

Consenso de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedad de Fabry en pediatría

Expert Consensus on Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Fabry Disease in Pediatric Patients

Consenso de especialistas colombianos sobre recomendações baseadas em evidências para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da doença de Fabry em pediatria

Richard Baquero Rodríguez, MD, Esp.^{1*}

Ana Katherina Serrano Gayubo, MD, Esp.²

Juan Carlos Prieto, MD, Esp.³

Juan Guillermo Cárdenas Aguilera, MD, Esp.⁴

-
- 1 Hospital Universitario San Vicente Fundación (Medellín, Colombia). Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría y Puericultura (Medellín, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).
 - 2 Hospital Alma Máter de Antioquia (Medellín, Colombia). Fresenius Medical Care (Medellín, Colombia). Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina (Medellín, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).
 - 3 Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana (Bogotá, Colombia). Hospital La Victoria Subred Integrada de Servicios de Salud Centro-Oriente (Bogotá, Colombia).
 - 4 RTS Baxter (Bogotá, Colombia). Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente (Bogotá, Colombia). Universidad Militar Nueva Granada (Bogotá, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).

Carmen Inés Rodríguez Cuéllar, MD, Esp.⁵

María Fernanda Reina Ávila, MD, Esp.⁶

Mayra Alexandra Estévez Capacho, MD, Esp.⁷

Heidy Mateus, MD, Esp.⁸

Maylin Valencia González, MD, Esp.⁹

Kelly Rocío Chacón Acevedo, MD, MSc¹⁰

María Paula Gutiérrez Sepúlveda, MD, MSc¹⁰

Dominique Paul Germain, MD, Esp.¹¹

Juan Manuel Politei, MD, Esp.¹²

Alejandro Fabián Fainboim, MD, Esp.¹³

Magdalena Cerón Rodríguez¹⁴

Gustavo Cabrera, MD, Esp.¹⁵

Edicson Ruiz Ospina, MD, Esp.¹⁶

Martha Isabel Carrascal Guzmán, MD, Esp.¹⁷

5 Fundación Clínica Shaio (Bogotá, Colombia). Centro Policlínico del Olaya (Bogotá, Colombia). Coordinadora de Educación Instituto Rosevelt (Bogotá, Colombia). Universidad del Rosario, Departamento de Pediatría (Bogotá, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).

6 Hospital Militar Central (Bogotá, Colombia). Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia). Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente (Bogotá, Colombia).

7 Unidad de Gastroenterología, Nutrición y Endoscopia Pediátrica (Bucaramanga, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).

8 PTC Therapeutics (Bogotá, Colombia). Asociación Colombiana de Genética Humana.

9 EPS Sanitas (Barranquilla, Colombia). Centro Médico Nuevo Horizonte (Barranquilla, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).

10 Instituto Global de Excelencia Clínica, Keralty (Bogotá, Colombia).

11 University of Versailles, French Referral Center for Fabry Disease, Division of Medical Genetics and INSERM U1179 (Francia).

12 Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas (Buenos Aires, Argentina).

13 Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina).

14 Hospital Infantil de México Federico Gómez (México).

15 Santa María de la Salud (Buenos Aires, Argentina).

16 Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia). Centro de Investigación en Fisiología y Electrodiagnóstico (Bogotá, Colombia). Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt (Bogotá, Colombia).

17 Fundación Clínica Infantil Club Noel (Cali, Colombia). Universidad del Valle, Departamento de Pediatría (Cali, Colombia). Fresenius Medical Care (Cali, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).

Lida Esperanza Martínez Cáceres, MD, Esp.¹⁸

Sandra Yaneth Ospina Lagos, MD, Esp.¹⁹

Hernán Trimarchi, MD, Esp.²⁰

José Miguel Liern, MD, Esp.¹³

Recibido: 27 de septiembre de 2022 • **Aprobado:** 15 de junio de 2023

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12504>

Para citar este artículo: Baquero Rodríguez R, Serrano Gayubo AN, Prieto JC, Cárdenas Aguilera JC, Rodríguez Cuéllar CI, Reina Ávila MF, Estévez Capacho MA, Mateus H, Valencia González M, Chacón Acevedo KR, Gutiérrez Sepúlveda MP, Germain DP, Politei JM, Fainboim AF, Cerón Rodríguez M, Cabrera G, Ruiz Ospina E, Carrascal Guzmán MI, Martínez Cáceres LE, Ospina Lagos SY, Trimarchi H, Liern JM. Consenso de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedad de Fabry en pediatría. Rev Cienc Salud. 2023;21(3):1-24. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12504>

Resumen

Antecedentes: la enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad rara ligada a X secundaria al depósito lisosomal de glicoesfingolípidos, debido a la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa A (α -Gal A). A pesar de su baja frecuencia, es una condición que afecta la calidad de vida de los pacientes y disminuye su esperanza de vida. **Objetivo:** generar recomendaciones informadas para el diagnóstico y tratamiento

18 Departamento de Pediatría UNAB/UIS (Bucaramanga, Colombia). Hospital Internacional de Colombia/Clínica San Luis (Bucaramanga, Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Bogotá, Colombia).

19 Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

20 Hospital Británico Buenos Aires (Argentina).

Richard Baquero Rodríguez, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1805-005X>

Ana Katherina Serrano Gayubo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-7844>

Juan Carlos Prieto, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-0775>

Juan Guillermo Cárdenas Aguilera, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2963-3971>

Carmen Inés Rodríguez Cuéllar, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8905-7481>

María Fernanda Reina Ávila, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-3176>

Mayra Alexandra Estévez Capacho, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-674X>

Heidy Mateus, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7138-5003>

Maylin Valencia González, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-3724>

Kelly Rocío Chacón Acevedo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4843-7036>

María Paula Gutiérrez Sepúlveda, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3476-4450>

Dominique Paul Germain, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8355-007X>

Juan Manuel Politei, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-3136>

Alejandro Fabián Fainboim, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-5420>

Magdalena Cerón Rodríguez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0330-585X>

Gustavo Cabrera, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1209-9736>

Edicson Ruiz Ospina, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-4903>

Martha Isabel Carrascal Guzmán, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0844-1436>

Lida Esperanza Martínez Cáceres, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9091-8063>

Sandra Yaneth Ospina Lagos, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0397-0910>

Hernán Trimarchi, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6921-4811>

José Miguel Liern, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2834-7845>

* Autor de correspondencia: richard.baquero@udea.edu.co

de pacientes pediátricos (menores de 18 años) con EF. *Material y Métodos:* revisión de literatura en bases de datos y literatura gris a partir de 2010, incluyendo guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios primarios. La calidad de evidencia se evaluó de acuerdo con el tipo. Las recomendaciones se sometieron a consenso de expertos a través de metodología Delphi modificada. El acuerdo se definió a partir del 80%. *Resultados:* A partir del análisis de la evidencia recolectada se formularon un total de 45 recomendaciones para tamización, diagnóstico y tratamiento de paciente pediátrico con EF. El panel revisor estuvo conformado por once expertos en el tema. Las recomendaciones fueron aprobadas con puntuaciones entre 82.3% y 100%. *Conclusiones:* las recomendaciones resultantes del consenso de expertos permitirán la toma de decisiones clínicas y estandarización de la práctica en la atención de pacientes pediátricos con EF en el país y la región. El diagnóstico temprano y oportuno garantiza una disminución del impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

Palabras clave: enfermedad de Fabry; niños; diagnóstico; terapéutica; biomarcadores.

Abstract

Background: Fabry disease (FD) is a rare X-linked disease characterized by the accumulation of glycosphingolipids in lysosomes due to the deficiency in the production of alpha-galactosidase A (α -Gal A) enzyme. Despite its low frequency, this disease has a serious impact on the life expectancy and quality. *Objective:* To make evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of FD in pediatric patients (<18 years of age). *Materials and Methods:* A study of databases and gray literature was conducted in 2010, including clinical practice guidelines, systematic reviews, and primary research. The type of evidence was used to determine the quality of evidence. The recommendations were submitted to an expert consensus using the modified Delphi process. The agreement was set at 80%. *Conclusions:* The recommendations emerging from this expert consensus will enable the standardization of care provision for pediatric patients with FD in Colombia and Latin America and clinical decision-making for disease management. Notably, making an early diagnosis ensures a reduction in the impact of this disease on the quality of life of patients and their families.

Keywords: Fabry disease; child; diagnosis; therapeutics; biomarkers.

Resumo

Fundamento: a doença de Fabry (DF) é uma rara doença ligada ao cromossomo X secundária à deposição lisossômica de glicosfingolípídeos devido à deficiência da enzima alfa galactosidase A (α -Gal A). Apesar de sua baixa frequência, é uma condição que afeta a qualidade de vida dos pacientes e diminui sua expectativa de vida. *Objetivo:* gerar recomendações baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento de pacientes pediátricos (com menos de 8 anos de idade) com DF. *Materiais e Métodos:* foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados e literatura cinza a partir de 2010, incluindo diretrizes de prática clínica, revisões sistemáticas e estudos primários. A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o tipo de evidência. As recomendações foram submetidas ao consenso de especialistas usando a metodologia Delphi modificada. A concordância foi definida a partir de 80%. *Resultados:* com base na análise das evidências coletadas, foram formuladas um total de 45 recomendações para triagem, diagnóstico e tratamento de pacientes pediátricos com doença de Fabry. O painel de revisão foi composto por onze especialistas no assunto. As recomendações foram aprovadas com pontuações entre 82,3% e 100%. *Conclusões:* as recomendações resultantes do consenso de especialistas permitirão a tomada de decisão clínica e a padronização da prática no cuidado de pacientes pediátricos com DF em nível nacional e regional; o diagnóstico precoce e oportuno garante a redução do impacto na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

Palavras-chave: doença de Fabry; crianças; diagnóstico; terapêutica; biomarcadores.

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una patología caracterizada por la deficiencia absoluta o parcial en las concentraciones de la enzima alfa galactosidasa A (α -Gal A), debido a una variante patogénica en el gen *GLA*, localizado en el cromosoma X. Esta incrementa las cantidades de glicoesfingolípidos que se acumulan en los lisosomas, principalmente de órganos diana, de manera progresiva desde la infancia (1-3). A largo plazo, produce daño multisistémico, afectación de la calidad de vida y disminución de la esperanza de vida en 15 a 20 años con respecto a la población general sana (4).

Las manifestaciones en la edad pediátrica son bien conocidas, sobre todo en el sistema nervioso periférico, pero pueden ser fácilmente confundidas con otras enfermedades, por lo que es infrecuente encontrar casos índice pediátricos. En esta población, se suele detectar mediante árboles familiares. Hoy en día, no se encuentran ni en Colombia ni en el resto de Latinoamérica recomendaciones claras y basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo de la EF en pediatría.

Nuestro objetivo fue generar recomendaciones informadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con EF bajo el liderazgo de la Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Aconepe).

Metodología

A partir de una revisión sistemática se resolvieron las preguntas establecidas por el equipo clínico, conformado por especialistas en genética clínica, nefrología y reumatología pediátrica. El informe técnico completo está disponible para consulta en la web de Aconepe (<https://www.aconepe.com>).

La evidencia se buscó en Pubmed y Embase, bases de datos de organismos desarrolladores y compiladores de guías de práctica clínica (GPC). Estas fueron ampliadas en Google y Google Scholar, y consultamos a expertos clínicos. La búsqueda se limitó a publicaciones en inglés y español, desde 2010 hasta la actualidad. Dos revisores, de manera independiente, tamizaron y seleccionaron la información. Los desacuerdos los resolvieron entre ellos mediante consenso. Se incluyeron GPC basadas en la evidencia, revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos o estudios observacionales, en pacientes menores de 18 años con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de EF. La calidad de la evidencia se evaluó con Agree II para GPC, AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas de la literatura y las herramientas del Joanna Briggs Institute para ensayos clínicos, estudios observacionales (cohortes o casos y controles) y series de casos o presentaciones de caso. Este proceso lo llevaron a cabo, de forma independiente, dos evaluadores del equipo metodológico.

La información incluida se presenta a través de síntesis narrativa por cada pregunta y, a partir de esta, el grupo desarrollador planteó las recomendaciones preliminares. Las recomendaciones se clasificaron según la dirección y la fuerza, dando lugar a recomendaciones *a favor o en contra y fuertes o débiles*, considerando la calidad de evidencia, balance de riesgos, beneficios, consumo de recursos o disponibilidad en el contexto y preferencias del colectivo experto (4).

Las recomendaciones finales fueron consensuadas por el grupo desarrollador y expertos clínicos externos. Se aplicó una herramienta de consulta virtual entre el panel externo entre el 23 y 30 de julio de 2021, en la cual se presentaron las recomendaciones preliminares y se pidió a los expertos indicar su acuerdo o desacuerdo por cada recomendación. El umbral de acuerdo definido fue del 80%. Para las cuatro recomendaciones que no superaron el umbral se realizó una sesión virtual a través de la plataforma Zoom, y fueron necesarias dos rondas para discutir y aprobar las recomendaciones finales.

Diagnóstico

¿Cuál es la presentación clínica de la enfermedad de Fabry en el paciente pediátrico?

La EF es una enfermedad multisistémica grave, cuyos síntomas pueden presentarse desde la infancia (5). Los varones con actividad enzimática escasa o nula presentan afectación multisistémica, que es la forma clásica de la enfermedad, y cuyos síntomas empiezan desde edades tempranas (antes de los 7 años de edad) o en la adolescencia, con una incidencia de deficiencia de α -Gal A en recién nacidos de 1 en 4600 en tamizaje que incluyen formas tardías de la enfermedad (6-9).

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son acroparestesias, trastornos de la sudoración, lesiones cutáneas como angioqueratomas y síntomas gastrointestinales desde edades tempranas caracterizados por diarrea frecuente, dolor abdominal posprandial, cólico recurrente, náuseas y saciedad temprana. El dolor neuropático con crisis de dolor alcanza una frecuencia del 60% en la infancia, y es crónico en uno de cada tres pacientes, a menudo en manos y pies y que son desencadenados por el ejercicio, fiebre y cambios de temperatura (10).

En el corazón se ha reportado que los niños de 8 a 12 años presentan una masa ventricular izquierda superior al percentil 75; así como anormalidades oftalmológicas, como córnea verticillata y tortuosidades en los vasos retinianos, sin que estos hallazgos afecten la capacidad visual (8,11). Adicionalmente, en la forma clásica de la enfermedad, se pueden presentar hipohidrosis, intolerancia a los cambios de temperatura, tinnitus, hipoacusia y astenia (8,12).

En menor frecuencia, se pueden presentar daños importantes a órganos diana como el riñón, evidenciados por la presencia de microalbuminuria o proteinuria, hiperfiltración urinaria y del sistema nervioso central, como el accidente cerebrovascular (7).

Recomendaciones

- Considerar dentro de las manifestaciones clínicas de la EF en el paciente pediátrico: acroparestesias, dolor neuropático, hipoanhidrosis, lesiones cutáneas como angioqueratomas, fiebre sin foco aparente, intolerancia al ejercicio físico, intolerancia al calor y al frío, córnea verticillata, diarrea frecuente, dolor abdominal posprandial, saciedad precoz, cólico recurrente, náuseas, vómitos y constipación. Fuerte a favor.
- Tener en cuenta manifestaciones clínicas poco frecuentes como tinnitus, hipoacusia, fatiga, anomalías de la conducción cardíaca y depresión para considerar la EF en población pediátrica. Débil a favor.
- Hallazgos ocasionales de microalbuminuria, proteinuria, hiperfiltración, hipertrofia de ventrículo izquierdo sin causa clara, podrían orientar sospecha de EF en pediatría. Débil a favor.

¿Cuál es la indicación de tamizaje familiar en un caso índice en enfermedad de Fabry?

Las recomendaciones existentes sugieren que todo paciente con sospecha de EF debería tener una historia clínica con su árbol genealógico (*pedigree*) que comprenda al menos tres generaciones, realizadas por médicos especialistas en genética (8). Los familiares quienes, de acuerdo con el árbol genealógico, estén en riesgo de presentar la enfermedad, deben contar con un estudio clínico y molecular de la enfermedad (5,8).

Recomendaciones

Ampliar los estudios de diagnóstico de la EF para todos los familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad según el árbol genealógico, siempre y cuando sea aprobado por los familiares. Fuerte a favor.

Se consideran familiares en riesgo de desarrollar la EF aquellos con criterios de enfermedad ligada a X: hijas mujeres de varón afectado y todos los hijos de mujer heterocigota (obligada o confirmada) o con una probabilidad del 50% de ser heterocigota. Fuerte a favor.

¿Cómo se realiza el diagnóstico de enfermedad de Fabry en población pediátrica?

Se ha recomendado que en edades tempranas y ante la presencia de al menos un síntoma como acrodinia, intolerancia al frío o calor, anhidrosis y angioqueratomas en tronco, proteinuria o córnea verticillata, se descarte la presencia de EF (8).

Adicionalmente, las guías recomiendan el análisis de la actividad enzimática de α -Gal A en leucocitos con el sustrato fluorogénico 4-metilumbeliferil- α -D-galactopiranosido, adicional al estudio molecular del gen *GLA*, especialmente en mujeres en quien es obligatorio (1,5,6,8). Esto debido a que la actividad enzimática puede ser normal en ellas. Por otro lado, en los hombres, el patrón de diagnóstico es la deficiencia enzimática severa en leucocitos. También se ha recomendado la prueba en los leucocitos (patrón estándar), en lugar de papel de filtro, ya que este puede dar como resultado un falso negativo (5,6).

En casos de pacientes con sospecha de EF, se recomienda que la historia clínica tenga árbol genealógico, preferiblemente hecho por especialistas expertos en genética. De manera complementaria, tanto para hombres como para mujeres, se han recomendado los siguientes criterios diagnósticos (8):

- Actividad enzimática α -Gal A en fase líquida inferior al 5 % del valor medio de referencia.
- La presencia de una variante patogénica en el gen *GLA*.
- Al menos uno de los siguientes criterios:
 - Presencia de uno o más de los signos característicos de EF (dolor neuropático, córnea verticillata, angioqueratoma).
 - Presencia de un miembro de la familia con un diagnóstico definitivo de EF clásico portador de la misma variante del gen *GLA*.

Los pacientes que cumplan los dos primeros criterios tendrán una forma clásica de la enfermedad; mientras que aquellos con afectación a órganos diana, como el riñón, el sistema nervioso central o el corazón, junto con los otros criterios, pero que no tengan los signos característicos, presentan una forma no clásica de la EF (13,14).

Recomendaciones

- El estudio de secuenciación para el gen *GLA* y el estudio de delección y duplicación, como pruebas confirmatorias para el diagnóstico de EF en población femenina pediátrica. Fuerte a favor.
- La determinación enzimática de *GLA* en leucocitos para el diagnóstico confirmatorio de la EF en población pediátrica masculina. Fuerte a favor.

- La realización de un estudio molecular en hombres pediátricos posterior al diagnóstico enzimático confirmatorio, para ampliar el estudio familiar y posible correlación fenotipo-genotipo. Opinión de experto.
- Verificar si la variante del gen *GLA* es patogénica o probablemente patogénica, independientemente de la presencia de manifestaciones clínicas. Opinión de experto.

¿Cuáles son las características fundamentales del dolor neuropático en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry?

El dolor neuropático es uno de los síntomas más frecuentes en niños varones (33 % y 80 %); mientras que en mujeres oscila entre el 25 % y 70 %, caracterizado por acroparestesias con ardor, hormigueo o sensación de entumecimiento en las extremidades. Adicionalmente, se han reportado casos de dolor punzante o lancinante durante las crisis de dolor, que es episódica con duración de hasta horas y que en un principio afecta cualquier región del cuerpo, principalmente las palmas, las plantas y las yemas de los dedos, aunque también en abdomen, articulaciones o dientes, que se desencadenan por cambios de temperatura, estrés psíquico y afecciones intercurrentes (5,15,16).

De manera complementaria, la revisión sistemática realizada por Laney et al., en 2014, presenta este síntoma como una neuropatía de fibras pequeñas, que produce intolerancia al ejercicio, dolor en las extremidades, hipohidrosis y crisis de dolor agudo, acompañado de síntomas gastrointestinales como característica de la disfunción en el sistema nervioso periférico (14). Según los autores, las edades en las que más se presenta el dolor neuropático son entre los 2 y los 4 años.

Recomendaciones

Identificar el dolor característico de la EF en el paciente pediátrico, que es más frecuente en pacientes con fenotipo clásico y se caracteriza por ser neuropático tipo ardor, quemazón, lancetazos, corrientazos u hormigueo. Manifestado por acroparestesias, con episodios de intensidad media y alta, según escala análoga visual-verbal, crisis de dolor con duración variable entre horas y días, que se presenta predominantemente en las palmas y plantas, a pesar de afectar diferentes partes del cuerpo, y es exacerbado por cambios de temperatura, situaciones de estrés y ejercicio físico, y se asocia con intolerancia al ejercicio. Fuerte a favor.

Realizar un análisis semiológico del dolor, con el fin de diferenciar entre el dolor neuropático asociado con la EF y el dolor inflamatorio, mecánico y dolor nocturno benigno de la infancia (véase el glosario). Opinión de expertos.

Indagar por el tipo de dolor (neuropático, mecánico e inflamatorio), intensidad, duración y factores desencadenantes. En el examen físico no se deben encontrar signos directos e indirectos de sinovitis. Opinión de expertos.

¿Cómo evaluar la afectación de órganos diana en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry?

Anormalidades cardiacas

La disfunción valvular se ha descrito como la anomalía más común en población con EF, seguido de las alteraciones de la conducción y arritmias, por lo que se ha recomendado su evaluación al diagnóstico (5). También se ha incluido el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma transtorácico y la resonancia magnética cardiaca, dependiendo de la disponibilidad en el contexto y siempre que el paciente no requiera sedación (1). La resonancia cardiaca se ha aconsejado en los casos de sospecha de fibrosis cardiaca (5).

Durante el seguimiento se ha propuesto medir la presión arterial, monitorear el ritmo cardiaco y tomar ecocardiograma y ECG cada dos años, a partir de los 10 años con las técnicas de tasa de deformación miocárdica (*strain* y *strain rate*) y rastreo de señales miocárdicas (*speckle-tracking*) (1,5,8,14). Respecto al Holter, su indicación durante el seguimiento ha sido condicionada por hallazgos en ECG inicial y, de manera opcional, en función de manifestaciones clínicas y disponibilidad en el contexto a partir de los 15 años (1).

Anormalidades auditivas

Dadas algunas manifestaciones auditivas descritas en pacientes pediátricos con EF, se ha recomendado medir la función auditiva a través de audiometría a partir de los 10 años y luego de manera anual en niños, y cada 2 o 3 años en niñas o ante la evidencia de síntomas de afectación auditiva (1,17). En esta línea, un estudio de cohorte reportó la audiometría de base como uno de los primeros exámenes de valoración después del diagnóstico, consistente en umbrales de conducción aérea para el rango convencional de frecuencias (0.25, 0.5, 1, 2, 4 y 8 kHz) y frecuencias ultra altas (10, 12, 14 y 16 kHz) y conducción ósea (0.5-8 kHz) (18).

Anormalidades visuales

Se han recomendado los exámenes oftalmológicos que incluyen la exploración con lámpara de hendidura para identificar la presencia de alteraciones (1,8,14).

Anormalidades renales

La albuminuria ha sido catalogada como el primer signo de progresión del daño renal en población pediátrica. Al parecer, se presenta más tempranamente en mujeres que en hombres (5,19). Así mismo, la hiperfiltración y la proteinuria se han descrito como signos de afección renal en niños mayores de 13 años (1). A partir de estos hallazgos, se ha sugerido la evaluación renal inicial de todos los pacientes pediátricos con EF, midiendo urea, creatinina y ácido úrico en suero, además de cistatina C; así como estimando la tasa de filtración glomerular (TFG) con la ecuación compuesta de Schwartz; albuminuria, proteinuria y ecografía renal, para evaluar el tamaño de los riñones (1,14). En función de la disponibilidad, se ha sugerido

la medición de la TFG al inicio del diagnóstico para niños varones. Se ha propuesto realizar un seguimiento anual en hombres y cada 2 o 3 años en mujeres, a través de los exámenes ya expuestos, con excepción de la ecografía renal (1).

Síntomas gastrointestinales

Ante la presencia de síntomas dolor abdominal, diarrea y náuseas, con una severidad de leve a moderada, reportados por los pacientes con EF (17), toma vital importancia la evaluación clínica y curva de crecimiento, que se han recomendado en población pediátrica a partir del diagnóstico y monitoreo anual en varones y entre 2 y 3 años en niñas (1,17).

Anormalidades neurológicas

Debido a la potencial afectación de cerebro y sistema nervioso central a causa de la EF, se ha recomendado un examen neurológico periódico que incluya la evaluación del dolor mediante cuestionarios específicos (Brief Pain Inventory, McGill Pain Questionnaire), junto con la valoración de la sensibilidad táctil y térmica (1,8). A pesar que la resonancia magnética cerebral podría ser realizada a partir de los 10 años, su uso debería ser considerado en adultos jóvenes y no pediátricos (1,17).

Evaluación de salud mental

Se ha recomendado la valoración de rutina del riesgo de depresión y suicidio (8). Un estudio de validación de escala reportó el uso de la herramienta Fabry-Specific Paediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPO), que evalúa síntomas específicos de la enfermedad, como sudoración, dolor, cansancio, mareo, intolerancia a los cambios de temperatura, sed, dificultad auditiva, entre otros, relacionados con la calidad de vida y el impacto psicosocial en los pacientes pediátricos. De manera específica, existen versiones separadas por edad para niños de 4 a 7 años, 8 a 12 años y 13 a 18 años de edad, con preguntas apropiadas para cada edad y asimismo el cuestionario cuenta con traducción a diferentes idiomas (20). También se ha recomendado la medición de calidad de vida y ausentismo escolar (1).

Recomendaciones

- La evaluación de órgano blanco en el momento del diagnóstico de EF en población pediátrica. Fuerte a favor.
- La realización de ECG y ecocardiograma en el momento del diagnóstico, como estrategia de evaluación de daño cardíaco asociado a EF en pacientes pediátricos. Débil a favor.
- La toma de ECG y ecocardiograma cada dos años para hacerle seguimiento a la afectación cardíaca a causa de EF, así como considerar el uso de Holter ante la presencia de palpitations o alteraciones en el ECG que lo justifiquen. Débil a favor.

- No se recomienda la toma de resonancia cardiaca, a menos que haya presencia de alteraciones en el ecocardiograma. Fuerte en contra.
- La realización de audiometría tonal en población pediátrica de 5 años o mayores, en el momento del diagnóstico de la EF y considerar el seguimiento con esta prueba en función de la sintomatología. Fuerte a favor.
- La realización de un estudio auditivo de audiometría tonal, a partir de los 10 años en pacientes pediátricos con EF o antes en casos de sospecha clínica de daño auditivo. Opinión de expertos.
- La consulta con oftalmología pediátrica para evaluar con lámpara de hendidura e identificar la presencia de alteraciones visuales en el momento del diagnóstico y seguimiento cada 2 años. Fuerte a favor.
- La realización de ecografía renal y de vías urinarias, citoquímico de orina, albuminuria (microalbuminuria-A2) y creatinina sérica en el momento del diagnóstico de la EF. Fuerte a favor.
- La realización de albuminuria semestralmente, y según los hallazgos, la evaluación de proteinuria 24 horas, para el seguimiento de alguna afectación renal asociada con la EF en pacientes pediátricos. Asimismo, control anual con creatinina sérica en hombres y cada 2 o 3 años en mujeres o antes en casos de sospecha de daño renal, antecedente familiar de enfermedad agresiva o según juicio clínico. Fuerte a favor.
- El interrogatorio gastrointestinal periódico de dolor abdominal posprandial y recurrente asociado con diarrea en pacientes pediátricos con EF. Fuerte a favor.
- En caso de disponibilidad del análisis sensitivo cuantitativo (Quantitative Sensory Testing), se sugiere su realización en pacientes a partir de los 10 años de edad con sintomatología de dolor neuropático, o en aquellos con manifestaciones clínicas no concluyentes de la enfermedad. Opinión de expertos.
- No se recomienda la toma de electromiografía para la evaluación de dolor en pacientes pediátricos con EF, teniendo en cuenta que la afectación por esta enfermedad es a nivel de la fibra C y A-d, en la que la electromiografía no tiene valor diagnóstico. Opinión de expertos.
- La realización de resonancia magnética cerebral solo en casos de pacientes con signos y síntomas de compromiso de sistema nervioso central, como isquemias transitorias, cambios comportamentales, vértigo, cefalea, convulsiones, entre otras. Fuerte a favor.
- El uso de escalas abreviadas de dolor y de calidad de vida —por ejemplo, la SF-36 (SF-36® o Health-Related Quality of Life Survey), el Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire, el Brief Pain Inventory Instrument—. Débil a favor (21-23).

¿Cuál es la indicación de biopsia renal en el paciente pediátrico con enfermedad de Fabry?

La biopsia renal se ha sugerido para corroborar almacenamiento de globotriaosilceramida (GB3), ante diagnóstico dudoso de EF y presencia de hematuria inexplicable, proteinuria progresiva y en rango nefrótico, en ausencia de tratamiento o para descartar diagnósticos diferenciales (5). También como alternativa diagnóstica temprana, sustentado en cambios estructurales del riñón previa afectación de la función o signos de proteinuria (24).

Recomendaciones

La realización de biopsia renal en pacientes pediátricos con hematuria, proteinuria progresiva o en rango nefrótico sin causa conocida para confirmar diagnóstico de EF, descartar diagnósticos diferenciales, y en casos de progresión rápida del daño renal, cuando la tecnología esté disponible en el contexto. Fuerte a favor.

La consideración de la biopsia renal, en casos de sintomatología no específica como herramienta diagnóstica o para decidir inicio de terapia, teniendo en cuenta la variante genética, comportamiento de la enfermedad en la familia, impacto de la enfermedad sobre el órgano blanco en familiares con diagnóstico de EF confirmado. Opinión de expertos.

Tratamiento específico de la enfermedad de Fabry

¿Qué tratamientos disponibles existen para pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry?

Desde 2000, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha sido el estándar de manejo de pacientes con EF. La agalsidasa alfa y beta son las dos formas terapéuticas de este tratamiento, independientemente de la edad (25,26).

La revisión sistemática de El Dib et al., basada en estudios de cohorte de pacientes con EF, encontró que la agalsidasa beta se asocia con menor incidencia de eventos renales, cardiovasculares y cerebrovasculares respecto a pacientes sin tratamiento (27). También se reportó menor incidencia de eventos cerebrovasculares respecto a la agalsidasa alfa. En cuanto a la seguridad, no se encontraron diferencias en las tasas de eventos adversos entre las TRE (agalsidasa alfa y beta).

Las chaperonas son ahora una alternativa de tratamiento de pacientes con EF de 16 años de edad o mayores y portadores de variantes patogénicas susceptibles de responder al tratamiento, signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral pero con TFG_e igual o superior a 30 ml/min/1.73 m² (28).

Recomendación

En Colombia, los tratamientos disponibles para EF corresponden a la TRE, incluyendo agalsidasa alfa y beta, y la terapia con chaperonas. Esta última solo está indicada en población de 16 años de edad o más y en presencia de variantes patogénicas susceptibles. Sin gradar.

¿Cuándo iniciar tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry?

Algunos autores sugieren el inicio de tratamiento de EF de manera temprana, con el fin de impactar la progresión y daño de órganos blanco, que predominantemente ocasionan la muerte prematura en este tipo de pacientes (1,6,14,29).

Fenotipo

En población masculina asintomática, se ha recomendado el inicio de la TRE en fenotipo clásico, antecedentes familiares en varones, actividad de α -GalA en leucocitos muy baja o imperceptible y concentraciones de lyso Gb3 en plasma superior a 20 nmol/L (1). También se ha recomendado iniciar entre los 8 y 10 años la TRE en pacientes varones asintomáticos con hallazgos en biopsia renal de daño podocitario. En las niñas asintomáticas con fenotipo clásico y para pacientes de fenotipo tardío, sin distinción de sexo, se aconsejó aplazar la TRE hasta la manifestación de la enfermedad o hallazgos de daño de órgano en biopsia renal (6), para evitar así el inicio de terapia en pacientes con variantes de significado incierto.

Criterios renales. Las indicaciones renales de inicio de TRE se definen a partir de un criterio mayor o dos criterios menores (1B), según la guía canadiense y se presentan en la tabla 1 (30).

Tabla 1. Criterios renales de inicio de terapia de remplazo enzimático (30)

Criterios mayores	Criterios menores
Nefropatía de Fabry con TFG reducida con mediciones periódicas consistentes.	Hiperfiltración, sustentada en al menos dos mediciones consistentes de TFG por técnicas de medicina nuclear con al menos un mes de diferencia cuando la tasa de filtración glomerular alcanza o supera los 135 ml/min/1.73 m ² .
En el caso de TFG menores de 60 ml/min/1.73 m ² con 2 estimaciones consistentes de TFG durante un mínimo de 2 meses.	Proteinuria aislada de 300 mg/día/1.73 m ² o mayor de lo normal para la edad y el sexo y persistente durante al menos un año con exclusión de otras causas.
Con TFG entre 60 y 90 ml/min/1.73 m ² , al menos 3 estimaciones consistentes durante al menos 4 meses con una pendiente de deterioro de TFG mayor que la normal relacionada con la edad.	Disfunción tubular renal. Síndrome de Fanconi o diabetes insípida nefrogénica confirmado generalmente con prueba de privación de agua anormal y resistencia a la desmopresina DDAVP.
Para TFG mayor a 135 ml/min/1.73 m ² : una disminución del 15 % en TFG o una pendiente de TFG mayor al nivel normal esperado para la edad, medida con técnica de medicina nuclear.	Hipertensión de al menos un año de duración.

Criterios mayores	Criterios menores
Proteinuria persistente de 500 mg/día/1.73 m ² o más sin otra causa.	La patología renal en mujeres puede tenerse en cuenta como criterio menor si el paciente tiene indicaciones de biopsia renal. Si se realiza una biopsia renal, la presencia de esclerosis glomerular, atrofia tubulointersticial y fibrosis o esclerosis vascular debe considerarse un criterio menor en las mujeres.
Hallazgos de patología de alto riesgo (esclerosis glomerular, atrofia tubulointersticial, fibrosis o esclerosis vascular) en la biopsia renal como un criterio importante solo en hombres.	

TFG: tasa de filtración glomerular

Criterios cardiacos. Respecto a los criterios cardiacos, se ha propuesto el inicio de la terapia en pacientes con EF con hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma, anormalidades de la conducción cardiaca y del ritmo o cardiopatía isquémica, en ausencia de otro diagnóstico probable (D) (5). También ante la presencia de al menos dos criterios, incluyendo, hipertrofia del VI (HVI), anormalidades de llenado diastólico por ecocardiograma 2D, mayor tamaño de aurícula izquierda en eco 2D, anomalías en la conducción y el ritmo cardiacos, insuficiencia mitral o aórtica de moderada a grave, aumento del péptido cerebral pronatriurético N-terminal (NT-PROBNP) o de la troponina de alta sensibilidad (30).

Criterios neurológicos. Dos guías coinciden en considerar el inicio de la TRE en pacientes con EF que presenten infarto cerebral o accidente isquémico transitorio prematuro (menores de 45 años), ante pérdida auditiva unilateral de aparición súbita o neuropatía óptica isquémica aguda cuando se han excluido todas las demás causas posibles, así como en pacientes con dolor neuropático severo, refractario a tratamiento (5,30).

Otros. Para alteraciones gastrointestinales que incluyen dolor abdominal o diarrea severa, que no responden a tratamiento, que se encuentran asociadas con retraso del crecimiento o reducción significativa de calidad de vida, en ausencia de otro diagnóstico probable, se recomendó el inicio la TRE (5,30).

Recomendaciones

- El inicio de tratamiento específico para la EF en población pediátrica de manera temprana, con el fin de disminuir la progresión y el compromiso del órgano blanco. Fuerte a favor.
- El inicio de tratamiento con TRE en pacientes pediátricos con fenotipo clásico, sintomáticos independientemente de la edad y el sexo. Fuerte a favor.
- En casos de dolor abdominal recurrente y diarrea, se sugiere el inicio de TRE, basado en el juicio clínico y en escalas de calidad de vida. Débil a favor.

- El inicio de la TRE en pacientes con EF con alguno de siguientes hallazgos: albuminuria, reducción de la TFG, proteinuria, compromiso de órgano en biopsia renal, disfunción tubular o hipertensión arterial. Fuerte a favor.
- El inicio de TRE en pacientes pediátricos con EF con manifestaciones cardíacas como hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones del ritmo y disfunción valvular. Fuerte a favor.
- El inicio de TRE en casos de EF que presentan infarto cerebral o accidente isquémico transitorio prematuro, sordera súbita o neuropatía óptica isquémica aguda. Fuerte a favor.
- Considerar el inicio de TRE en casos de EF que cursen con dolor neuropático que no mejora con tratamiento convencional o en pacientes con un compromiso significativo de la calidad de vida. Débil a favor.
- En caso de pacientes con EF de 16 años de edad o más, con variante patológica susceptible al tratamiento e indicación de inicio de tratamiento, se sugiere considerar el inicio de chaperonas. Fuerte a favor.

Tratamiento coadyuvante de la enfermedad de Fabry

¿Cuáles son las indicaciones de tratamientos coadyuvantes, teniendo en cuenta el daño de órgano blanco establecido?

El manejo de la EF implica el control de factores de riesgo cardiovasculares, manejo del dolor neuropático, compromiso gastrointestinal, control de la proteinuria, entre otros, por lo que es común que los pacientes reciban terapias concomitantes a la TRE (6). Respecto al manejo del dolor, aspecto vital en pediatría, se han descrito que estrategias de educación enfocadas en evitar eventos desencadenantes pueden beneficiar a los niños; también se ha documentado el manejo farmacológico (1).

Anticonvulsivantes. El uso de primera línea en manejo de dolor neuropático incluye carbamacepina (6). Como segunda línea se recomendó la gabapentina, la pregabalina y la fenitoína. Ante crisis de dolor, se sugirió considerar cuidadosamente medicamentos opiáceos para no aumentar sintomatología gastrointestinal (5,6).

Bloqueo de sistema renina-angiotensina. Pacientes con EF con proteinuria significativa o albuminuria elevada podrían beneficiarse del bloqueo de sistema renina-angiotensina a través de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA-2) (1,5,30). También se ha reportado beneficio en prevención secundaria de enfermedad cardíaca y cerebrovascular (30).

Terapia de antiagregación. Debido a la alteración de niveles de factor de Willebrand y otros trastornos trombofílicos en algunos pacientes con EF, así como fibrilación auricular,

las guías coinciden en recomendar el uso de terapias antiplaquetarias como medida de prevención primaria de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, aunque considerado cada paciente de manera individualizada (6,30).

Recomendaciones

- El uso de carbamacepina como primera línea de manejo de dolor neuropático en pacientes pediátricos con EF. Así mismo, considerar el uso de gabapentina, pregabalina como segunda línea de tratamiento. Fuerte a favor.
- Iniciar tratamiento coadyuvante con IECAS o ARA-2 en casos de EF en pediatría que cursan con proteinuria o albuminuria. Fuerte a favor.

En la tabla 2 se presenta la dosificación sugerida de los medicamentos en pediatría.

Tabla 2. Medicamento por dosis en pediatría

Medicamento	Dosis pediátrica recomendada
Carbamacepina	10-20 mg/kg al día en 2-3 dosis al día y aumentar semanalmente hasta lograr efecto. Dosis máxima: 35 mg/kg al día.
Gabapentina	Liberación inmediata. Niños y adolescentes: inicial: 5 mg/kg/dosis hasta 300 mg al acostarse; día 2: aumentar a 5 mg/kg/dosis dos veces al día (hasta 300 mg dos veces al día); día 3: aumentar a 5 mg/kg/dosis 3 veces al día (hasta 300 mg 3 veces al día); titular adicionalmente con aumentos de dosis hasta lograr el efecto.
Pregabalina	Lactantes y niños que pesan hasta 30 kg. Oral. Dosis inicial: 3.5 mg/kg/día en 2-3 dosis; la dosis puede aumentarse semanalmente según la respuesta y la tolerancia. Dosis máxima diaria: 14 mg/kg/día. ≥30 kg: Oral: Dosis inicial: 2.5 mg/kg/día en 2 o 3 dosis; la dosis puede aumentarse semanalmente según la respuesta clínica y la tolerabilidad. Dosis máxima diaria: 10 mg/kg al día sin exceder los 600 mg/día. Adolescentes ≥17 años. Oral: dosis inicial: 150 mg/día en 2 o 3 dosis al día; puede aumentarse semanalmente según la tolerabilidad y el efecto. Dosis máxima diaria: 600 mg/día.
Losartán	0.7 mg/kg al día a 1.4 mg/kg al día (31)
Enalapril	0.08 mg/kg al día a 0.6 mg/kg al día (31).

Biomarcadores

¿Cuál es la indicación de la realización de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry?

La globotriaosilesfingosina (LYSO GB3) se está reconociendo como un biomarcador de importancia diagnóstica, pronóstico y seguimiento de tratamiento (5,6). Respecto al diagnóstico, la

cuantificación del $LYSO_{GB3}$ en el plasma o en biopsias permite comprobar la patogenicidad de las variantes genéticas. Además, en presencia de síntomas característicos de la enfermedad y actividad enzimática disminuida, puede confirmarse la EF. Valores elevados de este biomarcador son comunes en hombres con la enfermedad, independientemente del fenotipo, y en algunas mujeres con fenotipo clásico, por lo que valores normales en hombres descartan la enfermedad (6).

En la revisión sistemática de Laney et al. se documentaron hallazgos en biopsias con almacenamiento de $GL3$ en niños a partir de 4 años de edad en diferentes tipos de células glomerulares, incluso con TFG normal y sin o mínima microalbuminuria (11,14). Así mismo, se reportaron hallazgos en recién nacidos antes de 30 días con concentraciones variables y poco confiables de $GL3$, por lo que los autores sugieren no realizar esta medición antes de 30 días con objetivo pronóstico. En este documento también se resaltó la importancia de realizar seguimiento de pacientes pediátricos con EF de manera personalizada, considerando genotipo, fenotipo, síntomas e información adicional.

Germain et al. propusieron en 2019 su medición en plasma previo inicio de la TRE (1). Así mismo, en el ensayo clínico de Goker-Alpan et al. se evaluaron la eficacia y la seguridad de la TRE en pacientes pediátricos entre 7 y 18 años con diagnóstico confirmado de EF sin tratamiento previo (9). Se incluyeron 14 niños y recibieron agalsidasa alfa con una mediana de duración de 54.5 semanas (RIQ 54-59). El 100% ($n = 5$) de los varones tenía nivel basal de $GB3$ en plasma y orina elevado; mientras que para las niñas el 88.9% evidenció incremento del $GB3$ en el plasma y del 100% en la orina. La cantidad de $GB3$ en el plasma de hombres disminuyó 15.2 nmol/ml (-25.9--4.5) en el periodo de seguimiento, con cambios a partir de la semana 13, y en mujeres la reducción fue de -0.46 nmol/mL (-1.39, 0.47) y apareció más tarde, sobre la semana 25. Respecto a los cambios de $GB3$ en la orina fue de -3160 (-12 561-865) nmol/g creatinina en hombres y -206 (-501-28) nmol/g creatinina en mujeres (7).

Recomendaciones

- La medición de $LYSO_{GB3}$ en el plasma o del $GB3$ en la orina para esclarecer el diagnóstico de la EF en casos de sospecha de fenotipo clásico en niños varones. Débil a favor.
- La medición de $LYSO_{GB3}$ en el plasma o del $GB3$ en la orina para soportar la decisión del inicio de la TRE ante sintomatología inespecífica. Débil a favor.
- La medición de $LYSO_{GB3}$ en el plasma o del $GB3$ en la orina para evaluar la respuesta al tratamiento de pacientes pediátricos con EF. Débil a favor.

Conclusión

Las recomendaciones resultantes del consenso de expertos permitirán la toma de decisiones clínicas y la estandarización de la práctica en la atención de pacientes pediátricos con EF tanto en Colombia como en el resto de Latinoamérica. El diagnóstico temprano y oportuno garantiza una disminución del impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

La EF tiene una presentación clínica típica desde la infancia, con el dolor como síntoma cardinal. Se deben evaluar los órganos blanco al diagnóstico y en el seguimiento, incluyendo la realización de biomarcadores, y en casos seleccionados, biopsia renal, para determinar el momento óptimo del inicio de tratamiento, el cual se ha relacionado con una menor progresión de la enfermedad y desarrollo de complicaciones, cuando se compara con la historia natural de la enfermedad.

Financiación

Este consenso de expertos sobre EF en pacientes menores de 18 años ha sido apoyado por las farmacéuticas Takeda y Sanofi. El contenido y recomendaciones del presente documento se han elaborado con la participación de sus autores, sin interferencias por parte de externos al grupo de investigadores. Las farmacéuticas en cuestión no han participado en ninguna de las fases del diseño, toma de decisiones, elaboración del material, análisis de la bibliografía, selección de los miembros del panel, dinámica de este, ni en la elaboración del informe de consenso final.

Contribución de los autores

El grupo desarrollador estuvo conformado por: Baquero Rodríguez R (líder clínico), Serrano Gayubo AN, Prieto JC, Cárdenas Aguilera JC, Rodríguez Cuéllar CI, Reina Ávila MF, Estévez Capacho MA, Mateus H, Valencia González M, Chacón Acevedo KR (líder metodológica), Gutiérrez Sepúlveda MP, quienes generaron las recomendaciones propuestas basadas en una revisión sistemática de evidencia orientada a resolver preguntas de interés.

El grupo evaluador estuvo conformado por: Germain DP, Politei JM, Fainboim AF, Cerón Rodríguez M, Cabrera G, Ruiz Ospina E, Carrascal Guzmán MI, Martínez Cáceres LE, Ospina Lagos SY, Trimarchi H y Liern JM, quienes evaluaron dichas recomendaciones y en la reunión de panel de expertos clínicos con estas diferentes especialidades, que fueron consensuadas para generar las recomendaciones finales.

Conflicto de intereses

Todos los participantes declararon el conflicto de intereses, el cual fue analizado y tomadas las medidas correspondientes para minimizar su potencial efecto sobre las recomendaciones finales.

Referencias

1. 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;96(2):107-17. <https://doi.org/10.1111/cge.13546>
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov;5:30.
3. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47(1):48-55. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
4. Ortiz A, Sánchez-Niño MD. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:132-8.
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención (internet). Ciudad de México; 2017. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guias-clinicas/165GRR.pdf>
6. Politei J, Aiziczon D, Aguilar V, Alonso S, Amoreo O, Andrade N, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Argentina*. 2018;16(2):1-29.
7. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar SP, Schiffmann R, Chang P, et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1771-81. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S102761>
8. Calderón Sandubete E, Briones Pérez de la Blanca E, Alonso Ortiz del Río CML. Guía de práctica clínica multidisciplinaria española sobre enfermedad de anderson-fabry. *Rev Clin Esp*. 2018;219(4):200-7. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.09.017>
9. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31-40.
10. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*. 2006 Jan;95(1):86-92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02186.x>
11. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):505-17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs526>

12. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):104-13. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.10.007>
13. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, Beck M, Bichet DG, Brady RO, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2010;99(3):283-90. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.178>
14. 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;17(5):323-30. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.120>
15. Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain.* 2014;30(10):915-20. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000041>
16. Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, Rüniger D, Lee GK, Lakatos A, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Reports.* 2021;26(October 2020):100700. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.12.069>
17. Wijburg FA, Bénichou B, Bichet DG, Clarke LA, Dostalova G, Fainboim A, et al. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124987>
18. Suntjens E, Dreschler WA, Hess-Erga J, Skrunes R, Wijburg FA, Linthorst GE, et al. Hearing loss in children with Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(5):725-31. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0051-5>
19. Herrero Calvo JA. Nefropatía por enfermedad de Fabry. *Nefrología.* 2011;2(1):88-96.
20. Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, et al. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10(1):1. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-116>
21. Gandek B, Ware JE. SF-36 Health survey: manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
22. Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, et al. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-116>
23. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain.* 2004;20(5):309-18. <https://doi.org/10.1097/00002508-200409000-00005>
24. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010 Sep;103(9):641-59. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq117>
25. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2015049091/2015 de 4 de diciembre, por la cual se concede la renovación de Invima 2015.

26. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2018017723/2018 de 27 de abril, por la cual se concede la renovación de un Registro Sanitario.
27. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: a complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. PLoS One. 2017 Mar 15;12(3):e0173358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173358>
28. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MinSalud). Resolución 2019056772/2019 de 16 de diciembre
29. Liern M, Collazo A, Valencia M, Fainboin A, Isse L, Costales-Collaguazo C, et al. Podocituria en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry. Nefrología. 2019;39(2):177-83. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.009>
30. Sirrs S, Bichet D, Iwanochko M, Khan A, Moore D, West M. Canadian Fabry disease treatment guidelines 2018; 2019.
31. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017 Sep 1;140(3):e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>

Glosario

Aconepe: Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica.

Acroparestesia: Sensación de hormigueo en zonas distales de manos y pies.

α -Gal A: Alfa-galactosidasa alfa. Es una proteína homodimérica que hidroliza los grupos alfa-galactosil terminales de glicolípidos y glicoproteínas.

Angioqueratoma: Conjunto localizado de vasos sanguíneos de pared delgada cubiertos por material verrugoso. También se describe como lesiones maculopapulares púrpura, sin fenómeno de blanqueado.

Anhidrosis: Ausencia de sudoración en presencia de un estímulo adecuado para la sudoración, como el calor.

Arritmia: Cualquier desviación del ritmo normal del corazón.

Artralgia: Dolor intenso en una articulación, sin hinchazón u otros signos de artritis.

Bloqueo auriculoventricular (AV): Bloqueo auriculoventricular parcial o completo de los impulsos eléctricos originados en el nódulo auricular o sinusal, lo que impide que alcancen el nódulo AV y los ventrículos.

Cenetec: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (México).

Córnea verticillata: También llamada queratopatía en vórtice, queratopatía en espiral o vórtice de Fleischer. Describe un patrón en forma de espiral de opacidades de color marrón dorado o gris en la córnea. Se denomina córnea verticillata del sustantivo latino *verticillus*, que significa verticilo. Generalmente asintomático, es causado por el depósito de medicación, material y subproductos de la enfermedad en la capa epitelial basal de la córnea. Alteración corneal que se caracteriza por depósitos de color grisáceo.

Crisis de dolor: Ataques agudos de dolor que pueden persistir durante minutos o días.

Dolor músculo-esquelético: Síntoma común de consulta a pediatría y medicina general. Representan entre el 30-50% de la consulta al reumatólogo pediatra. Existe un amplio espectro de causas, que incluyen etiologías benignas y autolimitadas, hasta patologías crónicas y malignas. Con mayor frecuencia, se encuentran relacionadas con traumas, por lo que no necesitarán derivación a la atención especializada. No obstante, existen patologías con un alto riesgo de mortalidad en caso de no recibir atención temprana como es el caso de las neoplasias u otras relacionadas con enfermedades crónicas. La localización característica del dolor músculo-esquelético es articular (artritis), óseo (neoplasias, osteomielitis infecciosas y no infecciosas, etc.), muscular (miopatías inflamatorias, procesos infecciosos como miositis) y también dolor referido.

Dolor nocturno benigno de la infancia: Cuadro de dolor generalizado recurrente que afecta los miembros inferiores (muslo o pantorrilla) y, por lo general, mal definido, nocturno o vespertino, que aparece después de un periodo de descanso y es desencadenado por actividades a las que no se está acostumbrado. Su origen es incierto, probablemente miofascial, y de naturaleza benigna. Afecta a un 4-34% de los niños en edad escolar, sin predilección por sexo. La exploración física, laboratorio y radiología suelen ser normales.

Enfermedad multisistémica: Enfermedad que afecta a muchos sistemas del organismo.

Fenotipo: Características observables de un individuo, que resultan de las interacciones entre los genes y el ambiente.

Fibrosis: Engrosamiento y cicatrización del tejido conjuntivo, que con mayor frecuencia es consecuencia de una inflamación o lesión.

Genotipo: Constitución genética de un individuo o grupo determinada por el conjunto particular de genes que posee.

Hemicigoto: Individuo que solo presenta un alelo en un *locus* específico. Genes que se encuentran en un cromosoma desemparejado.

Heterocigoto: Individuo que en un *locus* presenta dos alelos diferentes en el que cada uno de los genes de un par que determina una característica particular es diferente.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo: Agrandamiento y engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo.

Hipohidrosis: Sudoración escasa en presencia de un estímulo adecuado, como el calor.

Leucocitos o glóbulos blancos: Cualquier célula sanguínea que contiene un núcleo. Existen tres subdivisiones principales: granulocitos, linfocitos y monocitos.

Lisosoma: Orgánulo del citoplasma de la célula que contiene enzimas responsables de la descomposición de sustancias en la célula y que está rodeado de una membrana sencilla.

Lyso GL3 (globotriaosilesfingosina): Es la forma hidrofílica deacilada de la globotriaosilceramida que se encuentra elevada en plasma en pacientes con enfermedad de Fabry clásica.

Microalbuminuria: Presencia de albúmina en la orina en concentraciones más altas de lo normal, pero inferiores a las detectadas en la prueba de proteínas estándar con tira reactiva.

Proteinuria: Presencia de proteínas en la orina.

Quantitative Sensory Testing: Panel de pruebas de diagnóstico utilizadas para evaluar la función somatosensorial, de fibra pequeña y mide sensaciones como el dolor, el tacto, vibración y temperaturas calientes y frías.

Tasa de filtración glomerular (TFG): Velocidad a la que las sustancias se filtran desde la sangre de los glomérulos a las cápsulas de Bowman de la nefrona y es una de las estrategias de medición de la función renal.

Tinnitus: Sensación de sonido en los oídos, la cabeza o alrededor de la cabeza en ausencia de una fuente externa de sonido.