferencia y educación a la familia.

**Consideración:** Articula los niveles de atención y reduce demoras diagnósticas.

- Pediatría: evaluación y seguimiento en la niñez y la adolescencia; coordinación con genética para tamizaje familiar; y articulación con cardiología y nefrología pediátrica según hallazgos.

**Consideración:** El inicio temprano de síntomas y daño orgánico exige competencias pediátricas para diagnóstico y control.

- Obstetricia y ginecología: asesoramiento preconcepcional; manejo del embarazo y puerperio; coordinación con genética y cardiología por riesgos materno-fetales y decisiones terapéuticas durante la gestación.

**Consideración:** La herencia ligada al cromosoma X y la evolución durante el embarazo requieren coordinación estrecha.

- Otorrinolaringología: evaluación y manejo de hipoacusia y alteraciones vestibulares; indicación de ayudas auditivas o intervenciones según el caso.

**Consideración:** La afectación auditiva es frecuente y repercute en la calidad de vida; su abordaje específico es parte del cuidado integral.

### 8.6.3 Mecanismos de articulación y coordinación del cuidado

- Se debe designar un coordinador (preferentemente de medicina interna o genética clínica) responsable de activar las evaluaciones por órganos diana, liderar la toma de decisiones y asegurar el asesoramiento genético y el tamizaje familiar.

**Consideración:** Centralizar la coordinación acelera respuestas, reduce omisiones y mantiene una visión integral del caso.

- Se deben realizar reuniones periódicas del equipo (como mínimo anuales cuando haya afectación orgánica) para discutir casos, ajustar tratamientos y monitorizar progresión, siguiendo protocolos de seguimiento de órganos diana y medidas de soporte.

**Consideración:** La revisión sistemática en equipo facilita ajustes terapéuticos oportunos y decisiones compartidas.

- Se debe asegurar la articulación mediante comités de expertos, redes de referencia, participación de sociedades científicas y telemedicina entre las instituciones que diagnostican/tratan y las que ofrecen asesoramiento genético. Se promoverá la actualización periódica de guías (horizonte de 3 años).

**Consideración:** La coordinación interinstitucional estandariza prácticas, reduce variabilidad y mejora acceso en territorios dispersos.

- El equipo debe priorizar la evaluación y seguimiento de afectación cardíaca, renal y neurovascular por ser determinantes de mortalidad y tomar decisiones proporcionales a la gravedad.

**Consideración:** Estratificar por carga de enfermedad en órganos diana orienta el inicio, el cambio o la intensificación de terapias.

### 8.6.4 Organización operativa mínima

- Se deben establecer rutas formales para remitir/contrarreferir entre niveles, y registros clínicos compartidos que documenten decisiones, resultados de pruebas genéticas, hallazgos de imagen y planes de tratamiento, con acceso para todo el equipo.

**Consideración:** La trazabilidad y la comunicación efectiva evitan duplicidades, pérdidas de información y demoras en el acceso a tratamientos.

## 8.7 Pregunta 7. Educación y apoyo

¿Cuáles son los componentes mínimos que deben adoptarse para integrar activamente a las personas con enfermedad de Fabry, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

### 8.7.1 Paciente

- Garantizar la educación estructurada y continua a todas las personas con enfermedad de Fabry sobre la patología, opciones terapéuticas, posibles complicaciones y autocuidado.

**Consideración:** La educación fortalece la autonomía y la adherencia, permitiendo una toma de decisiones compartida informada.

- Asegurar la participación activa de los pacientes en la toma de decisiones clínicas, incluyendo el inicio, continuidad y ajustes de terapias.

**Consideración:** La corresponsabilidad en las decisiones médicas mejora la adherencia y la satisfacción con el tratamiento.

- Facilitar el acceso de los pacientes a programas de apoyo psicosocial y de salud mental, con acompañamiento profesional y pares.

**Consideración:** El impacto emocional y social de la enfermedad de Fabry puede comprometer la adherencia y la calidad de vida; el apoyo psicosocial es un componente esencial de la atención integral.

### 8.7.2 Familiares y cuidadores

- Ofrecer a los familiares y cuidadores formación sobre la enfermedad, signos de alerta, autocuidado y apoyo en el manejo cotidiano.

**Consideración:** La capacitación de cuidadores mejora la continuidad del tratamiento y la detección precoz de complicaciones.

- Incluir a los cuidadores en los procesos de seguimiento clínico y toma de decisiones, reconociendo su rol como parte activa del equipo de cuidado.

**Consideración:** La participación de cuidadores en la atención favorece la adherencia terapéutica y la detección temprana de dificultades en la vida diaria.

### 8.7.3 Organizaciones de pacientes

- Establecer canales formales de articulación entre los servicios de salud y las organizaciones de pacientes, promoviendo su participación en el diseño y evaluación de programas de atención, garantizando un abordaje integral que impacte en su calidad de vida.

**Consideración:** Las organizaciones aportan experiencia colectiva, reducen el aislamiento y fortalecen la defensa de derechos de los pacientes.

- Promover el acceso de pacientes y familias a redes de apoyo y asociaciones nacionales e internacionales para compartir experiencias y estrategias de afrontamiento.

**Consideración:** La vinculación con pares genera sentido de comunidad, aumenta la resiliencia y mejora la adherencia terapéutica.

- Se recomienda educación sobre grupos de mutua ayuda y grupos de apoyo, de conformidad con la normatividad vigente y las decisiones relacionadas con políticas públicas en salud mental.

### 8.7.4 Mecanismos de integración y articulación

- Garantizar mecanismos para recoger de manera periódica la percepción de los pacientes y sus familias sobre la atención recibida, incorporando estos insumos en los planes de mejora.

**Consideración:** Incluir la voz del paciente en la evaluación de la atención fortalece la calidad y la pertinencia del cuidado.

## 9. Referencias bibliográficas

1. Zozulia IS, Volosovets AO, Zozulia AI. Emergency care and treatment of cerebral stroke at the stages of hospitalisation. *Int Neurol J.* 2024 Mar 20;20(1):23–7.
2. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sept;137(1–2):49–61.
3. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Bedreddine N, Garnotel R, Catros F, et al. Maladie de Fabry : quand y penser ? *Rev Médecine Interne.* 2021 Feb;42(2):110–9.
4. Lerario S, Monti L, Ambrosetti I, Luglio A, Pietra A, Aiello V, et al. Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. *Int Urol Nephrol.* 2024 Apr 13;56(10):3161–72.
5. Boytsov SA, Kolos IP. PLACE OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS IN ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2008 Jan 1;4(4):69–75.
6. Brand E, Linhart A, Deegan P, Jurcut R, Pisani A, Torra R, et al. Clinical management of female patients with Fabry disease based on expert consensus. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Jan 7;20(1):7.
7. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):416–27.
8. Knoers NVAM, Van Eerde AM. The Role of Genetic Testing in Adult CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2024 Aug;35(8):1107–18.
9. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018 July;124(3):189–203.

10. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules*. 2021 Feb 12;11(2):271.
11. Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, Bakola E, Papadopoulou M, et al. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A NarrativeReview. *Curr Neuropharmacol*. 2023 Mar;21(3):440-56.
12. Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarescu G, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases—lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2021 May [cited 2025 July 23];9(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1666>
13. Averbuch T, White JA, Fine NM. Anderson-Fabry disease cardiomyopathy: an update on epidemiology, diagnostic approach, management and monitoring strategies. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 June 2 [cited 2025 July 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1152568/full>
14. Hollak CEM, Linthorst GE. Immune response to enzyme replacement therapy in Fabry disease: Impact on clinical outcome? *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):1-3.
15. Paulo BF, Novo EM, Zauli DA, Serra AP. B-204 Determination of Lyso-GB3 in Dried Blood Spots: A Useful Biomarker for Fabry Disease. *Clin Chem*. 2023 Sept 27;69(Supplement\_1):hvad097.533.
16. Chung-Lieh Hung, Yen-Wen Wu, Ling Kuo, Kuo-Tzu Sung, Heng-Hsu Lin, Wei-Ting Chang, et al. 2024 Update of the TSOC Expert Consensus of Fabry Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2024 Sept 30;40(5).
17. 6th Update on Fabry Disease: Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities. *Nephron*. 2019;142(3):159–94.
18. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, Mazanova N, Trufanov S, Pakhomov A, et al. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Dec;17(1):199.

19. Lenders M, Brand E. Was ist gesichert in der Therapie von Morbus Fabry? Inn Med. 2024 Dec;65(12):1188–98.
20. Giugliani R, Politei J, Martins A, Murillo N, Rozenfeld P, Lopera M, et al. Expert review in diagnostic, therapeutic and follow-up of Fabry disease in Latin America based on patient care standards. Mol Genet Metab Rep. 2025 June;43:101218.
21. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genet Med. 2015 May;17(5):323–30.
22. Besekar SM, Jogdand SD, Naqvi WM. Fabry Disease and Its Management: A Literature Analysis. Cureus [Internet]. 2023 Apr 2 [cited 2025 July 14]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/135984-fabry-disease-and-its-management-a-literature-analysis>
23. Ramaswami U, West ML, Tylee K, Castillon G, Braun A, Ren M, et al. The use and performance of lyso-Gb3 for the diagnosis and monitoring of Fabry disease: A systematic literature review. Mol Genet Metab. 2025 June;145(2):109110.
24. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):416–27.
25. Congreso de Colombia,. Ley 1392 de 2010. "Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores".
26. Congreso de Colombia,. Ley 1438 de 2011. Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 023 de 2023. Por medio de la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas – raras. Jan 4, 2023.

28. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019 Aug;96(2):107–17.
29. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 23;22(9):4434.
30. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Hollak CEM. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet [Internet].* 2010 Apr 1 [cited 2025 July 14];47(4):217–22.  
Available from:  
<https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2009.072116>
31. Van Der Veen SJ, Hollak CEM, Van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Sept;43(5):908–21.
32. Replagal (agalsidase alfa) [Internet]. European Medicines Agency Medicines: Available from:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_en.pdf)
33. Agalsidase alfa [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. ATCDDD - ATC/DDD Index. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A16AB03](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A16AB03)
34. Consulta registros sanitarios | INVIMA [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: <https://www.invima.gov.co/consulta-registros-sanitarios>
35. Health Canada. Government of Canada [Internet]. Replagal (agalsidase alfa); Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00063277.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063277.PDF)
36. Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Replagal (agalsidase alfa); Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/82818>
37. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos [Internet]. 2014. Comisión revisora. Available from:  
<https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/actas/2014/Acta%20No.%2025%20de%202014%20SEMPB.pdf>

38. US Food & drug administration [Internet]. Fabrazyme (agalsidase beta); Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/103979s5313lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/103979s5313lbl.pdf)
39. Fabrazyme (agalsidase beta) [Internet]. European Medicines Agency Medicines: Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>
40. Agalsidase beta [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. ATCDDD - ATC/DDD Index. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A16AB04](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A16AB04)
41. Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Fabrazyme (agalsidase beta); Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/94000>
42. Fabrazyme (agalsidase beta) [Internet]. Health Canada. Government of Canada. Available from: <https://dhpp.hppfb-dgpsa.ca/dhpp/resource/73341>
43. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos [Internet]. Fabrazyme (agalsidase beta). Comisión revisora. Available from: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/actas/2013/Acta%20No%2041%20de%202013%20SEMPB.pdf>
44. US Food & drug administration [Internet]. Galafold (migalastat); Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/208623lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208623lbl.pdf)
45. Migalastat [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. ATCDDD - ATC/DDD Index. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A16AX14](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A16AX14)
46. Galafold (migalastat) [Internet]. European Medicines Agency Medicines: Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>
47. Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Galafold (migalastat); Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/prescription-medicines-registrations/galafold-amicus-therapeutics-pty-ltd>

48. Galafold (migalastat) [Internet]. Health Canada. Government of Canada. Available from: <https://dhpp.hpfbs-dgpsa.ca/dhpp/resource/95640>
49. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos [Internet]. Galafold (migalastat). Comisión revisora. Available from: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/actas/SEMNNIMB/2023/Acta%20No.%2005%20de%202023%20SEMNNIMB.pdf>
50. Medicamentos vitales no disponibles | INVIMA [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/medicamentos-vitales-no-disponibles>
51. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006 July;79(1):31–40.
52. Batta G, Vishnuprasad R, Batta A, Santhanakshmi D, Dwivedi A. Screening for Fabry disease in patients on Hemodialysis. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 2024 [cited 2025 July 14];14(3):187–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11412568/>
53. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2020 June [cited 2025 June 30];Volume 16:551–8. Available from: <https://www.dovepress.com/diagnosis-and-screening-of-patients-with-fabry-disease-peer-reviewed-article-TCRM>
54. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento 2024. Enfermedades Huérfanas – Raras. Instituto Nacional de Salud; 2025.
55. Constitución Política de Colombia. Art. 49. Constitución Política de Colombia. Bogotá: Congreso de Colombia; 1991 [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Available from: [http://www.secretariosenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion\\_politica\\_1991\\_pr001.html#49](http://www.secretariosenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion_politica_1991_pr001.html#49)

56. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/PDSP-2022-2031.aspx>
57. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. V2. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
58. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-972 de 2001 [Internet]. Bogotá.; Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2001/T-972-01.htm>
59. Ministerio de la Protección Social. Decreto 481 de 2004. Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país. [Internet]. p. 1-4. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-0481-de-2004.pdf>
60. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-760 de 2008 [Internet]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2008/t-760-08.htm>
61. Congreso de la República de Colombia. Ley 1392 de 2010. Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. Colombia; 2010 [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
62. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 de 2011. Por medio de la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones. Colombia; 2011 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf)
63. Presidencia de la República,. DECRETO 1954 DE 2012. Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con

enfermedades huérfanas. [Internet]. Sept 19, 2012. Available from: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=49446>

64. EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 3681 de 2013. Por la cual se definen los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar, por una única vez, a la Cuenta de Alto Costo, para la elaboración del censo de pacientes con enfermedades huérfanas. [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3681-de-2013.pdf>
65. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 430 de 2013 [Internet]. Bogotá.; Available from: [https://www.cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2019/10/Resolucion\\_0430\\_de\\_2013-ENF-HUERFANAS.pdf](https://www.cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2019/10/Resolucion_0430_de_2013-ENF-HUERFANAS.pdf)
66. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20023%20de%202023.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20023%20de%202023.pdf)
67. Congreso de la República de Colombia. Ley 1751 de 2015. Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=60733>
68. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 780 de 2016. Bogotá. 2016 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf)
69. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2265 de 2017. Bogotá; 2017 [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=85063>
70. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-399/17 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2017/t-399-17.htm>

71. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-402 de 2018 [Internet]. Bogotá.; Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2018/T-402-18.htm>
72. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 651 de 2018. Por la cual se establecen las condiciones de habilitación de los centros de referencia de diagnóstico, tratamiento y farmacias para la atención integral de las enfermedades huérfanas así como la conformación de la red y subredes de centros de referencia para su atención [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-651-de-2018.pdf>
73. Ministerio de Salud y Protección Social,. Resolución 5265 de 2018. Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se dictan otras disposiciones. [Internet]. Nov 27, 2018. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
74. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 946 de 2019. Por la cual se dictan disposiciones en relación con el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas y la notificación de enfermedades huérfanas al Sistema de Vigilancia en Salud Pública Salud. [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-946-de-2019.pdf>
75. Congreso de la República de Colombia. Ley 1980 de 2019. Por medio de la cual se crea el programa de tamizaje neonatal en Colombia [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf)
76. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 561 de 2019. Bogotá; 2019 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20561%20de%202019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20561%20de%202019.pdf)
77. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-413 de 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2020/t-413-20.htm>

78. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 205 de 2020. Bogotá; 2020 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolucion%20205%20de%20feb%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%20205%20de%20feb%202020.pdf)
79. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 586 de 2021. Bogotá; 2021 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20586%20de%202021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20586%20de%202021.pdf)
80. Ministerio de Salud y Protección Social,. Resolución No. 1871 de 2021. Por la cual se conforma y reglamenta el funcionamiento de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/raras. [Internet]. Nov 19, 2021 p. 1-4. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201871%20de%202021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201871%20de%202021.pdf)
81. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1139 de 2022. Bogotá; 2022 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201139%20de%202022.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201139%20de%202022.pdf)
82. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1652 de 2022. Bogotá; 2022 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto%20No.%201652%20de%202022.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20No.%201652%20de%202022.pdf)
83. Congreso de la República de Colombia. Ley 2281 de 2023. Bogotá; 2023 [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=200325>
84. Congreso de la República de Colombia. Ley 2294 del 2023. Bogotá; 2023 [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=209510>
85. Congreso de la República de Colombia. Ley 2297 de 2023. Bogotá; 2023 [Internet]. Available from:

[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley%202297%20de%202023.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%202297%20de%202023.pdf)

86. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 207 de 2024. Bogotá; 2024 [Internet]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20207de%202024.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20207de%202024.pdf)
87. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2696 de 2024. Por medio de la cual se definen atributos de calidad para los prestadores de servicios de atención primaria en salud, que promueven la sustentabilidad ambiental [Internet]. p. 1–5. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%202696%20de%202024.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%202696%20de%202024.pdf)
88. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. V2. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
89. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 542 de 2025. Para garantizar acceso a tratamientos de enfermedades huérfanas [Internet]. Resolución 542 de 2025. Available from: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=178983&dt=S>
90. RESOLUCIÓN 067 DE 2025. Por la cual se establecen las disposiciones unificadas y el contenido metodológico marco que rige el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). RESOLUCIÓN 067 DE 2025.
91. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2017. Available from: [https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia\\_de\\_Adopcion\\_VF.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_de_Adopcion_VF.pdf)

92. Pearson A, Jordan Z, McArthur A, Florescu S, Cooper A, Yan H, et al. Systematic reviews of textual evidence: narrative, expert opinion or policy. In: Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2024 [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355861531/5.+Systematic+reviews+of+textual+evidence%3A+narrative%2C+expert+opinion+or+policy>
93. Vaisbich MH, Andrade LGMD, Silva CAB, Barreto FDC. Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN). *Braz J Nephrol* [Internet]. 2022 June [cited 2025 Aug 18];44(2):268–80. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002022000200268&tIIng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002022000200268&tIIng=en)
94. Lin CJ, Yang FJ, Wu CJ, Wu MJ, Wu MS. Insights of Fabry disease: Expert consensus approach for screening, diagnosis, and multidisciplinary management in chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Aug 18];S0929664624004534. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664624004534>
95. Wang H, Yang Y, Liu L, Zhao Y, Li Y, Zhang W, et al. Evaluation of global and regional myocardial work by echocardiography in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2024 Oct 16 [cited 2025 Aug 18];19(1):383. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03396-3>
96. Federación Española de Enfermedades Raras, Asociación Pacientes Mucopolisacaridosis, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Guía de Práctica Clínica Multidisciplinar Española sobre Enfermedad de Anderson-Fabry. Grupo Guía Española Multidisciplinar de Enfermedad de Fabry; 2018.
97. Imai Y, Kusano K, Aiba T, Ako J, Asano Y, Harada-Shiba M, et al. JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2024 Nov 25;88(12):2022–99.
98. Calderón Sandubete EJ, Briones Pérez De La Blanca E, Alonso-Ortiz Del Río C, Santamaría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M, et al. Guía de

práctica clínica multidisciplinar española sobre la enfermedad de Anderson-Fabry en adultos. I: Método y recomendaciones. Rev Clínica Esp [Internet]. 2019 May [cited 2025 Sept 3];219(4):200-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256518302935>

100. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyżorek B, Kłopotowski MM, Komar M, Kusztal MA, et al. A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2024 Jan 18 [cited 2025 Aug 18];19(1):16. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03028-w>
101. Chung-Lieh Hung, Yen-Wen Wu, Ling Kuo, Kuo-Tzu Sung, Heng-Hsu Lin, Wei-Ting Chang, et al. 2024 Update of the TSOC Expert Consensus of Fabry Disease. Acta Cardiol Sin. 2024 Sept 30;40(5).
102. Imai Y, Kusano K, Aiba T, Ako J, Asano Y, Harada-Shiba M, et al. JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease. Circ J [Internet]. 2024 Nov 25 [cited 2025 Aug 26];88(12):2022-99. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/88/12/88\\_CJ-23-0926/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/88/12/88_CJ-23-0926/_article)
103. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014 [cited 2024 Feb 15]. Available from: [http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual\\_Participacion.pdf](http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual_Participacion.pdf)
104. Mesa L, Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020 [cited 2024 Feb 15]. Available from: [https://www.iets.org.co/Archivos/Guia\\_para\\_el\\_involucramiento\\_de\\_actores.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf)
105. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. 2016 Jan;32(3):131-9.
106. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual para el desarrollo de lineamientos técnicos basados en evidencia [Internet]. 2024 [cited 2024 Sept 4]. Available from: <https://www.iets.org.co/wp->

content/uploads/2024/08/Manual-desarrollo-lineamientos-tecnicos-basados-evidencia-IETS2024.pdf

107. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf>
108. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 16]. Available from: [https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica\\_Transparencia\\_final.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf)
109. Beltrán E. Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020.
110. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: <http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/>

## 10. Anexos

En este numeral, se reúnen los anexos que complementan el lineamiento, incorporando herramientas como tablas de calificación de la calidad de la evidencia, estrategias de búsqueda detalladas y los instrumentos de consenso utilizados en su elaboración.

### **Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos**

#### **1. Introducción**

La participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que los afectan (103).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores en los proyectos que ejecuta, pues configura una participación muy importante, en la medida en que los espacios de deliberación con las partes interesadas son clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (104). En términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (105) que orienten los procesos de toma de decisiones en salud (104).

Para el caso específico de la conformación del equipo o del grupo desarrollador (GD) de lineamientos, se requiere de la participación de expertos que sean especialistas en el tema y que tengan un conocimiento a profundidad en el área específica del lineamiento (por ejemplo, médicos especializados en una condición particular o en el uso de una tecnología de interés) (106). El involucramiento de estos expertos se da en forma consultiva en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en

particular (104) y acompañan el proceso desde su trayectoria y experiencia clínica.

Posteriormente, para el momento de consulta de los lineamientos preliminares con actores clave, se realizó una ampliación de la identificación preliminar de actores hecha para el GD, de forma que se incluyeran todas las partes interesadas en el proceso.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión de espacios participativos adelantado en el marco de la construcción de los lineamientos.

## **2. Metodología de convocatoria**

### **2.1 Mapeo de los actores**

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHTA, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a individuos, grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión; también son grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política en salud (107).

En este contexto, para el lineamiento en referencia, el mapeo o identificación de los actores clave se desarrolló conforme el objetivo del involucramiento y la temática. En el primer momento del mapeo, es decir para la conformación del GD, y dada la necesidad de contar con expertos en el manejo de la condición de salud, se acudió a las siguientes sociedades científicas:

- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
- Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica
- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
- Asociación Colombiana de Genética Humana
- Sociedad Colombiana de Cardiología
- Asociación Colombiana de Psiquiatría
- Colegio Colombiano de Psicólogos

- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Asociación Colombiana de Medicina Interna

Dada la urgencia de contar rápidamente los especialistas clínicos necesarios para el grupo desarrollador, también se contactaron profesionales independientes que expresaran su voluntad de hacer parte del proceso. A continuación, se muestra la conformación del equipo de expertos clínicos que decidieron hacer parte del GD:

**Tabla 8. Expertos clínicos del grupo desarrollador**

Organización que delega	Delegado	Perfil
Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Derly Liseth Castro Rojas	Médica y cirujana. Especialista en genética médica. Máster en enfermedades metabólicas.
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	José Gabriel López Garcés	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y especialista en nefrología.

Fuente: elaboración propia.

Para el momento de consulta de lineamientos preliminares con grupo desarrollador, interesados, academia, expertos y dependencias técnicas del Ministerio de Salud y Protección Social, se hizo una ampliación de los actores a convocar para los espacios de deliberación. A continuación, relacionamos los actores convocados:

**Tabla 9. Actores convocados**

Tipo de actor	Actor convocado
Autoridad sanitaria	<p>Ministerio de Salud y Protección Social:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud</li> <li>• Dirección de Medicamentos y Tecnologías en salud</li> <li>• Dirección de Promoción y Prevención - Subdirección de Enfermedades No Transmisibles</li> <li>• Oficina de Calidad</li> </ul>
Sociedades científicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica</li> <li>• Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica</li> <li>• Asociación Colombiana de Genética Humana</li> <li>• Sociedad Colombiana de Cardiología</li> <li>• Asociación Colombiana de Psiquiatría</li> </ul>

<b>Tipo de actor</b>	<b>Actor convocado</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colegio Colombiano de Psicólogos</li> <li>• Sociedad Colombiana de Pediatría</li> <li>• Asociación Colombiana de Medicina Interna</li> <li>• Asociación Colombiana de Neurología</li> <li>• Asociación Colombiana de Neurología Infantil</li> </ul>
Instituciones prestadoras de Salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicarte</li> <li>• Hospital San Vicente Fundación</li> </ul>
Representantes de pacientes y cuidadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Federación de Enfermedades Raras (FECOER)</li> <li>• Fundación Colombiana Para Enfermedades Huérfanas (FUNCOLEHF)</li> <li>• Asociación Colombiana de Pacientes con Errores Innatos del Metabolismo (ACPEIM)</li> <li>• Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal (ACOPEL)</li> </ul>
Academia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) – Universidad Icesi (Cali)</li> <li>• Grupo GENIUROS- Universidad del Rosario</li> <li>• Red Técnica de Enfermedades Huérfanas / Raras (Medellín – Secretaría de Salud)</li> <li>• Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana</li> <li>• Instituto de Genética Humana – Universidad Nacional</li> <li>• Grupo de Estudio de Enfermedades Raras - Universidad Nacional</li> <li>• Fundación Médica de Enfermedades Raras</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

Adicionalmente, por las redes sociales del IETS se hizo una convocatoria abierta para participar en el proceso como expertos:

### Ilustración 1. Convocatoria por redes sociales



Fuente: elaboración propia.

En los siguientes enlaces se pueden verificar las publicaciones de la convocatoria en mención:

- [https://www.linkedin.com/posts/iets\\_eres-experto-en-enfermedades-raras-y-activity-736226042965404544-WdC/?utm\\_source=share&utm\\_medium=member\\_desktop&rcm=ACoAAEiRIJ4B8Dc9N7EuFxYjOykNqVAsMT9II\\_8](https://www.linkedin.com/posts/iets_eres-experto-en-enfermedades-raras-y-activity-736226042965404544-WdC/?utm_source=share&utm_medium=member_desktop&rcm=ACoAAEiRIJ4B8Dc9N7EuFxYjOykNqVAsMT9II_8)
- <https://x.com/IETSColombia/status/1956495540805337230>

Ahora bien, en lo que respecta al Ministerio de Salud y Protección Social, los referentes técnicos que acompañaron el proceso son:

**Tabla 10. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social**

Dependencia	Delegado	Perfil
Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud	Gustavo Adolfo Morán Cortina	Químico farmacéutico. Especialista en gerencia de gobierno y gestión pública.
	Edelberto Gómez Vergara	Médico y abogado. Especialista en administración hospitalaria, gerencia de proyectos, derecho laboral y seguridad social.

Dependencia	Delegado	Perfil
Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud	Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.
	Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.
	María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía.
Oficina de calidad	Laura Milena Múnica Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.
Subdirección de Enfermedades No Transmisibles – Grupo de gestión integrada de la salud cardiovascular, bucal, del cáncer y otras condiciones crónicas	Michael Alexander Vallejo Urrego Andrea Yanira Rodríguez	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magíster en genética. Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.

Fuente: elaboración propia.

De parte del IETS, el equipo metodológico se conformó de la siguiente manera:

**Tabla 11. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS**

Nombre	Rol
Luis Ernesto Fandiño	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Katherine Raquel Jiménez	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Ladis Johana Madrid	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

## 2.2 Desarrollo de espacios participativos

La participación de los actores en los espacios participativos es completamente voluntaria. Para ello, como se mencionó previamente, se realiza un mapeo ampliado identificando a diversas partes interesadas que sean relevantes para

el proceso. La presencia de quienes han asistido a los espacios participativos programados en el marco de estos lineamientos responde a su decisión personal de involucrarse en el proceso y a la gestión de los potenciales conflictos de interés.

Con este punto de partida, en lo relacionado con la validación y refinamiento del alcance, objetivos y preguntas a incluir en los lineamientos, se desarrolló un espacio deliberativo el día 11 de julio a las 6:00 p.m., de forma virtual por medio de la plataforma de Microsoft Teams. Durante este espacio se socializó la propuesta de alcance, objetivos y preguntas de los lineamientos, y se promovió un diálogo abierto para recoger las percepciones, comentarios y recomendaciones por parte de los participantes. En la siguiente tabla se refiere la trazabilidad de la asistencia:

**Tabla 12. Participantes espacio de socialización de alcance y preguntas**

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
1	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Derly Liseth Castro Rojas	Médica y cirujana. Especialista en genética médica. Máster en enfermedades metabólicas.	No asiste
2	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	José Gabriel López Garcés	Médico y cirujano. Especialista en medicina Interna y especialista en nefrología.	Asiste
3	Sociedad Colombiana de Cardiología	Alex Rivera Toquica	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste
4	Clínica Cardiovid	Álvaro Mauricio Quintero Ossa	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste
5	Hospital Universitario San Vicente Fundación	Edison Muñoz Ortiz	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste
6	Hospital Universitario	Gina González Robledo	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
	Fundación Santa Fe Bogotá			
7	Fundación Cardio Infantil	Maria Juliana Rodríguez	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste
8	Clínica de Occidente	Nelson Eduardo Murillo Benítez	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste
9	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Present Juneth Ortiz Cristiano	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna.	Asiste
10	ACOPEL	Diana Aldana	Directora del departamento jurídico y representante de la Fundación.	Asiste
11	FUNCOLEHF	Martha Herrera Olaya	Comunicadora social. Directora de FUNCOLEHF.	Asiste
12		Viviana Arce	Gestora de pacientes.	Asiste
13	Ministerio de Salud y Protección Social	Gustavo Adolfo Morán Cortina	Químico farmacéutico. Especialista en Gerencia de gobierno y gestión pública.	No asiste
14		Edelberto Gómez Vergara	Médico y abogado. Especialista en Administración hospitalaria, gerencia de proyectos, derecho laboral y seguridad social.	Asiste
15		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
16		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste
17		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía.	Asiste
18		Laura Milena Múnера Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste
19		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano, especialista en epidemiología, especialista en gerencia en calidad en salud, magíster en genética humana.	No asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
20	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Andrea Yanira Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	No asiste
21		Kelly Patricia Estrada Orozco	Gerente técnica.	Asiste
22		Jefferson Antonio Buendía Rodríguez	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
23		Luis Ernesto Fandiño	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
24		Katherine Raquel Jiménez	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
25		Ladis Johana Madrid	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
26		José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
27		Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
28		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
29		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
30		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste

Fuente: elaboración propia.

Para el momento de consulta de lineamientos preliminares con grupo desarrollador, interesados, academia, expertos y dependencias técnicas del Ministerio, se programaron varios espacios de deliberación. A continuación, se da cuenta de la asistencia de los participantes a los tres espacios participativos realizados de forma virtual por la plataforma de Microsoft Teams:

**Tabla 13. Participantes espacios de consulta**

No	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 22 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 25 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 1 de septiembre 6:00 p.m.
1	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Derly Liseth Castro Rojas	Médica y cirujana. Especialista en genética médica. Máster en enfermedades metabólicas.	Asiste	Asiste	No asiste
2	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	José Gabriel López Garcés	Médico y cirujano. Especialista en medicina Interna y especialista en nefrología.	Asiste	Asiste	Asiste
3	Sociedad Colombiana de Cardiología	Alex Rivera Toquica	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste	Asiste	Asiste
4	Hospital Universitario San Vicente Fundación	Edison Muñoz Ortiz	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	No asiste	Asiste	Asiste
5	Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá	Gina González Robledo	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Asiste	No asiste	No asiste
6	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Present Juneth Ortiz Cristiano	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna.	No asiste	Asiste	No asiste
7	Sociedad Colombiana de Cardiología	Jairo Alonso Rendón Giraldo	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en cardiología.	No asiste	Asiste	Asiste
8	Asociación Colombiana de Genética Humana - ACGH	Reggie García Robles	Médico y cirujano. Especialista en salud pública. Doctor en ciencias biológicas (énfasis en	Asiste	Asiste	Asiste

No	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 22 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 25 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 1 de septiembre 6:00 p.m.
			genética humana).			
9	ACOPEL	Diana Aldana	Representante de la Fundación ACOPEL.	Asiste	Asiste	Asiste
10		Martha Herrera	Comunicadora social. Directora de FUNCOLEHF.	Asiste	Asiste	Asiste
11	FUNCOLEHF	Adriana Marcela Solano Cristiano	Enfermera. Magíster en gestión y políticas en salud. (Representante cuidadores/pacientes)	Asiste	Asiste	Asiste
12		Gustavo Adolfo Morán Cortina	Químico farmacéutico. Especialista en Gerencia de gobierno y gestión pública.	Asiste	Asiste	No asiste
13	Ministerio Salud Protección Social	Edelberto Gómez Vergara	Médico y abogado. Especialista en Administración hospitalaria, gerencia de proyectos, derecho laboral y seguridad social.	Asiste	Asiste	Asiste
		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste	Asiste	Asiste
14		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste	Asiste	Asiste
15		María Cristina	Química farmacéutica. Candidata a	Asiste	Asiste	Asiste

No	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 22 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 25 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 1 de septiembre 6:00 p.m.
	16	D'Pino Franco	magíster en economía.			
		Laura Milena Múnica Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste	Asiste	Asiste
17	18	Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano, especialista en epidemiología, especialista en gerencia en calidad en salud, magíster en genética humana.	No asiste	No asiste	Asiste
		Andrea Yanira Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	Asiste	Asiste	No asiste
19	20	Kelly Patricia Estrada Orozco	Gerente técnica.	No asiste	Asiste	No asiste
20		Jefferson Antonio Buendía Rodríguez	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	No asiste	Asiste	Asiste
21	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Luis Ernesto Fandiño	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste
22		Katherine Raquel Jiménez	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las	Asiste	Asiste	Asiste

No	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 22 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 25 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 1 de septiembre 6:00 p.m.
23		Ladis Johana Madrid	tecnologías sanitarias.			
			Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste
		José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste
24		Erika Vanesa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.			
				Asiste	Asiste	Asiste
		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	No asiste	No asiste
25		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.			
				Asiste	No asiste	Asiste
26		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos	Asiste	Asiste	Asiste
27						
28						

No	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 22 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 25 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 1 de septiembre 6:00 p.m.
			cualitativos e investigación social.			

Fuente: elaboración propia.

### 2.3 Gestión de los conflictos de intereses

Se parte de entender los conflictos de intereses (CDI) como aquellas “*posibles situaciones de orden moral, intelectual y económico que pueden impedirle a una persona actuar en forma objetiva e independiente, ya sea porque le resulte particularmente conveniente, le sea personalmente beneficioso o porque sus familiares en los grados indicados en la ley se vean igualmente beneficiados*” (108). En otras palabras, los conflictos de intereses son las tensiones que existen cuando los intereses privados pueden llegar a prevalecer sobre los intereses generales, colectivos o públicos (109).

En el IETS se ha establecido la política de transparencia mediante la cual se busca gestionar de forma adecuada los potenciales conflictos de intereses, asegurando la legitimidad y la transparencia de todos los procesos que el IETS tiene a su cargo, especialmente garantizando que quienes participen en los procesos no tengan intereses que puedan afectar su objetividad o incidir en las recomendaciones a favor de sus intereses personales (110).

El proceso de identificación y gestión de los CDI potenciales inicia con la declaración de estos por parte de los participantes. Para ello, el IETS dispone de un formato electrónico cuyo enlace se puede ver aquí: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. Una vez los participantes han diligenciado el formato de declaración de CDI, la información entregada es analizada por parte del Comité de gestión de los conflictos de intereses con el fin de identificar, tipificar y gestionar los potenciales conflictos.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten

legitimidad, validez y confiabilidad a la emisión de recomendaciones que se generan desde el IETS (110).

También se toman en cuenta los hechos con vigencia de dos años hacia atrás del momento en el que se hace la declaración, así como las características de los procesos o proyectos en los que las personas participarán o ejercerán sus funciones. Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del tema utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (109).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis. De igual modo, se hace la consulta al Registro de Transferencias de Valor del Sector Salud (RTVSS) que administra el Ministerio de Salud, para completar las fuentes de información.

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI y las aclaraciones adicionales), el comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la política de transparencia, como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 14. Categorías de participación**

<b>Alcance de la participación</b>	<b>Definición</b>	<b>Implicación</b>
<b>Participación</b>	Identifica el conflicto como inexistente. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés en particular o cuando se declara algún interés que no guarda relación específica con el tema, proyecto o proceso.	La persona puede participar en todos los procesos y pasos sin limitaciones.
<b>Limitación parcial</b>	Identifica el conflicto como probable. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia y objetividad de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo. Así, su participación solo se dará en aquellos ámbitos en los que el conflicto no se materialice.

Alcance de la participación	Definición	Implicación
<b>Exclusión</b>	Identifica el conflicto como confirmado. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	Se considera que, dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés, el individuo no debe participar ya que pondría en riesgo la validez del y/o la confianza en el proceso.

Fuente: Elaborado a partir de política de transparencia (108).

Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (109), lo que quiere decir que se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

Con estas consideraciones, se presenta a continuación la síntesis de los resultados del análisis y deliberación del comité de gestión de CDI respecto a los expertos del GD:

**Tabla 15. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés**

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Derly Liseth Castro Rojas	Experta clínica del grupo desarrollador	Ha asistido a eventos con patrocinio de la industria farmacéutica , Sanofi-Genzyme.	Médica y cirujana. Especialista en genética médica. Máster en enfermedades metabólicas.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema en el que va a participar.	En el análisis de su potencial conflicto y su trayectoria, se considera que su conflicto de interés no está relacionado con su rol, ni con el tema. Por tanto, se le da aval de participación completa.
José Gabriel	Experto clínico del	Ha asistido a eventos con patrocinio de	Médico y cirujano. Especialista	Conflicto de interés financiero y	En el análisis de su potencial conflicto y su

<b>Nombre</b>	<b>Rol</b>	<b>Intereses declarados</b>	<b>Experticia soportada para el producto</b>	<b>Tipo de conflicto de interés identificado</b>	<b>Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés</b>
López Garcés	grupo desarrollador	la industria farmacéutica Bayer y ha dado su opinión sobre la condición de salud.	en medicina Interna y especialista en nefrología.	no relacionado con el tema en el que va a participar.  Conflicto de interés intelectual.	trayectoria, se considera que el riesgo de materialización de su conflicto es bajo. Por tanto, se le da aval de participación completa.
Alex Rivera Toquica	Experto clínico participante	Ha recibido honorarios como ponente sobre pacientes con condición cardíaca. La ponencia se tituló: "Urgencia de tratar al paciente de muy alto riesgo: desde el hueso hasta el corazón".	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema en el que va a participar.	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Edison Muñoz Ortiz	Experto clínico participante	Declara ser speaker para falla cardíaca en la mujer para Boehringer Ingelheim.	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema en el que va a participar.	En el análisis de su potencial conflicto y su trayectoria, se considera que el riesgo de materialización de su conflicto es bajo. Por tanto, se le da aval de

<b>Nombre</b>	<b>Rol</b>	<b>Intereses declarados</b>	<b>Experticia soportada para el producto</b>	<b>Tipo de conflicto de interés identificado</b>	<b>Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés</b>
					participación completa.
Gina González Robledo	Experta clínica participante	Declara ser speaker para condiciones cardíacas (miocardiopatía Hipertrófica y amiloidosis cardíaca).	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y en cardiología.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema en el que va a participar.	En el análisis de su potencial conflicto y su trayectoria, se considera que el riesgo de materialización de su conflicto es bajo. Por tanto, se le da aval de participación completa.
Present Juneth Ortiz Cristiano	Experta clínica participante	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Jairo Alonso Rendón Giraldo	Experto clínico participante	Declara ser speaker para cardiomiopatía hipertrófica y seguimiento de este grupo de pacientes.	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en cardiología.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema en el que va a participar.	En la aclaración solicitada al experto, él menciona que no ha sido speaker sobre intervenciones o moléculas para la enfermedad de Fabry. En el análisis de su potencial conflicto y su trayectoria, se considera que el riesgo de materialización de su conflicto es bajo, por lo que

<b>Nombre</b>	<b>Rol</b>	<b>Intereses declarados</b>	<b>Experticia soportada para el producto</b>	<b>Tipo de conflicto de interés identificado</b>	<b>Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés</b>
					se le permite participar.
Reggie García Robles	Experto clínico participante	Refiere conflictos de antes de 2023 pero no relacionados con Fabry.	Médico y cirujano. Especialista en salud pública. Doctor en ciencias biológicas (énfasis en genética humana).	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Diana Aldana	Representante pacientes y cuidadores	No declara intereses relacionados.	Representante de la Fundación ACOPEL.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Martha Herrera	Representante pacientes y cuidadores	No declara intereses relacionados.	Comunicadora social. Directora de FUNCOLEFH.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Adriana Marcela Solano Cristiano	Representante pacientes y cuidadores	No declara intereses relacionados.	Enfermera. Magíster en gestión y políticas en salud.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Luis Ernesto Fandiño	Líder y experto metodólogo	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses

<b>Nombre</b>	<b>Rol</b>	<b>Intereses declarados</b>	<b>Experticia soportada para el producto</b>	<b>Tipo de conflicto de interés identificado</b>	<b>Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés</b>
	del grupo desarrollador		síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.		relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Katherine Raquel Jiménez	Experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Ladis Johana Madrid	Experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
José David Millán	Experto metodólogo del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Erika Vanesa Villamil	Experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de

<b>Nombre</b>	<b>Rol</b>	<b>Intereses declarados</b>	<b>Experticia soportada para el producto</b>	<b>Tipo de conflicto de interés identificado</b>	<b>Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés</b>
			gestión de las tecnologías sanitarias.		participación completa.
Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	No declara intereses relacionados.	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	No declara intereses relacionados.	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Fuente: elaboración propia.

## Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras

Para el lineamiento de enfermedad de Fabry, las preguntas orientadoras se formularon inicialmente a partir de una búsqueda exploratoria realizada por el equipo técnico del IETS, destinada a recopilar evidencia sobre detección precoz, criterios de sospecha clínica en hombres y mujeres heterocigotas, pruebas diagnósticas (medición de actividad de α-galactosidasa A y análisis genético), opciones terapéuticas (reemplazo enzimático, terapias de chaperonas, manejo sintomático de dolor y afectación orgánica) y estrategias de seguimiento multidisciplinario para mejorar el pronóstico y la calidad de vida. Esto permitió identificar los temas clave que orientarían el lineamiento, desde la detección temprana hasta el acompañamiento psicosocial.

A continuación, en dos reuniones con la mesa técnica del Ministerio de Salud se presentaron las preguntas preliminares junto con el alcance del documento, los objetivos específicos y los aspectos incluidos y excluidos. Con base en este proceso, el grupo técnico del IETS ajustó las preguntas en una versión preliminar. Finalmente, en un panel de expertos clínicos multidisciplinario y de actores interesados, se revisaron y refinaron las preguntas, incorporando recomendaciones discutidas por los expertos para refinar las preguntas, de modo que estas reflejen las necesidades en la atención integral de personas con enfermedad de Fabry. Las preguntas planteadas preliminarmente se presentan a continuación, y se señalan los aspectos más relevantes abordados en la discusión en el panel para cada una de ellas:

### Tamizaje

La pregunta preliminar para el componente de tamizaje se propuso así:

¿Cuáles son las recomendaciones para el tamizaje de personas con enfermedad de Fabry, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen identificación precoz?

La discusión de esta pregunta durante el panel giró en torno a la pertinencia de referirse a la detección temprana mediante la genotipificación en cascada de portadores y enfermos presintomáticos a partir de un caso índice y/o ante

sospecha clínica, en lugar de actividades de tamizaje como tal. La pregunta final consensuada se presenta en el numeral 5.1 del presente documento.

### Diagnóstico y clasificación

La pregunta originalmente propuesta por el grupo desarrollador fue la siguiente:

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la enfermedad de Fabry, según la presentación y el nivel de atención?

Para esta pregunta, los expertos hicieron énfasis en la necesidad de identificación de las diferentes pruebas de diagnóstico; que incluyeran exámenes de laboratorio, moleculares, patológicos y/o de imagenología; indicados de manera diferencial de acuerdo con la presentación y variante genética de la condición, así como al sexo de la persona a quien se le aplica. La pregunta refinada se muestra en el numeral 5.2.

### Tratamiento integral

Inicialmente, la pregunta se había formulado así:

¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base, en cada fase de la enfermedad, incluyendo criterios de inicio, continuación o suspensión, y priorización para guiar la elección más adecuada según perfil de paciente?

En la discusión de esta pregunta se resaltó la necesidad diferenciar el abordaje de cada persona con enfermedad de Fabry de acuerdo con su perfil de afectación orgánica, el genotipo, su sexo y edad. No obstante, se acordó simplificar la pregunta original para que la misma permitiera ser lo suficientemente sensible para recuperar la evidencia necesaria para incluir estos aspectos, pero en la formulación de los lineamientos. La pregunta definitiva se encuentra en el numeral 5.3.

### Prevención de complicaciones

Para este componente, la pregunta original que se llevó al panel de discusión fue:

¿Cuáles intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con enfermedad de Fabry?

En esta pregunta se resaltó la necesidad de identificar en qué momento se requería iniciar acciones para estabilizar la condición de las personas con enfermedad de Fabry, teniendo en cuenta su evolución tanto clínica como paraclínica (resultados de laboratorio, imagenología etc.); pero sin dejar de lado, las circunstancias geográficas diferenciales en las que las personas con esta condición se pueden desenvolver. Esta pregunta refinada es presentada en el numeral 5.4.

### Seguimiento

Para el seguimiento, la pregunta que se presentó a discusión al panel fue la siguiente:

¿Cuáles son los componentes mínimos del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar en personas con enfermedad de Fabry?

En el diálogo entre los actores asistentes al panel sobresalió la necesidad de definir, durante el seguimiento, el momento en que se debe hacer el cambio entre las opciones terapéuticas disponibles. La pregunta final de seguimiento corresponde al numeral 5.5 de este documento.

### Equipo multidisciplinario

La pregunta preliminar presentada durante el panel no surtió cambios, dado que la misma tuvo una buena aceptación general, por lo cual pasa a ser también la definitiva, coincidiendo con la del numeral 5.6.

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con enfermedad de Fabry y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?

### Educación y apoyo

La pregunta preliminar sometida a discusión en el panel con expertos y demás actores fue la siguiente:

¿Cuáles estrategias deben adoptarse para incorporar activamente a las personas con enfermedad de Fabry, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

De la anterior pregunta se discutió la pertinencia en el uso de los términos “estrategias”, dado que puede tener un alcance que no corresponde con el propósito buscado con esta pregunta; e “incorporar”, debido a que esta palabra no pareciera reconocer completamente el rol clave que desempeñan las personas con enfermedad de Fabry, sus cuidadores, familias y organizaciones de pacientes en el abordaje integral de la condición. La pregunta final se puede consultar en el numeral 5.7 del documento.

## Anexo 3. Estrategias de búsqueda

Tabla 16. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios)

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			07/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
1	ACP, American College of Physicians	<a href="https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines">https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines</a>	site:acponline.org guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
2	Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="https://www.ahrq.gov/">https://www.ahrq.gov/</a>	site:ahrq.gov guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
3	Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	<a href="https://www.nhmrc.gov.au/guidelines">https://www.nhmrc.gov.au/guidelines</a>	site:nhmrc.gov.au guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
4	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	<a href="https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/">https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/</a>	site:sites.bvsalud.org guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
5	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>	site:cadth.ca guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			07/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
6	Canadian Task Force on Preventive Health Care	<a href="https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/">https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/</a>	site:canadiantaskforce.ca guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
7	Cenetec	<a href="https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a>	site:cenetec-difusion.com guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
8	CISMeF,Catalogageetl' Indexation des Médicaux Sites	<a href="https://www.cismef.org/cismef/">https://www.cismef.org/cismef/</a>	site:cismef.org guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
9	CNZGG (New Guidelines Group) Zealand	<a href="https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group">https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group</a>	site:health.govt.nz guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
10	Database GRADE EtD's and Guidelines of	<a href="https://guidelines.gradepro.org/search">https://guidelines.gradepro.org/search</a>	site:guidelines.gradepro.org guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
11	Database guidelines of WHO	<a href="https://www.who.int/publications/who-guidelines">https://www.who.int/publications/who-guidelines</a>	site:who.int guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	2	0
12	Fisterra	<a href="https://www.fisterra.com/guias-clinicas/">https://www.fisterra.com/guias-clinicas/</a>	site:fisterra.com guideline "fabry disease" OR	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			07/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
			"enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"		
13	GIN International Network (Guideline)	<a href="https://guidelines.ebmportal.com">https://guidelines.ebmportal.com</a>	site:guidelines.ebmportal.com guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
14	GPC infobase: CMA joule	<a href="https://joulecma.ca/cpg/homepage">https://joulecma.ca/cpg/homepage</a>	site:joulecma.ca guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
15	Guía Salud	<a href="https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1">https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1</a>	site:portal.guiasalud.es guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	1	0
16	Guidelines in practice	<a href="https://www.guidelinesinpractice.co.uk/">https://www.guidelinesinpractice.co.uk/</a>	site:guidelinesinpractice.co.uk guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
17	NHS England	<a href="https://www.england.nhs.uk/nhsidentity/">https://www.england.nhs.uk/nhsidentity/</a>	site:england.nhs.uk guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	4	1
18	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>	site:nice.org.uk guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	6	1

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			07/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
19	RedSalud	<a href="https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/">https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/</a>	site:diprece.minsal.cl guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	1	0
20	Repository argentino	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica">https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica</a>	site:argentina.gob.ar guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
21	SIGN Intercollegiate Network (Scottish Guidelines)	<a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/</a>	site:sign.ac.uk guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0
22	Singapore Ministry of health Guidelines	<a href="https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical">https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical</a>	site:moh.gov.sg guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	1	0
23	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria	<a href="https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/">https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/</a>	site:semfyc.es guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	1	1
24	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	<a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics</a>	site:uspreventiveservicestaskforce.org guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr*"	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			07/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
25	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	<a href="http://apps.who.int/iris/discover?&amp;query=guidelines%20as%20topic">http://apps.who.int/iris/discover?&amp;query=guidelines%20as%20topic</a>	site:apps.who.int guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr"	0	0
26	orpha.net	<a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	site:orpha.net guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr"	16	1
27	OMIM	<a href="https://www.omim.org/">https://www.omim.org/</a>	site:omim.org guideline "fabry disease" OR "enfermedad de fabr*" OR "anderson fabr"	3	1

Tabla 17. estrategias de búsqueda en bases de datos

Característica	Reporte
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Nueva
<b>Plataforma</b>	PubMed
<b>Fecha de búsqueda</b>	04/07/2025
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Fila 5
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
<b>Otros límites</b>	Fila 7		
<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>N.</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Resultado</b>
	1	"Fabry Disease"[Mesh]	4469
	2	"Fabry Disease, Cardiac Variant" [Supplementary Concept]	63
	3	"fabr* disease*"[tiab]	5476
	4	"anderson fabry"[tiab]	489
	5	"Anderson-Fabry"[tiab]	489
	6	"afd"[tiab]	840
	7	"Fabry syndrome"[tiab]	7
	8	"Angiokeratoma corporis diffusum"[tiab]	260
	9	"α-galactosidase A deficienc*"[tiab]	164
	10	"alpha-galactosidase A deficienc*"[tiab]	164
	11	"GLA gene mutation"[tiab]	42
	12	"Enfermedad de Fabr*"[tiab]	17
	13	#1 al #12/ OR	6724
	14	("clinical protocols"[MeSH:noexp] OR "Consensus"[MeSH:noexp] OR "Consensus Development Conference"[PTYP] OR "Consensus Development Conference, NIH"[PTYP] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH:noexp] OR "Consensus Development Conferences, NIH as	527038

Característica	Reporte
	Topic"[MeSH:noexp] OR "critical pathways"[MeSH:noexp] OR "guideline"[PTYP] OR "guidelines as topic"[MeSH:noexp] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH:noexp] OR "practice guideline"[PTYP] OR "practice guidelines as topic"[MeSH:noexp] OR "clinical pathway"[TIAB:~2] OR "clinical pathways"[TIAB:~2] OR "practice parameter"[TIAB:~2] OR "practice parameters"[TIAB:~2] OR "care pathway"[TIAB:~2] OR "care pathways"[TIAB:~2] OR guidance[TIAB] OR guideline*[TI])
15	("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR "systematic"[TI] OR (((comprehensive analysis" [TIAB:~1] OR "comprehensive review" [TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed" [TIAB:~1] OR "literature search" [TIAB:~1] OR "literature searches" [TIAB:~1] OR "scoping search" [TIAB:~1] OR "scoping searches" [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched" [TIAB:~1]) AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase" [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB] OR

Característica	Reporte
	<p>"web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1]) OR ((("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0] AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB])) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic" [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative" [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR</p>

Característica	Reporte
	<p>"meta synthesis" [TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA" [TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic</p>

Característica	Reporte
	<p>evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR "systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2] OR "meta-analysis as topic"[MESH:NOEXP] OR Meta-Analysis[PT] OR "network meta-analysis"[mesh:noexp] OR "indirect comparison"[TIAB:~1] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytics[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalytic[TIAB] OR metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR "network comparison"[TIAB:~1] OR "network meta analyses"[TIAB] OR "network meta analysis"[TIAB] OR "network metaanalyses"[TIAB] OR "network metaanalysis"[TIAB] OR (systematic[tiab] AND (meta regression[TIAB] OR metaregression[TIAB])))</p>
16	#12 AND #13
	86

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
	17	#12 AND #14	123
	18	#17 AND Filters: from 2020 - 2025	68
<b>Referencias identificadas (GPC y/o consensos)</b>	86		
<b>Referencias identificadas (RSL)</b>	68		

Fuente: elaboración propia.

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva		
<b>Base de datos</b>	Embase		
<b>Plataforma</b>	Embase		
<b>Fecha de búsqueda</b>	01/07/2025		
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Fila 5		
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno		
<b>Otros límites</b>	Fila 7		
<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>N.</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Resultado</b>
	1	('fabry disease')/exp OR 'fabry disease' OR 'fabry disease, cardiac variant' OR 'fabr*	11008

Característica	Reporte
	<p>disease*:ti,ab,kw OR 'anderson fabry':ti,ab,kw OR 'anderson-fabry':ti,ab,kw OR 'afd':ti,ab,kw OR 'fabry syndrome':ti,ab,kw OR 'angiokeratoma corporis diffusum':ti,ab,kw OR 'a-galactosidase a deficienc*':ti,ab,kw OR 'alpha-galactosidase a deficienc*':ti,ab,kw OR 'gla gene mutation':ti,ab,kw OR 'enfermedad de fabr*':ti,ab,kw)</p>
2	<p>('clinical protocol'/de OR 'consensus'/de OR 'consensus development conference' OR 'consensus development conference, nih' OR 'consensus development'/de OR 'clinical pathway'/de OR 'guideline':ti,ab,kw OR 'health care planning'/de OR 'practice guideline':ti,ab,kw OR 'practice guideline'/de OR (('clinical' NEAR/3 'pathway'):ti,ab,kw) OR (('clinical' NEAR/3 'pathways'):ti,ab,kw) OR ((('practice' NEAR/3 'parameter'):ti,ab,kw) OR ((('practice' NEAR/3 'parameters'):ti,ab,kw) OR ((('care' NEAR/3 'pathway'):ti,ab,kw) OR ((('care' NEAR/3 'pathways'):ti,ab,kw) OR 'guidance':ti,ab,kw OR 'guideline*':ti)</p>
3	<p>('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR ('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw</p>

Característica	Reporte
	<p>OR 'cochrane':ti,ab,kw OR      'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw      OR 'pubmed':ti,ab,kw OR      'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR      'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic      review':ti,ab,kw OR 'bibliographic      reviews':ti,ab,kw OR 'literature      review':ti,ab,kw OR 'literature      reviews':ti,ab,kw OR 'literature      search':ti,ab,kw OR 'literature      searches':ti,ab,kw OR 'qualitative      review':ti,ab,kw OR 'qualitative      reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative      review':ti,ab,kw OR 'quantitative      reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive      review':ti,ab,kw OR 'comprehensive      reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive      search':ti,ab,kw OR 'comprehensive      searches':ti,ab,kw OR 'critical      review':ti,ab,kw OR 'critical      reviews':ti,ab,kw OR (('electronic      database':ti,ab,kw OR 'electronic      databases':ti,ab,kw OR (databases      NEAR/3 searched)) AND      (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw      OR exclusion:ti,ab,kw OR      included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw))      OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR      'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory      review':ti,ab,kw OR 'framework      synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping      review':ti,ab,kw OR 'meta-      review':ti,ab,kw OR 'meta-      synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology      review':ti,ab,kw OR 'mixed methods      review':ti,ab,kw OR 'mixed methods</p>

Característica	Reporte
	<p>synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews':jt)</p>
4	#1 AND #2

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
	5	#1 AND #3	288
	6	#5 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	162
<b>Referencias identificadas (GPC y/o consensos)</b>	288		
<b>Referencias identificadas (RSL)</b>	162		

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva		
<b>Base de datos</b>	Cochrane Central		
<b>Plataforma</b>	Cochrane Library		
<b>Fecha de búsqueda</b>	07/07/2025		
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2020 a 2025		
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno		
<b>Otros límites</b>	RSL		
<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>N.</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Resultado</b>
	1	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	112
	2	(fabr* NEXT disease*):ti,ab,kw	271

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
	3	(anderson NEXT fabry):ti,ab,kw	6
	4	(afd):ti,ab,kw	31
	5	(Fabry NEXT syndrome):ti,ab,kw	0
	6	(Angiokeratoma NEXT corporis NEXT diffusum):ti,ab,kw	0
	7	(α-galactosidase NEXT deficienc):ti,ab,kw	0
	8	(alpha-galactosidase NEXT deficienc)	0
	9	(GLA NEXT gene NEXT mutation):ti,ab,kw	1
	10	(Enfermedad NEXT Fabr*):ti,ab,kw	1
	11	#1 al #10/ OR	301
	12	#11 AND RSL	1
<b>Referencias identificadas</b>	1		

Fuente: elaboración propia.

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Colección Lilacs Plus
<b>Plataforma</b>	Portal Regional de la BVS
<b>Fecha de búsqueda</b>	07/07/2025
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2020 a 2025

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno		
<b>Otros límites</b>	db:(“LILACS”)		
<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>N.</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Resultado</b>
	1	(“fabr* disease*” OR “anderson fabry” OR “anderson-fabry” OR “afd” OR “fabry syndrome” OR “angiokeratoma corporis diffusum” OR “ $\alpha$ -galactosidase a deficienc*” OR “alpha-galactosidase a deficienc*” OR “gla gene mutation” OR “enfermedad de fabr*”) AND db:(“LILACS”)	123
	2	#1 AND type_of_study:(“guideline”)	12
	3	#1 AND type_of_study:(“literature_review” OR “systematic_reviews” OR “sysrev_observational_studies”)	22
	4	#3 AND (year_cluster:[2020 TO 2025])	4
<b>Referencias identificadas (GPC)</b>	12		
<b>Referencias identificadas (RSL)</b>	4		

Fuente: elaboración propia.

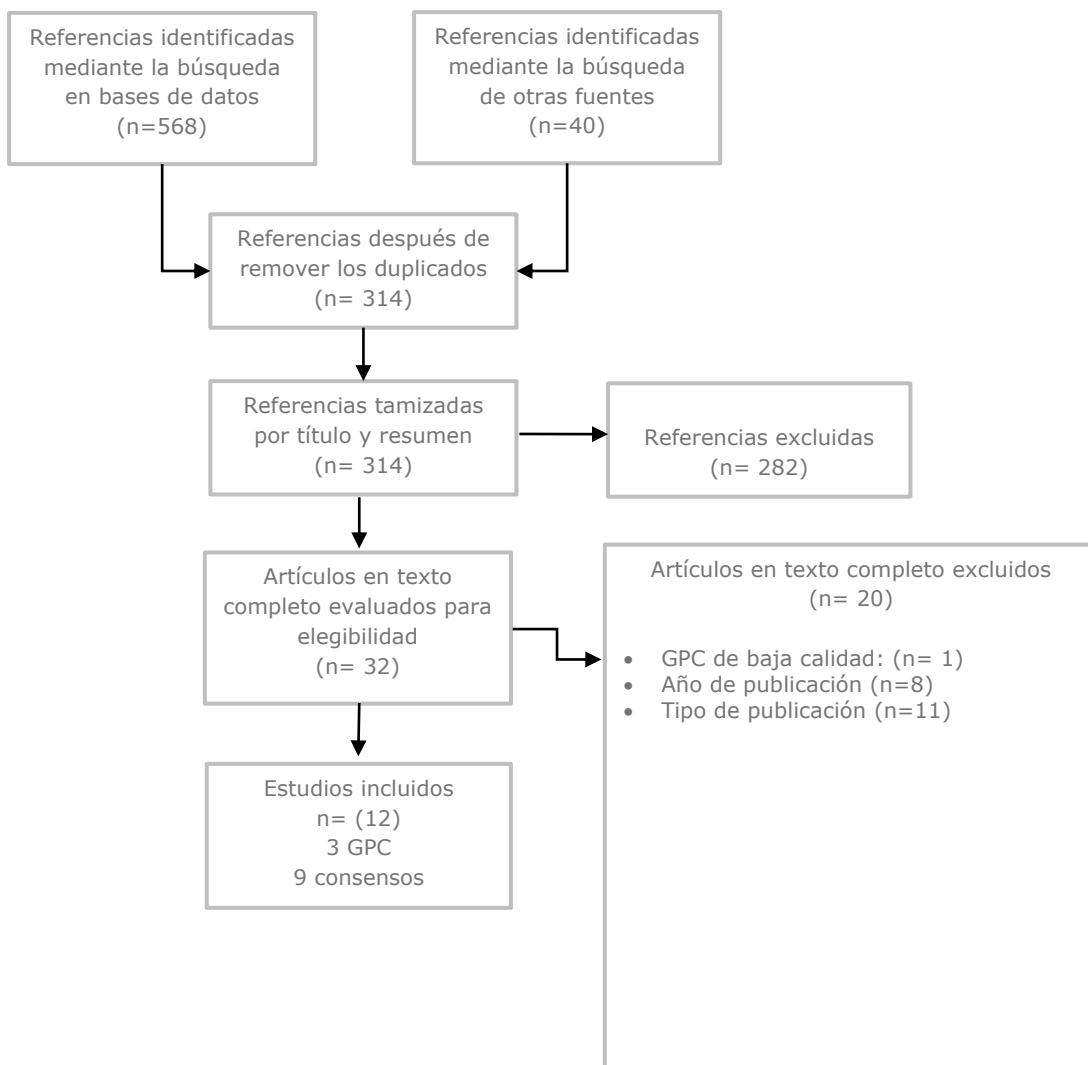
<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Google Académico

<b>Característica</b>	<b>Reporte</b>		
<b>Plataforma</b>	Google		
<b>Fecha de búsqueda</b>	07/07/2025		
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2020 a 2025		
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguno		
<b>Otros límites</b>	100 primeros registros recuperados		
<b>Estrategia de búsqueda</b>	N.	<b>Estrategia</b>	<b>Resultado</b>
	1	guideline "fabr* disease*" OR "anderson fabr*" OR "fabr* syndrome" OR "angiokeratoma corporis diffusum" OR "α-galactosidase a deficienc*" OR "alpha-galactosidase a deficienc*"	691
	2	#1 AND Filtro:[2020 TO 2025]	144
	3	#2 AND 100 primeros registros	100
	4	"systematic review" "fabr* disease*" OR "anderson fabr*" OR "fabr* syndrome" OR "angiokeratoma corporis diffusum" OR "α-galactosidase a deficienc*" OR "alpha-galactosidase a deficienc*"	255
	5	#4 AND Filtro:[2020 TO 2025]	92
<b>Referencias identificadas (GPC)</b>	100		
<b>Referencias identificadas (RSL)</b>	92		

Fuente: elaboración propia.

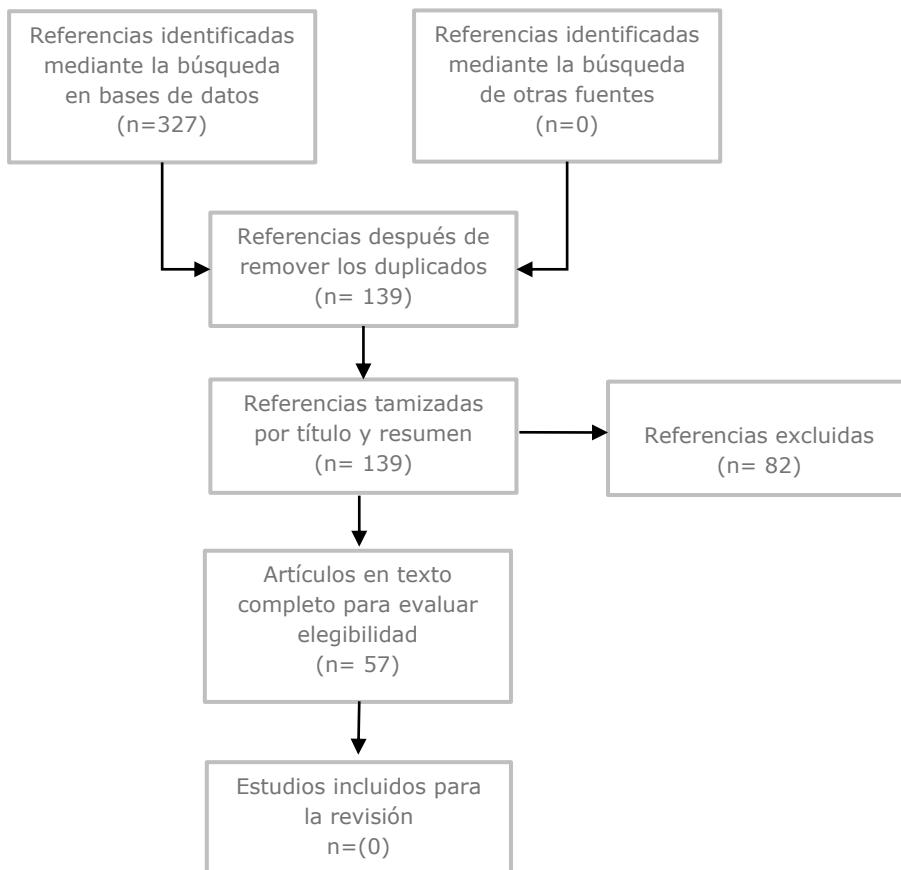
## Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia

Figura 7. Diagrama Prisma GPC y Consensos



Fuente elaboración propia

Figura 8. Diagrama Prisma RSL



Fuente elaboración propia

## Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos

Tabla 18. Estudios incluidos (GPC)

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Imai, 2024	JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease	GPC
2	Calderón-Sandubete, 2018	Guía Multidisciplinar española sobre la enfermedad de Fabry	GPC
3	Wang, 2011	Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals	GPC
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia

Tabla 19. Estudios incluidos (Consensos)

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Hung, 2021.	2021 TSOC Expert Consensus on the Clinical Features, Diagnosis, and Clinical Management of Cardiac Manifestations of Fabry Disease	Consenso de expertos
2	Lin, 2024.	Insights of Fabry disease: Expert consensus approach for screening, diagnosis, and multidisciplinary management in chronic kidney disease	Consenso de expertos
3	Nowirck, 2024.	A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease	Consenso de expertos
4	Vaisbich, 2022.	Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN)	Consenso de expertos
6	Brand, 2025.	Clinical management of female patients with Fabry disease based on expert consensus.	Consenso de expertos
7	Elliott, 2024.	Integration of genetic testing into diagnostic pathways for cardiomyopathies: a clinical consensus statement by the ESC Council on Cardiovascular Genomics.	Consenso de expertos

8	NICE, 2023.	Pegunigalsidase alfa for treating Fabry disease	Guía Técnica
9	NHS, 2024.	Testing criteria for rare and inherited disease	Guía Técnica

Fuente: elaboración propia

**Tabla 20. Estudios Excluidos (GPC)**

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Bhengu, 2014	Anderson-Fabry disease: recommendations for its diagnosis, management and treatment in South Africa, 2014	Calidad
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia

**Tabla 21. Estudios Excluidos (Consensos, protocolos, documentos técnicos etc.)**

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Biegstraaten, 2015.	Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document.	Año de publicación
2	Bennett, 2003.	Developing Standard Recommendations (Guidelines) for Genetic Counseling Practice: A Process of the National Society of Genetic Counselors.	Año de publicación
3	Chimenti, 2020.	The GALA project: practical recommendations for the use of migalastat in clinical practice on the basis of a structured survey among Italian experts.	Año de publicación
4	Germain, 2019.	Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup.	Año de publicación
5	Gianni, 2010.	A validated disease severity scoring system for Fabry disease.	Año de publicación
6	Ortiz, 2018.	Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients.	Año de publicación
7	Politei, 2017.	Recomendaciones para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad de Fabry clásica en Latinoamérica	Año de publicación

8	Van der tol, 2014.	Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis	Año de publicación
9	Akizawa, 2017	Enarodustat, Conversion and Maintenance Therapy for Anemia in Hemodialysis Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial Followed by Long-Term Trial	Es un ECA fase 2
10	Gadepalli, 2020	Assessment and management to tracheomalacia in adult muco-polysaccharidosis type II : A case report	Es un reporte de caso
11	Paulou, 2019	2019 annual update for patient organizations	Tipo de publicación
12	POLITEI, 2015	TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY: LA DOSIS ES IMPORTANTE	Artículo de revisión de tema
13	Schuller, 2018	Adaptive pathway development for Fabry disease: a clinical approach	Artículo de análisis de experiencia
14	Shah, 2005	The latest orphan drug designations and the Commission Communication on Regulation (EC) 141/2000	Artículo de análisis de experiencia
15	Van, 2024	El papel de las pruebas genéticas en la enfermedad renal crónica en adultos	Tipo de publicación
16	Wang, 2024	Evaluation of global and regional myocardial work by echocardiography in patients with Fabry disease	Estudio primario de casos y controles
17	Wu, 2022	SCREENING AND DIAGNOSIS STRATEGY FOR FABRY DISEASE IN TAIWANESE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE	Resumen de evento académico
18	OMIM, 2025	#301500 - ENFERMEDAD DE FABRY - OMIM - (OMIM.ORG)	Revisión de tema
19	Orphanet, 2024	Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data	Tipo de publicación

Fuente: elaboración propia

## Anexo 6. Evaluación de la calidad

Tabla 22. Valoración de la calidad instrumento AGREE II

Nombre de la Guía	Dominio I. Alcance y Objetivo	Dominio II. Participación de los implicados	Dominio III. Rigor en la elaboración	Dominio IV. Claridad de presentación	Dominio V. Aplicabilidad	Dominio VI. Independencia Editorial	Global
JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease	100%	94.4%	68%	100%	79.2%	100%	90.4%
Guía Multidisciplinar española sobre la enfermedad de Fabry	100%	94.4%	75%	100%	70.8%	91.7%	88.7%
Anderson-Fabry disease: recommendations for its diagnosis, management and treatment in South Africa, 2014	88.9%	66.7%	33.3%	83.3%	54.2%	0%	54.4%
Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals	100%	66.7%	60.4%	94.4%	75%	91.7%	81.4%

Fuente: elaboración propia

**Tabla 23. Valoración de la calidad para evidencia textual de la JBI**

<b>Titulo</b>	<b>Se incluye</b>	<b>Pregunta 1</b>	<b>Pregunta 2</b>	<b>Pregunta 3</b>	<b>Pregunta 4</b>	<b>Pregunta 5</b>	<b>Pregunta 6</b>	<b>Pregunta 7</b>
Biegstraaten, 2015. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document.	No	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí
Brand, 2025. Clinical management of female patients with Fabry disease based on expert consensus.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Bennett, 2003. Developing Standard Recommendations (Guidelines) for Genetic Counseling Practice: A Process of the National Society of Genetic Counselors.	No	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí
Elliott, 2024. Integration of genetic testing into diagnostic pathways for cardiomyopathies: a clinical consensus statement by the ESC Council on Cardiovascular Genomics.	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	No	Sí	No
Chimenti, 2020. The GALA project: practical recommendations for the use of migalastat in clinical practice on the basis of a structured survey among Italian experts.	No	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí	Sí
Germain, 2019. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup.	No	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí	Sí
Gianni, 2010. A validated disease severity scoring system for Fabry disease.	No	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí	Sí
Hung, 2021. 2021 TSOC Expert Consensus on the Clinical Features, Diagnosis, and	Sí	Sí	Sí	NC	NC	No	Sí	No

Clinical Management of Cardiac Manifestations of Fabry Disease								
Hung, 2024. 2024 Update of the TSOC Expert Consensus of Fabry Disease	Sí	Sí	Sí	NC	NC	No	Sí	No
Lin, 2024. Insights of Fabry disease: Expert consensus approach for screening, diagnosis, and multidisciplinary management in chronic kidney disease	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí
Nowirck, 2024. A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	NC	Sí
Ortiz, 2018. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients.	No	Sí	Sí	NC	NC	No	NA	Sí
Politei, 2017. Recomendaciones para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad de Fabry clásica en Latinoamérica	No	Sí	Sí	NC	NC	No	NA	Sí
Vaisbich, 2022. Recommendations for the diagnosis and management of Fabry disease in pediatric patients: a document from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (Comdora-SBN)	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	NC	Sí
Van der tol, 2014. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis	No	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí	Sí
NICE, 2023. Pegunigalsidase alfa for treating Fabry disease	Sí							
NHS, 2024. Testing criteria for rare and inherited disease	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	No	NA	No
Pregunta 1: ¿Están claramente identificados los desarrolladores de la política/guía de consenso (y cualquier alianza/afiliación)?								
Pregunta 2: ¿Tienen los desarrolladores de la política/guía de consenso una posición destacada en el campo de experiencia?								
Pregunta 3: ¿Están involucrados los actores apropiados en el desarrollo de la política/guía y las conclusiones extraídas representan los puntos de vista de sus usuarios previstos?								
Pregunta 4: ¿Se reconocen y se responden los sesgos debidos a intereses contrapuestos?								

Pregunta 5: ¿Se describen los procesos de recopilación y resumen de la evidencia?

Pregunta 6: ¿Se defiende lógicamente cualquier incongruencia con la literatura/evidencia existente?

Pregunta 7: ¿Se describen los métodos utilizados para desarrollar las recomendaciones?

NC: No es claro

NA: No aplica

Fuente: elaboración propia

## Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia

Tabla 24. Información registro sanitario autorizado en Colombia

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	CUM	IUM	Financiamiento
Agalsidasa alfa	Replagal®	2018M-0013254-R1	Vigente	Solución concentrada para infusión	Caja por 1 vial de vidrio tipo I con un tapón de goma de butilo recubierto de resina fluorada) un sello de una sola pieza (de aluminio) y tapa desprendible.	Takeda Colombia S.A.S	Está indicado para la terapia de reemplazo enzimático (TRE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Fabry.	20020941-1	-	No financiada UPC, requiere Mipres
					Caja cartón x 4 viales de vidrio tipo i con un tapón de caucho, agrafe de aluminio y tapa tipo flip-off			20020941-2	-	
					Caja cartón x 10 viales de vidrio tipo i con un tapón de caucho, agrafe de aluminio y tapa tipo flip-off			20020941-3	-	
Agalsidasa beta	Fabrazyme®	2015MBT-0004771-R1	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Caja con un vial de vidrio tipo I que contiene 5 mg de agalsidasa beta, con tapón de clorobutilo, tapa flip-off y agafe de aluminio.	Genzyme Corporation	El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.	19951125-1	1A10424410 00100	No financiada UPC, requiere Mipres
		2015MBT-0004768-R1	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Caja con un vial de vidrio tipo I que contiene 35 mg de agalsidasa beta, con tapón de clorobutilo, tapa flip-off y agafe de aluminio.			19951126-1	1A10390810 00100	

Migalastat	Galafold®	2019M-0019525	Vigente	Cápsula dura	Plegadiza con aplicación de foil plegado que contiene 14 capsulas duras dispuestas en dos blíster de 7 capsulas cada uno.	Pint Pharma International	Galafold está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa a) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento.	020160039-1	1M1026731 000100	No financiada UPC, requiere Mipres
------------	-----------	---------------	---------	--------------	---	---------------------------	---	-------------	------------------	------------------------------------

Fuente: elaboración propia

**Tabla 25. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud -medicamentos- para el tratamiento coadyuvante de la Enfermedad de Fabry**

ATC	Grupo farmacológico	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Financiamiento
C09AA02	Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina - IECA	Enalapril	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
C09AA03	Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina - IECA	Lisinopril	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
C09AA05	Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina - IECA	Ramipril	Cápsula	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
C09CA01	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II)	Losartán	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

C09CA03	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II)	Valsartán	Tableta/Cápsula	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
C09CA04	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II)	Irbesartán	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
C09CA07	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II)	Telmisartán	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Fuente: elaboración propia

## Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos

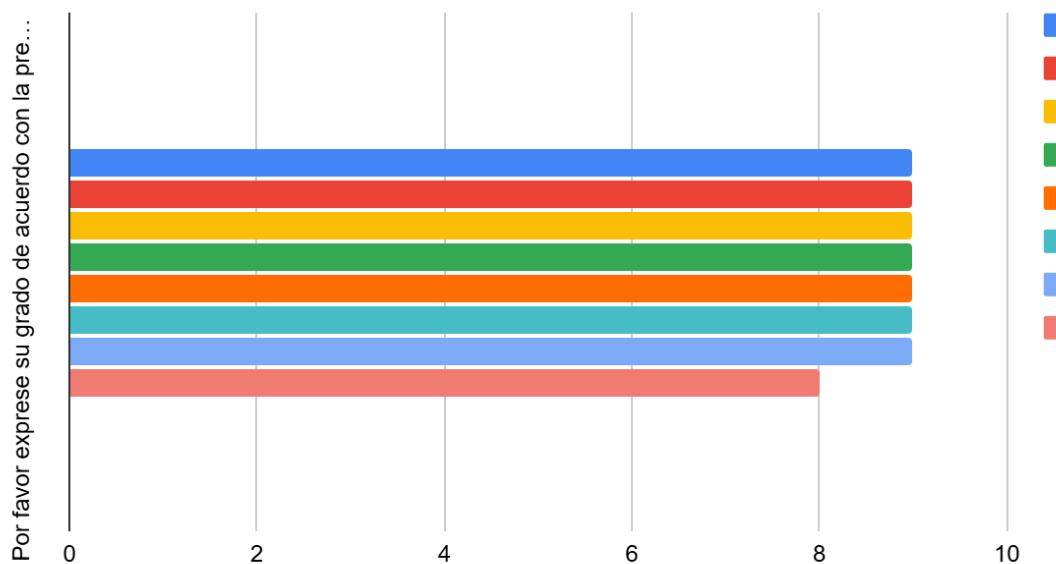
A continuación, se describen los resultados de los procesos de votación obtenidos para el conjunto de lineamientos presentados, discutidos, ajustados y sometidos a valoración del grado de conformidad de estos por parte de los expertos clínicos y de pacientes, para cada una de las preguntas.

### Pregunta 1: Detección temprana.

Para la pregunta ¿Cómo hacer la identificación temprana en población en riesgo (por sospecha clínica y/o a partir de un caso índice) de enfermedad de Fabry, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen identificación precoz?, se obtuvo la votación de un total de 8 expertos, quienes puntuaron el conjunto de lineamientos discutidos para el componente de detección temprana en un rango entre 8 a 9, con un valor de mediana de 9, por lo que se logró acuerdo y aprobación de estas recomendaciones. En la Figura 9, se presenta de manera discriminada la votación que emitió cada uno de los expertos que votó.

**Figura 9. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 1:  
Detección temprana**

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que esta viendo proyectada en pantalla

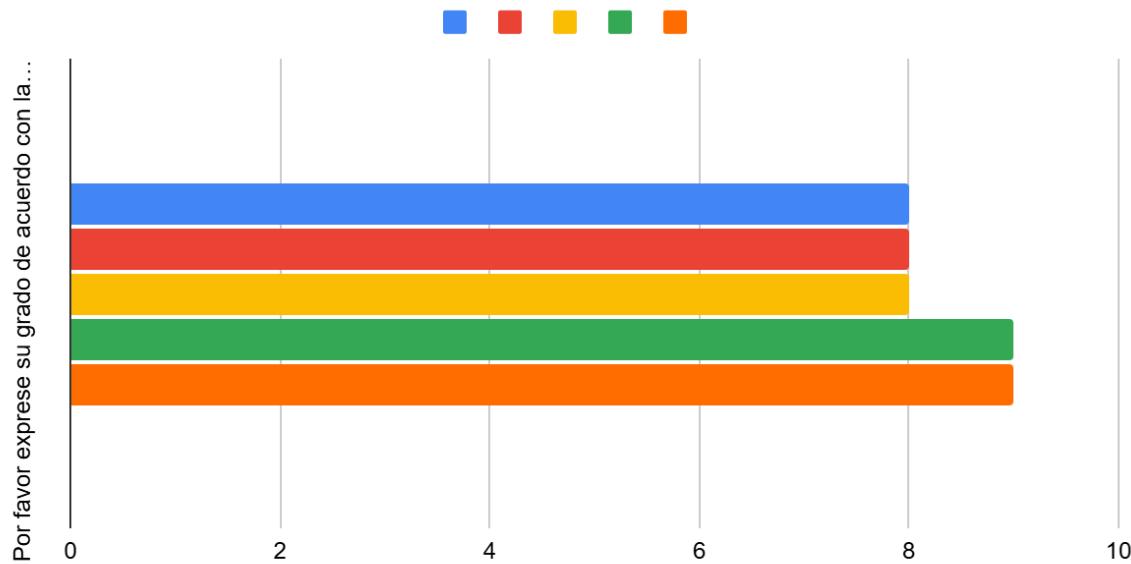


### Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación

Para la pregunta ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la enfermedad de Fabry, según la presentación, sexo, variante genética y el nivel de complejidad de atención?, se contó con la votación de un total de 5 expertos, quienes valoraron el grupo de lineamientos discutidos para el componente de diagnóstico y clasificación en un rango entre 8 a 9, con un valor mediano de 8, con lo que se logró acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 10, se muestra el detalle de los resultados obtenidos por parte de cada uno de los expertos que votó.

**Figura 10. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 2: Diagnóstico y clasificación**

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que está viendo proyectada en pantalla



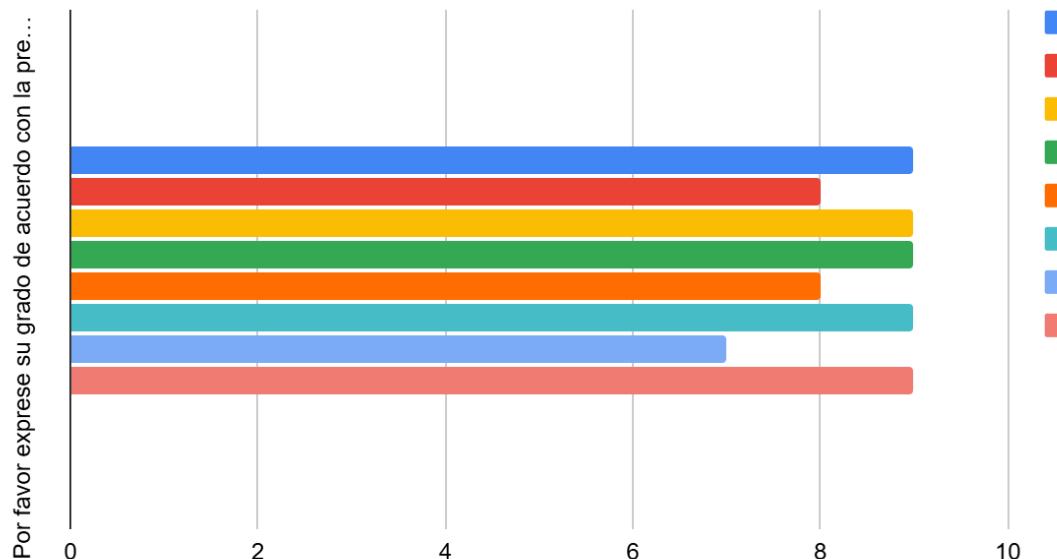
### Pregunta 3: Tratamiento integral

Para la pregunta ¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en personas con enfermedad de Fabry?, se alcanzó la votación de un total de 8 expertos, quienes valoraron su grado de acuerdo con el bloque de lineamientos discutidos para el componente de tratamiento integral en un rango entre 7 a 9, con un valor de mediana de 9, de

esta manera hubo acuerdo y aprobación de estas recomendaciones. En la Figura 11, se expone el detalle de la puntuación que dio cada uno de los expertos en su votación.

**Figura 11. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 3: Tratamiento integral**

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que esta viendo proyectada en pantalla

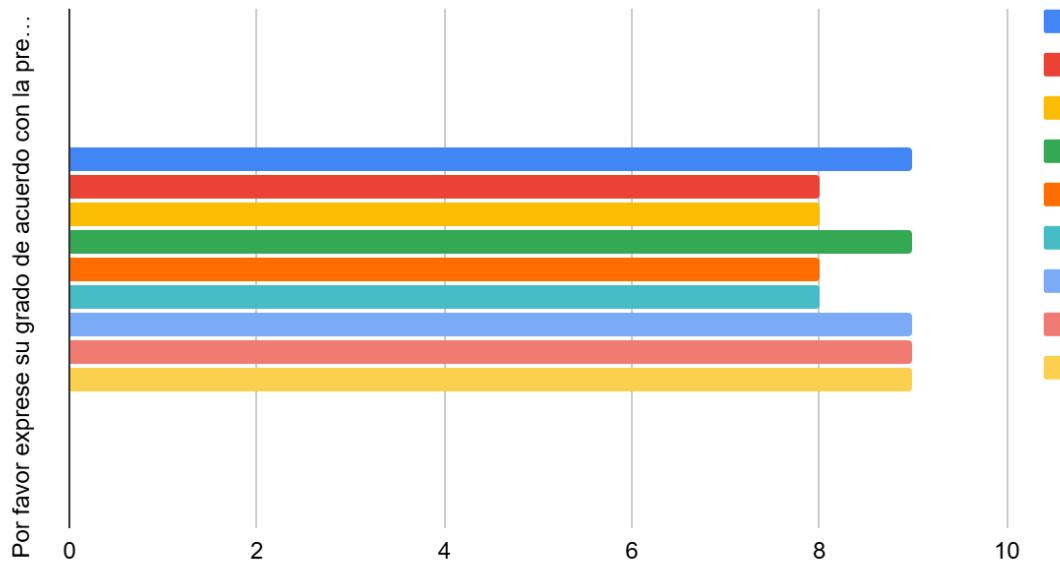


#### Pregunta 4: Prevención de complicaciones

Ante la pregunta ¿Cuáles intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica y paraclínica de las personas con enfermedad de Fabry?, se tuvo la participación de 8 expertos en el proceso de votación, quienes valoraron el conjunto de lineamientos discutidos para el componente de prevención de complicaciones en un rango entre 8 a 9, con un valor mediano de 9, con lo que se consiguió acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 12, es mostrado cada uno de los votos de los expertos de manera detallada.

Figura 12. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta  
4: Prevención de complicaciones

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que  
esta viendo proyectada en pantalla

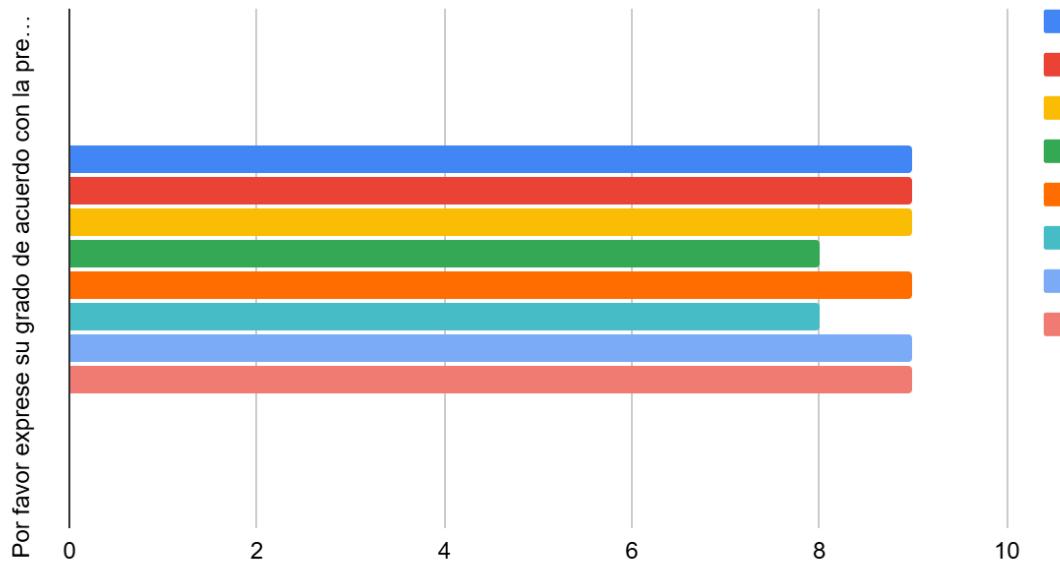


#### Pregunta 5: Seguimiento

Respecto a la pregunta ¿Cuáles son los componentes mínimos del seguimiento clínico y paraclinico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar en personas con enfermedad de Fabry?, 8 expertos valoraron el bloque de lineamientos para el componente de seguimiento con una puntuación dentro de un rango de 8 a 9, con lo cual se obtuvo una mediana de 9 para esta votación, lográndose acuerdo y aprobación de este conjunto de lineamientos. En la Figura 13, se puede apreciar el valor de cada voto de los expertos que participó.

Figura 13. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 5: Seguimiento

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que esta viendo proyectada en pantalla

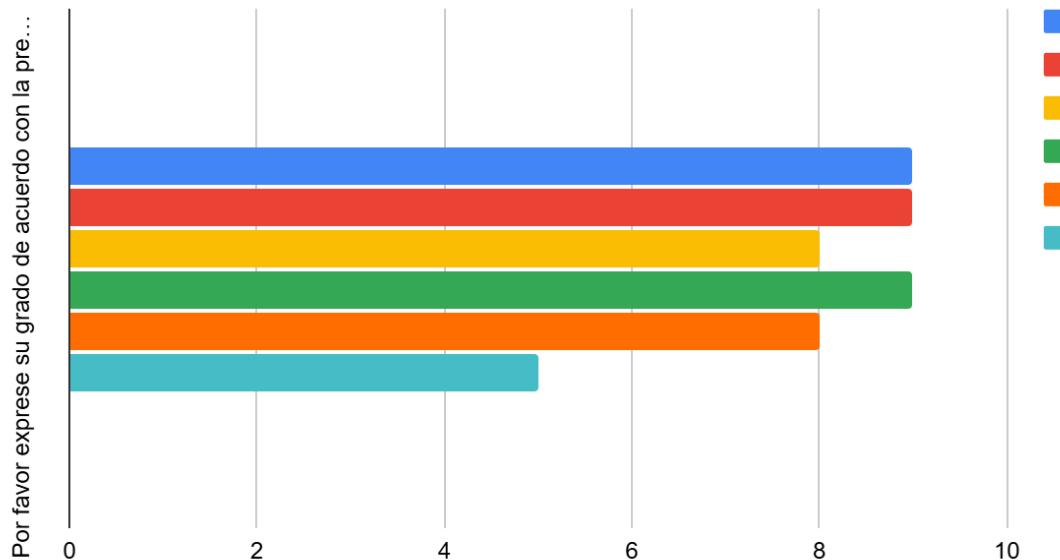


#### Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios

En la pregunta ¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con enfermedad de Fabry y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?, se contó con la votación de 6 expertos, quienes expresaron su nivel de conformidad para el bloque de recomendaciones del componente de equipo interdisciplinario en un rango entre 5 a 9, para un valor mediano de 8.5, por consecuencia, hay acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 14, se puede apreciar de manera discriminada la valoración que emitió cada uno de los expertos con su votó.

**Figura 14. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 6: Equipo interdisciplinario**

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que esta viendo proyectada en pantalla



#### **Pregunta 7: Educación y apoyo**

Ante la pregunta ¿Cuáles son los componentes mínimos que deben adoptarse para integrar activamente a las personas con enfermedad de Fabry, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?, hubo la participación de 8 expertos en el proceso de votación, quienes valoraron el conjunto de lineamientos discutidos para el componente de educación y apoyo en un rango entre 8 a 9, con un valor mediano de 9, con lo que se consiguió acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 15, es mostrado cada uno de los votos de los expertos de manera detallada.

**Figura 15. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta  
7: Educación y apoyo**

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que  
esta viendo proyectada en pantalla

