Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Producto 1

Análisis de la aplicación de la metodología incluida en la actualización del manual de guía de guías (GM)

Informe de avance: actividades 2 a 6:

Determinación de los temas que requieren GPC desde el MSPS (se tengan GPC existentes o no en el país).

Priorización de hasta 6 temas que se identifiquen como necesidades a resolver con GPC en el país.

Selección de los participantes (de acuerdo con su representatividad en los temas priorizados) mediante mapeo de actores clave e instituciones prestadoras y con relación al tipo de instituciones (baja, mediana y alta complejidad).

Conformación de mesas de trabajo técnico con representantes seleccionados de acuerdo con los temas priorizados.

Desarrollo del ejercicio de aplicación de la metodología para la decisión de adoptar/adaptar, desarrollo de novo o actualización en las preguntas o temas priorizados desde la perspectiva del MSPS.

.

28 de Agosto de 2024



Adriana María Robayo García

Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González

Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco

Gerente Técnica

Javier Salamanca Rincón

Jefe de Gestión del Riesgo,
Calidad y Proyectos

Ani Julieth Cortes Muñoz

Líder Técnico



Claudia Marcela Vargas

Directora de Medicamentos y tecnologías
en salud

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. 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 (MINSALUD), 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

Cárdenas Garzón, Karen. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Cortes Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga. Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Morón Duarte, Lina Sofía. Enfermera. Especialista en Epidemiología. Magíster en Salud Pública. PhD en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Rojas, Ana María. Odontóloga. Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Tolosa Pérez, Erica Natalia. Médica Cirujana. Especialista en Epidemiología. Especialista en Evaluaciones Económicas en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos clínicos

Burgos Cárdenas Álvaro Javier. Médico Cirujano, Especialista en Medicina interna, Magister en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Gaitán Duarte Hernando. Médico y cirujano. Especialista en obstetricia y ginecología. Magíster en epidemiología clínica. Profesor titular de la Universidad Nacional de Colombia.

Marulanda González Lina Marcela. Médica y cirujana. Especialista en endocrinología.

Saavedra Trujillo Carlos Humberto. Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en patología infecciosa. Magíster en epidemiología clínica. Profesor titular de la Universidad Nacional de Colombia.

Sierra García Alexandra. Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en enfermedades infecciosas en pediatría. Magíster en gestión e investigación clínica.

Tovar Cortés Henry. Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en endocrinología. Profesor de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Velandia Carrillo Carlos Alberto. Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en cardiología.

Participantes mesas de trabajo MinSalud

Angarita Gálvez Iván Javier. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

Ariza Matiz Sandra. Magíster en Epidemiología. Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Emergentes, Reemergentes y Desatendidas.

Bautista Bautista Nubia Esperanza. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Caicedo Traslaviña Sidia. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Camacho Calderón Angie Lorena. Enfermera especialista, Magister en Enfermería. Grupo Curso de Vida - Dirección de Promoción y Prevención - Ministerio de Salud y Protección Social Camacho Calderón Angie Lorena. Grupo Curso de vida Dirección de Promoción y Prevención. Ministerio de Salud y Protección Social

Castro Hernández Mónica Genith. Medica - Magister en Salud Pública. Coordinadora Grupo Curso de Vida - Dirección de Promoción y Prevención - Ministerio de Salud y Protección Social

Correa Preciado Néstor Omar. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

Cruz Molina John Edward. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social

Daza Reyes Elizabeth. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

García Orozco Heidy. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Madrid Fabio. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Manrique Mojica Sandra. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Marcelo Burgos Ivonne Carolina. Grupo gestión integrada de la salud cardiovascular, bucal, cáncer y otras condiciones crónica subdirección de Enfermedades No Transmisibles. Dirección de Promoción y Prevención. Ministerio de Salud y Protección Social.

Moreno Barrera Claudia. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Munarth Rubio Natalia. Medica Pediatra - Magister en Salud Pública Grupo Curso de Vida. Dirección de Promoción y Prevención - Ministerio de Salud y Protección Social Munarth Rubio Natalia. Grupo Curso de vida Dirección de Promoción y Prevención. Ministerio de Salud y Protección Social

Rubio Barrios Daniel. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Porras Ramírez Alexandra. Dirección de promoción y prevención, Ministerio de Salud y Protección Social.

Sandoval Gil Yolanda Inés. Profesional Especializado. Grupo gestión integrada de la salud cardiovascular, bucal, cáncer y otras condiciones crónicas. Subdirección de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud y Protección Social.

Supervisores

Zuluaga Salazar Luz Adriana. Jefe de Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social.

Velasco Hernández Betsabe Ximena. Directora de Promoción y Prevención (e). Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflictos de interés

Los autores de este(a) [informe, documento, guía, etc.] declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Análisis de la aplicación de la metodología incluida en la actualización del manual de guía de guías (GM). Primera edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.

Derechos de autor

Los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del [diligencie aquí la entidad contratante, por ejemplo: 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).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

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 Ministerio de Salud y Protección Social, mediante el contrato 1271-2024, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Bogotá, D.C., Colombia.

http://www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Tabla de contenido

Abreviaciones 7

1. Introducción y antecedentes 9

2. Alcance 10

3. Objetivos 10

3.1. Objetivo general 10

3.2. Objetivos específicos 10

4. Metodología 11

4.1. Selección de los participantes (de acuerdo con su representatividad en los temas priorizados) mediante mapeo de actores clave Minsalud e instituciones prestadoras. Conformación de mesas de trabajo técnico con representantes seleccionados de acuerdo con los temas priorizados. 11

4.2. Determinación de los temas que requieren GPC desde el MSPS (se tengan GPC existentes o no en el país). Priorización de 6 temas que se identifiquen como necesidades a resolver con GPC en el país 12

4.3. Desarrollo del ejercicio de aplicación de la metodología para la decisión de adoptar/adaptar, desarrollo *de novo* o actualización en las preguntas o temas priorizados desde la perspectiva del MSPS 15

5. Resultados 22

5.1. Selección de participantes y mesas de trabajo 22

5.2. Resultados de la aplicación de la herramienta de priorización 23

5.3. Priorización de temas 25

5.4. Aplicación de la metodología y análisis del proceso 26

6. Referencias 43

7. Anexos 46

Anexo 1. Evaluaciones criterios de priorización 46

Anexo 2. Mapeo de actores 53

Anexo 3. Reporte de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas de GPC 63

Anexo 4. Búsqueda en organismos desarrolladores y compilados de GPC 66

Anexo 5. Preguntas PICO 68

Anexo 5.1. Micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas 68

Anexo 5.2. Asfixia perinatal 72
Anexo 5.3. Sífilis gestacional y congénita 74
Anexo 5.4. Diabetes mellitus tipo 2 78
Anexo 5.5. Hipertensión arterial 81
Anexo 5.6. Anemia nutricional en menores de 5 años 88
Anexo 6. Diagrama PRISMA 94
Anexo 7. Herramienta 7 GPC 95

Abreviaciones

DE	Desviación Estándar
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GM	Guía Metodológica
GPC	Guías de Práctica Clínica
IPS	Instituciones Prestadores de Servicios de Salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud

Listado de tablas

Tabla 1. Puntuaciones globales de los criterios de priorización según temas 24

Tabla 2. Listado resumen de la priorización de temas para GPC por el MSPS 25

Tabla 3. Número de preguntas por temas (versión 1 y 2 cuestionario Google forms) y total de preguntas priorizadas.....26

Tabla 4. Organizaciones contactadas 54

Tabla 5. Expertos clínicos del grupo desarrollador 55

Tabla 6. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS 56

Tabla 7. Categorías de participación.....58

Tabla 8. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés. 59

1. Introducción y antecedentes

En el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), el Ministerio de Salud y Protección Social elaboró una Guía Metodológica (GM) para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), estableciendo los lineamientos que deben seguirse para garantizar su validez y reproducibilidad. La primera versión de esta GM se publicó en 2011(1), con una actualización realizada en 2014 (2) y una tercera versión en 2023.

En la versión del 2011, se propuso utilizar la metodología ADAPTE para la elaboración de GPC(3); sin embargo, en la versión del 2014, tras un análisis realizado por los grupos desarrolladores sobre la inversión de tiempo y recursos, se decidió optar por el desarrollo de novo de las GPC. Para ello, se recomendó la metodología de "adopción de evidencia", que implica utilizar evidencia de GPC elegibles y de alta calidad que empleen el sistema GRADE(4). Esto significa que no se trata de adaptar o adoptar directamente las GPC o sus recomendaciones, sino de utilizar la evidencia que respaldó dichas recomendaciones. En la versión 2023 se reafirma el uso con ADOLOPMENT, sin embargo, se evidencian desafíos a la hora de aplicar esta metodología, en especial a nivel de instituciones prestadoras de servicios en salud.

Dentro del SGSSS, las GPC son utilizadas por los diversos actores del sistema de salud. Según lo dispuesto en los manuales de inscripción de prestadores y habilitación de servicios de salud (Resolución 2003 de 2014 con posterior actualización a la Resolución 3100 de 2019)(5,6) los prestadores de servicios de salud deben garantizar la seguridad del paciente y la gestión del riesgo a través de procesos y procedimientos adecuados. En este contexto, la GM señala en su sección sobre **procesos asistenciales prioritarios** que las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud (IPS) deben incluir ciertas acciones, entre las cuales se destaca la existencia de GPC dentro de la organización.

En el numeral 11.5.5 correspondiente al estándar de procesos prioritarios de habilitación de las IPS, señala en su ítem 8 que: "*Las guías de práctica clínica y protocolos a adoptar son en primera medida los que disponga el Ministerio de Salud y Protección Social. En caso de no estar disponibles, o si existe nueva evidencia científica que actualice alguna o algunas de las recomendaciones de las guías de práctica clínica o requerimientos de los protocolos, el prestador de servicios de salud adopta, adapta o desarrolla guías de práctica clínica o protocolos basados en evidencia científica, publicados nacional o internacionalmente*"(6).

Teniendo en cuenta este antecedente normativo relevante, el propósito de este análisis es, a través de un ejercicio de aplicación de la metodología de decisión para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización contemplada en la GM actualizada a temas de GPC (ya existentes o necesidades priorizadas por MSPS), definir las metodologías aplicables en cada GPC cuyos resultados guíen el proceso de priorización para el MSPS. Adicionalmente, replicar el ejercicio desde el punto de vista de prestadores del sistema de salud, simulando el proceso de decisión de adopción/adaptación, desarrollo de *novo* o actualización en el contexto de cumplimiento de la normativa nacional.

Al finalizar el ejercicio se espera realizar el análisis de los resultados y proponer ajustes a la GM que incorporen las necesidades que se evidenciaron durante la puesta en práctica de la GM. Finalmente, formular una estrategia de implementación de la GM y del proceso evaluado, con el fin de facilitar la comprensión y adherencia de los prestadores a las recomendaciones dentro del documento, identificando puntos sensibles que requieran ejemplos prácticos o sistemas de preguntas y respuestas entre otros.

2. Alcance

Realizar un ejercicio de aplicación de la metodología de decisión para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización contemplada en la GM actualizada a temas de GPC (ya existentes o necesidades priorizadas por MinSalud) para definir las metodologías aplicables en cada GPC, resultados que guiarán el proceso de priorización para el MSPS. Adicionalmente, se replicará el ejercicio desde el punto de vista de prestadores del sistema de salud, simulando el proceso de decisión de adopción/adaptación, desarrollo *de novo* o actualización en el contexto de cumplimiento de la normativa nacional.

Al finalizar el ejercicio se realizará el análisis de los resultados y se propondrán ajustes a la GM que incorporen las necesidades que se evidenciaron durante la puesta en práctica de la GM. Finalmente, se propondrá una estrategia de implementación de la GM y del proceso evaluado, con el fin de facilitar la comprensión y adherencia de los prestadores a las recomendaciones dentro del documento, identificando puntos sensibles que requieran ejemplos prácticos o sistemas de preguntas y respuestas entre otros.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Analizar la aplicación de la metodología incluida en la actualización del manual de guía de guías (GM).

3.2. Objetivos específicos

1. Aplicar la metodología de decisión para la adopción/adaptación o desarrollo de novo o actualización en un conjunto de temas de GPC desde la perspectiva de MSPS.
2. Aplicar la metodología de decisión para la adopción/adaptación o desarrollo de novo o actualización en un conjunto de temas de GPC desde la perspectiva de las IPS.
3. Realizar los ajustes necesarios para la aplicación de la metodología a la GM en el proceso de actualización.

4. Desarrollar una propuesta de implementación del proceso de decisión de adopción/adaptación y desarrollo de novo o actualización del manual dirigido a la aplicación de los métodos por parte de los prestadores del ámbito nacional.

4. Metodología

Para la aplicación de la metodología de decisión para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización contemplada en la GM actualizada a temas de GPC a nivel de MinSalud o instituciones prestadoras de servicios en salud, se estableció un proceso secuencial basado en los siguientes pasos:

4.1. Selección de los participantes (de acuerdo con su representatividad en los temas priorizados) mediante mapeo de actores clave MSPS e instituciones prestadoras. Conformación de mesas de trabajo técnico con representantes seleccionados de acuerdo con los temas priorizados.

4.1.1. Ministerio de Salud y Protección Social

Para la aplicación de la metodología desde el MinSalud, se solicitó personal técnico que cumpliera con los siguientes requisitos:

1. Participantes: con poder de decisión, que trabajen en GPC, que reconocieran las necesidades frente a la práctica clínica de las condiciones a abordar de todos los niveles de atención y de diferentes partes de país
2. Responsabilidades: tiempo y disponibilidad para asistir a las reuniones de trabajo, establecer acuerdos y cumplir con las actividades requeridas, en el marco del proyecto. Aplicación de una metodología que incluya herramientas, instrumentos y clasificación de GPC con la finalidad de priorizar los temas que se deben abordar.
3. Insumos: debían conocer la información de los temas de interés para la realización de GPC, así como tener los enlaces con las áreas técnicas para abordar la priorización que requiere conocimientos técnicos del tema.

4.1.2. Instituciones prestadoras de servicios en salud

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHAT, European Network for Health Technology Assesssment, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que son 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(7).

En este contexto, para el análisis de la aplicación de la metodología incluida en la actualización del manual de guía de guías (GM) el mapeo o identificación de los actores clave se desarrolló conforme el objetivo y alcance del involucramiento y la temática. Se tomaron en cuenta, así mismo, todos los niveles de atención y complejidad, la naturaleza jurídica de las organizaciones (si son públicas o privadas), su nivel territorial (departamentales y municipales), su región y su voluntad de participar.

4.2. Determinación de los temas que requieren GPC desde el MSPS (se tengan GPC existentes o no en el país). Priorización de 6 temas que se identifiquen como necesidades a resolver con GPC en el país

Este proceso se llevó a cabo por medio de la construcción y uso de una herramienta basada en 6 preguntas para priorizar temas de interés para la realización de GPC:

4.2.1. Construcción de la herramienta priorización de temas para guías de práctica clínica

La herramienta de priorización de temas para la realización de GPC, se construyó a partir de una revisión de literatura. Este proceso permitió identificar criterios clave utilizados en la priorización de guías(1,8–14). A partir de esta revisión, se identificaron y seleccionaron criterios de priorización que reflejan la relevancia, impacto, factibilidad y necesidad de realización de GPC. Estos criterios fueron adaptados al contexto, asegurando su pertinencia y aplicabilidad en la práctica clínica a nivel local y nacional.

La herramienta de priorización se creó usando una metodología simple y flexible diseñada para facilitar la selección de temas para GPC. Utiliza criterios clave evaluados mediante escalas de calificación claras (escala Likert), permitiendo una valoración rápida y eficaz. Los criterios abordan aspectos como la relevancia del problema de salud pública, la proporción de la población afectada, los cambios recientes en la práctica clínica, las opciones terapéuticas disponibles, la capacidad de la GPC para mejorar la atención y la carga económica de la condición. Además, permite identificar tópicos específicos que deberían incluirse en la GPC, lo que la hace adaptable a diferentes contextos y necesidades.

4.2.2. Criterios y escala de evaluación de la herramienta de priorización

Criterio 1: ¿El tema es un problema de salud pública?

- **Escala:** poco relevante a muy relevante.



- **Descripción:** evalúa la relevancia del tema en términos de su impacto en la salud pública, determinando si la condición es una prioridad en la agenda sanitaria debido a su prevalencia, severidad o potencial para generar costos significativos en el sistema de salud.

Criterio 2: ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición?

- **Escala:** baja proporción (<5%) a alta proporción (>30%).



- **Descripción:** Este criterio mide la extensión del problema de salud en la población, considerando el porcentaje de personas afectadas. Cuanto mayor sea la proporción, mayor será el puntaje, lo que refleja la necesidad de priorizar la GPC.

Criterio 3: ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)?

- **Escala:** pocos cambios a muchos cambios.



- **Descripción:** evalúa la evolución de la práctica clínica relacionada con la condición de salud en los últimos cinco años. Cambios significativos en diagnósticos, tratamientos o enfoques de manejo sugieren la necesidad de actualizar o desarrollar una nueva GPC.

Criterio 4: ¿Cuántos medicamentos asociados al manejo de esta condición conoce usted?

- **Escala:** muy pocos (<5) a bastantes (>30).



- **Descripción:** se enfoca en la disponibilidad y diversidad de opciones terapéuticas para la condición. Un mayor número de medicamentos sugiere una mayor complejidad en el manejo, lo que podría beneficiarse de una GPC.

Criterio 5: ¿Considera usted que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud?

- **Escala:** poco probable a muy probable.



- **Descripción:** evalúa la potencial efectividad de una GPC para mejorar la atención de la condición. Este criterio refleja la percepción de los expertos sobre la capacidad de la GPC para impactar positivamente en la gestión de la salud.

Criterio 6: ¿La atención de esta condición representa una alta carga económica para el sistema de salud? (enfermedad rara, cuenta de alto costo-CAC)?

- **Escala:** baja carga a alta carga.



- **Descripción:** mide el impacto de la condición en términos de costos, recursos y atención necesarios dentro del sistema de salud.

Criterio 7: Si se realiza una GPC, ¿cuáles de los siguientes tópicos deben ser abordados?

- **Opciones:** prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, pronóstico.
- **Descripción:** permite a los evaluadores identificar áreas clave que deben ser incluidas en la GPC. La selección de estos tópicos orienta el alcance y enfoque de la guía.

4.2.3. Piloto de la herramienta

La herramienta fue aplicada por seis epidemiólogos, expertos en la evaluación y uso de GPC, quienes aplicaron estos criterios en cuatro escenarios o temas clínicos seleccionados estratégicamente tales como: enfermedad de Fabry, fibromialgia, neuropatía diabética y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Cada uno de los expertos utilizó la herramienta para evaluar y priorizar las guías asociadas a cada una de estas condiciones, permitiendo observar el comportamiento de la herramienta en diferentes contextos clínicos. Cada criterio fue evaluado utilizando la escala de Likert correspondiente, y los puntajes obtenidos para cada tema fueron analizados para determinar la capacidad de la herramienta para discriminar entre condiciones que requieren mayor o menor priorización (**Anexo 1**: evaluaciones criterios de priorización).

4.3. Desarrollo del ejercicio de aplicación de la metodología para la decisión de adoptar/adaptar, desarrollo *de novo* o actualización en las preguntas o temas priorizados desde la perspectiva del MSPS

4.3.1. Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas incluidas en el proceso de aplicación de la metodología de de decisión para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización contemplada en la GM actualizada a temas de GPC, se realizaron sesiones específicas con los referentes del MSPS de las oficinas de Calidad y de Promoción y Prevención con los temas priorizados en el paso 1. En estas sesiones, se analizó cada una de las preguntas de los temas priorizados, considerando los siguientes criterios:

- ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de las tecnologías en salud con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿La pregunta necesita actualización?
- ¿La pregunta es prioritaria para actualización?

Además, se propusieron algunas preguntas para desarrollar de novo, las cuales fueron evaluadas según los siguientes criterios:

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad
- Relevancia clínica
- Variabilidad en la práctica
- Prioridad para el ente gestor

En el análisis de construcción de cada pregunta, se consideraron las GPC desarrolladas por el MSPS, que fueron revisadas para identificar los ámbitos y preguntas ya abordados, con el fin de asegurar que las preguntas actuales reflejaran la información más reciente y relevante de acuerdo con la nueva evidencia. Para los temas en los que no existían GPC desarrolladas por el MSPS, las preguntas fueron construidas a partir de GPC y documentos recientes recuperados para tal fin.

La decisión sobre la conducta a seguir para cada pregunta ya sea actualización o desarrollo de nuevas preguntas, se tomó mediante votaciones realizadas por los referentes del MSPS a través de formularios en Google forms, uno para cada uno de los seis temas, que contenían las preguntas PICO correspondientes. Se utilizó una escala Likert de 1 a 9 (1: No priorizar, 9: Priorizar) para la votación. Tras una primera votación, se recibieron comentarios para ajustes, que fueron implementados en los formularios. Posteriormente, los formularios ajustados fueron enviados para una votación definitiva. El grado de acuerdo con cada conducta se alcanzó si el 80% votaba entre 7 y 9.

Las preguntas realizadas con sus componentes en la estructura PICO que fueron priorizadas se encuentran en los **Anexos 5.1 a 5.6**

4.3.2. Métodos de las búsquedas y selección de GPC

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar GPC con el alcance de los temas 6 temas priorizados por el MSPS.

4.3.2.1. Fuentes de información utilizadas

Se revisaron las siguientes fuentes de información: Bases de datos generales (Pubmed, EMBASE), y en los siguientes organismos recopiladores y productores de GPC:

- Agency for Healthcare Research and Quality
- Guideline International Network (GIN)
- Catalogageetl' Indexationdes Sites Médicaux (CISMeF),
- New Zeland Guidelines Group (CNZGG)
- TRIP database
- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- National electronic Library for Health (NeLH)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Agencia for Healthcare Quality Research and Quality (AHQR)
- GPC infobase: CMA joule
- Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- American College of Physicians (ACP),
- Guidelines in practice
- BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Database of WHO guidelines
- WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS
- Singapore Ministry of health Guidelines
- Database of GRADE EtD's and Guidelines
- Guía Salud
- RedSalud
- Cenetec
- Repositorio argentino

4.3.3. Términos y estrategias de búsqueda

Para búsqueda en las bases de datos se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se

complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores boléanos.

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos y organismos recopiladores y desarrolladores de GPC y sus resultados se presentan en los **Anexos 3 y 4.**

4.3.3.1. Criterios de inclusión

1. Se utilizaron como criterios de selección GPC que cubrieran los temas sobre:
   a) Diagnóstico y manejo de la anemia nutricional en niños menores de cinco años;
   b) Prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con diabetes mellitus tipo 2;
   c) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas;
   d) Diagnóstico tratamiento y seguimiento de asfixia perinatal;
   e) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial y
   f) Atención integral de la sífilis gestacional y congénita,
2. Publicadas en los últimos 5 años.

4.3.3.2. Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

1. GPC basadas en consensos o en revisiones no sistemáticas de la literatura.
2. Se trataba de otro tipo de publicación diferente a GPC.
3. Se encontraba desactualizada (más de 5 años de la fecha de búsqueda).

4.3.4. Proceso de tamización de referencias y selección de GPC

Las referencias recuperadas se exportaron al Mendeley® versión de escritorio 1.19.8. para eliminar duplicados. Luego cada una de las referencias fue tamizada en el programa Rayyan. Se recuperaron los textos completos a partir de las referencias incluidas y se revisaron en duplicado y de manera independiente, resolviendo las discrepancias en la decisión por medio de consenso entre los revisores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA*(15). (**Anexo 6**).

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)*(2). Los criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se excluyeron aquellas

referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7 (**Anexo 7**).

4.3.5. Evaluación de calidad de GPC

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 serán evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (16) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionarán las GPC que cumplan los criterios sugeridos por la GM con puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

1. Desarrollo del ejercicio de aplicación de la metodología para la decisión de adoptar/adaptar, desarrollo *de novo* o actualización en 6 preguntas o temas priorizados desde la perspectiva del prestador de servicios (paso en desarrollo)
2. Análisis del ejercicio de aplicación, identificación de barreras, facilitadores, tiempos para desarrollar las actividades contempladas en el manual, fuentes de información y recursos necesarios para aplicarlas en Colombia, así como oportunidades de mejora a la propuesta metodológica actual de la GM (paso en desarrollo)
3. Incorporación de ajustes en los apartados correspondientes a la GM a partir de los resultados del análisis de la experiencia de aplicación (paso en desarrollo)
4. Desarrollo de una propuesta de implementación orientada a la divulgación y socialización para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización de las recomendaciones de la GM, con énfasis en prestadores (paso en desarrollo)

4.4. Piloto de la herramienta

La herramienta fue aplicada por cinco epidemiólogos y una salubrista pública, expertos en la evaluación y uso de GPC, quienes aplicaron estos criterios en cuatro escenarios o temas clínicos seleccionados a conveniencia teniendo en cuenta que fueran condiciones raras, de baja y alta prevalencia: enfermedad de Fabry, fibromialgia, neuropatía diabética y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Cada uno de los expertos utilizó la herramienta para evaluar y priorizar las guías asociadas a cada una de estas condiciones, permitiendo observar el comportamiento de la herramienta en diferentes contextos clínicos. Cada criterio fue evaluado utilizando la escala de Likert correspondiente, y los puntajes obtenidos para cada tema fueron analizados para determinar la capacidad de la herramienta para discriminar entre condiciones que requieren mayor o menor priorización (**Anexos** 1)

4.5. Desarrollo del ejercicio de aplicación de la metodología para la decisión de adoptar/adaptar, desarrollo de novo o actualización en las preguntas o temas priorizados desde la perspectiva del MSPS

4.5.1. Priorización y elaboración de preguntas

Para definir las preguntas incluidas en el proceso de aplicación de la metodología de decisión para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización contemplada en la GM actualizada a temas de GPC, se realizaron sesiones específicas con los referentes del MSPS de las oficinas de Calidad y de Promoción y Prevención con los temas priorizados en el paso 1. En estas sesiones, se analizó cada una de las preguntas de los temas priorizados, considerando los siguientes criterios:

- ¿La pregunta es relevante para la práctica clínica actual?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de las tecnologías en salud con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿Existe nueva evidencia relevante de cambios en el contexto con el potencial de cambiar las recomendaciones?
- ¿La pregunta necesita actualización?
- ¿La pregunta es prioritaria para actualización?

Además, se propusieron algunas preguntas para desarrollar de novo, las cuales fueron evaluadas según los siguientes criterios:

- Disponibilidad de la evidencia
- Factibilidad
- Relevancia clínica
- Variabilidad en la práctica
- Prioridad para el ente gestor

En el análisis de construcción de cada pregunta, se consideraron las GPC desarrolladas por el MSPS, que fueron revisadas para identificar los ámbitos y preguntas ya abordados, con el fin de asegurar que las preguntas actuales reflejaran la información más reciente y relevante de acuerdo con la nueva evidencia. Para los temas en los que no existían GPC desarrolladas por el MSPS, las preguntas fueron construidas a partir de GPC y documentos recientes recuperados para tal fin.

La decisión sobre la conducta a seguir para cada pregunta, ya sea actualización o desarrollo de nuevas preguntas, se tomó mediante votaciones realizadas por los referentes temáticos del MSPS a través de formularios en Google forms, uno para cada uno de los seis temas, que contenían las preguntas PICO correspondientes. Se utilizó una escala Likert de 1 a 9 (1: No priorizar, 9: Priorizar) para la votación. Tras una primera votación, se recibieron comentarios para ajustes, que fueron implementados en los formularios. Posteriormente, los formularios ajustados fueron enviados para una votación definitiva. Se consideró acuerdo de priorización si se alcanzó el 80% de los votos en un puntaje entre 7 y 9.

Las preguntas realizadas con sus componentes en la estructura PICO que fueron priorizadas se encuentran en los **Anexos 5.1 a 5.6**

4.5.2. Métodos de las búsquedas y selección de GPC

Se realizó una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar GPC con el alcance de los temas 6 temas priorizados por el MSPS.

4.5.3. Fuentes de información utilizadas

Se revisaron las siguientes fuentes de información: Bases de datos generales (Pubmed, EMBASE), y en los siguientes organismos recopiladores y productores de GPC:

- Agency for Healthcare Research and Quality
- Guideline International Network (GIN)
- Catalogageetl' Indexationdes Sites Médicaux (CISMeF),
- New Zeland Guidelines Group (CNZGG)
- TRIP database
- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- National electronic Library for Health (NeLH)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Agencia for Healthcare Quality Research and Quality (AHQR)
- GPC infobase: CMA joule
- Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- American College of Physicians (ACP),
- Guidelines in practice
- BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Database of WHO guidelines
- WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS
- Singapore Ministry of health Guidelines
- Database of GRADE EtD's and Guidelines
- Guía Salud
- RedSalud
- Cenetec
- Repositorio argentino

4.5.4. Términos y estrategias de búsqueda

Para búsqueda en las bases de datos se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores boléanos.

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos y organismos recopiladores y desarrolladores de GPC y sus resultados se presentan en los **Anexos 3 y 4.**

4.5.5. Criterios de inclusión

1. Se utilizaron como criterios de selección GPC que cubrieran los temas sobre:
   a) Diagnóstico y manejo de la anemia nutricional en niños menores de cinco años;
   b) Prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con diabetes mellitus tipo 2;
   c) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas;
   d) Diagnóstico tratamiento y seguimiento de asfixia perinatal;
   e) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial y
   f) Atención integral de la sífilis gestacional y congénita,
2. Publicadas en los últimos 5 años.

4.5.6. Criterios de exclusión

Las razones de exclusión de las referencias fueron las siguientes:

1. GPC basadas en consensos o en revisiones no sistemáticas de la literatura.
2. Se trataba de otro tipo de publicación diferente a GPC.
3. Se encontraba desactualizada (más de 5 años de la fecha de búsqueda).

4.5.7. Proceso de tamización de referencias y selección de GPC

Las referencias recuperadas se exportaron al Mendeley® versión de escritorio 1.19.8. para eliminar duplicados. Luego cada una de las referencias fue tamizada en el programa Rayyan. Se recuperaron los textos completos a partir de las referencias incluidas y se revisaron en duplicado y de manera independiente, resolviendo las discrepancias en la decisión por medio de consenso entre los revisores. El número de referencias identificadas en la búsqueda de GPC se describe en el diagrama de flujo *PRISMA*(15). (**Anexo 6**).

Las GPC seleccionadas en el paso anterior fueron valoradas con la herramienta 7 de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM)*(2). Los criterios de la herramienta 7 fueron evaluados de forma independiente: coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, establecimiento de recomendaciones basadas en la evidencia, búsqueda de evidencia primaria replicable y descripción de un proceso de desarrollo y grupo desarrollador. Se excluyeron aquellas referencias que no cumplieron con uno o más de los criterios indicados en la herramienta 7 (**Anexo 7**).

4.5.8. Evaluación de calidad de GPC

Aquellas GPC que cumplieron con todos los criterios de la herramienta 7 serán evaluadas en su calidad con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (16) en forma independiente por parte de dos evaluadores. Se seleccionarán las GPC que cumplan los criterios sugeridos por la GM con puntaje mayor al 60% en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

1. Desarrollo del ejercicio de aplicación de la metodología para la decisión de adoptar/adaptar, desarrollo *de novo* o actualización en 6 preguntas o temas priorizados desde la perspectiva del prestador de servicios (paso en desarrollo)
2. Análisis del ejercicio de aplicación, identificación de barreras, facilitadores, tiempos para desarrollar las actividades contempladas en el manual, fuentes de información y recursos necesarios para aplicarlas en Colombia, así como oportunidades de mejora a la propuesta metodológica actual de la GM (paso en desarrollo)
3. Incorporación de ajustes en los apartados correspondientes a la GM a partir de los resultados del análisis de la experiencia de aplicación (paso en desarrollo)
4. Desarrollo de una propuesta de implementación orientada a la divulgación y socialización para la adopción/adaptación, desarrollo de novo o actualización de las recomendaciones de la GM, con énfasis en prestadores (paso en desarrollo)

5. Resultados

5.1. Selección de participantes y mesas de trabajo

5.1.1. Ministerio de Salud y Protección Social

Teniendo en cuentas los criterios establecidos en el numeral 4.1.1, se delegaron técnicos de la oficina de calidad y de la dirección de promoción y prevención los siguientes grupos:

1. Grupo Curso de vida
2. Grupo gestión integrada de la salud cardiovascular, bucal, cáncer y otras condiciones crónica subdirección de Enfermedades No Transmisibles.
3. Grupo Gestión Integrada de Enfermedades Endemoepidémicas
4. Subdirección de Enfermedades transmisibles, Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Emergentes, Reemergentes y Desatendidas.

5.1.2. Instituciones prestadoras de servicios en salud

Para llevar a cabo el mapeo de actores clave en las IPS, se inició con la identificación de personas y entidades clave, tomando en cuenta su experiencia, tipo de institución (baja, mediana y alta complejidad) y capacidad de influencia en el ámbito de la salud y la aplicación de metodologías en GPC. Los actores fueron seleccionados con base en criterios

específicos como su nivel de experiencia, representatividad y poder de decisión. Posteriormente, se analizó el interés y la influencia de cada actor, clasificándolos en categorías según su rol en el proceso. Con esta información, se conformaron mesas de trabajo técnico que garantizan una participación equilibrada y diversa, ajustando su composición según las necesidades para asegurar una implementación exitosa de la metodología de priorización de GPC definida en el manual de guía de guías. Entre los actores convocados se encuentran delegados del Instituto Nacional de Cancerología, ESE Hospital José Cayetano Vásquez de Puerto Boyacá, ESE Hospital Departamental de San Andrés, Providencia y Santa Catalina, Clínica Imbanaco IPS, Fundación Valle de Lili, ESE Centro de Salud San Pedro de Sucre. Todos ellos cuentan con el aval del Comité de Gestión de Conflictos de Intereses, según consta en el Acta No. 14 de 2024, y fueron seleccionados por su experticia en el sector salud y su capacidad para contribuir a la aplicación efectiva de la metodología en las mesas de trabajo (**Anexo** 2)

5.2. Resultados de la aplicación de la herramienta de priorización

La Tabla 1 muestra las puntuaciones globales otorgadas por los seis epidemiólogos en la evaluación de los criterios de priorización de las GPC de los cuatro temas.

Sumatorias y promedios:

- **Tema 1 (enfermedad de Fabry):** obtuvo la sumatoria más baja (79 puntos) con un promedio de 13,2. Esto indica que, según la herramienta, este tema tiene la menor relevancia o necesidad de priorización entre los cuatro temas evaluados.
- **Tema 2 (fibromialgia):** con una sumatoria de 99 puntos y un promedio de 16,5, este tema muestra un nivel de priorización mayor que el tema 1, pero menor que los otros dos temas restantes.
- **Tema 3 (neuropatía diabética):** obtuvo una sumatoria de 131 puntos y un promedio de 21,8. Esto sugiere que la condición tiene una alta prioridad, cercana al tema 4.
- **Tema 4 (EPOC):** alcanzó la mayor sumatoria (135 puntos) con el promedio más alto con 22,5, lo que indica que este tema es el más relevante o prioritario según la herramienta.

Desviación Estándar (DE):

- La DE es mayor en el tema 1 (5,2 puntos), lo que indica que hubo más variabilidad en las respuestas de los evaluadores para este tema. Esto podría sugerir un desacuerdo o falta de consenso entre los epidemiólogos sobre la relevancia de este tema.

- Los otros temas tienen DE más bajas, especialmente el tema 2 (1,5 puntos), lo que refleja un mayor consenso entre los evaluadores.

Mediana y percentiles

- La mediana de los puntajes para los temas 3 y 4 (22,5 y 22,0 puntos, respectivamente) está alineada con sus altos promedios, confirmando que la mayoría de los puntajes estuvieron cerca de estos valores.
- Los percentiles 25 y 75 también muestran que los puntajes para los temas 3 y 4 se agrupan en el rango alto, lo que refuerza la idea de que estos temas fueron considerados de alta prioridad por la mayoría de los evaluadores.

Mínimos y máximos:

- El tema 1 tuvo el valor mínimo más bajo (6 puntos) indicando una posible percepción de baja relevancia en comparación con los otros temas; y con un máximo de 22 puntos, lo que nuevamente señala una mayor variabilidad en la puntuación entre evaluadores
- El tema 4 tiene los puntajes mínimos y máximos más altos, lo que subraya su posición como el tema con mayor prioridad.

La herramienta parece discriminar adecuadamente entre las diferentes condiciones de salud, asignando mayores puntajes a las condiciones más prevalentes o que se perciben como de mayor impacto en salud pública (EPOC y neuropatía diabética) y que se sabía de antemano son condiciones de salud con necesidades de realizar GPC.

Tabla 1. Puntuaciones globales de los criterios de priorización según temas

Criterios	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1	12	16	23	26
2	6	15	25	24
3	14	17	20	20
4	12	19	18	21
5	13	17	23	23
6	22	15	22	21
Sumatoria	79	99	131	135
Promedio	13,2	16,5	21,8	22,5
DE	5,2	1,5	2,5	2,3
Mediana	12,5	16,5	22,5	22,0
Percentil 25	12,0	15,3	20,5	21,0
Percentil 75	13,8	17,0	23,0	23,8
Mínimo	6,0	15,0	18,0	20,0
Máximo	22,0	19,0	25,0	26,0

Fuente: elaboración propia.

5.3. Priorización de temas

5.3.1. Determinación de temas prioritarios para GPC por parte del MSPS

El MSPS, a través de su oficina de Calidad, proporcionó un listado preexistente que recogía las necesidades temáticas de GPC identificadas entre 2020 y 2021. Este listado, que incluyó aportes tanto del MSPS como de las IPS, fue organizado por temas específicos, áreas clínicas y el tipo de desarrollo requerido (de novo o actualización) (Tabla 2).

Durante las mesas de trabajo realizadas en julio y agosto de 2024, se revisaron y depuraron 86 temas inicialmente postulados que estaban agrupados y organizados en veinte áreas clínicas. La primera depuración fue llevada a cabo por el equipo de metodólogos del IETS y consistió en la revisión y depuración de los 86 temas iniciales quedando 62 temas finales (Tabla 2). Esta información fue suministrada al MSPS, para que surtieran el proceso de priorización de hasta seis temas considerados críticos para ser abordados mediante GPC en el país, por tanto, se suministró la herramienta de priorización desarrollada para que fuera aplicada en este proceso (Ver **numeral 4.1**).

Se conformaron subgrupos

Los temas inicialmente seleccionados fueron los siguientes: 1) Diagnóstico y manejo de la anemia nutricional en niños menores de cinco años; 2) Prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con diabetes mellitus tipo 2; 3) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas; 4) Diagnóstico tratamiento y seguimiento de asfixia perinatal; 5) Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial; 6) Atención integral de la sífilis gestacional y congénita.

Tabla 2. Listado resumen de la priorización de temas para GPC por el MSPS

Área Clínica	Temas Iniciales	Temas Finales	Comentarios
Psiquiatría	15	9	Se eliminaron o agruparon temas según criterios de relevancia.
Cirugía	3	0	Temas considerados para protocolos o lineamientos.
Ginecología y Obstetricia	6	5	Se eliminaron temas que no aplican para GPC.
Rehabilitación	1	0	Tema muy general, no aplicable para GPC.
Nefrourología	10	4	Se agruparon temas específicos; algunos considerados para GPC.
Oncología	12	12	Todos los temas fueron considerados para GPC.
Infectología	7	7	Todos los temas fueron considerados para GPC.
Medicina Interna	5	4	Se eliminó un tema, el resto fueron considerados para GPC.

Toxicología	4	5	Se añadió un tema adicional para GPC.
Nutrición	2	2	Todos los temas fueron considerados para GPC.
Genética	2	0	Temas considerados para protocolos o lineamientos.
Oncología Pediátrica	2	0	Actualización en 2024, no considerados para GPC nuevos.
Odontología	4	1	Se eliminaron temas, uno considerado para GPC.
Neuropediatría	1	0	Tema muy general, no aplicable para GPC.
Pediatría	4	4	Todos los temas fueron considerados para GPC.
Neumología	4	3	Un tema considerado para protocolo o lineamiento.
Oftalmología	1	3	Se añadieron dos temas adicionales para GPC.
Gastroenterología	1	1	Tema considerado para GPC.
Cuidados Paliativos	1	1	Tema considerado para GPC.
Cardiología	1	1	Tema considerado para GPC.

Fuente: elaboración propia.

5.4. Aplicación de la metodología y análisis del proceso

5.4.1. construcción de preguntas PICO por temas priorizados y preguntas finales priorizadas

Durante el proceso de construcción de las preguntas PICO por cada uno de los temas priorizados, se desarrollaron y ajustaron preguntas clave, comenzando con una propuesta inicial que fue revisada y mejorada tras recibir retroalimentación de expertos y actores clave del Ministerio de Salud. Este proceso incluyó una votación en dos fases, lo que permitió refinar y priorizar las preguntas más relevantes para cada tema. Finalmente, se seleccionaron las preguntas priorizadas para la aplicación de la metodología de priorización propuesta por la guía de guías. (**Anexo 8** Votación)

Tabla 3. Número de preguntas por temas (versión 1 y 2 cuestionario Google forms) y total de preguntas priorizadas

Temas priorizados	Número de Preguntas Versión 1	Número de Preguntas Versión 2	Número de Priorizadas por votación (≥80%)

Micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas	6	7	6
Asfixia perinatal	6	7	3
Sífilis gestacional y congénita	7	9	6
Diabetes mellitus tipo 2	13	10	5
Hipertensión arterial	23	20	17
Anemia	6	10	5

Fuente: elaboración propia

5.4.2. Revisión de GPC

Se condujeron dos búsquedas, una en las bases de datos de pubmed y embase; y otra fue una búsqueda manual en organismos desarrolladores y compiladores de GPC. En total se recuperaron 3863 registros; tras remover duplicados se tamizaron 3605 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 65 GPC y finalmente, se clasificaron 15 GPC para evaluación con la herramienta AGREE II. En el Anexo 6 se presentan el diagrama de flujo del proceso de selección de las GPC y en el Anexo 7 las guías revisadas.

En total, se evaluaron 15 GPC que abordan los siguientes temas: 2 guías sobre anemia**,** 1 guía sobre micobacterias**,** 6 guías sobre HTA, 5 guías sobre diabetes mellitus tipo II, y 1 guía sobre sífilis congénita y gestacional, utilizando el instrumento AGREE II. De estas, 11 guías obtuvieron un puntaje igual o superior al 60% en el dominio 3, que evalúa el "rigor en la elaboración", y 12 guías alcanzaron un puntaje igual o superior al 60% en el dominio 6, que se refiere a la "independencia editorial". En cuanto a los temas específicos: las GPC sobre anemia y sífilis congénita y gestacional, superaron el 60% en ambos dominios; las guías sobre diabetes mellitus tipo 2 también obtuvieron buenos resultados en estos dominios. En HTA, 5 de las 6 guías cumplieron con los estándares, a excepción de la guía “Executive summary of the 2020 clinical practice guidelines for the management of hypertension in the Philippines”(17), que no superó el 60% en ninguno de los dos dominios. En cuanto a la GPC sobre micobacterias, esta superó el umbral en ambos dominios. Finalmente, para el tema de asfixia perinatal no se recuperaron GPC (**Anexo 9**).

5.4.3. Extracción de recomendaciones que responden las preguntas priorizadas según los temas para GPC definidos por el MSPS

Se revisaron todas las GPC de buena calidad según el AGREE II, y se extrajeron las recomendaciones que respondían a las preguntas clínicas formuladas para los temas priorizados por el MSPS. A partir de este análisis, se concluyó que, para los temas de asfixia perinatal y anemia nutricional en menores de 5 años**,** ninguna de las GPC respondía a las preguntas priorizadas, lo que evidenció la necesidad de elaborar GPC de novo. En cuanto **a** HTA**,** de las 6 guías evaluadas, 5 respondían de manera parcial o total a las preguntas priorizadas; sin embargo, se seleccionaron 3 por ser las que respondían al mayor número

de preguntas. Para micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas, la única GPC disponible ofrecía una respuesta parcial. En el caso de sífilis congénita y gestacional, la guía también respondía parcialmente a una pregunta. Respecto a diabetes mellitus tipo 2, de las 5 guías evaluadas, solo 2 respondieron de manera completa o parcial a las preguntas clínicas priorizadas. Las preguntas que no se pudieron responder con las GPC deberán ser desarrolladas de novo. (Tabla 4).

Tabla 4. Relación de GPC evaluadas y que responden las preguntas priorizadas por temas

Temas priorizados	Número de GPC con calidad según AGREE II	Número de GPC que responden a las Preguntas priorizadas	Número de preguntas priorizadas por votación (≥80%)	Número de preguntas que son respondidas por las GPC	Decisión
Micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas	1	1	6	3 (Parcialmente)	Revisión con expertos para la valoración de la metodología Adolopment
				8	*De novo*
Asfixia perinatal	0	0	3	0	*De novo*
Sífilis gestacional y congénita	1	1	7	1 (Parcialmente)	Revisión con expertos para la valoración de la metodología Adolopment
				6	*De novo*
Diabetes mellitus tipo 2	5	2	5	2	Revisión con expertos para la valoración de la metodología Adolopment
				3	*De novo*
Hipertensión arterial	6	5*	17	11 (Parcialmente/totalmente)	Revisión con expertos para la valoración de la metodología Adolopment
				6	*De novo*
Anemia nutricional en menores de 5 años	2	0	3	0	*De novo*
**De estas se seleccionaron 3 GPC dado que respondía el mayor número de preguntas según los diferentes ámbitos abordados en las preguntas elaboradas para la GPC*					

Fuente: elaboración propia

5.4.4. Proceso de evaluación y toma de decisiones sobre las recomendaciones en los paneles expertos mediante Adolopment y AGREE-REX

Para el proceso de toma de decisiones en los paneles organizados por tema, se aplicó la metodología Adolopment (18) con el apoyo de la herramienta AGREE-REX (19). Antes de los paneles, como se describió en los puntos 5.4.2 y 5.4.3 se realizó una evaluación y análisis detallado de las GPC disponibles, seleccionando aquellas que respondían parcial o totalmente a las preguntas clínicas priorizadas por el MSPS, y se extrajeron las recomendaciones que respondían a las preguntas.

Durante los paneles, conformados por expertos clínicos, se presentaron las preguntas junto con sus respectivas recomendaciones extraídas de las GPC seleccionadas y la evidencia que las soportaba. A partir de esta presentación, se aplicó la metodología Adolopment para decidir si las recomendaciones debían:

- Adoptarse tal como estaban,
- Adaptarse a las particularidades locales, o
- Desarrollarse de nuevo (de novo) cuando no existían recomendaciones adecuadas.

5.4.5. Evaluación de las recomendaciones

Se utilizó el AGREE-REX para evaluar cada recomendación según tres dominios clave:

Aplicabilidad Clínica: Evalúa la evidencia y la relevancia de la recomendación para el contexto clínico y el paciente.

Valores y Preferencias: Considera si las recomendaciones toman en cuenta los valores de los pacientes, profesionales de la salud, tomadores de decisiones y desarrolladores de guías.

Implementabilidad: Analiza si la recomendación es práctica y factible de implementar en el contexto local, considerando recursos, formación, políticas, etc.

Para apoyar este proceso de toma de decisiones, se utilizó un cuestionario en Google Forms basado en AGREE-REX, que abarcó las siguientes áreas clave:

- Aplicabilidad clínica
- Aplicabilidad a los profesionales de la salud
- Aplicabilidad a los pacientes
- Valores y preferencias del paciente
- Valores y preferencias del proveedor de salud
- Uso de recursos
- Equidad
- Aceptabilidad
- Viabilidad

El cuestionario se estructuró utilizando una escala Likert de 1 a 7, donde 1 representaba "muy en desacuerdo" y 7 "muy de acuerdo". Fue enviado a los expertos clínicos para que evaluaran de forma independiente cada aspecto de las recomendaciones o grupos de

recomendaciones generadas para cada pregunta. Posteriormente, el equipo metodológico analizó las puntuaciones individuales de cada experto y, de acuerdo con los umbrales predefinidos, clasificó las preguntas en adopción, adaptación o de novo**.**

La regla para tomar la decisión se dio a partir de tres escenarios:

Escenario 1 (Adopción): GPC con soportes de tabla GRADE completas y actualizadas, TABLAS EtD, responde a las preguntas clínicas y se ajusta a las necesidades específicas del contexto local: en este escenario, las GPC seleccionadas cuentan con tablas GRADE completas y actualizadas, así como con las Tablas de Evaluación de Decisiones (EtD) totalmente desarrolladas y las preguntas son respondidas por la GPC. Las recomendaciones extraídas están respaldadas por un proceso riguroso y actualizado de evaluación de la evidencia, lo que facilita su aplicación directa.

Escenario 2 (Adaptación): GPC con soportes de tabla GRADE completas y no actualizadas, TABLAS EtD o reporte descriptivo de este marco: este escenario se presenta cuando las GPC incluyen tablas GRADE completas, pero no han sido actualizadas recientemente o no son aplicables al contexto local. Aunque los soportes de evidencia están presentes, por tanto, las recomendaciones pueden requerir ajustes o revisiones para su implementación efectiva.

Escenario 3 (De novo): Información insuficiente, las preguntas no son respondidas por las GPC: en este escenario, la evaluación mediante la metodología Adolopment muestra que la información disponible en las GPC no es suficiente para responder a las preguntas planteadas. Las tablas GRADE están incompletas o faltan, y las tablas EtD no están disponibles o no proporcionan la información necesaria para guiar la decisión clínica. Este escenario también incluye aquellas preguntas que no fueron llevadas al panel de expertos, ya que desde la revisión y análisis inicial se identificó que las GPC seleccionadas no ofrecían respuestas adecuadas a las preguntas formuladas, lo que llevó a clasificarlas directamente en este escenario.

Con base en este análisis y la aplicación de AGREE-REX, se tomaron decisiones sobre la adopción, adaptación o desarrollo de novo, garantizando que las recomendaciones finales se ajustaran a las necesidades específicas del contexto local y respondieran eficazmente a las preguntas clínicas priorizadas.

5.4.5.1. Mesa técnica con expertos para evaluación de recomendaciones para GPC de micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas

En el marco de la revisión de guías de práctica clínica (GPC) para el manejo integral de la micobacteriosis atípica o Micobacterias no tuberculosas, se realizó un proceso sistemático de búsqueda y evaluación de las guías disponibles. Este proceso incluyó la revisión de las guías a través de bases de datos y organismos desarrolladores de GPC.

La guía seleccionada fue la Guía ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020(20) desarrollada por Daley et al., que proporciona directrices detalladas para el manejo de Mycobacterium avium complex (MAC) y otras micobacterias no tuberculosas (MNT). Esta guía fue usada como base para la evaluación y discusión en el panel de expertos, ya que, aunque responde parcialmente 3 de las preguntas priorizadas (Anexo 5.1) dado que las GPC existentes no cubren completamente todas las subpoblaciones de MNT ni todas las preguntas clínicas planteadas.

La sesión con expertos se convocó para revisar y evaluar las recomendaciones clínicas sobre el tratamiento de las infecciones pulmonares por **Micobacterias No Tuberculosas (MNT)**, especialmente el tratamiento del **Mycobacterium avium complex (MAC)**, utilizando la metodología **AGREE-REX**. Las reuniones se llevaron a cabo a través de Microsoft Teams, con la participación de expertos en medicina interna e infectología.

El objetivo fue evaluar la aplicabilidad de las recomendaciones existentes en la práctica clínica y su adaptación a contextos locales, así como identificar áreas donde se requieren desarrollos adicionales para otras especies de MNT como **M. kansasii**, **M. xenopi**, y **M. abscessus**.

Se realizó la votación de las recomendaciones utilizando los formularios de **AGREE-REX**, lo que permitió a los expertos evaluar de manera sistemática la **aplicabilidad** y **calidad** de las recomendaciones. Los resultados indicaron que las recomendaciones actuales responden bien a subpoblaciones específicas de MAC, pero no son aplicables a otras especies de MNT.

- **Pregunta 3: ¿Es efectivo y seguro tratar la enfermedad con un régimen de 3 medicamentos que incluya un macrólido (claritromicina o azitromicina) en comparación con un régimen sin macrólido?**
    - ***3.1: En pacientes con MAC susceptible a macrólidos, ¿deberían recibir un régimen de tres fármacos que incluya un macrólido?***

Recomendación: **Se recomienda un régimen de 3 fármacos que incluya un macrólido.** **No generalizable a otras MNT.**
Fuerza de la recomendación: Fuerte
Nivel de evidencia: baja
Concepto de clínicos: - Hay problemas en cuanto a la población que padece de la infección, se trata de paciente con condiciones de base. La recomendación está sustentada en una población que tiene confirmación de la susceptibilidad del micro organismo para macrólidos. Por lo tanto, se debe valorar que tan disponible se encuentra esta tecnología en el país. - No presenta régimen dispuesto y dosificación, hace imposible programar esquemas terapéuticos y dosificación, así como disponibilidad del paciente dado el número de comprimidos y el riesgo de resistencia. Tampoco permite establecer disponibilidad de medicamentos
Decisión: Desarrollo de novo

- **Pregunta 4: ¿Es efectivo y seguro añadir amikacina inhalada al régimen de tratamiento estándar en comparación con no añadirla?**

- ***4.1: En pacientes con MAC susceptible sin enfermedad estructural, ¿es efectiva la adición de amikacina inhalada?***
- ***4.2: En pacientes con MAC refractaria, ¿es segura la adición de amikacina inhalada al régimen estándar?***

Recomendaciones: **Recomendación 1: No se recomienda añadir amikacina en el tratamiento inicial de MAC susceptible (recomendación condicional, certeza baja).** **Recomendación 2: Se recomienda añadir amikacina inhalada para pacientes con MAC refractaria (recomendación fuerte, certeza moderada).**
Fuerza de la recomendación: a) condicional, b) fuerte
Nivel de evidencia: a) baja, b) moderada
Concepto de clínicos: - Muy viable y aceptable, porque recomienda no usar un medicamento de alto costo y difícil de administrar en régimen primariO, sin embargo, es necesario evaluar dentro del contexto local la recomendación con expertos, debido a la muy baja calidad de la evidencia, y por ende la incertidumbre sobre el estimados.
Decisión: Desarrollo de novo

- **Pregunta 5: ¿Es efectiva una duración prolongada del tratamiento (más de 12 meses) en comparación con una duración estándar (menos de 12 meses) para reducir la recurrencia de la infección?**
  - ***5.1: En pacientes con MAC, ¿es efectiva una duración de tratamiento mínima de 12 meses después de la conversión del cultivo?***

Recomendación: **Se sugiere una duración mínima de 12 meses de tratamiento después de la conversión del cultivo (recomendación condicional, certeza baja).**
Fuerza de la recomendación: Fuerte
Nivel de evidencia: baja
Concepto de clínicos: Los principales problemas de la recomendación tienen que ver con la baja calidad de la evidencia sobre la que se sustenta la recomendación, por lo que esta debería estar respalda por un consenso de expertos locales.
Decisión: Desarrollo de novo

- **Pregunta 3.1:** Se identificaron problemas con la población seleccionada que debería ser más específica y la inconsistencia de la evidencia disponible sobre el uso de macrólidos.
- **Pregunta 4.1:** La recomendación de no utilizar amikacina inhalada en el tratamiento inicial de MAC mostró una aplicabilidad moderada pero para el contexto del país su viabilidad limitada.
- **Pregunta 4.2:** La adición de amikacina inhalada en MAC refractaria fue mejor evaluada, pero con dificultades en la implementación en ciertos contextos debido a disponibilidad.
- **Pregunta 5.1:** La evidencia sobre la duración prolongada del tratamiento sigue siendo baja, lo que limita su aplicabilidad en diversos escenarios clínicos.

Micobacterias No Tuberculosas y Esquemas de Tratamiento

A continuación, se detallan los esquemas de tratamiento recomendados para las especies de MNT, destacando la necesidad de desarrollar enfoques diferenciados (21–23)

Tabla 5. Esquemas de Tratamiento por Micobacteria

Micobacteria	Tratamiento Recomendado	Comentarios Adicionales
Mycobacterium avium complex (MAC)	Claritromicina/Azitromicina, Rifampicina/Rifabutina, Etambutol. En casos severos, añadir amikacina inhalada para pacientes refractarios.	Duración mínima de 12 meses tras conversión de cultivos. No generalizar este esquema a otras micobacterias.
Mycobacterium kansasii	Rifampicina, Etambutol, Claritromicina/Azitromicina.	Se debe evaluar la sensibilidad a rifampicina.
Mycobacterium xenopi	Rifampicina, Etambutol, Claritromicina, Isoniazida.	Puede requerirse tratamiento de hasta 24 meses, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
Mycobacterium abscessus	Cefoxitina/Imipenem, Amikacina, Claritromicina (si es sensible).	Tratamientos ajustados según antibiograma.
Mycobacterium fortuitum	Quinolonas, Amikacina, Cotrimoxazol.	Sensibilidad antimicrobiana variable, ajustar según antibiograma.
Mycobacterium marinum	Rifampicina, Etambutol, Claritromicina.	Requiere tratamiento de 3-6 meses, no usar monoterapia.
Mycobacterium ulcerans	Rifampicina, Claritromicina, Estreptomicina.	Se trata de forma quirúrgica en muchos casos; asociar tratamiento

Fuente: elaboración propia con base en las GPC revisadas

Los resultados de la evaluación mediante AGREE-REX indican que las recomendaciones sobre el tratamiento de Mycobacterium avium complex (MAC) responden a subpoblaciones específicas, como pacientes con MAC susceptible a macrólidos y aquellos con MAC refractaria. Sin embargo, las recomendaciones no pueden generalizarse a todas las micobacterias no tuberculosas (MNT) ni a todos los subtipos de MAC, lo que destaca la necesidad de desarrollar nuevas guías para otras variantes como M. xenopi. Aunque algunas recomendaciones, como el uso de amikacina inhalada en MAC refractaria, fueron evaluadas positivamente por su implementabilidad, la mayoría presentó limitaciones debido a la baja certeza de la evidencia y dificultades en la aplicabilidad a contextos locales con recursos limitados. En conclusión, se requieren más adaptaciones y desarrollo de nuevas guías para cubrir poblaciones no abordadas en las recomendaciones de las guías existentes.

5.4.5.2. Mesa técnica con expertos para evaluación de recomendaciones para GPC de sífilis gestacional y congénita

El panel sobre sífilis gestacional se llevó a cabo en modalidad virtual, con la participación de dos expertos clínicos especialistas Infectología pediátrica, Ginecobstetricia y Perinatal. Con uno de los expertos, la sesión fue sincrónica, realizada en tiempo real, mientras que

con el otro se realizó de manera asincrónica, a quien se le compartió vía correo una presentación que incluía la pregunta clínica priorizada junto con sus respectivas recomendaciones extraídas de las GPC seleccionadas, además de la evidencia disponible que respaldaba cada recomendación. El objetivo fue obtener su postura y análisis crítico sobre cada recomendación. Simultáneamente, a ambos se les envió el cuestionario basado en AGREE-REX para evaluar los aspectos temáticos que aborda esta herramienta (ver ítem 5.4.4).

La GPC seleccionada para responder la pregunta 2 (Anexo 5.3) donde se dio respuesta completa a la pregunta fue: Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Treponema pallidum (syphilis) and new recommendations on syphilis testing and partner service (24). Para las demás preguntas no se identificaron GPC que las respondieran.

A continuación, se presenta la pregunta priorizada junto con las recomendaciones para abordarlas, acompañadas de la fuerza y el nivel de evidencia que las respalda. También se incluyen los comentarios proporcionados por el panel de expertos durante el ejercicio, así como los puntajes del AGREE-Rex, que fueron utilizados para tomar decisiones respecto a las recomendaciones, siguiendo la metodología Adolopment:

Pregunta 2. :¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional?

Recomendación:
Sífilis temprana (sífilis primaria, secundaria y latente temprana de no más de dos años' duración) en mujeres embarazadas
Recomendación 1:
En mujeres embarazadas con sífilis temprana, La OMS recomienda: benzatina penicilina G 2,4 millones de unidades una vez por vía intramuscular.

Recomendación 2:
Si la penicilina benzatina no está disponible, OMS sugiere:

procaína penicilina 1,2 millones de unidades por vía intramuscular una vez al día durante 10 días.
En situaciones raras en las que la penicilina benzatina o procaína no se puede usar (por ejemplo, debido a una alergia confirmada a la penicilina, que ocurre en menos del 3% de la población, y donde no es posible la desensibilización de la penicilina) o no están disponibles (por ejemplo, debido a las reservas) OMS sugiere una de las siguientes opciones con precaución y seguimiento mejorado:

ceftriaxona 1 g por vía intramuscular una vez al día durante 10–14 días; o
eritromicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 14 días.
Sífilis tardía (sífilis latente y terciaria tardía de más de dos años' duración sin evidencia de infección treponémica), o duración desconocida de la infección en mujeres embarazadas

Recomendación 3:
En mujeres embarazadas con sífilis tardía o una duración desconocida de la infección La OMS recomienda:

benzatina penicilina G 2,4 millones de unidades por vía intramuscular una vez a la semana durante tres semanas consecutivas.

Recomendación 4:
Si la penicilina benzatina no está disponible, OMS sugiere:

procaína penicilina 1,2 millones de unidades por vía intramuscular una vez al día durante 20 días. **En situaciones raras en las que la penicilina benzatina o procaína no se puede usar (por ejemplo, debido a una alergia confirmada a la penicilina, que ocurre en menos del 3% de la población, y donde no es posible la desensibilización de la penicilina) o no están disponibles (por ejemplo, debido a las reservas) OMS sugiere uso, con precaución y seguimiento mejorado:** **eritromicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 30 días.**
Fuerza de la recomendación: 1) Fuerte 2) condicional 3)Fuerte 4)Condicional
Nivel de evidencia: muy baja
Concepto de clínicos: 1. Siempre dejar en claro cuando se requiera el uso de la eritromicina que no cubre al recién nacido y este debe someterse a tratamiento para sífilis congénita al nacer 3. Aplicabilidad muy baja, por la adherencia, 10 días es mucho con la procaína, no funcionan las alternativas por adherencia la ceftriaxona 4. Valores y preferencias: los miedos de anafilaxia son de los médicos y los pacientes desconocen los efectos, para las no benzatina los valores si son muy bajos (3) la evidencia es mala y las dosis son demasiado largas 5. Costos: las penicilinas son baratas, eritromicina (5) y ceftriaxona (3) es muy cara 6. Aceptabilidad: riesgo de no tratar es mayor 7. Viabilidad: solo para benzatina las otras opciones no son muy aplicables al contexto,
Decisión: Adaptación

5.4.5.3. Mesa técnica con expertos para evaluación de recomendaciones para GPC de diabetes mellitus tipo 2

La mesa técnica para diabetes mellitus tipo 2 se realizó de manera asincrónica, con la participación de dos expertos clínicos especialistas en endocrinología, a quienes se les compartió vía correo una presentación con las dos preguntas clínicas priorizadas con sus respectivas recomendaciones extraídas de las GPC seleccionadas, adicionalmente la evidencia disponible que soportaba cada recomendación. El objetivo fue conocer su postura y análisis crítico respecto a cada recomendación.

Las dos GPC seleccionadas para responder las dos preguntas expuestas al panel de expertos y que dieron respuesta completa a cada pregunta fueron: Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) del Ministerio de Salud de Argentina del año 2019 (25) y, Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus 2 en la persona adulta mayor. Guía de Práctica Clínica: Guía de Evidencias y Recomendaciones del CENETEC, año 2021 (26)(Anexo 5.4), basada en la calificación del AGREE II cuya independencia editorial y rigor metodologico fue >60% (Anexo 8).

A continuación, se presentan las preguntas priorizadas, las recomendaciones para abordarlas, de la fuerza y nivel de evidencia que las soporta, los comentarios realizados por el panel de expertos sobre el ejercicio y los puntajes del AGREE-Rex para tomar las decisiones respecto a la recomendación, con base en lo expuesto en la metodología del

Adolopment. Para las tres preguntas que no se respondieron con las GPC seleccionadas, procede el desarrollo de novo.

- **Pregunta 2: ¿Debería usarse las pruebas de HbA1c; glucosa plasmática en ayunas; glucosa plasmática a las 2 horas durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa o de glucosa aleatoria con síntomas hiperglucémicos para el diagnóstico de DMT2 en personas adultas ≥18 años asintomáticos?**

Recomendaciones: **Recomendación 1:** **Se sugiere realizar glicemia plasmática en ayunas para mejorar la detección de DM2:** **• En población general a partir de los 45 años,** **• En menores de 45 años que presenten al menos un factor de riesgo.** ***Si el resultado es normal, repetir cada 3 a 5 años o más frecuentemente según criterio médico.** **Recomendación 2:** **La hemoglobina A1c (HbA1c) presenta baja sensibilidad como prueba de diagnóstico de DM2, asociada a mayor costo, menor disponibilidad y falta de estandarización en la mayor parte de los efectores de nuestro medio. Se sugiere no utilizar la HbA1c como prueba inicial para la detección de DM2.** **Recomendación 3:** **Ante alteraciones de la glucemia plasmática en ayunas, se recomienda una segunda prueba para detección de casos de DM2. Si presenta:** **• Glucemia alterada en ayunas (GAA: 110 a 125 mg/dl sin factores de riesgo o 100 a 125 mg/dl con factores de riesgo para DM2): solicitar PTOG75 de forma preferencial o GPA periódicas.** **• GPA igual o mayor de 126 mg/dl: repetir GPA.** **• Glucemias discordantes (una GAA y una glucemia normal): solicitar PTOG75 de forma preferencial o GPA periódicas.** **• Glucemias discordantes (una determinación de GPA igual o mayor a 126 mg/dl y una GPA normal): repetir GPA o bien PTOG75.** **Recomendación 4:** **En el caso de presentar limitaciones prácticas o clínicas para realizar PTOG75, se sugiere considerar como alternativa, la HbA1c estandarizada para confirmación del diagnóstico de DM2, ante:** **• Glicemia alterada en ayunas: 110 a 125 mg/dl sin factores de riesgo ó 100 a 125 mg/dl con factores de riesgo para DM2;** **• glucemias discordantes: una GAA o un registro de glucemia igual o mayor a 126 mg/dl; más una glucemia normal.**
Fuerza de la recomendación: 1) condicional a favor; 2) condicional en contra; 3) fuerte a favor (recomendación clave); 4) condicional a favor
Nivel de evidencia: 1) baja, 2) moderada, 3) moderada, 4) moderada
Concepto de clínicos: Se consideró que la edad para el inicio del tamizaje debería reducirse puesto que la población latinoamericana tiene una mayor prevalencia de Diabetes y el retraso en el diagnóstico está relacionado con el incremento en la probabilidad de presentar complicaciones microvasculares. También debería hacerse énfasis en la recomendación del tamizaje a cualquier edad en los pacientes con sobrepeso y obesidad y al menos un factor de riesgo adicional, puesto que la prevalencia de Diabetes en este grupo poblacional es mayor. Si bien la hemoglobina glicosilada tiene un rendimiento diagnóstico similar a la glicemia en ayunas a un costo más alto debe dejarse condicionada dentro de las pruebas diagnósticas iniciales, adicional al diagnóstico permite evaluar la severidad de las hiperglicemias y en el paciente en quién se sospecha hiperglicemias secundarias permite hacer el diagnóstico diferencial de diabetes.
Decisión: Adaptación

- **Pregunta 3: ¿Deberían usarse objetivos glucémicos específicos (HbA1c <7% y/o TIR >70%) en personas adultas con DMT2 mayores de 65 años y/o con comorbilidades, para reducir la incidencia de hipoglucemia sin comprometer la calidad de vida?**

Recomendación:
Recomendación 1:
Los médicos que atienden a adultos mayores con diabetes deben tener en cuenta esta heterogeneidad al establecer y priorizar los objetivos del tratamiento.
Recomendación 2:
Se recomienda que en el proceso de individualizar las metas de control glucémico de la persona mayor con DM2, se tome en cuenta la carga de la expectativa de vida, comorbilidad, la cognición y la capacidad funcional.
Recomendación 3:
Grupo 1: Persona adulta mayor con buen estado de salud.
Sin comorbilidad o con baja carga de comorbilidad.
Adecuada función cognoscitiva.
Capacidad funcional conservada. (sin fragilidad)
Se debe aspirar a metas de control glucémico estrictas con:
HbA1c menor a 7.5%.
Glucosa de ayuno entre 90-130 mg/dL.
Glucosa precena entre 90-150 mg/dL.
Presión arterial menor de 140/90mmHg.
Uso de estatinas si se tolera y no hay contraindicación.
Recomendación 4:
Grupo 2: Persona adulta mayor con estado de salud regular.
Aquellos con 3 o más enfermedades crónicas.
Trastorno neurocognoscitivo mayor o demencia leve.
Dependencia para dos o más actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD) (Ver anexo 3.2, cuadro 8).
Con síndrome de fragilidad.
Riesgo de hipoglucemia y de caídas.
Se recomienda un control glucémico con metas más laxas:
HbA1c menor a 8.0%.
Glucosa de ayuno entre 90-150 mg/dL.
Glucosa precena entre 100-180 mg/dL.
Presión arterial menor de 140/90mmHg.
Uso de estatinas si se tolera y no hay contraindicación.
Vigilancia de hipoglucemia.
Recomendación 5:
Grupo 3: Persona adulta mayor con pobre estado de salud.
Aquéllos con enfermedad terminal.
Trastorno neurocognoscitivo mayor o demencia en etapa moderada a grave.
Dependencia en dos o más actividades básicas de la vida diaria (ABVD).
En terapia sustitutiva renal o enfermedad renal crónica estadio 5.
Se recomienda un control glucémico menos estricto con metas:
HbA1c menor a 8.5%.
Glucosa de ayuno entre 100-180mg/dL.
Glucosa precena entre 110-200 mg/dL.
Presión arterial menor de 150/90mmHg.
Considerar beneficio de estatinas.
Evitar hipoglucemia.
Recomendación 6:

En etapas finales de la vida, se recomienda evitar hiperglucemia o hipoglucemia sintomáticas. La medición de HbA1C no está recomendada
Fuerza de la recomendación: 1) C, 2) C, 3) D y fuerte a favor, 4) D y débil a favor, 5) D y débil a favor, 6) D
Nivel de evidencia: 1) Nivel 2+ y 2++, 2) baja, 3) Nivel 3 y 4, 4) Nivel 3 y 4, 5) Nivel 3 y 4, 6) Nivel 3 y 4
Concepto de clínicos: Las recomendaciones respecto a las metas de control en el grupo de paciente mayores de 65 años deben individualizarse de acuerdo a las características del paciente cómo comorbilidades y fragilidad.
Decisión: Adaptación

5.4.5.4. Mesa técnica con expertos para evaluación de recomendaciones para GPC de hipertensión arterial en adultos

Este panel se llevó a cabo de manera virtual sincrónica con participación de dos expertos clínicos especialistas en medicina interna y cardiología, a quienes se les presentaron doce preguntas clínicas junto con las recomendaciones extraídas de las GPC seleccionadas, además de la evidencia disponible que sustentaba cada recomendación. El objetivo fue conocer su postura y análisis crítico respecto a cada recomendación. Posteriormente, se les envió un cuestionario basado en AGREE-REX para facilitar la toma de decisiones sobre cada recomendación, asegurando que el proceso de evaluación fuera estructurado, garantizando el abordaje de aspectos clave de manera sistemática, como la aplicabilidad clínica, los valores de los pacientes y la implementabilidad de las recomendaciones. Evitando la omisión de elementos importantes y proporcionando una base consistente para la evaluación de las recomendaciones.

A continuación, se presentan las preguntas priorizadas y las recomendaciones para abordarlas en los casos en que se identificó recomendaciones de otras GPC que respondian a dichas preguntas, la fuerza y nivel de evidencia que las soporta, los comentarios realizados por el panel de expertos sobre el ejercicio y los puntajes del AGREE-Rex para tomar las decisiones respecto a la recomendación, con base en lo expuesto en la metodología del Adolopment. Desde las GPC seleccionadas (basado en la calificación del AGREE II cuya independencia editorial y rigor metodológico fue >60%), doce de las diecisiete preguntas fueron respondidas por las recomendaciones de las GPC: directriz para el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos de la Organización Mundial de la Salud del año 2021(27), Hypertension in adults: diagnosis and management de NICE, año de actualización 2023 (28), y promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención del CENETEC (29). Para las preguntas que no fueron respondidas desde otras GPC, las recomendaciones se deben desarrollaron de novo.

A continuación, se presentan las preguntas sometidas al análisis del panel de expertos, junto con sus respectivas recomendaciones y la decisión final, según la aplicación de la metodología Adolopment:

- **Pregunta 1: ¿Qué método se prefiere entre método auscultatorio o automatizado con intervalos variables, comparado con MAPA para diagnóstico de HTA?**

Recomendación: El monitoreo de la presión arterial de forma ambulatoria (MAPA) es el método de elección para el diagnóstico de hipertensión, y la evaluación precisa del riesgo cardiovascular en adultos > 18 años, independientemente si la presión arterial se encuentra elevada o normal en la toma en el consultorio; evita diagnósticos erróneos y sobretratamiento de personas con hipertensión clínica aislada.
Fuerza de la recomendación: Fuerte
Nivel de evidencia: A
Concepto de clínicos: -La respuesta no es suficiente y no es claro cómo aplicar el rendimiento diagnóstico para una recomendación. -La idea de determinar la mejor tecnología para el diagnóstico de la presión arterial e incluir el mapa como recomendaciones trae problemas de factibilidad, viabilidad y equidad. El MAPA no se encuentra disponible para todos los pacientes.
Decisión: Desarrollo de novo.

- **Pregunta 2: ¿Cuál es la concordancia y rendimiento diagnóstico de las pruebas más utilizadas en la detección de órgano blanco?**

Recomendación: A toda persona con hipertensión se recomienda para la evaluación clínica y daño a órgano blanco realizando los siguientes estudios: **• Determinación de proteínas en la orina (estimación de la relación albúmina/ creatinina)** **• Prueba de hematuria por examen de orina o tira reactiva** **• Hemoglobina glicada (HbA1C)** **• Electrolitos** **• Creatinina y tasa de filtración glomerular** **• Colesterol total y colesterol HDL** **• Examinar el fondo de ojo para detectar la presencia de retinopatía hipertensiva** **• Electrocardiograma de 12 derivaciones**
Fuerza de la recomendación: Fuerte
Nivel de evidencia: D
Concepto de clínicos: -La pregunta debería realizarse para la evaluación de cada órgano y los paraclínicos, de acuerdo con los conocimientos actuales, dividirse en paraclínicos de órgano blanco y de búsqueda de otras enfermedades. -La respuesta no es adecuada dada la naturaleza de la pregunta la cual abarca múltiples órganos.
Decisión: Desarrollo de novo.

- **Pregunta 3: ¿Debería usarse una escala para la clasificación del riesgo cardiovascular, en población adulta colombiana con sospecha o diagnóstico de HTA?**

Recomendación: **-Se recomienda utilizar herramientas para estratificar el riesgo cardiovascular en los pacientes con factores de riesgo, sobre todo en aquellos con alto riesgo derivado de padecimientos como hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad.** **-Se recomienda utilizar herramientas pronósticas de riesgo cardiovascular como la escala de riesgo de Framingham, la escala modificada de riesgo de Framingham, la escala PROCAM, Framingham – REGICOR, la calculadora de riesgo JBS, las cartas predictoras de riesgo cardiovascular de la OMS, QRisk, las gráficas de evaluación sistemática de riesgo coronario (SCORE), de la sociedad europea de cardiología, entre otras.**

Fuerza de la recomendación: Fuerte
Nivel de evidencia: A
Concepto de clínicos: -Se decide no votar esta recomendación dado que se especifica que debe realizarse en población colombiana y esta guía trae una recomendación para población general.
Decisión: Desarrollo de novo.

- **Pregunta 4: ¿Cuál es el umbral de las cifras tensionales para realizar el diagnóstico de HTA primaria en adultos?**

No se identificaron recomendaciones que respondieran a esta pregunta
Decisión: Desarrollo de novo.

- **Pregunta 5: ¿Deben realizarse pruebas de laboratorio antes de iniciar los tratamientos farmacológicos o al ajustarlos?**

Recomendación: **- A toda persona con hipertensión se recomienda para la evaluación clínica y daño a órgano blanco realizando los siguientes estudios:** **● Determinación de proteínas en la orina (estimación de la relación albúmina/ creatinina)** **● Prueba de hematuria por examen de orina o tira reactiva** **● Hemoglobina glicada (HbA1C)** **● Electrolitos** **● Creatinina y tasa de filtración glomerular** **● Colesterol total y colesterol HDL** **● Examinar el fondo de ojo para detectar la presencia de retinopatía hipertensiva** **● Electrocardiograma de 12 derivaciones**
Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor
Nivel de evidencia: Consenso de expertos
Concepto de clínicos: - Es una pregunta sin una población ni objetivos específicos, por esto, los resultados no son de buena calidad - La pregunta no se encuentra claramente formulada por lo que la recomendación no es clara. La intervención de si tomar paraclínicos para ajustar el tratamiento podría evaluarse para reducir eventos adversos o para intensificar la terapia. Para lo segundo, esto ya se encontraría en el apartado de órgano blanco.
Decisión: Desarrollo de novo

- **Pregunta 6: ¿Debe utilizarse la estratificación del riesgo cardiovascular para guiar el inicio de la medicación antihipertensiva?**

Recomendación: **-Utilice una estimación formal del riesgo cardiovascular para discutir el pronóstico y las opciones de tratamiento médico en personas con hipertensión, tanto para la presión arterial elevada como para otros factores de riesgo modificables.** **-Estime el riesgo cardiovascular de acuerdo con las recomendaciones sobre la identificación y evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular (en la guía de NICE sobre enfermedad cardiovascular, 2023). Use la presión arterial medida en la clínica (MCPA) para calcular el riesgo cardiovascular.**
Fuerza de la recomendación: débil a favor
Nivel de evidencia: consenso de expertos
Concepto de clínicos: Para la estratificación del riesgo cardiovascular, se debe contar con una elección de escala adecuada para dirigir el tratamiento, enfocándose en la búsqueda de terapias intensivas si es necesario en lo casos de alto riesgo
Decisión: Desarrollo de novo.

- **Pregunta 7: ¿Qué tipo de fármacos (betabloqueadores, antagonistas del calcio, diuréticos, IECA o ARA) deben utilizarse como medicamentos de primera línea en los adultos con hipertensión que precisan tratamiento farmacológico?**

Recomendación: **-Para los adultos hipertensos que requieren tratamiento farmacológico, se recomienda utilizar como tratamiento inicial fármacos de cualquiera de las tres clases de medicamentos antihipertensivos que figuran a continuación: tiacidas y análogos tiacídicos; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA); antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción prolongada.**
Fuerza de la recomendación: Sólida
Nivel de evidencia: Alta
Concepto de clínicos: Ninguno
Decisión: Adopción

- **Pregunta 8: ¿Qué tipo de tratamiento es más adecuado como medicación de primera línea para adultos con hipertensión que requieren tratamiento farmacológico: monoterapia con betabloqueantes, antagonistas del calcio (AC), diuréticos, IECA o ARA, ¿o una politerapia que combine estos medicamentos?**

Recomendación: **Se sugiere combinación de dos medicamentos en lugar de la monoterapia.**
Fuerza de la recomendación: Condicional
Nivel de evidencia: Muy baja
Concepto de clínicos: -Especificar que la población sea paciente con indicación de tratamiento en monoterapia, sin factores que impliquen intensificación como el grado de hipertensión, el órgano blanco o el riesgo cardiovascular. -Faltaría aclarar si es igual para pacientes con estadio I o estadio II
Decisión: Adopción

- **Pregunta 9: Para adultos con hipertensión que requieren tratamiento farmacológico, ¿cuál combinación de dos o más medicamentos (betabloqueadores, antagonistas del calcio, diuréticos, IECA o ARA) es más efectiva en comparación con otras combinaciones de dos o más fármacos de la misma clase?**

Recomendación: **Se recomienda el uso de combinaciones de dos fármacos escogidos de las siguientes tres clases: diuréticos (tiazida o similares a tiazida), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), y bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (CCB); en comparación con otras terapias combinadas.**
Fuerza de la recomendación: Sólida
Nivel de evidencia: Muy baja a moderada
Concepto de clínicos: Ninguno
Decisión: Adopción

- **Pregunta 10: ¿Es efectiva y segura la politerapia inicial en un solo comprimido para mejorar la adherencia en adultos hipertensos que requieren tratamiento farmacológico?**

Recomendación: **-Para los adultos hipertensos que requieren tratamiento farmacológico, se sugiere la politerapia como tratamiento inicial, preferiblemente con una combinación en un solo comprimido (para mejorar la persistencia y el cumplimiento terapéuticos).** **-Los medicamentos antihipertensivos utilizados para la politerapia deben elegirse entre las siguientes tres clases de fármacos: diuréticos (tiacidas o análogos tiacídicos), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) y antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción prolongada)**
Fuerza de la recomendación: Condicional
Nivel de evidencia: Moderada
Concepto de clínicos: -Desearía saber otras evidencias, dado a que en estadio I la monoterapia es una estrategia.
Decisión: Adopción

- **Pregunta 11: ¿Qué objetivo de TA se debe intentar conseguir con el tratamiento farmacológico?**

Recomendación: **-La OMS recomienda un objetivo de tratamiento para la tensión arterial <140/90 mmHg para todos los pacientes hipertensos sin comorbilidades.** **-La OMS recomienda un objetivo de tratamiento para la tensión arterial sistólica <130 mmHg para los pacientes hipertensos con enfermedades cardiovasculares (ECV) conocidas o de de alto riesgo (aquellos con alto riesgo de ECV, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica).**
Fuerza de la recomendación: Sólida
Nivel de evidencia: Moderada
Concepto de clínicos: -Es una buena recomendación, sin embargo, depende del método de medición para conocer la meta
Decisión: Adopción

- **Pregunta 12: ¿Con qué frecuencia debe re-evaluarse la tensión arterial en adultos con hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, dentro y fuera de metas de TA?**

Recomendación: **-La OMS sugiere un seguimiento mensual después de iniciar o cambiar el tratamiento antihipertensivo hasta que los pacientes alcancen el objetivo.** **-La OMS sugiere un seguimiento cada 3–6 meses para los pacientes cuyo control de la presión arterial está dentro de los límites.**
Fuerza de la recomendación: condicional
Nivel de evidencia: bajo
Concepto de clínicos: -Es una pregunta que regularía los programas de riesgo cardiovascular, de alta relevancia. -El problema es el bajo nivel de evidencia, es probable que esta sea la mejor evidencia disponible, por lo que debería contextualizarse la recomendación con un consenso de expertos y que se especifique que el control puede ser hecho por enfermería y medicina para garantizar las citas mensuales.
Decisión: Adopción

6. Referencias

1. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. [Internet]. 2010 [citado el 17 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/documents/gu%c3%ada%20metodol%c3%b3gica%20para%20la%20elaboraci%c3%b3n%20de%20gu%c3%adas.pdf

2. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014;

3. ADAPTE Manual and Resource Toolkit [Internet]. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/05/ADAPTE-Resource-toolkit-V2.1-March-2010-updated-disclaimer.pdf

4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. el 17 de mayo de 2008;336(7653):1106–10.

5. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2003 de 2014. [Internet]. [citado el 20 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%202003%20de%202014.pdf

6. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 3100 de 2019 [Internet]. [citado el 21 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%203100%20de%202019.pdf

7. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy. EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. Disponible en: EUnetHTA Joint Action 2010-2012

8. Mounesan L, Sayarifard A, Haghjou L, Ghadirian L, Rajabi F, Nedjat S. A Manual for Prioritizing the Topics of Clinical Practice Guidelines for Family Physicians. Int J Prev Med. 2016;7:64.

9. EAN. ean.org. [citado el 20 de agosto de 2024]. About EAN Guidelines for Neurologists. Disponible en: https://www.ean.org/research/ean-guidelines/about-ean-guidelines-for-neurologists

10. Atkins D, Perez-Padilla R, MacNee W, Buist AS, Cruz AA. Priority setting in guideline development: article 2 in Integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. Proc Am Thorac Soc. 2012;9(5):225–8.

11. Ketola E, Toropainen E, Kaila M, Luoto R, Mäkelä M. Prioritizing guideline topics: development and evaluation of a practical tool. J Eval Clin Pract. 2007;13(4):627–31.

12. Reveiz L, Tellez DR, Castillo JS, Mosquera PA, Torres M, Cuervo LG, et al. Prioritization strategies in clinical practice guidelines development: a pilot study. Health Res Policy Syst. 2010;8:1–10.

13. McClarey M, Duff L. Identifying priorities for national clinical guidelines. Nurs Stand 2013. 1999;13(41):37.

14. El-Harakeh A, Morsi RZ, Fadlallah R, Bou-Karroum L, Lotfi T, Akl EA. Prioritization approaches in the development of health practice guidelines: a systematic review. BMC Health Serv Res. 2019;19:1–10.

15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. el 21 de julio de 2009;339:b2700.

16. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. J Clin Epidemiol. diciembre de 2010;63(12):1308–11.

17. Ona DID, Jimeno CA, Jasul GV, Bunyi MLE, Oliva R, Gonzalez-Santos LE, et al. Executive summary of the 2020 clinical practice guidelines for the management of hypertension in the Philippines. J Clin Hypertens Greenwich Conn. septiembre de 2021;23(9):1637–50.

18. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. enero de 2017;81:101–10.

19. AGREE–REX Research Team 2019. The Appraisal of Guidelines Research & Evaluation—Recommendation EXcellence (AGREE-REX) [Internet]. 2019 [citado el 6 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2019/04/AGREE-REX-2019.pdf

20. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):e1–36.

21. Villanueva-Montes MÁ, Álvarez Navascués F, Gullón Blanco JA, Rodrigo Sanz T, Medina Gallardo JF, Caminero Luna JA, et al. Enfermedades por micobacterias no tuberculosas en España: tratamiento y evolución. Arch Bronconeumol. 2022;58(5):457–60.

22. Valdés F, Cid A. Micobacterias atípicas. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2004;95(6):331–57.

23. Esteban J, Navas E. Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2018;36(9):586–92.

24. World Health Organization. Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Treponema pallidum (syphilis) and new recommendations on syphilis testing and partner services [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/378213

25. Ministerio de Salud de Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019. 2019;306.

26. CENETEC. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus 2 en la Persona Adulta Mayor. Guía de Práctica Clínica: Guía de Evidencias y Recomendaciones [Internet]. 2021 [citado el 10 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-657-21/ER.pdf

27. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [Internet]. [citado el 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986

28. Overview | Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado el 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/NG136

29. CENETEC. Promoción, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en Primer Nivel de Atención. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2021 [Internet]. [citado el 12 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-076-21/ER.pdf

30. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf

31. 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 [citado el 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf

32. 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;32(3):131–9.

33. Beltrán E. Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: IETS; 2020.

34. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. Disponible en: http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/

35. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367–416.

36. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017;72(Suppl 2):ii1–64.

37. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica del recién nacido con asfixia perinatal. abril de 2013; Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Asfix.pdf

38. Asociación Colombiana de Neonatología. Consenso de expertos: diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) e hipotermia terapeutica (HT) [Internet]. 2021. Disponible en: https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2021/02/CONSENSO-NEUROLOGIA-Y-NEONATOLOGIA1.pdf

39. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita. 2014;

40. World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. World Health Organization; 2017.

41. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía para profesionales de la salud. 2015.

42. Care D. Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46:S1–267.

43. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. 2019;

44. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA) [Internet]. 2da edición. Guía No 18. 2017. Disponible en: gpc.mimsalud.gov.co

7. Anexos

Anexo 1. Evaluaciones criterios de priorización

Tema 1: Enfermedad de Fabry

Tema 2: Fibromialgia

Tema 3: Neuropatía Diabética

Tema 4: Enfermedad Pulomonar Obstructiva Crónica (EPOC)

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN
GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Evaluador: Diana Fecha de Evaluación: 21/08/2024

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1. ¿El tema es un problema de salud pública? (Poco relevante 1 2 3 4 5 Muy relevante)	3	4	4	5
2. ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición? (baja proporción <5%, alta proporción >30%) (Baja 1 2 3 4 5 Alta)	1	3	4	5
3. ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)? (Pocos 1 2 3 4 5 Muchos)	3	4	3	3
4. ¿Cuántos medicamentos asociadas al manejo de esta condición conoce usted? (muy pocos <5; bastantes >30) (Muy Pocos 1 2 3 4 5 Bastantes)	2	3	3	4
5. ¿Considera ud que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud? (Poco probable 1 2 3 4 5 Muy probable)	3	3	4	4
6. ¿La atención de esta condición representan una alta carga economica para el sistema de salud? (enfermedad rara, CAC) (Baja carga 1 2 3 4 5 Alta carga)	2	3	4	5
Totales	14	20	22	26
7. Si se realiza un GPC, ¿cuales de los siguientes topicos deben ser abordados?	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento Pronóstico	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento Pronóstico

Epidemióloga: Diana Rocio Chavez Bejarano

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN
GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Evaluador Luis **Fecha de Evaluación** 21/08/2024

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1. ¿El tema es un problema de salud pública? (Poco relevante 1 2 3 4 5 Muy relevante)	3	2	4	5
2. ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición? (baja proporción <5%, alta proporción >30%) (Baja 1 2 3 4 5 Alta)	1	3	4	5
3. ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)? (Pocos 1 2 3 4 5 Muchos)	3	2	2	4
4. ¿Cuántos medicamentos asociadas al manejo de esta condición conoce usted? (muy pocos <5; bastantes >30) (Muy Pocos 1 2 3 4 5 Bastantes)	2	3	4	5
5. ¿Considera ud que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud? (Poco probable 1 2 3 4 5 Muy probable)	2	3	5	4
6. ¿La atención de esta condición representan una alta carga economica para el sistema de salud? (enfermedad rara, CAC) (Baja carga 1 2 3 4 5 Alta carga)	4	3	5	4
Totales	15	16	24	27
7. Si se realiza un GPC, ¿cuales de los siguientes topicos deben ser abordados?	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento ☑ Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento ☑ Pronóstico	☑ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento ☑ Pronóstico

Epidemiólogo: Luis Ernesto Fandiño Rojas

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN
GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Evaluador Johanna **Fecha de Evaluación** 21/08/2024

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1. ¿El tema es un problema de salud pública? (Poco relevante 1 2 3 4 5 Muy relevante)	2	2	4	4
2. ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición? (baja proporción <5%, alta proporción >30%) (Baja 1 2 3 4 5 Alta)	1	2	5	3
3. ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)? (Pocos 1 2 3 4 5 Muchos)	2	3	4	4
4. ¿Cuántos medicamentos asociadas al manejo de esta condición conoce usted? (muy pocos <5; bastantes >30) (Muy Pocos 1 2 3 4 5 Bastantes)	1	4	3	3
5. ¿Considera ud que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud? (Poco probable 1 2 3 4 5 Muy probable)	1	3	4	3
6. ¿La atención de esta condición representan una alta carga economica para el sistema de salud? (enfermedad rara, CAC) (Baja carga 1 2 3 4 5 Alta carga)	4	3	3	3
Totales	11	17	23	20
7. Si se realiza un GPC, ¿cuales de los siguientes topicos deben ser abordados?	☐ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☐ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☑ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico

Epidemióloga: Sandra Johanna Echeverry

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN
GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Evaluador Cesar **Fecha de Evaluación** 21/08/2024

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1. ¿El tema es un problema de salud pública? (Poco relevante 1 2 3 4 5 Muy relevante)	1	3	4	4
2. ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición? (baja proporción <5%, alta proporción >30%) (Baja 1 2 3 4 5 Alta)	1	4	4	3
3. ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)? (Pocos 1 2 3 4 5 Muchos)	2	4	5	3
4. ¿Cuántos medicamentos asociadas al manejo de esta condición conoce usted? (muy pocos <5; bastantes >30) (Muy Pocos 1 2 3 4 5 Bastantes)	1	3	3	2
5. ¿Considera ud que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud? (Poco probable 1 2 3 4 5 Muy probable)	3	3	5	5
6. ¿La atención de esta condición representan una alta carga economica para el sistema de salud? (enfermedad rara, CAC) (Baja carga 1 2 3 4 5 Alta carga)	3	2	4	3
Totales	11	19	25	20
7. Si se realiza un GPC, ¿cuales de los siguientes topicos deben ser abordados?	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico

Epidemiólogo: Cesar Huerfano Herrera

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN
GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Evaluador Katherin **Fecha de Evaluación** 21/08/2024

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1. ¿El tema es un problema de salud pública? (Poco relevante 1 2 3 4 5 Muy relevante)	1	3	3	4
2. ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición? (baja proporción <5%, alta proporción >30%) (Baja 1 2 3 4 5 Alta)	1	2	4	4
3. ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)? (Pocos 1 2 3 4 5 Muchos)	2	1	2	2
4. ¿Cuántos medicamentos asociadas al manejo de esta condición conoce usted? (muy pocos <5; bastantes >30) (Muy Pocos 1 2 3 4 5 Bastantes)	5	2	3	4
5. ¿Considera ud que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud? (Poco probable 1 2 3 4 5 Muy probable)	3	2	3	4
6. ¿La atención de esta condición representan una alta carga economica para el sistema de salud? (enfermedad rara, CAC) (Baja carga 1 2 3 4 5 Alta carga)	5	1	3	3
Totales	17	11	18	21
7. Si se realiza un GPC, ¿cuales de los siguientes topicos deben ser abordados?	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☐ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☐ Diagnostico ☐ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☐ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico

Epidemióloga: Katherin Cabrera

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN
GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Evaluador Lorena **Fecha de Evaluación** 21/08/2024

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

	Tema 1	Tema 2	Tema 3	Tema 4
1. ¿El tema es un problema de salud pública? (Poco relevante 1 2 3 4 5 Muy relevante)	2	2	4	4
2. ¿Existe una gran proporción de población afectada por la condición? (baja proporción <5%, alta proporción >30%) (Baja 1 2 3 4 5 Alta)	1	1	4	4
3. ¿Existen cambios recientes en la práctica clínica (últimos 5 años)? (Pocos 1 2 3 4 5 Muchos)	2	3	4	4
4. ¿Cuántos medicamentos asociadas al manejo de esta condición conoce usted? (muy pocos <5; bastantes >30) (Muy Pocos 1 2 3 4 5 Bastantes)	1	4	2	3
5. ¿Considera ud que una GPC puede resolver el problema en cuanto a la atención de esta condición de salud? (Poco probable 1 2 3 4 5 Muy probable)	1	3	4	3
6. ¿La atención de esta condición representan una alta carga economica para el sistema de salud? (enfermedad rara, CAC) (Baja carga 1 2 3 4 5 Alta carga)	4	3	3	3
Totales	11	16	21	21
7. Si se realiza un GPC, ¿cuales de los siguientes topicos deben ser abordados?	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☐ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico	☑ Prevención ☑ Diagnostico ☑ Tratamiento ☐ Seguimiento ☐ Pronóstico

Salubrista pública: Lorena del Pilar Mesa

Anexo 2. Mapeo de actores

Informe de mapeo de los actores, contacto con partes interesadas y conformación del grupo de trabajo

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 afectan a la comunidad (30).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores interesados 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 de los procesos y que no son necesariamente identificables en la literatura (31). En términos generales, se espera que los actores aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (32), y que permitan orientar los procesos de toma de decisiones en salud (31). Es por esto por lo que se busca que quienes participen sean expertos en el tema: los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (31).

Para el caso específico del análisis de la aplicación de la metodología incluida en la actualización del manual de guía de guías (GM), se requiere de expertos delegados por instituciones prestadoras de salud de los diversos niveles de atención y complejidad, que tengan la responsabilidad de los temas de calidad y de desarrollo de guías de práctica clínica (GPC). Estos expertos conformarán la mesa de trabajo en la que se aplicará la metodología de la GM (que incluye: herramientas, instrumentos y clasificación de GPC.)

A continuación, se describe con más detalle la gestión adelantada.

Metodología de convocatoria

Identificación 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 (EUnetHAT, European Network for Health Technology Assesssment, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a 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 (7).

En este contexto, para el análisis de la aplicación de la metodología incluida en la actualización del manual de guía de guías (GM) el mapeo o identificación de los actores

clave se desarrolló conforme el objetivo y alcance del involucramiento y la temática. Se tomaron en cuenta, así mismo, todos los niveles de atención y complejidad, la naturaleza jurídica de las organizaciones (si son públicas o privadas), su nivel territorial (departamentales y municipales), su región y su voluntad de participar. Este último criterio fue determinante para su inclusión en el proceso. A continuación, se relacionan las organizaciones que fueron contactadas:

Tabla 6. Organizaciones contactadas

Organización invitada	Naturaleza jurídica	Nivel de atención / Nivel de complejidad	Nivel territorial	Región	Interés en participar
Fundación Valle de Lili	Privada – Hospital universitario	Alta complejidad	Departamental (Valle del Cauca)	Pacífica	Confirma participación a través de dos delegados.
Instituto Nacional de Cancerología	Pública	Tercer nivel de atención	Nacional	Central	Confirma participación a través de dos delegados.
ESE Hospital Profesor Jorge Cavelier	Pública	Primer nivel de atención	Departamental (Cundinamarca)	Central	No confirma participación.
ESE Hospital departamental de San Andrés, Providencia y Santa Catalina	Pública	Tercer nivel de atención	Departamental (San Andrés, Providencia y Santa Catalina)	Caribe	Confirma participación a través de dos delegados.
ESE Hospital José Cayetano Vásquez	Pública	Segundo nivel de atención	Departamental (Boyacá)	Central	Confirma participación a través de tres delegados.
ESE Hospital San Rafael de Leticia	Pública	Segundo nivel de atención	Departamental (Amazonas)	Amazónica	No confirma participación.
ESE Hospital San Vicente de Arauca	Pública	Segundo nivel de atención	Departamental (Arauca)	Orinoquía	No confirma participación.
ESE IMSALUD	Pública	Primer nivel de atención	Municipal (Cúcuta)	Central	No confirma participación.
Fundación Clínica Leticia	Privada	Mediana complejidad	Municipal (Leticia)	Amazónica	No confirma participación.

ESE Hospital Local de Puerto Asís	Pública	Primer nivel de atención	Municipal (Puerto Asís)	Amazónica	No confirma participación.
ESE Hospital de Aguazul Juan Hernando Urrego	Pública	Primer nivel de atención	Municipal (Aguazul)	Orinoquía	No confirma participación.
ESE Hospital Malvinas Héctor Orozco Orozco	Pública	Primer nivel de atención	Municipal (Florencia)	Amazónica	No confirma participación.
CIMELL-Centro Integral de médicos especialistas del Llano IPS	Privada	Mediana complejidad	Departamental (Meta)	Orinoquía	No confirma participación.
ESE Hospital San José Del Guaviare	Pública	Segundo nivel de atención	Departamental (Guaviare)	Orinoquía	No confirma participación.
Clínica Imbanaco IPS	Privada	Alta complejidad	Departamental (Valle del Cauca)	Pacífica	Confirma participación a través de un delegado.
Corporación para la Salud Integral - CORPOSALUD IPS	Privada	Mediana complejidad	Municipal (Pasto)	Pacífica	No confirma participación.
ESE Centro de Salud San Pedro de Sucre	Pública	Primer nivel de atención	Municipal (San Pedro de Sucre)	Caribe	Confirma participación a través de un delegado.

Fuente: elaboración propia.

A medida que se fueron confirmando los delegados, se fue enfocando la convocatoria en aquellas organizaciones que permitieran balancear el grupo de 6 IPS y tener cierto nivel de diversidad en la participación. En la siguiente tabla se refieren los expertos confirmados:

Tabla 7. Expertos clínicos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Instituto Nacional de Cancerología	José Alexander Carreño Dueñas	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magíster en administración en salud. Candidato a doctor en oncología. Coordinador de investigación clínica del INC.

	Juan Camilo Fuentes Pachón	Médico y cirujano. Magíster en salud y seguridad en el trabajo. Candidato a magíster en epidemiología clínica. Coordinador metodológico del grupo de investigación clínica del INC.
ESE Hospital José Cayetano Vásquez de Puerto Boyacá	Katerine del Carmen Sarmiento Algarín	Bacterióloga. Especialista en auditoría de los servicios de salud. Verificador de condiciones de habilitación. Actualmente líder de calidad de la ESE.
	Julio Antonio López Zárate	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Médico epidemiólogo de la ESE.
	Francisco Vergara González	Médico y cirujano. Diplomado en Unidad de Cuidados Intensivos. Coordinador médico de la ESE.
ESE Hospital departamental de San Andrés, Providencia y Santa Catalina	Nicolle Smith Muñoz	Enfermera. Líder de epidemiología de la ESE Hospital departamental de San Andrés, Providencia y Santa Catalina.
	Ximena MClean	Bacterióloga. Auditora en sistemas integrados de gestión. Especialista en gerencias del SSST. Especialista en administración de salud. Magíster en calidad y gestión integral. Asesor de planeación y calidad de la ESE.
Clínica Imbanaco IPS	María Gabriela Caicedo Herrera	Médica y cirujana. Especialista en gerencia de la salud. Máster en medicina traslacional. Coordinadora de las GPC de la Clínica Imbanaco.
Fundación Valle de Lili	Vanessa Luna Murillo	Enfermera. Especialista en docencia universitaria. Magíster en epidemiología clínica. Magíster en gerencia de servicios de salud. Coordinadora de gestión integral de calidad de la Fundación.
	Deysi Tatiana García López	Enfermera. Especialista en docencia universitaria. Magíster en epidemiología. Supervisora de gestión clínica de la Fundación.
ESE Centro de Salud San Pedro de Sucre	Saimon Vital González	Enfermero. Asesor de calidad en salud de la ESE.

Fuente: elaboración propia.

Acompañan a este grupo los siguientes expertos metodólogos:

Tabla 8. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS

Nombre	Perfil
Ani Julieth Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Erica Natalia Tolosa	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.

Nombre	Perfil
Lina Morón	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Ana María Rojas	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Karen Cárdenas	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Lorena Mesa	Enfermera y doctora en salud pública. Jefe de métodos cualitativos e investigación social.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

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" (30). 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 (33).

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 (34).

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 (33).

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 (33).

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.

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 9. Categorías de participación.

Alcance de la participación	Definición	Implicación
Participación	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.
Limitación parcial	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.
Exclusión	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 (5).

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 (33), 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.

Se presenta a continuación la síntesis de los resultados del análisis y deliberación del comité de gestión de CDI respecto a los expertos participantes en el proceso:

Tabla 10. 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 Conflictos de Interés
José Alexander Carreño Dueñas	Experto	Ninguno	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magíster en administración en salud. Candidato a doctor en oncología. Coordinador de investigación clínica del INC.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Juan Camilo Fuentes Pachón	Experto	Financiación para estudio económico de pruebas para detección de ERM en pacientes con LLA	Médico y cirujano. Magíster en salud y seguridad en el trabajo. Candidato a magíster en epidemiología clínica. Coordinador metodológico del grupo de investigación clínica del INC.	Conflicto financiero, personal e inespecífico.	Dado que su rol en el producto es muy puntual, su conflicto no está relacionado con el tema ni tampoco se materializará. Por lo tanto, tiene participación completa.
Katerine del Carmen Sarmiento Algarín	Experta	Ninguno	Bacterióloga. Especialista en auditoría de los servicios de salud. Verificador de condiciones de habilitación. Actualmente líder de calidad de la ESE.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Julio Antonio López Zárate	Experto	Ninguno	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Médico epidemiólogo de la ESE.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Francisco Vergara González	Experto	Ninguno	Médico y cirujano. Diplomado en Unidad de Cuidados Intensivos. Coordinador médico de la ESE.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Nicolle Smith Muñoz	Experta	Ninguno	Enfermera. Líder de epidemiología de la ESE Hospital departamental de San Andrés, Providencia y Santa Catalina.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Ximena MClean	Experta	Ninguno	Bacterióloga. Auditora en sistemas integrados de gestión. Especialista en gerencias del SSST. Especialista en administración de salud. Magíster en calidad y gestión integral. Asesor de planeación y calidad de la ESE.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
María Gabriela Caicedo Herrera	Experta	Ninguno	Médica y cirujana. Especialista en gerencia de la salud. Máster en medicina traslacional. Coordinadora de las GPC de la Clínica Imbanaco.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Vanessa Luna Murillo	Experta	Ninguno	Enfermera. Especialista en docencia universitaria. Magíster en epidemiología clínica. Magíster en gerencia de servicios de salud. Coordinadora de gestión integral de calidad de la Fundación.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Deysi Tatiana García López		Ninguno	Enfermera. Especialista en docencia universitaria. Magíster en epidemiología. Supervisora de gestión clínica de la Fundación.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Saimon Vital González	Experto	Ninguno	Enfermero. Asesor de calidad en salud de la ESE.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Ani Julieth Cortés	Experta metodóloga	Ninguno	Bacterióloga y laboratista clínico. Magíster en epidemiología.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Erica Natalia Tolosa	Experta metodóloga	Ninguno	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Especialista en evaluación económica de la salud. Magíster en salud pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Lina Sofía Morón	Experta metodóloga	Asistencia a eventos académicos y presentación de póster con patrocinio de la industria farmacéutica.	Enfermera. Especialista en gerencia de la salud. Especialista en epidemiología. Magíster en salud pública. Doctora en epidemiología.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Ana María Rojas Gómez	Experta metodóloga	Ninguno	Odontóloga. Magíster en epidemiología clínica.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Karen Cárdenas Garzón	Experta metodóloga	Ninguno	Bacterióloga y laboratista clínico. Magíster en epidemiología.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Lorena Mesa Melgarejo	Experta metodóloga	Ninguno	Enfermera. Magister y doctora en salud pública. Magíster en economía de la salud. Jefe de métodos cualitativos e investigación social del IETS.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación	Ninguno	Especialista de participación el IETS. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Reporte de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas de GPC

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos Plataforma	Pubmed	
Plataforma	Pubmed	
Fecha de búsqueda	23 agosto 2024	
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024	
Restricciones de lenguaje	Ninguno	
Otros límites	Guideline	
**	#1. ("Blood Pressure"[MeSH] OR "Hypertension"[MeSH] OR "Blood Pressure, High" OR "Blood Pressures, High" OR "High Blood Pressure*" OR "Diastolic Pressure*" OR "Pressure, Diastolic" OR "Systolic Pressure*" OR "Pressure*, Systolic")	574,986
	#2. ("Syphilis, Congenital"[MeSH] OR "Syphilis, Congenital" OR "Hutchinson's Teeth" OR "Hutchinson Teeth" OR "Gestational Syphilis" OR "Syphilis in Pregnancy")	3,383
	#3. ("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset" OR "Maturity-Onset Diabetes Mellitus" OR "Maturity Onset Diabetes Mellitus" OR "MODY" OR "Diabetes Mellitus, Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Slow Onset" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus" OR "Maturity-Onset Diabetes" OR "Diabetes, Maturity-Onset" OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2")	253,990
	#4. ("Anemia"[MeSH] AND ("Iron Deficiency Anemia" OR "Vitamin B12 Deficiency Anemia" OR "Folate Deficiency Anemia")) AND ("Child, Preschool"[MeSH] OR "Preschool Child" OR "Infant")	1,509
	#5. ("Asphyxia Neonatorum"[MeSH] OR "Neonatal Asphyxia" OR "Asphyxia, Neonatal" OR "Hypoxia, Neonatal")	8,960
	#6. ("Mycobacterium Infections, Nontuberculous"[MeSH] OR "Nontuberculous Mycobacterium Infection" OR "Nontuberculous Mycobacterium Infections" OR "Atypical Mycobacterium Infections" OR "Atypical Mycobacterium Infection" OR "Mycobacterium Infections, Atypical" OR "Mycobacterium abscessus Infection" OR "Infection, Mycobacterium abscessus" OR "Infections, Mycobacterium abscessus" OR "Mycobacterium abscessus Infections")	38,617

	#7. "Guideline"[pt] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR guideline*[ti] OR standards[ti] OR consensus*[ti] OR recommendat*[ti] OR guideline*[cn] OR standards[cn] OR consensus*[cn] OR recommendat*[cn] OR "practice parameter*"[ti] OR "position statement*"[ti] OR "practice bulletin*"[ti] OR "policy statement*"[ti] OR CPG[ti] OR CPGs[ti] OR "best practice*"[ti] OR (care[ti] AND (path[ti] OR paths[ti] OR pathway[ti] OR pathways[ti] OR map[ti] OR maps[ti] OR plan[ti] OR plans[ti] OR standard[ti])) OR ((critical[ti] OR clinical[ti] OR practice[ti]) AND (path[ti] OR paths[ti] OR pathway[ti] OR pathways[ti] OR protocol*[ti])) OR (algorithm*[ti] AND (pharmacotherap*[ti] OR chemotherap*[ti] OR chemotreatment*[ti] OR therap*[ti] OR treatment*[ti] OR intervention*[ti])) OR (algorithm*[ti] AND (screening[ti] OR examination[ti] OR test[ti] OR tested[ti] OR testing[ti] OR assessment*[ti] OR diagnosis[ti] OR diagnoses[ti] OR diagnosed[ti] OR diagnosing[ti])) OR guideline*[ot] OR standards[ot] OR consensus*[ot] OR recommendat*[ot] OR "practice parameter*"[ot] OR "position statement*"[ot] OR "practice bulletin*"[ot] OR "policy statement*"[ot] OR CPG[ot] OR CPGs[ot] OR "best practice*"[ot] OR (care[ot] AND (path[ot] OR paths[ot] OR pathway[ot] OR pathways[ot] OR map[ot] OR maps[ot] OR plan[ot] OR plans[ot] OR standard[ot])) OR ((critical[ot] OR clinical[ot] OR practice[ot]) AND (path[ot] OR paths[ot] OR pathway[ot] OR pathways[ot] OR protocol*[ot])) OR (algorithm*[ot] AND (pharmacotherap*[ot] OR chemotherap*[ot] OR therap*[ot] OR treatment*[ot] OR intervention*[ot])) OR (algorithm*[ot] AND (screening[ot] OR examination[ot] OR test[ot] OR tested[ot] OR testing[ot] OR assessment*[ot] OR diagnosis[ot] OR diagnoses[ot] OR diagnosed[ot] OR diagnosing[ot])) OR (("Systematic review"[ti] OR "systematic review"[pt] OR "systematic review"[ot]) AND ("practice guideline*"[tiab] OR "treatment guideline*"[tiab] OR "clinical guideline*"[tiab] OR "guideline recommendation*"[tiab]))	315,150
Total/Final	**#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 AND #7 Filters: from 2019 - 2024**	**3,113**

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos Plataforma	Embase	
Plataforma	Elsevier	
Fecha de búsqueda	23 agosto 2024	
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024	
Restricciones de lenguaje	Ninguno	
Otros límites	Guideline	
	#1. ('hypertension'/exp OR 'blood pressure, high')	1,084,633
	#2. ('congenital syphilis' OR 'hutchinson teeth' OR 'gestational syphilis' OR 'syphilis in pregnancy')	5,027
	#3. ('type 2 diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus')	393,821

	#4. ('anemia'/exp AND ('iron deficiency anemia'/exp OR 'vitamin B12 deficiency anemia'/exp OR 'folate deficiency anemia'/exp) AND ('preschool child'/exp OR 'infant'/exp))	5,506
	#5. ('neonatal asphyxia'/exp OR 'neonatal asphyxia' OR 'asphyxia neonatorum' OR 'asphyxia, neonatal' OR 'neonatal hypoxia')	9,853
	#6. ('nontuberculous mycobacterium infection'/exp OR 'nontuberculous mycobacterium infection' OR 'nontuberculous mycobacterium infections' OR 'atypical mycobacterium infection' OR 'atypical mycobacterium infections' OR 'mycobacterium infections, atypical' OR 'mycobacterium abscessus infection' OR 'mycobacterium abscessus infections')	42,623
	#7. ('practice guideline*': ti, ab)	49,320
	#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1,463,282
	#9. #7 AND #8	3,238
Total/Final	#10. #9 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	**632**

Anexo 4. Búsqueda en organismos desarrolladores y compilados de GPC

Fuente	Dirección electrónica	HTA	Diabetes	Asfixia perinatal	Sífilis	Micobacterias	Anemia
Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.guideline.gov/	0	0	0	0	0	0
GIN (Guideline International Network)	https://guidelines.ebmportal.com/	5	22	0	0	0	0
CISMeF, Catalogageet' Indexationdes Sites Médicaux	https://www.cismef.org/cismef/	4	2	0	0	0	0
CNZGG (New Zeland Guidelines Group)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	1	1	0	0	0	0
TRIP database	https://www.tripdatabase.com/	27	21	0	0	0	3
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance	1	3	0	0	1	0
National electronic Library for Health (NeLH)	https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/	1	0	0	0	0	1
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	0	0	0	0	0	0
Agencia for Healthcare Quality Research and Quality- AHQR	https://www.ahrq.gov/gam/index.html	0	0	0	0	0	0
GPC infobase: CMA joule	https://joulecma.ca/cpg/homepage	0	0	0	0	0	0
Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	https://www.clinicalguidelines.gov.au/	0	0	0	0	0	0
Institute for Clinical Systems Improvement- ICSI	https://www.icsi.org/guideline/about-icsi-guidelines/	Página no disponible	Página no disponible	Página no disponible	Página no disponible	Página no disponible	Página no disponible
ACP, American College of Physicians:	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	0	1	0	0	0	0
Guidelines in practice	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	1	2	0	0	0	0
BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/	0	0	0	2	0	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	0	0	0	0	0	0
Database of WHO guidelines	https://www.who.int/publications/who-guidelines	1	3	0	3	0	0

WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	1	1	0	3	0	2
Singapore Ministry of health Guidelines	https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical	0	0	0	0	0	0
Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://guidelines.gradepro.org/search	0	0	0	0	0	0
Guía Salud	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1	0	0	0	0	0	0
RedSalud	https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/	0	0	0	0	0	0
Cenetec	https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/	1	3	0	0	0	0
Repositorio argentino	https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica	0	1	0	0	0	0
Total		43	60	0	8	1	6

Anexo 5. Preguntas PICO

Anexo 5.1. Micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas

Resumen: mesa de trabajo para la construcción de preguntas

La metodología empleada para la elaboración de las preguntas sobre micobacteriosis atípica o micobacterias no tuberculosas se basó en una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica (GPC) que abordan este tema. Las preguntas se centraron en tres áreas clave: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de infecciones por Micobacterias No Tuberculosas (MNT). Ante la falta de guías actualizadas del Ministerio de Salud de Colombia y la ausencia de guías nacionales pertinentes, se recurrió a guías internacionales publicadas en 2007, 2017 y 2021 como base para la generación de nuevas preguntas (20,35,36)

La primera versión del formulario incluía 2 preguntas sobre diagnóstico, 3 sobre tratamiento y 1 sobre seguimiento. Este formulario preliminar fue enviado al equipo de expertos para su revisión y comentarios. Posteriormente, durante las mesas de trabajo, se realizaron ajustes al formulario, con el objetivo de crear nuevas preguntas basadas en las guías seleccionadas y refinar las ya existentes, asegurando que las recomendaciones fueran relevantes y adaptadas al contexto local. La versión final del formulario, que contenía 2 preguntas sobre diagnóstico, 4 sobre tratamiento y 1 sobre seguimiento, fue enviada nuevamente para votación.

Después de la votación, se excluyó una pregunta que obtuvo un porcentaje inferior al 80% en la escala Likert, reflejando un consenso insuficiente entre los expertos. La pregunta excluida fue:

'En pacientes con enfermedad pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT) que han completado el tratamiento, ¿es efectivo y seguro seguir un protocolo de seguimiento intensivo en comparación con un seguimiento estándar?'.

Referencias:

1.Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;175(4):367–416.

2.Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017;72(Suppl 2): ii1–64.

3.Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(4): e1–36.

Preguntas priorizadas:

Diagnóstico

Pregunta 1: En pacientes con sospecha de infección por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro utilizar métodos de identificación microbiológica y molecular (como cultivos positivos, broncoscopia, biopsia pulmonar y pruebas de PCR) en comparación con métodos tradicionales (como tinción de Ziehl-Neelsen sin confirmación mediante cultivo) para mejorar la detección y caracterización de la infección?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes con sospecha de infección por Micobacterias No Tuberculosas (MNT).
Intervención	Métodos de identificación microbiológica y molecular: • Cultivos positivos de diferentes muestras • Broncoscopia • Biopsia pulmonar y extrapulmonar con características histopatológicas específicas • Pruebas adicionales como PCR Secuenciación de genes 16S rRNA.
Comparador	Métodos de identificación microbiológica y molecular: • Cultivos positivos de diferentes muestras • Broncoscopia • Biopsia pulmonar y extrapulmonar con características histopatológicas específicas • Pruebas adicionales como PCR Secuenciación de genes 16S rRNA.
Desenlace	• Sensibilidad • Especificidad Eventos adversos

En pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro utilizar estudios radiológicos avanzados en lugar de otros métodos diagnósticos (como cultivos y pruebas moleculares) para mejorar la detección y caracterización de la enfermedad?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT).
Intervención	Estudios radiológicos avanzados: Tomografía computarizada de alta resolución
Comparador	Otros métodos diagnósticos: • Cultivos microbiológicos de esputo Pruebas moleculares (PCR)
Desenlace	• Sensibilidad • Especificidad • Eventos adversos

Tratamiento

Pregunta 2: Pacientes con infecciones pulmonares por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro tratar la enfermedad con un régimen de 3 medicamentos que incluya un macrólido (como claritromicina o azitromicina) en comparación con un régimen sin macrólido para mejorar la tasa de curación y reducir la resistencia a los medicamentos?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes con infecciones pulmonares por Micobacterias No Tuberculosas (MNT): • MAC M. abscessus
Intervención	Tratamiento con un régimen de 3 medicamentos que incluya un macrólido (claritromicina o azitromicina) junto con rifampicina y etambutol.
Comparador	Otros esquemas de tratamiento, incluyendo regímenes de 3 medicamentos sin macrólidos o monoterapia con macrólidos.
Desenlace	• Mortalidad • Eventos adversos serios • Resistencia

Pregunta 3: En pacientes con infecciones pulmonares por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro añadir amikacina inhalada al régimen de tratamiento estándar en comparación con no añadirla, para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga bacteriana?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes con infecciones pulmonares por Micobacterias No Tuberculosas (MNT)
Intervención	Adición de amikacina inhalada al régimen de tratamiento estándar.
Comparador	Tratamiento estándar sin amikacina inhalada.
Desenlace	• Mortalidad • Éxito clínico • Recurrencia Eventos adversos serios

Pregunta 4: En pacientes con diagnóstico de infección pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectiva y segura una duración prolongada del tratamiento (más de 12 meses) en comparación con una duración estándar o más corta (menos de 12 meses) para mejorar la tasa de curación y reducir la recurrencia de la infección?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes con diagnóstico de infección pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT).
Intervención	Tratamiento prolongado (más de 12 meses) con regímenes estándar.
Comparador	Tratamiento de duración estándar o más corta (menos de 12 meses).
Desenlace	• Mortalidad • Éxito clínico • Recurrencia • Eventos adversos serios • Resistencia

Pregunta 5: En pacientes con enfermedad por Micobacterias No Tuberculosas (MNT) extrapulmonares, ¿es efectivo y seguro tratar la enfermedad de manera empírica en comparación con basarse en los resultados de pruebas de susceptibilidad a los medicamentos in vitro para mejorar los resultados clínicos y reducir la resistencia a los medicamentos?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes con enfermedad por Micobacterias No Tuberculosas (MNT) extrapulmonares: • M. abscessus • M. szulgai • M. chelonae • M. fortuitum • M. marinum • M. ulcerans
Intervención	Tratamiento empírico: • Claritromicina • Amikacina • Cefoxitina o Imipenem • Tigeciclina/Doxiciclina • Rifampicina • Isoniazida • Etambutol Claritro/Azitromicina

Comparador	Tratamiento basado en los resultados de pruebas de susceptibilidad a los medicamentos in vitro.
Desenlace	• Mortalidad • Éxito clínico • Recurrencia • Eventos adversos serios • Resistencia

Anexo 5.2. Asfixia perinatal

Resumen: mesa de trabajo para la construcción de preguntas
Basados en la GPC del recién nacido con asfixia perinatal publicada en el 2013 por el Ministerio de Salud y Protección Social (37) y en un consenso de expertos sobre diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) e hipotermia terapéutica (HT) publicado en el 2021 por la Asociación Colombiana de Neonatología(38), se realizó la propuesta de seis preguntas de investigación para esta GPC: tres para el diagnóstico, una para el tratamiento y dos para el seguimiento. Las preguntas fueron socializadas con los referentes del MSPS del grupo Curso de vida, con quienes se realizaron ajustes según aportes de los expertos clínicos y quienes sugirieron una pregunta adicional en el ámbito de seguimiento, con un total de siete preguntas para votación de los expertos. Las preguntas de investigación fueron valoradas por cuatro expertos del MSPS, obteniendo tres preguntas priorizadas, que corresponden al ámbito de diagnóstico. Las otras cuatro preguntas tuvieron un acuerdo por debajo del 80%, por lo cual no se consideraron priorizadas. Referencias: 1. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal - 2013 Guía No. 07 ISBN: 978-958-8838-26-7 Bogotá, Colombia abril de 2013. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias 2. Consenso de expertos diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), e hipotermia terapéutica (HT). Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON). Edición 1. 10 de febrero de 2021

Preguntas priorizadas:

Pregunta 1: ¿cuáles son los criterios para realizar el diagnóstico de la asfixia perinatal?

Componente PICO	Definición
Población	Recién nacido con sospecha de asfixia perinatal (depresión cardiorrespiratoria al momento de nacer, en presencia de los signos clínicos)
Intervención	Criterios diagnósticos: -Persistencia de un puntaje de Apgar de 0 a 3 durante más de cinco minutos -Acidemia metabólica o mixta profunda (pH ≤7) en una muestra de sangre arterial de cordón umbilical, si se obtuviera.

	-Indicio de falla multiorgánica en el periodo neonatal inmediato. -Manifestaciones neurológicas en el periodo neonatal inmediato que incluyan convulsiones, hipotonías, hemorragia intracraneal, coma.
Comparador	pH <7 en sangre arterial de cordón umbilical solamente
Desenlace	Identificación oportuna del recién nacido con asfixia perinatal, descartando diagnósticos diferenciales (ACV perinatal, hemorragia intracraneal, Síndromes epilépticos neonatales, trastornos neuromusculares, tumores cerebrales, malformaciones cerebrales, defectos del desarrollo, infecciones, deficiencia de sulfito oxidasa).

Pregunta 2: ¿Cómo se clasifica para el recién nacido con asfixia perinatal?

Componente PICO	Definición
Población	Recién nacido con diagnóstico de asfixia perinatal
Intervención	Asfixia perinatal severa: -Apgar a los 5 minutos ≤5 -pH < 7,0 en la primera hora de vida en muestra del cordón arterial o venosa o capilar -Encefalopatía moderada a severa (Sarnat estadio II–III) -Lactato > o igual a 12 mmol/L durante la primera hora de vida Asfixia perinatal moderada: -Apgar a los 5 minutos ≤7 -pH <7,15 en la primera hora de vida en muestra del cordón arterial o venosa o capilar -Encefalopatía leve a moderada (Sarnat estadio I-II) Asfixia perinatal leve sin acidosis metabólica -Apgar a los 5 minutos ≤7 -pH ≥7,15 en la primera hora de vida Acidosis metabólica sin alteración clínica o neurológica -Apgar a los 5 minutos >7 -Acidosis moderada durante la primera hora de vida con pH <7,15 en gases de arteria o vena umbilical, o capilares Asfixia perinatal descartada -Apgar a los 5 minutos >7

	-pH durante la primera hora de vida ≥7,15.
Comparador	Gasometría arterial solamente
Desenlace	-Mortalidad neonatal -Discapacidad (motora, retardo mental, epilepsia, ceguera, sordera, alteraciones perceptivas, hiperactividad y déficit de atención, trastornos del aprendizaje) -Incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica

Pregunta 3: En recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal ¿cuáles estudios deben realizarse para evaluar compromisos sistémicos?

Componente PICO	Definición
Población	Recién nacido con diagnóstico de asfixia perinatal y sospecha de compromiso sistémico.
Intervención	-Ecografía transfontanelar, espectrometría cercana al infrarrojo, ecografía cerebral con análisis Doppler, electroencefalografía: compromiso neurológico. -Determinación de Troponina T y Troponina I, CK-MB, lactato, presión arterial: afectación cardiovascular. -BUN, creatinina y gasto urinario: compromiso renal. -Tiempo de protrombina, la tromboplastina, albúmina, bilirrubinas, AST, ALT, FA, LDH, y amonio sérico: compromiso hepático. -Glicemia, calcio, magnesio: compromiso metabólico. -Factores de coagulación: compromiso hematológico. -Leucograma: compromiso inmunológico -Determinación de saturación de oxígeno y FiO2, radiografía de tórax: compromiso pulmonar.
Comparador	Otros estudios para evaluar compromisos sistémicos
Desenlace	-Mortalidad neonatal -Discapacidad (motora, retardo mental, epilepsia, ceguera, sordera, alteraciones perceptivas, hiperactividad y déficit de atención, trastornos del aprendizaje)

Anexo 5.3. Sífilis gestacional y congénita

Resumen: mesa de trabajo para la construcción de preguntas
La metodología empleada para la revisión del tema de atención integral de la sífilis gestacional y congénita se basó en una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica (GPC) relevantes. Las preguntas se centraron en tres áreas clave: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la sífilis gestacional y congénita. Se identificaron una guía del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia del año 2014(39) y la guía publicada por la OMS en 2018(40), titulada 'Syphilis screening and treatment for pregnant women', como bases para la generación de nuevas preguntas.

La primera versión del formulario incluía 3 preguntas sobre diagnóstico, 2 sobre tratamiento y 2 sobre seguimiento. Este formulario preliminar fue enviado al equipo de expertos para su revisión y comentarios. Posteriormente, durante las mesas de trabajo, se realizaron ajustes al formulario para crear nuevas preguntas basadas en las guías seleccionadas y refinar las ya existentes, asegurando que las recomendaciones fueran relevantes y adaptadas al contexto local. Además, en la versión final del formulario, se incorporó la actualización del tratamiento publicada en 2023 por la OMS(24). Esta versión final, que contenía 2 preguntas sobre diagnóstico, 5 sobre tratamiento y 2 sobre seguimiento, fue enviada nuevamente para votación.

Tras la votación las preguntas excluidas fueron:

- En pacientes con diagnóstico clínico o de laboratorio de sífilis gestacional, ¿es seguro y efectivo no realizar la prueba de alergia a la penicilina en comparación con realizar la prueba de alergia, para minimizar eventos adversos?

- En mujeres embarazadas con sífilis temprana, ¿es efectivo y seguro utilizar penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades intramuscular en una sola dosis, en comparación con procaína penicilina 1.2 millones de unidades intramuscular una vez al día durante 10 días, para tratar la infección y prevenir complicaciones?

- En mujeres embarazadas con sífilis tardía o de duración desconocida, ¿es efectivo y seguro utilizar penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades intramuscular una vez por semana durante tres semanas consecutivas, en comparación con procaína penicilina 1.2 millones de unidades intramuscular una vez al día durante 20 días para tratar la infección y prevenir complicaciones maternas y neonatales?

Referencias:

.1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita. 2014.

2. World Health Organization. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. World Health Organization; 2017.

3. World Health Organization. Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Treponema pallidum (syphilis) and new recommendations on syphilis testing and partner services [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/378213

Preguntas priorizadas:

Diagnóstico

Pregunta 1: ¿En mujeres embarazadas, deberían utilizarse pruebas rápidas en el sitio de atención en lugar de la estrategia estándar de tamizaje y tratamiento en laboratorios externos para mejorar la cobertura del tamizaje y reducir la pérdida de seguimiento en el tratamiento de la sífilis en mujeres embarazadas?

Componente PICO	Definición
Población	Mujeres embarazadas
Intervención	Utilización de pruebas rápidas en el sitio de atención: • Prueba rápida de sífilis en el sitio • Prueba no treponémica RPR en el sitio
Comparador	Estrategia estándar de tamizaje y tratamiento en laboratorios externos: VDRL y TPHA/TPPA

Desenlace	• Sensibilidad • Especificidad • Tasa de transmisión de sífilis de la madre al feto. • Mortinatos • Partos prematuros • Bajo peso al nacer relacionados con sífilis • Eventos adversos

Tratamiento

Pregunta 2: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional?

Componente PICO	Definición
Población	Gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional
Intervención	• Azitromicina • Ceftriaxona • Doxiciclina • Eritromicina
Comparador	Penicilina benzatínica IM
Desenlace	• Casos de sífilis congénita • Curación clínica • Disminución de títulos serológicos • Parto pre-término • Eventos adversos serios (reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas)

Pregunta 3:¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el neonato con diagnóstico de sífilis congénita?

Componente PICO	Definición
Población	Neonato con diagnóstico de sífilis congénita
Intervención	• Penicilina G procaínica IM • Penicilina G sódica • Penicilina benzatínica
Comparador	Penicilina G cristalina IV
Desenlace	• Mortalidad perinatal o neonatal • Sífilis congénita con manifestaciones clínicas • Sífilis congénita asintomática • Curación clínica • Neurosífilis

Pregunta 4: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el neonato con diagnóstico de neurosífilis?

Componente PICO	Definición
Población	Neonato con diagnóstico de neurosífilis
Intervención	• Penicilina G procaínica IM • Penicilina G sódica Penicilina benzatínica
Comparador	Penicilina G cristalina IV
Desenlace	• Mortalidad perinatal o neonatal • Sífilis congénita con manifestaciones clínicas • Curación clínica Eventos adversos

Pregunta 5: ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de mujeres embarazadas con diagnóstico de sífilis gestacional?

Componente PICO	Definición
Población	Mujeres embarazadas con diagnóstico de sífilis gestacional
Intervención	Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
Comparador	Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
Desenlace	• Sensibilidad • Especificidad • Reinfección • Eventos adversos: sífilis congénita

Pregunta 6: ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de recién nacidos diagnosticados con sífilis congénita?

Componente PICO	Definición
Población	Recién nacidos diagnosticados con sífilis
Intervención	Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
Comparador	Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
Desenlace	• Sensibilidad • Especificidad • Reinfección • Neurosífilis

Pregunta 7: ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de recién nacidos diagnosticados con neurosífilis?

Componente PICO	Definición
Población	Recién nacidos diagnosticados con neurosífilis
Intervención	Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
Comparador	Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
Desenlace	• Sensibilidad • Especificidad

Anexo 5.4. Diabetes mellitus tipo 2

Resumen: mesa de trabajo para la construcción de preguntas
Basados en la GPC publicada en el 2015 por el Ministerio de Salud y Protección Social (41) y en la GPC europea y la ADA (42,43), se realizó una propuesta inicial de 13 preguntas de investigación para esta GPC: tres para el ámbito de prevención, cinco para diagnóstico, cinco para el tratamiento y dos para el seguimiento. Este formulario preliminar fue enviado al equipo de expertos para su la revisión, votación y comentarios. Posteriormente, durante las mesas de trabajo, se analizaron cada una de las preguntas para refinar las preguntas ya existentes, asegurando que las recomendaciones fueran relevantes y adaptadas al contexto colombiano. Las preguntas fueron socializadas con los referentes del MSPS, con quienes se revisó la pertinencia y necesidad de actualización de acuerdo con la nueva evidencia, asegurando que las recomendaciones fueran relevantes y adaptadas al contexto local. Esta versión final ajustada contenía 10 preguntas de las cuales una fue de prevención, tres sobre diagnóstico, tres sobre tratamiento y tres sobre seguimiento, fue enviada nuevamente para votación. Las preguntas de investigación fueron valoradas por cuatro expertos del MSPS, obteniendo cinco preguntas priorizadas, que corresponden al ámbito de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Las otras cinco preguntas tuvieron un acuerdo por debajo del 80% por lo cual no se consideraron priorizadas. Las preguntas no priorizadas fueron: - ¿Debería usarse farmacoterapia en la prevención de la progresión a DMT2 en personas adultas ≥18 años con prediabetes? - ¿Debería usarse prueba confirmatoria de HbA1c en comparación con una segunda medición de glucosa en ayunas para confirmar el diagnóstico de DMT2 en personas adultas ≥18 años con resultados de glucosa en ayunas que indican hiperglucemia, pero sin síntomas claros? - ¿Debería usarse la metformina como primera línea de tratamiento comparado con otros agentes hipoglucemiantes en personas adultas ≥18 años con DMT2? - ¿Debería usarse terapia combinada (más de un medicamento) para obtener un control glucémico adecuado en personas adultas con diabetes mellitus tipo 2? ¿Debería evaluarse el estado glucémico mediante HbA1c o métricas adecuadas de monitoreo continuo de glucosa cada 3 a 6 meses en comparación con la medición menos frecuente cada 6 a 12 meses en personas adultas ≥18 años con DMT2? Referencias: 1.Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía para profesionales de la salud. Colombia – 2015 2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1): S1–S 3. Grant, P. J., & Cosentino, F. (2019). The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. European heart journal, 40(39), 3215–3217. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz687

Preguntas priorizadas:

Diagnóstico

Pregunta 1: ¿Debería usarse herramientas de evaluación de riesgo (validadas en población colombiana) para realizar tamizaje de prediabetes y DMT2 en personas adultas ≥18 años?

Componente PICO	Definición
Población	Personas adultas ≥18 años asintomáticos en riesgo de desarrollar prediabetes o DMT2
Intervención	Herramientas de evaluación de riesgo validadas en población colombiana Ej.: FINDRISC u otras.
Comparador	No uso de herramientas
Desenlace	Precisión del tamizaje (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo/negativo). Impacto: Reducción en la progresión de prediabetes a diabetes tipo 2

Pregunta 2: ¿Debería usarse las pruebas de HbA1c; glucosa plasmática en ayunas; glucosa plasmática a las 2 horas durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa o de glucosa aleatoria con síntomas hipoglucémicos para el diagnóstico de DMT2 en personas adultas ≥18 años asintomáticos?

Componente PICO	Definición
Población	Personas adultas ≥18 años con sospecha de prediabetes o DMT2 y/o factores de riesgo (IMC ≥ 25, familiar de primer grado con diabetes, historia de ECV, HTA, dislipidemia (HDL mayor a 35 mg/dL y/o triglicéridos mayor a 250 mg/dL), síndrome de ovario poliquístico, inactividad física, otras condiciones asociadas con la resistencia a la insulina).
Intervención	Prueba de HbA1c. Prueba de glucosa en ayunas Prueba de glucosa a las 2 horas durante prueba oral de tolerancia a la glucosa Prueba de glucosa aleatoria con síntomas hipoglucémicos
Comparador	Cada una de estas pruebas en comparación con las otras.
Desenlace	Precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo/negativo)

Tratamiento

Pregunta 3: ¿Deberían usarse objetivos glucémicos específicos (A1C <7% y/o TIR >70%) en personas adultas con DMT2 mayores de 65 años y/o con comorbilidades, para reducir la incidencia de hipoglucemia sin comprometer la calidad de vida?

Componente PICO	Definición
Población	En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 Personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 con comorbilidades y personas con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 65 años y/o con comorbilidades

Intervención	Establecimiento y seguimiento de objetivos glucémicos específicos, como un A1C <7% y un TIR >70%.
Comparador	Objetivos glucémicos más flexibles, como un A1C del 7.5% al 8% y un TIR >50%, con menos restricciones en el tiempo por debajo del rango.
Desenlace	• Mortalidad • Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) • Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) • control glucémico (HbA1c) • Calidad de vida • Hipoglucemia • Ganancia de peso • Eventos adversos

Seguimiento

Pregunta 4: ¿Debería usarse tecnologías avanzadas de control de glucemia en comparación con el uso de métodos de monitoreo convencionales en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.
Intervención	Uso de tecnologías avanzadas de control de glucemia (como sistemas de monitoreo continuo de glucosa [CGM] y bombas de insulina con CGM integrado).
Comparador	Uso de métodos de monitoreo convencionales (como glucómetros de punción digital, monitoreo periódico en consultas médicas y pruebas de hemoglobina glicosilada [HbA1c])
Desenlace	• Control glucémico (HbA1c), • Frecuencia de hipoglucemia • Satisfacción del paciente • Calidad de vida • Eventos adversos

Pregunta 5: ¿Cuáles son las tecnologías que deberían usarse para el seguimiento de la función de órgano blanco en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.
Intervención	Tecnologías para el seguimiento de órganos blanco (incluyendo ultrasonido doppler, retinografía digital, OCT, estudios de microalbuminuria, entre otros)
Comparador	Sin comparador explícito, ya que el objetivo es identificar las tecnologías disponibles
Desenlace	-Detección de daño en órganos blanco (corazón, riñones, ojos, sistema nervioso),

	-Reducción en la progresión de complicaciones

Anexo 5.5. Hipertensión arterial

Resumen: mesa de trabajo para la construcción de preguntas
Basados en la GPC publicada en el 2017 por el Ministerio de Salud y Protección Social (44) y en la GPC de la OMS publicada en 2021 (27), se realizó una propuesta inicial de 23 preguntas para esta GPC: tres para el ámbito de prevención, 5 para diagnóstico, diez para el tratamiento y cinco para el seguimiento. Este formulario preliminar fue enviado al equipo de expertos para su la revisión, votación y comentarios. Posteriormente, durante las mesas de trabajo, se analizaron cada una de las preguntas para refinar las preguntas ya existentes, asegurando que las recomendaciones fueran relevantes y adaptadas al contexto colombiano. Las preguntas fueron socializadas con los referentes del MSPS, con quienes se revisó la pertinencia y necesidad de actualización de acuerdo con la nueva evidencia, asegurando que las recomendaciones fueran relevantes y adaptadas al contexto local. En la primera versión con 23 preguntas correspondientes a 3 de prevención, 5 de diagnóstico, 10 de tratamiento y 5 de seguimiento. Despues de una revisión y analisis de las preguntas se hizó una versión final ajustada con un total de 20 preguntas que contenía 1 pregunta sobre prevención, 4 sobre diagnóstico, 10 sobre tratamiento y 5 sobre seguimiento, fue enviada nuevamente para votación. Las preguntas de investigación fueron valoradas por cinco expertos del MSPS, obteniendo 18 preguntas priorizadas, que corresponden al ámbito de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Las otras dos preguntas de las 20 tuvieron un acuerdo por debajo del 80% por lo cual no se consideraron priorizadas. Finalmente, en la mesa de expertos clínicos, quedaron 17 preguntas, esto debido a que dos preguntas de tratamiento referentes a primera línea de tratamiento fueron fusionadas Las preguntas no priorizadas fueron: - ¿En personas con "pre-hipertensión" o "presión normal-alta" (entendida como: valores de presión arterial sistólica entre 130-139 mmHg y de diastólica entre 85-89 mmHg), puede el tratamiento farmacológico, comparado con terapia no-farmacológica o no-tratamiento, reducir la incidencia de HTA y/o de eventos cardiovasculares? - ¿Cuál es la incidencia de eventos cardiovasculares al comparar individuos evaluados mediante métodos ambulatorios (AMC y MAPA) para la detección y seguimiento de la HTA? Referencias: 1. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para el manejo de la hipertensión arterial primaria (HTA). 2da edición. Guía No 18. [GPC en internet]. Bogotá D.C: El Ministerio; 2017. Disponible en gpc.mimsalud.gov.c 2. World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/344424. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Preguntas priorizadas

Diagnóstico

Pregunta 1: ¿Qué método se prefiere entre método auscultatorio o automatizado con intervalos variables, comparado con MAPA para diagnóstico de HTA?

Componente PICO	Definición
Población	Personas mayores de 18 años con sospecha clínica de hipertensión arterial primaria
Intervención	* Método auscultatorio * Método automatizado con intervalos variables
Comparador	MAPA
Desenlace	Diagnóstico confirmado de la HTA

Pregunta 2: ¿Cuál es la concordancia y rendimiento diagnóstico de las pruebas más utilizadas en la detección de órgano blanco?

Componente PICO	Definición
Población	Pacientes adultos diagnosticados con HTA y con sospecha de lesión de órgano blanco (corazón, cerebro, riñón, retina, arterial)
Intervención	*Fondo de ojo * Ecocardiograma * EKG * Doppler carotídeo, medición índice tobillo/brazo, medición onda de pulso * Creatinina (estimación TFG), albuminuria, ecografía renal, Doppler de arterias renales * Resonancia magnética nuclear de cerebro y Tomografía Axial Computarizada cerebral
Comparador	No realizar pruebas detección órgano blanco
Desenlace	● * Diagnóstico de retinopatía hipertensiva, ● * Diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ● * Diagnóstico de nefropatía hipertensiva ● * Diagnóstico de lesión macrovascular * Diagnóstico de lesión arterial cerebral

Pregunta 3: ¿Debería usarse una escala para la clasificación del riesgo cardiovascular, en población adulta colombiana con sospecha o diagnóstico de HTA?

Componente PICO	Definición
Población	Personas mayores de 18 años con sospecha clínica o con diagnóstico de hipertensión arterial primaria
Intervención	Medición del riesgo cardiovascular (Framingham) PROCAM Tablas de estratificación del riesgo cardiovascular de la OMS.
Comparador	No uso de herramientas.
Desenlace	Incidencia de eventos cardiovasculares

Tratamiento

Pregunta 4: ¿Cuál es el umbral de las cifras tensionales para realizar el diagnóstico de HTA primaria en adultos?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos Diferenciar por subgrupos de edad

Intervención	Umbrales específicos de tensión arterial sistólica y diastólica: * sistólica (mmHg): ≥120, ≥130, ≥140, ≥150 diastólica (mmHg): ≥80, ≥90 *Cada umbral de TA en la categoría de intervención (I) se comparará con un umbral superior.
Comparador	Placebo o umbral de tensión arterial sistólica o diastólica superior a los umbrales de intervención
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal, deterioro cognitivo o demencia, episodios de insuficiencia cardíaca y eventos adversos

Pregunta 5: ¿Es necesario contar con alguna prueba de laboratorio antes de iniciar los tratamientos farmacológicos o al ajustarlos?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos que necesitan tratamiento farmacológico
Intervención	Inicio o ajuste de dosis de antihipertensivos sin pruebas de laboratorio
Comparador	Inicio o ajuste de dosis de antihipertensivos con pruebas de laboratorio
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal, episodios de insuficiencia cardíaca y alteración o deterioro cognitivos Control de la TA Tiempo para lograr el control de la TA Cumplimiento terapéutico Efectos adversos Satisfacción del paciente

Pregunta 6: ¿ Debe utilizarse la estratificación del riesgo cardiovascular para guiar el inicio de la medicación antihipertensiva?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos sin ECV detectadas previamente
Intervención	Iniciar el tratamiento farmacológico con antihipertensivos basándose en una estimación formal del riesgo de ECV
Comparador	Iniciar el tratamiento farmacológico con antihipertensivos sin una evaluación formal del riesgo de ECV (es decir, utilizando solo el umbral de TA)
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal, episodios de insuficiencia cardíaca, deterioro

	cognitivo o demencia y eventos adversos Proporción de personas con prescripción de antihipertensivos Valores de TA

Pregunta 7.¿Qué tipo de fármacos (betabloqueadores, antagonistas del calcio, diuréticos, IECA o ARA) deben utilizarse como medicamentos de primera línea en los adultos con hipertensión que precisan tratamiento farmacológico?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos que necesitan tratamiento farmacológico* +subgrupos de edad y comorbilidades
Intervención	Betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA, o ARA
Comparador	Placebo Betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA, o ARA (estudios comparativos)
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo o demencia, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal y episodios de insuficiencia cardíaca Efectos adversos como bradicardia, lesión renal aguda, angioedema, asma, alteraciones electrolíticas o hipotensión Descenso y control de la TA (si no hay datos sobre episodios de ECV)

Pregunta 8 ¿Qué tipo de tratamiento es más adecuado como medicación de primera línea para adultos con hipertensión que requieren tratamiento farmacológico: monoterapia con betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA o ARA o una politerapia que combine estos medicamentos?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos que necesitan tratamiento farmacológico
Intervención	Betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA, o ARA
Comparador	Politerapia
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo o demencia, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal y episodios de insuficiencia cardíaca Efectos adversos como bradicardia, lesión renal aguda, angioedema, asma, alteraciones electrolíticas o hipotensión Descenso y control de la TA (si no hay datos sobre episodios de ECV)

Pregunta 9: ¿Para adultos con hipertensión que requieran tratamiento farmacológico, ¿Cuál combinación de dos o más medicamentos (betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA o ARA) es más efectiva en comparación con otras combinaciones de dos o más fármacos de la misma clase?

Componente PICO	Definición

Población	Hombres y mujeres adultos que necesitan tratamiento farmacológico* * subgrupos de edad y comorbilidades
Intervención	Politerapia con dos o más fármacos (betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA o ARA)
Comparador	Otra politerapia diferente con dos o más fármacos (betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA o ARA)
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo o demencia, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal y episodios de insuficiencia cardíaca Efectos adversos como bradicardia, lesión renal aguda, angioedema, asma, alteraciones electrolíticas o hipotensión Descenso y control de la TA (si no hay datos sobre episodios de ECV)

Pregunta 10: ¿Es efectiva y segura la politerapia inicial de un solo comprimido para mejorar la adherencia en los adultos con hipertensión que requieren tratamiento farmacológico?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos que necesitan tratamiento farmacológico* *subgrupos de edad y comorbilidades
Intervención	Combinación en un solo comprimido (combinación en dosis fijas) de medicamentos antihipertensivos – cinco clases (dos o más de las cinco)
Comparador	Intervenciones farmacológicas que no implican la politerapia en un solo comprimido
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal y episodios de insuficiencia cardíaca Efectos adversos Satisfacción del paciente Cumplimiento terapéutico Valor/modificación de la TA. Número de medicamentos antihipertensivos

Pregunta 11: ¿Qué objetivo de TA se debe intentar conseguir con el tratamiento farmacológico?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos: menores de 65 años, mayores de 65 años, personas con comorbilidades (diabetes, obesidad, dislipidemias, entre otras).
Intervención	Objetivos específicos de TA sistólica y diastólica: * Sistólica (mmHg): <120, <130, <140, , <150 * Diastólica: sistólica (mmHg): <70, <80, <90

Comparador	Objetivos de TA sistólica o diastólica mayores que los valores objetivo de la intervención
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal, episodios de insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo o demencia y eventos adversos

Pregunta 12: ¿Con qué frecuencia debe re-evaluarse la tensión arterial en adultos con hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, dentro y fuera de metas de TA?

Componente PICO	Definición
Población	Hombres y mujeres adultos en tratamiento farmacológico para HTA: * Que inicia tratamiento o requiere ajuste de medicación para alcanzar metas * Que está en tratamiento y se encuentra en metas de TA
Intervención	Seguimiento estructurado: * Cada mes para quienes están por fuera de metas de TA * Cada 3 a 6 meses para quienes se encuentran en metas de TA
Comparador	Sin seguimiento estructurado
Desenlace	Muerte (mortalidad por todas las causas), muerte por causas cardiovasculares (muerte por IM, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia renal terminal y episodios de insuficiencia cardíaca Efectos adversos Control de la TA Cumplimiento terapéutico Satisfacción del paciente

Seguimiento

Pregunta 13: ¿Cuál es la frecuencia de uso y concordancia en el patrón horario y mediciones obtenidas cuando se hace automonitoreo en casa (AMC) para seguimiento de la presión arterial?

Componente PICO	Definición
Población	Personas mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial primaria Diferenciar por subgrupos de edad
Intervención	Automonitoreo en casa (AMC)
Comparador	Medición clínica convencional (medición en consultorio) y MAPA
Desenlace	Cumplimiento de metas de TA

Pregunta 14: ¿Cuál es la tasa de adherencia y de cumplimiento de metas de TA cuándo se recomienda hacer AMC, comparada con el seguimiento convencional y MAPA?

Componente PICO	Definición
Población	Personas mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial primaria y subgrupos: menores de 65 años, mayores de 65 años, personas con comorbilidades (diabetes, obesidad, dislipidemias, entre otras).
Intervención	Automonitoreo en casa (AMC)
Comparador	Medición clínica convencional (medición en consultorio) y MAPA
Desenlace	Adherencia al tratamiento, cumplimiento de metas de TA

Pregunta 15: ¿Cuál es la tasa de adherencia y cumplimiento de metas de TA, cuando se compara el tratamiento por al menos 6 meses (corto plazo) o 4 años (largo plazo), con diferentes modalidades de administración de medicamentos?

Componente PICO	Definición
Población	Personas mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial primaria
Intervención	Terapia combinada de antihipertensivos dosis única o combinaciones fijas
Comparador	Terapia combinada en otras modalidades de administración
Desenlace	Adherencia al tratamiento, cumplimiento de metas de TA

Pregunta 16: ¿Cuál es la incidencia de eventos cardiovasculares después de una estrategia de tratamiento mayor versus de menor intensidad en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de HTA, o pacientes con diagnóstico de HTA y diagnóstico concomitante de diabetes mellitus?

Componente PICO	Definición
Población	Personas mayores de 60 años con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial primaria o mayores de 18 años, pero con diagnóstico confirmado de HTA, pero concomitante con diagnóstico de diabetes mellitus
Intervención	Tratamiento de mayor intensidad: lograr metas de PS < 120 mmHg
Comparador	Tratamiento de menor intensidad: Control de PS entre 120 mmHg y 139 mmHg
Desenlace	Cumplimiento de metas de PAS < 140 mmHg usando método auscultatorio o <130 mmHg usando métodos automatizados como estrategia de seguimiento

Pregunta 17: ¿Cuál es la tasa de adherencia al tratamiento y de cumplimiento de metas de TA, luego de la inclusión en un programa de seguimiento estructurado, comparado con seguimiento convencional?

Componente PICO	Definición

Población	Personas mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial y subgrupos: menores de 65 años, mayores de 65 años, personas con comorbilidades (diabetes, obesidad, dislipidemias, entre otras).
Intervención	Seguimiento estructurado en plan
Comparador	Seguimiento convencional
Desenlace	Adherencia al tratamiento, cumplimiento de metas de TA

Anexo 5.6. Anemia nutricional en menores de 5 años

Resumen: mesa de trabajo para la construcción de preguntas
El tema de anemia nutricional en menores de 5 años fue priorizado por la Subdirección de Salud Nutricional, Alimentos y Bebidas del Ministerio de Salud y Protección Social. Para la formulación de las preguntas PICO se realizó la correspondiente búsqueda en la literatura de las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia consultando diferentes bases de datos electrónicas. Tras la revisión no se encontraron guías de práctica clínica que abordaran el objetivo general del tema sugerido por el Ministerio de Salud y Protección Social que fueran producidas entre los años 2019 a 2024, razón por la cual las preguntas tipo PICO se desarrollaron de novo, haciendo especial énfasis en los temas que no han sido abordados por los lineamientos vigentes en el país (Resolución 3280 de 2018, AIEPI). Se formularon inicialmente seis preguntas: una de prevención, tres de diagnóstico, una de tratamiento y una de seguimiento. Con base en esta propuesta inicial se realizó una mesa de trabajo con los referentes de la Subdirección de Salud Nutricional, Alimentos y Bebidas del Ministerio de Salud y Protección Social, con base en el proceso de revisión y concertación se sometieron a la votación de prioridad con escala de Likert un conjunto de 10 preguntas: dos de prevención, cuatro de diagnóstico, dos de tratamiento y dos de seguimiento. Las preguntas PICO que obtuvieron un promedio de respuesta 7 a 9 puntos superior al 80% y que se priorizaron para el ejercicio de ADOLOPMENT fueron 3 (tres), las cuales son las siguientes: 1.¿Cuál es la utilidad de una estrategia intensificada de seguimiento individual de los programas de suplementación de hierro oral, comparado con el seguimiento estándar, para mejorar la adherencia a los programas de suplementación de hierro oral en niños menores de 5 años? 2.En niños menores de 5 años ¿el interrogatorio enfocado en identificar la causa de la anemia, es útil para orientar el enfoque diagnóstico de la anemia de origen nutricional en Colombia? 3.¿Cuál es la utilidad de las presentaciones de hierro oral, para el tratamiento de la anemia nutricional por déficit de hierro en niños menores de 5 años?

Preguntas priorizadas:

Prevención

Pregunta 1. ¿Cuál es la utilidad de una estrategia intensificada de seguimiento individual de los programas de suplementación de hierro oral, comparado con el seguimiento estándar, para mejorar la adherencia a los programas de suplementación de hierro oral en niños menores de 5 años?

Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años en quienes se ha iniciado suplementación oral de micronutrientes

Intervención	Estrategia intensificada (seguimiento menor a cada 6 meses y otros mecanismos de seguimiento -telefónico, virtual, etc-)
Comparador	Seguimiento estándar (Resolución 3280 de 2018)
Desenlace	Adherencia a las pautas de suplementación (dosis y tiempo) Porcentaje de abandono del programa

Pregunta 2. Para la reducción poblacional de la anemia nutricional en menores de 5 años ¿cuál debe ser la meta de progresividad de cobertura de los programas de suplementación de micronutrientes en niños menores de 5 años?

Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años
Intervención	Programa de suplementación de micronutrientes con meta de progresividad de la cobertura mayor del 20%
Comparador	Meta de progresividad de la cobertura del programa menor o igual al 20%
Desenlace	Prevalencia de anemia nutricional en menores de 5 años

Diagnóstico

Pregunta 3. En niños menores de 5 años ¿el interrogatorio enfocado en identificar la causa de la anemia, es útil para orientar el enfoque diagnóstico de la anemia de origen nutricional en Colombia?

Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años de edad y subgrupos: niños de 0 a 6 meses de vida, niños de 6 meses a 5 años de vida
Intervención	Interrogatorio dirigido en déficit de hierro en menores de 5 años (Resolución 3280 de 2018) Niños de 0 a 6 meses de vida: interrogatorio dirigido en déficit de hierro (Resolución 3280 de 2018), con énfasis en antecedentes neonatales, maternos y alimentarios (lactancia materna exclusiva, lactancia con fórmula, leche de origen animal)
Comparador	Interrogatorio no dirigido
Desenlace	Sensibilidad y especificidad del interrogatorio

Pregunta 4.¿Cuál es la utilidad de la realización de la tamización para hemoglobina en niños entre los 24 a los 60 meses de vida, para el diagnóstico y tratamiento de la anemia nutricional en esta población en Colombia?

Componente PICO	Definición
Población	Niños entre los 24 a los 60 meses de edad
Intervención	Tamización de hemoglobina al menos una vez
Comparador	No realizar tamización de hemoglobina
Desenlace	Diagnóstico de anemia

Pregunta 5. ¿Cuál es la utilidad de la realización de la tamización para hemoglobina en niños entre los 0 a los 6 meses de vida, para el diagnóstico y tratamiento de la anemia nutricional en esta población en Colombia?

Componente PICO	Definición
Población	Niños entre los 0 a los 6 meses de edad
Intervención	Tamización de hemoglobina al menos una vez
Comparador	No realizar tamización de hemoglobina
Desenlace	Diagnóstico de anemia

Pregunta 6. En niños menores de 5 años con sospecha de anemia de origen nutricional, ¿cuál es la utilidad de emplear pruebas de laboratorio no rutinarias, comparado con solo el hemograma tipo II, para la confirmación del diagnóstico?

Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años de edad con acceso a: IPS primer nivel de atención, IPS primer y segundo nivel de atención y IPS de los tres niveles de atención
Intervención	Hemograma tipo IV que incluye: cantidad, porcentaje y características morfológicas de las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, hemoglobina corpuscular media (HCM), volumen corpuscular medio (VCM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE). Extendido de sangre periférica Recuento de reticulocitos Hierro sérico total Capacidad total de fijación del hierro (TIBC) Porcentaje de saturación de transferrina Ferritina sérica Índice del receptor soluble de transferrina-ferritina

	Niveles séricos de vitamina B12 Niveles séricos de folatos (ácido fólico)
Comparador	Hemograma tipo II
Desenlace	Sensibilidad y especificidad de las intervenciones y el comparador

Pregunta 7. ¿Cuál es la utilidad de las presentaciones de hierro oral, para el tratamiento de la anemia nutricional por déficit de hierro en niños menores de 5 años?

Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años con diagnóstico de anemia ferropénica
Intervención	Sulfato ferroso
Comparador	No dar tratamiento con sulfato ferroso
Desenlace	Mejoría del anemia con el tratamiento estándar (sulfato ferroso) Nivel de hemoglobina Proporción de estreñimiento en niños bajo tratamiento Proporción de dispepsia en niños bajo tratamiento Proporción de disgeusia en niños bajo tratamiento Proporción de hepatotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis Proporción de neurotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis Proporción de nefrotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis

Pregunta 8. ¿Cuál es la efectividad de otras presentaciones farmacológicas de hierro, para el tratamiento de la anemia nutricional por déficit de hierro en niños menores de 5 años?

Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años con diagnóstico de anemia ferropénica
Intervención	Hierro parenteral Hierro férrico polimaltosado + ácido fólico Fumarato ferroso + ácido ascórbico + ácido fólico Fumarato ferroso + ácido ascórbico + ácido fólico + cianocobalamina
Comparador	sulfato ferroso
Desenlace	Nivel de hemoglobina Proporción de estreñimiento en niños bajo tratamiento

	Proporción de dispepsia en niños bajo tratamiento
	Proporción de disgeusia en niños bajo tratamiento
	Proporción de hepatotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis
	Proporción de neurotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis
	Proporción de nefrotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis
	Proporción de neurotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis
	Proporción de nefrotoxicidad en niños bajo tratamiento a altas dosis

Seguimiento

Pregunta 9: En niños entre los 6 meses y los 5 años de vida en tratamiento por anemia ferropénica ¿hay beneficio en un seguimiento más frecuente de los niveles de hemoglobina para la anemia leve y moderada, para determinar el éxito terapéutico?

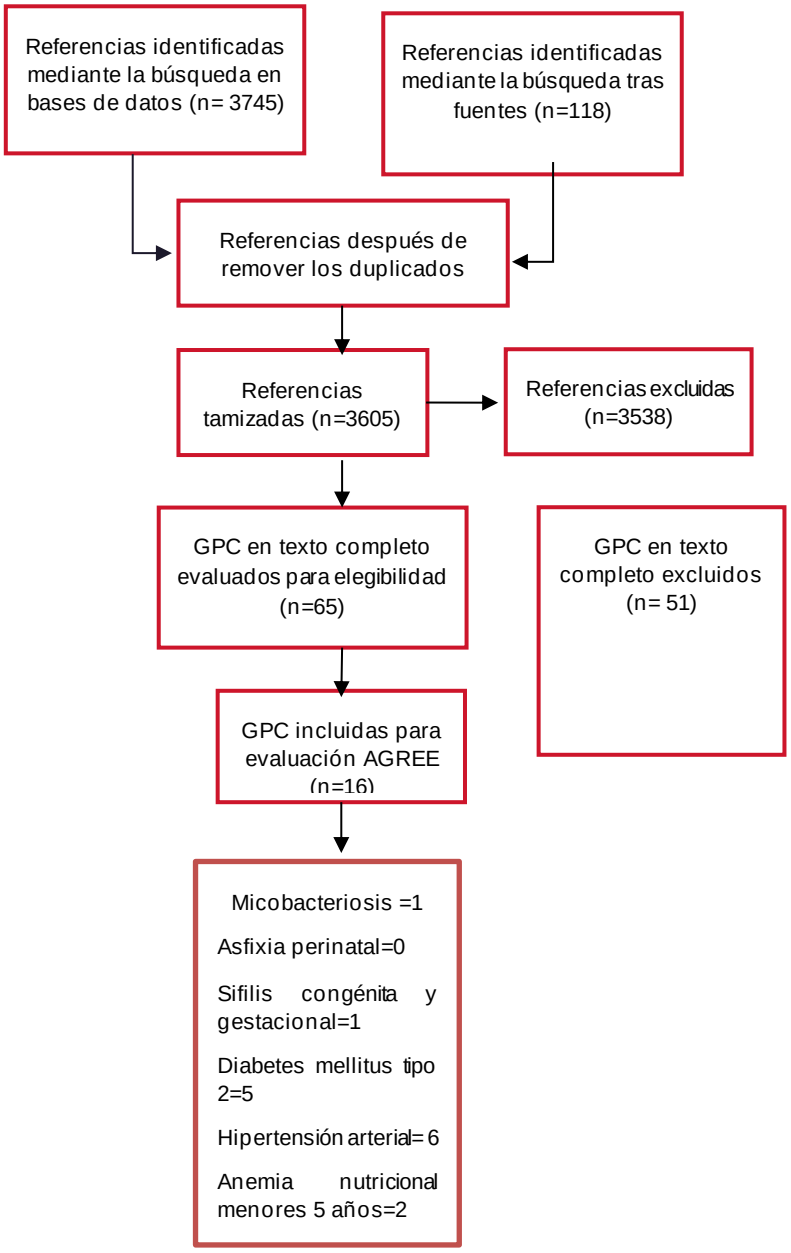
Componente PICO	Definición
Población	Niños menores de 5 años en tratamiento por anemia ferropénica, severidad leve a moderada y subgrupos: con o sin factores de riesgo psicosocial y lugar de residencia urbano - rural disperso
Intervención	Medición del nivel de hemoglobina con periodicidad menor a 3 meses
Comparador	Nivel de hemoglobina cada 3 meses
Desenlace	Nivel de hemoglobina

Pregunta 10. En niños entre los 0 y los 6 meses de vida en tratamiento por anemia ferropénica ¿hay beneficio en realizar seguimiento de los niveles de hemoglobina para determinar el éxito terapéutico?

Componente PICO	Definición
Población	Niños entre los 0 y los 6 meses de vida en tratamiento por anemia ferropénica y subgrupos: con lactancia materna exclusiva, lactancia con fórmula láctea o alimentación con leche de origen animal o vegetal, con o sin factores de riesgo psicosocial y lugar de residencia urbano - rural disperso
Intervención	Medición del nivel de hemoglobina con periodicidad menor a 3 meses
Comparador	Nivel de hemoglobina cada 3 meses

Desenlace	Nivel de hemoglobina

Anexo 6. Diagrama PRISMA



Anexo 7. Herramienta 7 GPC.

C1 ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?

C2. ¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?

C3. ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?

C4. ¿Establece recomendaciones?

C5 ¿El año de publicación es entre 2019-2024?

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
Sífilis	U.S. Preventive Services Task Force	Screening for Syphilis in Pregnant Women: Recommendation Statement	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	World Health Organization	Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Treponema pallidum (syphilis), and new recommendations on syphilis testing and partner services	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	World Health Organization	WHO recommendations on maternal health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	World Health Organization	Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child	Sí	No	Sí	No	Sí		No

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
		transmission of HIV, syphilis, and hepatitis B virus							
	World Health Organization	Laboratory and point-of-care diagnostic testing for sexually transmitted infections, including HIV	Sí	No	No	No	Sí		No
Micobacterias	The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS	Therapeutic guidelines for opportunistic infections Mycobacterium avium Complex (MAC)	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
Anemia	Joint Committee of Pediatric Hematology - Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics	Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology - Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	Royal College of Nursing	Iron Deficiency and Anaemia in Adults RCN guidance for nursing practice	No	No	Sí	No	Sí		No
	British Society of Gastroenterology (BSG)	British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults	No	No	Sí	Sí	Sí		No
	British Society for Haematology	Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias	No	Sí	Sí	Sí	Sí		No
	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria	Anemia por falta de hierro	No	No	No	No	Sí	Es una guía de orientación para pacientes	No
	World Health Organization	WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No está la estrategia (anexo o apéndice) pero se describe en la metodología que se hizo la revisión de la literatura	Sí
	World Health Organization	Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No está la estrategia (anexo o apéndice) pero se describe en la metodología que se hizo la revisión de la literatura	Sí
HTA	WHO	Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Menciona que "Web Annex A provides details of the search terms and strategy used". Revisé el anexo, pero no contiene ni los términos ni las estrategias	Sí

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	Chinese Hypertension League	2019 Chinese Hypertension League guidelines on home blood pressure monitoring	No	No	No	Sí	Sí		No
	International Society of Hypertension	2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	CENETEC	Promoción, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	AAFP	Blood Pressure Targets in Adults With Hypertension: A Clinical Practice Guideline From the AAFP	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	Department of Veterans Affairs	VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPERTENSION IN THE PRIMARY CARE SETTING	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	European Society of Hypertension	2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	Philippines Heart Association	Executive summary of the 2020 clinical practice guidelines for the management of hypertension in the Philippines	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Menciona que lo relacionado con la búsqueda de literatura se encuentra en la guía completa; sin embargo, en la página sólo está disponible la versión de resumen ejecutivo	Sí
	Hypertension Canadá	Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Menciona que los detalles de las estrategias de búsqueda y los disponibles previa solicitud	No
	US Preventive Services Task Force	Screening for Hypertension in Adults US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	JHS	The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	IHCI	National Hypertension Guidelines: A Review of the India Hypertension Control Initiative (IHCI) and Future Prospects	No	No	No	No	Sí		No
	AHA/ACC	2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	Hypertension Branch of Chinese Geriatrics Society, Beijing Hypertension Association, Na-tional Clinical Research Center of the Geriatric Diseases	2023 Guideline for the management of hypertension in the elderly population in China	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	ACE	Tailoring the management plan to optimise blood pressure control	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	NICE	Hypertension in adults: diagnosis and management	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	Health New Zealand	Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in Aotearoa New Zealand	No	No	Sí	Sí	Sí		No
DM2	RSSDI-ESI	Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	Luso-Brazilian	2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No tiene estrategia de búsqueda, pero tiene el tema de resumen de evidencia con referencias y cuenta que hizo búsquedas en pubmed	No
	SGED/SSED	Swiss recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the	Sí	No	No	Sí	Sí	Presenta algoritmos de decisión	No

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
		treatment of type 2 diabetes mellitus (2023)							
	Lorenzoni12 · Matteo Monami1 · for Società	2023 update on Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	ADA	Standards of Care in Diabetes 2024	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Describen la búsqueda que hicieron, pero no indican la estrategia de búsqueda	No
	Chinese Geriatric Endocrine Society	Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An Asia-Pacific evidence-based clinical practice guideline	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	ESC-EASD	2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD	No	No	Sí	Sí	Sí		No
	Korean Diabetes Association	2023 Clinical Practice Guidelines for Diabetes Management in Korea: Full Version Recommendation of the Korean Diabetes Association	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No indica estrategias o base	No
	Secretaria de salud México CENETEC	Prevención, diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Hay una persona del equipo que valida búsquedas de evidencia, pero no se explica el proceso sin se muestra las estrategias	No

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	Ministerio de Salud de Argentina	Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	Chinese Diabetes Society	Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	American College of Physicians	Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	La referencia 24 y 25 contiene la información de las búsquedas de evidencia	Sí
	American Association of Clinical Endocrinology	Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Pland—2022 Update	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	Japan Diabetes Society (JDS)	Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	NICE	Tirzepatide for treating type 2 diabetes	No	No	Sí	Sí	Sí		No
	NICE	Type 2 diabetes in adults: management	Sí	No	Sí	Sí	Sí	La descripción de los métodos de actualización: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/2019-surveillance-of-diabetes-nice-guidelines-ng17-ng18-ng19-and-ng28-6837997933/chapter/Overview-of-2019-surveillance-methods?tab=evidence. https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Finding-more-information-and-committee-	No

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
								details en esta página encontré los otros anexos de la guía	
	CENETEC	Diagnóstico y Tratamiento de la DIABETES MELLITUS 2 EN LA PERSONA ADULTA MAYOR	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
	NICE	Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes	No	No	Sí	Sí	Sí	Es una ETE	No
	ADA	Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Es un capítulo dela GPC de Diabetes Care de la ADA, se evalúa la GPC completa que corresponde al número 5 de esta lista, versión actualizada 2024	No
	Agency for Clinical Innovation	Use of SGLT2-inhibitors for type 2 diabetes in acute inpatient care	No	No	No	Sí	Sí		No
	ACE: Agency for care effectiveness	Initiating basal insulin in type 2 diabetes mellitus	No	No	No	No	Sí		No
	ADS/ADEA/APEG	Management of type 2 diabetes in young adults aged 18–30 years: ADS/ADEA/APEG consensus statement	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	National Clearinghouse for Korean Medicine	Korean Medicine Clinical Practice Guideline for Type 2Diabetes Mellitus	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	Dylan MacKay et al	Remission of Type 2 Diabetes Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group	Sí	No	Sí	Sí	Sí		No
	ADA	Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Es un capítulo dela GPC de Diabetes Care de la ADA, se evalúa la GPC completa que corresponde al número 5 de esta lista, versión actualizada 2024	No
	Sheyu Li, et al	SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptoragonistsforadults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Basada en evidencia sin búsqueda replicable	No
	ACE: Agency for care effectiveness	Type 2 diabetes mellitus Personalising management with non-insulin medications	Sí	No	No	Sí	Sí		No
	Nederlands Huisartsen Genootschapotro	NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (M01)	No	No	No	No	No	Otro idioma/ holandés)	No
	Ryan G Paul	Type 2 diabetes management guidance Updated 2023 Recommendations from the NZSSD	Sí	No	No	Sí	Sí		No

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Tema	Autor de la guía	Nombre de la guía	C1	C2	C3	C4	C5	Comentarios	¿Debe ser evaluada por AGREE II?
	WHO	CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019	No	No	No	No	Sí		No
	WHO	Diagnosis and management of type 2 diabetes	Sí	No	No	No	Sí		No
	NICE	Ertugliflozin with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treating type 2 diabetes	Sí	No	No	Sí	Sí	Es una ETE	No
	American College of Cardiology	2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes	Sí	No	No	No	Sí	Es un consenso de expertos	No
	Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) y Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes, e Metabolismo (SPEDM).	Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No está la estrategia (anexo o apéndice) pero se describe en la metodología que se hizo la revisión de la literatura	Sí

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Anexo 8. Resultados GPC evaluadas con AGREE II

Dominios: Dominio 1: alcance y objetivos; Dominio 2: participación de los implicados; Dominio 3: rigor en la elaboración; Dominio 4: claridad en la presentación; Dominio 5: aplicabilidad y Dominio 6: independencia editorial.

GPC	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	Evaluacion Global AGREE II
Updated recommendations for the treatment of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Treponema pallidum (syphilis), and new recommendations on syphilis testing and partner services	100%	89%	84%	100%	85%	96%	92%
Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline	72%	83%	92%	94%	71%	63%	79%
WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations	100%	61%	75%	97%	94%	92%	87%
Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations	94%	44%	63%	69%	81%	79%	72%
Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults (WHO)	100%	97%	72%	97%	92%	79%	90%
Promoción, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención	100%	86%	80%	97%	46%	67%	79%
Clinical practice guideline for the diagnosis and managemente of hypertension in tne primary care setting	92%	89%	85%	97%	71%	75%	85%
The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension	97%	75%	75%	97%	81%	46%	79%
Hypertension in adults: diagnosis and management	100%	92%	92%	94%	88%	79%	91%
Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An Asia-Pacific evidence-based clinical practice guideline	100%	75%	97%	100%	75%	100%	91%

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

GPC	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	Evaluacion Global AGREE II
Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019	100%	97%	95%	97%	94%	100%	97%
Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians	94%	97%	93%	94%	83%	88%	92%
Diagnóstico y Tratamiento de la DIABETES MELLITUS 2 EN LA PERSONA ADULTA MAYOR	100%	97%	90%	97%	85%	100%	95%
Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus	81%	69%	71%	89%	73%	96%	80%

Anexo 9. Consolidado de las votaciones para priorización de preguntas

La calificación se realizó sobre una escala de uno (no priorizar) a nueve (priorizar). Se consideró como preguntas priorizadas aquellas que obtuvieron una votación ≥80% entre los puntajes 7 a 9.

GPC Micobacterias atípica o micobacterias no tuberculosas

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Pregunta PICO	Revisor 1	Revisor 2	Votación de puntaje entre 7 a 9 (%)	Decisión
En pacientes con sospecha de infecciónpor Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro utilizar métodos de identificación microbiológica y molecular (incluyendo cultivos positivos de esputo, broncoscopia, biopsia pulmonar, PCR y secuenciación de genes 16S rRNA) en comparación con otros métodos microbiológicos y moleculares para la detección de MNT?	7	9	100	Priorizar
En pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro utilizar estudios radiológicos avanzados en lugar de otros métodos diagnósticos (como cultivos y pruebas moleculares) para mejorar la detección y caracterización de la enfermedad?	7	9	100	Priorizar
Pacientes con infecciones pulmonares por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro tratar la enfermedad con un régimen de 3 medicamentos que incluya un macrólido (como claritromicina o azitromicina) en comparación con un régimen sin macrólido para mejorar la tasa de curación y reducir la resistencia a los medicamentos?	7	9	100	Priorizar
En pacientes con infecciones pulmonares por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectivo y seguro añadir amikacina inhalada al régimen de tratamiento estándar en comparación con no añadirla, para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga bacteriana?	8	9	100	Priorizar
En pacientes con diagnóstico de infección pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), ¿es efectiva y segura una duración prolongada del tratamiento (más de 12 meses) en comparación con una duración estándar o más corta (menos de 12 meses) para mejorar la tasa de curación y reducir la recurrencia de la infección?	7	9	100	Priorizar
En pacientes con enfermedad por Micobacterias No Tuberculosas (MNT) extrapulmonares, ¿es efectivo y seguro tratar la enfermedad de manera empírica en comparación con basarse en los resultados de pruebas de susceptibilidad a los medicamentos in vitro para mejorar los resultados clínicos y reducir la resistencia a los medicamentos?	8	9	100	Priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

En pacientes con enfermedad pulmonar por Micobacterias No Tuberculosas (MNT) que han completado el tratamiento, ¿es efectivo y seguro seguir un protocolo de seguimiento intensivo en comparación con un seguimiento estándar?	5	9	50	No priorizar

GPC Asfixia perinatal

Pregunta PICO	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Revisor 4	Votación de puntaje entre 7 a 9 (%)	Decisión
¿Cuáles son los criterios para realizar el diagnóstico de la asfixia perinatal?	8	8	8	9	100	Priorizar
¿Cómo se clasifica al recién nacido con asfixia perinatal?	8	7	7	9	100	Priorizar
En recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal ¿cuáles estudios deben realizarse para evaluar compromisos sistémicos?	8	7	8	9	100	Priorizar
¿Cuál es la efectividad y seguridad de la hipotermia terapéutica en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal en comparación con no realizarla o con el uso de las medidas de soporte solamente?	5	6	9	8	50	No priorizar
¿Cómo debe realizarse el seguimiento en los recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal?	7	7	6	7	75	No priorizar
¿Cómo debe realizarse la identificación y el seguimiento en las gestantes con factores de riesgo de asfixia perinatal durante el momento del parto?	5	7	5	7	50	No priorizar
¿Cómo se debe realizarse el seguimiento del neurodesarrollo de los recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal?	8	7	9	6	75	No priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

GPC Sífilis gestacional y congénita

Pregunta PICO	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Votación de puntaje entre 7 a 9 (%)	Decisión
¿En mujeres embarazadas, deberían utilizarse pruebas rápidas en el sitio de atención en lugar de la estrategia estándar de tamizaje y tratamiento en laboratorios externos para mejorar la cobertura del tamizaje y reducir la pérdida de seguimiento en el tratamiento de la sífilis en mujeres embarazadas?	1	8	8	66,7	No priorizar
En pacientes con diagnóstico clínico o de laboratorio de sífilis gestacional, ¿es seguro y efectivo no realizar la prueba de alergia a la penicilina en comparación con realizar la prueba de alergia, para minimizar eventos adversos?	9	5	1	33,3	No priorizar
¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional?	1	8	8	66,7	No priorizar
¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el neonato con diagnóstico de sífilis congénita?	9	7	8	100	Priorizar
¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para el neonato con diagnóstico de sífilis congénita?	9	7	8	100	
En mujeres embarazadas con sífilis temprana, ¿es efectivo y seguro utilizar penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades intramuscular en una sola dosis, en comparación con procaína penicilina 1.2 millones de unidades intramuscular una vez al día durante 10 días, para tratar la infección y prevenir complicaciones?	9	7	7	100	Priorizar
En mujeres embarazadas con sífilis tardía o de duración desconocida, ¿es efectivo y seguro utilizar penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades intramuscular una vez por semana durante tres semanas consecutivas, en comparación con procaína penicilina 1.2 millones de unidades intramuscular una	9	7	7	100	Priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

vez al día durante 20 días para tratar la infección y prevenir complicaciones maternas y neonatales?					
¿Cómo debe realizarse el seguimiento de gestantes con diagnóstico de sífilis gestacional?	9	8	1	66,7	No priorizar
¿Cómo debe realizarse el seguimiento de recién nacidos diagnosticados con sífilis congénita?	9	8	5	66,7	No priorizar
¿Cómo debe realizarse el seguimiento de recién nacidos diagnosticados con neurosífilis?	9	8	5	66,7	No priorizar

GPC Diabetes Mellitus tipo 2

Pregunta PICO	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Revisor 4	Votación de puntaje entre 7 a 9 (%)	Decisión
.¿Debería usarse farmacoterapia en la prevención de la progresión a DMT2 en personas adultas ≥18 años con prediabetes?	5	6	9	9	50	Priorizar
.¿Debería usarse herramientas de evaluación de riesgo (validadas en población colombiana) para realizar tamizaje de prediabetes y DMT2 en personas adultas ≥18 años?	7	7	9	9	100	Priorizar
¿Debería usarse las pruebas de HbA1c; glucosa plasmática en ayunas; glucosa plasmática a las 2 horas durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa o de glucosa aleatoria con síntomas hipoglucémicos para el diagnóstico de DMT2 en personas adultas ≥18 años asintomáticos?	8	7	9	9	100	Priorizar
¿Debería usarse prueba confirmatoria de HbA1c en comparación con una segunda medición de glucosa en ayunas para confirmar el diagnóstico de DMT2 en personas adultas ≥18 años con resultados de glucosa en ayunas que indican hiperglucemia, pero sin síntomas claros?	7	6	9	9	75	No priorizar

¿Debería usarse la metformina como primera línea de tratamiento comparado con otros agentes hipoglucemiantes en personas adultas ≥18 años con DMT2?	7	3	9	9	75	No priorizar
¿Debería usarse terapia combinada (más de un medicamento) para obtener un control glucémico adecuado en personas adultas con diabetes mellitus tipo 2?	8	4	9	9	75	No priorizar
¿Debería usarse objetivos glucémicos específicos, como un A1C <7% y un TIR >70%, comparado con objetivos más flexibles, como un A1C del 7.5% al 8% y un TIR >50%, en persona adultas con DMT2 mejora el control glucémico y reduce la incidencia de hipoglucemia sin comprometer la calidad de vida?	7	7	9	9	100	Priorizar
¿Debería evaluarse el estado glucémico mediante HbA1c y/o métricas adecuadas de monitoreo continuo de glucosa cada 3 a 6 meses en comparación con la medición menos frecuente cada 6 a 12 meses en personas adultas ≥18 años con DMT2?	7	4	9	9	75	No priorizar
¿Debería usarse tecnologías avanzadas de control de glucemia en comparación con el uso de métodos de monitoreo convencionales en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2?	7	7	9	9	100	Priorizar
¿Cuáles son las tecnologías utilizadas para el seguimiento de órganos blanco en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2?	9	7	9	9	100	Priorizar

GPC Hipertensión arterial

Pregunta PICO	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Revisor 4	Revisor 5	Votación de puntaje entre 7 a 9 (%)	Decisión

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

¿En personas con “pre-hipertensión” o “presión normal-alta” (entendida como: valores de presión arterial sistólica entre 130-139 mmHg y de diastólica entre 85-89 mmHg), puede el tratamiento farmacológico, comparado con terapia no-farmacológica o no-tratamiento, reducir la incidencia de HTA y/o de eventos cardiovasculares?	3	3	9	9	9	60	No priorizar
¿Cuál es la incidencia de eventos cardiovasculares al comparar individuos evaluados mediante métodos ambulatorios (AMC y MAPA) para la detección y seguimiento de la HTA?	5	3	9	9	9	60	No priorizar
¿Cuál es el rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) para HTA, al usar método auscultatorio o automatizado con intervalos variables, comparado con MAPA?	7	7	9	9	7	100	Priorizar
¿Cuál es la concordancia y rendimiento diagnóstico de las pruebas más utilizadas en la detección de órgano blanco?	8	7	9	9	9	100	Priorizar
¿Cuál escala debería usarse para la clasificación del riesgo cardiovascular, en población adulta colombiana con sospecha de HTA?	8	7	9	9	9	100	Priorizar
¿Con qué valor de tensión arterial se debe iniciar el tratamiento farmacológico para prevenir las complicaciones cardiovasculares?	3	7	9	9	8	80	Priorizar
¿Es necesario contar con alguna prueba de laboratorio antes de iniciar los tratamientos farmacológicos o al ajustarlos?	8	7	9	9	5	80	Priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

¿Debe utilizarse la estratificación del riesgo cardiovascular para guiar el inicio de la medicación antihipertensiva?	7	7	9	9	8	100	Priorizar
¿Qué fármacos deben utilizarse como medicamentos de primera línea en los adultos con hipertensión que precisan tratamiento farmacológico? * (Intervención: Betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA, o ARA; comparador: Placebo)	7	7	9	9	9	100	Priorizar
¿Qué fármacos deben utilizarse como medicamentos de primera línea en los adultos con hipertensión que precisan tratamiento farmacológico? * (Intervención: Betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA, o ARA; comparador: Betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA, o ARA)	1	7	9	9	9	80	Priorizar
¿Qué tipo de fármacos deberían utilizarse como medicamentos de primera línea en los adultos con hipertensión que precisan tratamiento farmacológico?	1	7	9	9	9	80	Priorizar
En los adultos con hipertensión que requieran tratamiento farmacológico, ¿qué politerapia de dos o más fármacos (betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA o ARA) frente a otra politerapia de dos o más fármacos (betabloqueantes, AC, diuréticos, IECA o ARA) debe utilizarse?	8	7	9	9	9	100	Priorizar
¿Se asocia el uso de una combinación de antihipertensivos en un solo comprimido con una mejora en los resultados en los adultos	5	8	9	9	9	80	Priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

con hipertensión que requieran intervenciones farmacológicas?							
¿Qué objetivo de TA se debe intentar conseguir con el tratamiento farmacológico?	8	7	9	9	8	100	Priorizar
¿Con qué frecuencia debe re-evaluarse la tensión arterial en adultos con hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, dentro y fuera de metas de TA?	7	7	9	9	6	80	Priorizar
¿Cuál es la frecuencia de uso y concordancia en el patrón horario y mediciones obtenidas cuando se hace auto-monitoreo en casa (AMC) para seguimiento de la presión arterial?	5	7	9	9	7	80	Priorizar
¿Cuál es la tasa de adherencia y de cumplimiento de metas de TA cuándo se recomienda hacer AMC, comparada con el seguimiento convencional y MAPA?	7	7	9	9	3	80	Priorizar
¿Cuál es la tasa de adherencia y cumplimiento de metas de TA, cuando se compara el tratamiento por al menos 6 meses (corto plazo) o 4 años (largo plazo), con diferentes modalidades de administración de medicamentos?	7	6	9	9	7	80	Priorizar
¿Cuál es la incidencia de eventos cardiovasculares después de una estrategia de tratamiento mayor versus de menor intensidad en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de HTA, o pacientes con diagnóstico de HTA y diagnóstico concomitante de diabetes mellitus?	8	6	9	9	7	80	Priorizar
¿Cuál es la tasa de adherencia al tratamiento y de cumplimiento de metas de	7	7	9	9	8	100	Priorizar

TA, luego de la inclusión en un programa de seguimiento estructurado, comparado con seguimiento convencional?							
*fueron las preguntas fusionadas en la mesa de expertos							

GPC Anemia nutricional en menores de 5 años

Pregunta PICO	Revisor 1	Revisor 2	Revisor 3	Votación de puntaje entre 7 a 9 (%)	Decisión
¿Cuál es la utilidad de una estrategia intensificada de seguimiento individual de los programas de suplementación de hierro oral, comparado con el seguimiento estándar, para mejorar la adherencia a los programas de suplementación de hierro oral en niños menores de 5 años?	7	9	9	100	Priorizar
Para la reducción poblacional de la anemia nutricional en menores de 5 años ¿cuál debe ser la meta de progresividad de cobertura de los programas de suplementación de micronutrientes en niños menores de 5 años?	5	7	9	67	No priorizar
En niños menores de 5 años ¿el interrogatorio enfocado en identificar la causa de la anemia, es útil para orientar el enfoque diagnóstico de la anemia de origen nutricional en Colombia?	7	8	9	100	Priorizar
¿Cuál es la utilidad de la realización de la tamización para hemoglobina en niños entre los 24 a los 60 meses de vida, para el diagnóstico y tratamiento de la anemia nutricional en esta población en Colombia?	6	7	9	67	No priorizar
¿Cuál es la utilidad de la realización de la tamización para hemoglobina en niños entre los 0 a los 6 meses de vida, para el diagnóstico y tratamiento de la anemia nutricional en esta población en Colombia?	6	7	9	67	No priorizar
En niños menores de 5 años con sospecha de anemia de origen nutricional, ¿cuál es la utilidad de emplear pruebas de laboratorio no	4	7	1	67	No priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

rutinarias, comparado con solo el hemograma tipo II, para la confirmación del diagnóstico?					
¿Cuál es la utilidad de las presentaciones de hierro oral, para el tratamiento de la anemia nutricional por déficit de hierro en niños menores de 5 años?	7	8	9	100	Priorizar
¿Cuál es la efectividad de otras presentaciones farmacológicas de hierro, para el tratamiento de la anemia nutricional por déficit de hierro en niños menores de 5 años?	6	8	9	67	No priorizar
En niños entre los 6 meses y los 5 años de vida en tratamiento por anemia ferropénica ¿hay beneficio en un seguimiento más frecuente de los niveles de hemoglobina para la anemia leve y moderada, para determinar el éxito terapéutico?	6	8	9	67	No priorizar
En niños entre los 0 y los 6 meses de vida en tratamiento por anemia ferropénica ¿hay beneficio en realizar seguimiento de los niveles de hemoglobina para determinar el éxito terapéutico?	6	8	9	67	No priorizar

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Producto 2

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Protocolo de atención en salud física y mental para el tratamiento de las personas con Alogenosis latrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes

Informe de avance: Definición del alcance, elaboración de preguntas – PICO, búsqueda y selección de la evidencia, evaluación de la calidad de la evidencia.

29 de septiembre de 2024



Adriana María Robayo García
Directora ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora general y de Operaciones

Kelly Estrada Orozco
Gerente técnica – IETS

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

Adriana Beltrán Ostos
Líder técnico



Sandra Consuelo Manrique Mojica
Directora de Promoción y Prevención (e)

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. 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 (MINSALUD), 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

Beltrán-Ostos, Adriana. Epidemióloga. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).
Hormaza Jaramillo, Andrés Alberto. Médico y cirujano. Especialista en Reumatología. Especialista en medicina interna. Magíster en autoinmunidad. Máster en ecografía musculoesquelética, reumatológica y traumatológica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
Mena Muñoz, Jorge Humberto. Médico y cirujano. Magíster en epidemiología. Fellow posdoctoral en investigación clínica y traslacional en trauma y emergencias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
Pachón Suarez, Jaime Eduardo. Médico y cirujano. Especialista en cirugía plástica y reconstructiva. Especialista en retiro de rellenos estéticos permanentes (biopolímeros) y absorbibles (biomateriales). Fellowship en microcirugía avanzada. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
Pérez Carreño, Juan Guillermo. Médico y cirujano. Magíster en bioética. Magíster en epidemiología. Candidato a doctor en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
Rodriguez Grande, Eliana Isabel. Fisioterapeuta. Magíster en fisioterapia. Magíster y Doctora en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Grupo técnico reviso del Ministerio de Salud y Protección Social

Luque, Ricardo. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención Social.
Quiroga, Diego. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención Social.

Conflictos de interés

Los autores de este protocolo declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Protocolo de atención en salud física y mental para el tratamiento de las personas con Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes. Versión 1. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2024.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1271 de 2024, 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).
Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar."

Confidencialidad (si aplica)

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 suscrito entre el Ministerio de salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Listado de tablas 5
Lista de abreviaturas 6
Glosario 8
1. Introducción 9
2. Marco conceptual 11
2.1. Generalidades de la Condición de Salud 11
2.2. Variantes del síndrome de ASIA causadas por Sustancias Modelantes 12
Síndrome ASIA inducido por aceite mineral (ASIA-MO) 12
2.3. Síndrome de Incompatibilidad del Implante de Silicona 12
2.4. Epidemiología 12
2.5. Factores de riesgo 14
2.6. Criterios Diagnósticos 14
2.7. Tratamiento y Manejo Integral 15
2.8. Marco legal de la atención de Alogenosis latrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes 15
3. Objetivos y alcance 18
3.1. Objetivo General 18
3.2. Objetivos específicos 18
4. Alcance 19
4.1. Ámbito asistencial 19
4.2. Usuarios 19
5. Metodología 20
5.1. Constitución del grupo desarrollador 20
5.2. Formulación de las preguntas orientadoras de la revisión de evidencia 20
5.3. Preguntas de Investigación 20
5.4. Criterios de elegibilidad 21
5.4.1. Criterios de inclusión 21
5.4.2. Tipo de participantes 21
5.5. Búsqueda de evidencia 21
5.6. Estrategias de búsqueda 22
5.7. Tamización de referencias y selección de estudios 22
5.8. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios 26
5.9. Extracción de la información 27

5.10. Síntesis de la evidencia 27

5.10.1 Síntesis cuantitativa de la evidencia para los síntomas asociados a enfermedad de ASIA en personas con implantes mamarios 27

5.11. Evaluación de la certeza en la evidencia 37

6. Definición del protocolo 38

BIBLIOGRAFÍA 39

7. Anexos 45

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y contacto con partes interesadas 45

Introducción 45

Metodología de convocatoria 45

Identificación de los actores 45

Gestión de los conflictos de intereses 46

Anexo 2. Términos y bitácora de búsqueda 56

Anexo 3. Diagramas de flujo de búsqueda, tamización y selección de la evidencia 88

Anexo 4. Listado de documentos incluidos y excluidos 91

Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 65

Anexo 6. Evaluación de la certeza de la evidencia 91

Listado de tablas

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico del síndrome de ASIA

Lista de abreviaturas

Ac Anticardiolipina	Anticuerpos anticardiolipina
ADRES	Administradora de los Recursos de Sistema General de Seguridad Social en Salud
ANAS	Anticuerpos Antinucleares
ANCA	Anticuerpos Anticitosoplásmicos de Neutrófilos del inglés Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
AR	Artritis reumatoide
ASIA-MO	Síndrome ASIA inducido por aceite mineral
DM	Dermatomiositis
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EPS	Entidades Promotoras de Salud
FDA	Food and Drug Administration
GCA	Arteritis de células gigantes del inglés *Giant Cell Arteritis*
GD	Grupo desarrollador
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Antígenos leucocitarios humanos del inglés *Human leukocyte antigens*
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
JBI	Joanna Briggs Institute
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MCTD	Enfermedad mixta del tejido conectivo
ME	Encefalomielitis Miálgica, del inglés *Myalgic Encephalomyelitis*
OR	Odds Ratio
PAC	Gel de poliacrilamida
PAL	Polialquilimida
PMR	Polimialgia Reumática
POTS	síndrome de taquicardia ortostática postural
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
RoB 2	Instrumento de evaluación del riesgo de sesgo, del inglés Risk of Bias
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions
RoBIS	Risk of Bias of Systematic Reviews
RR	Riesgo relativo
RS	Revisiones sistemáticas de la literatura

SBI	Implantación de silicona mamaria del inglés *Silicone Breast Implant*
SFC	Síndrome de Fatiga Crónica
Síndrome de ASIA	Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants
SS	síndrome de Sjögren
SSc	Esclerosis sistémica del inglés Systemic Sclerosis.
TIE	Tasa de incidencia estandarizada
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
TSHR-Ab	Anticuerpos antirreceptor de TSH
UCTD	Enfermedad del Tejido Conectivo Indiferenciada del inglés Undifferentiated Connective Tissue Disease
UPC	Unidad de Pago por Capitación

Glosario

Alogenosis iatrogénica: es la enfermedad causada por la aplicación de biopolímeros con fines estéticos. Sus manifestaciones clínicas pueden presentarse entre las seis horas y los 30 años posteriores a la aplicación, con síntomas locales o sistémicos (1).

Aproximación GRADE: es un sistema para calificar la calidad del cuerpo de la evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de evidencia, como evaluaciones de tecnologías en salud y en guías, y formular recomendaciones en salud. La aproximación GRADE ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar guías de práctica clínica (GPC) y otras recomendaciones del área de la salud (p.ej. Salud pública, sistemas y políticas públicas y decisiones de cobertura en salud) (2).

Biopolímeros y polímeros: Son sustancias que contienen una gran variedad de macromoléculas producidas por agentes biológicos o por sinterización química. Los biopolímeros pueden actuar en conjunto con sistemas biológicos con el fin de tratar, aumentar o sustituir algún tejido, órgano o función del organismo humano (3).

Cirugía plástica estética, cosmética o de embellecimiento: Procedimiento quirúrgico que se realiza con el fin de mejorar o modificar la apariencia o el aspecto del paciente sin efectos funcionales u orgánicos (4).

Cirugía plástica reparadora o funcional: Procedimiento quirúrgico que se practica sobre órganos o tejidos con la finalidad de mejorar, restaurar o restablecer la función de estos, o para evitar alteraciones orgánicas o funcionales. Incluye reconstrucciones, reparación de ciertas estructuras de cobertura y soporte, manejo de malformaciones congénitas y secuelas de procesos adquiridos por traumatismos y tumoraciones de cualquier parte del cuerpo (4).

Procedimiento de extracción de sustancias modelantes: Procedimientos de retiro de sustancias modelantes, incluyendo tecnologías como láser, váser, endoscopia, extracción por jeringa, extracción con lipoescultura y la cirugía abierta, entre otros (3).

Sustancias modelantes no permitidas: Sustancias modelantes inyectables e invasivas que no están incluidas en el listado expedido por el Ministerio de Salud y Protección Social y que son usadas sin la debida autorización para tratamientos con fines estéticos (3)

Sustancias modelantes permitidas: Aquellas sustancias de relleno inyectables utilizadas en tratamientos corporales con fines estéticos, incluidos en el listado expedido por el Ministerio de Salud y Protección Social (3).

1. Introducción

El presente documento ha sido gestionado por el Ministerio de Salud y Protección Social en cumplimiento a la Ley 2316 de 2023, la cual ha dispuesto en su ARTÍCULO 9°. Protocolos en salud. El Ministerio de Salud y Protección Social formulará, aprobará, revisará y actualizará periódicamente, conforme a la evidencia médica y científica disponible, el protocolo de atención en salud física y mental para el tratamiento de los pacientes con Alogenosis latrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes no permitidas, convocando a las sociedades científicas y agremiaciones médicas a que coadyuven en la elaboración de dicho protocolo.

A nivel mundial, la cirugía plástica y la reconstructiva han aumentado su demanda a lo largo de los últimos años. La Sociedad Internacional de Cirugía Plástica Estética informó 6,7 millones de procedimientos quirúrgicos y 7,3 millones de procedimientos no quirúrgicos en 2010 en Estados Unidos, y este número aumentó significativamente a 10,6 millones de procedimientos quirúrgicos y 12,5 millones de procedimientos no quirúrgicos en 2018 (5). Históricamente, Estados Unidos y Brasil han dominado el campo de la cirugía plástica. Sin embargo, otros países también han establecido una gran presencia, por ejemplo, cifras del 2013 muestran a países como Colombia y Venezuela como países con más procedimientos por cada 100000 habitantes (6).

Los procedimientos estéticos y de reconstrucción pueden requerir sustancias modelantes que son todos aquellos productos que se aplican mediante inyección u otro sistema de aplicación para modificar la anatomía humana con fines estéticos, buscando corregir arrugas, pliegues, realzar partes corporales y retocar lo que podrían ser considerados defectos de la piel (3,7). Dado el aumento en los procedimientos que requieren el uso de sustancias modelantes, su uso y sus efectos se han convertido en un asunto de salud pública, sobre todo, los efectos derivados de sustancias no avaladas por las instituciones de control como el INVIMA en nuestro país (8) y realizadas en muchos casos, por personas no profesionales o profesionales no habilitados para su administración(8), situación que pone en peligro la salud y la vida de los usuarios (7,9).

Dentro de las sustancias modelantes, las más nombradas en la actualidad son los biopolímeros. Estos son macromoléculas de diferentes orígenes, derivados del petróleo, de origen vegetal y muchos son de origen sintético. En este último caso, la mayoría son derivados de la silicona, pudiendo incluir otros materiales como metacrilato, polimetil siloxano, colágeno, entre otros (7,9). También se han identificado otras sustancias como: el guayacol, la silicona líquida, el aceite mineral (parafina vaselina-líquida, petrolato), el aceite vegetal, la grasa animal, el colágeno bovino, y las microesferas de metacrilato en suspensión de dimetil polisiloxano, las siliconas impuras o industriales, el aceite de automóvil, los aceites de oliva, de castor, de algodón, de ajonjolí, de girasol, de sésamo, de alcanfor y de soja, el ácido ricinoleico, la lanolina, la cera de abeja, entre otros (3,10).

Una vez las sustancias modelantes entran en contacto con el tejido receptor pueden desencadenar una excesiva reacción inflamatoria local que puede desencadenar

consecuencias tanto locales como sistémicas dependiendo de si afectan únicamente la zona de la inyección o la salud general del paciente. Estas consecuencias se suelen clasificar en dos categorías según el tiempo de aparición: inmediatas y tardías. Las inmediatas, que ocurren segundos, minutos u horas después de la aplicación, pueden incluir sangrado intradérmico, oclusión arterial, necrosis focal, embolia, pápulas, discromía, eritema, equimosis, edema y reacciones de hipersensibilidad. Las tardías, por otro lado, se manifiestan meses o incluso años después de la inyección, estando descritos casos de complicaciones aparecidas hasta 25 años después (11). Estas manifestaciones tardías incluyen la formación de nódulos inflamatorios y no inflamatorios, dolor, pigmentación, prurito, siliconomas, celulitis, abscesos estériles, linfedema y la migración del material desde el sitio de la infiltración, lo que puede provocar complicaciones a distancia. Por ejemplo, la silicona líquida puede migrar, especialmente cuando se inyecta en grandes volúmenes, transportada por los macrófagos circulantes, y provocar signos y síntomas en diversas partes del cuerpo (12).

Por otro lado, dentro de los procedimientos estéticos también se utilizan implantes, siendo los de silicona para mama y glúteos los más frecuentes. Estos implantes, al ser cuerpos extraños, aumentan la posibilidad de reacciones adversas sistémicas. Este riesgo ha sido documentado desde 1964 y, en la actualidad, constituye un tema de salud pública, ya que la exposición a implantes de silicona se ha asociado con el linfoma anaplásico de células grandes y con enfermedades autoinmunes(13). Los implantes están compuestos por un polímero específico llamado polidimetilsiloxano. En su interior, el gel de silicona contiene polímeros de bajo y alto peso molecular, mezclados en diferentes proporciones(14). La cubierta del implante es una membrana de elastómeros, similar a la goma, que varía en composición, características, tipo de recubrimiento y número de capas. Aunque el diseño del implante busca reducir la difusión de silicona de bajo peso molecular a través de la cubierta hacia los tejidos circundantes(14), la filtración de silicona de bajo peso molecular a través de la cubierta de elastómero es frecuente y puede desencadenar respuestas inflamatorias(15).

La respuesta a las sustancias modelantes o a los implantes, puede producir cambios histológicos inflamatorios que pueden asociarse a enfermedad inflamatoria reumatológica conocida como síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)(12). En Colombia, Coiffman denominó a estas patologías como "Alogenosis Iatrogénica", un término que no solo abarca las complicaciones físicas, sino también los problemas psicológicos y la alteración de la calidad de vida de las personas con esta condición (16).

Teniendo en cuenta que la Alogenosis Iatrogénica es una enfermedad de interés general en la salud pública (8); además, que según la Corte constitucional en su sentencia T-579 de 2017 declara que en los casos en que se encuentra severamente comprometida la funcionalidad de la parte del cuerpo que originalmente fue intervenida con fines netamente estéticos, y cuyas complicaciones impactan gravemente su funcionalidad y la de otros órganos que no fueron objeto del tratamiento estético inicial, y que de no ser atendidos medicamente de manera oportuna y eficaz, podría llevar al compromiso serio de la salud o

de la vida misma(17); por lo anterior, es necesario formular un protocolo de atención en salud física y mental para el tratamiento de las personas con Alogenosis Iatrogénica, con la participación de las sociedades científicas y agremiaciones médicas que guie el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevención de la Alogenosis iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes.

2. Marco conceptual

2.1. Generalidades de la Condición de Salud

El síndrome de ASIA, del inglés "*Autoinmune Syndrome Induced by Adjuvants*", en español, Síndrome Autoinmune Inducido por Adyuvantes fue definido en 2011 por Shoenfeld et al (18). Una condición en la que la exposición a un adyuvante lleva a una respuesta autoinmune aberrante. Los adyuvantes son compuestos que, al ser introducidos en el organismo, potencian una reacción inmunitaria específica, resultando en títulos más altos de anticuerpos, por ejemplo, contra patógenos específicos. Ejemplos bien conocidos de adyuvantes incluyen hidróxido de aluminio, escualeno, sílice, aceites minerales, así como diversos agentes infecciosos. Durante la última década, se ha evidenciado que los implantes médicos humanos, incluidos inyectables como las siliconas y las inyecciones de bioimplantes con fines estéticos, como el ácido hialurónico, metacrilato, poliacrilamida y polialquilimida, colágeno, así como, las sales de aluminio y otros metales se sabe que forman parte de los componentes de la tinta para tatuajes también pueden actuar como adyuvantes(19).

Los síntomas clínicos típicos del síndrome ASIA incluyen: fatiga crónica, artralgia, mialgia, fiebre, síntomas de sequedad, deterioro cognitivo y/o síntomas neurológicos (atípicos). Las personas suelen presentar fatiga intensa, sueño no reparador y una mayoría reporta malestar post-esfuerzo, como se observa en la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/SFC), disautonomía y diversas enfermedades autoinmunes tales como vasculitis asociada a ANCA, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad del tejido conectivo indiferenciada (UCTD), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica/morfea, dermatomiositis, síndrome antifosfolípido, policondritis recidivante, enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), esclerosis múltiple/neuritis óptica/neuromielitis óptica, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía disautonómica, Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (POTS), enfermedades autoinmunes del hígado, mielitis transversa, encefalitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, insuficiencia adrenal, polirradiculopatía inflamatoria, colangitis biliar primaria, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, enfermedad celíaca, fibromialgia, ME/SFC, sarcoidosis, paniculitis, alopecia, miofascitis macrofágica, poliartritis inflamatoria, abortos recurrentes autoinmunes y/o artritis idiopática juvenil, entre otras(18).

2.2. Variantes del síndrome de ASIA causadas por Sustancias Modelantes

Síndrome ASIA inducido por aceite mineral (ASIA-MO)

El síndrome de ASIA asociado al aceite mineral de su acrónimo en inglés (ASIA-MO), resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Ha sido reportado de con frecuencia, especialmente en el continente latinoamericano. Las características clínicas del ASIA-MO son similares al Síndrome de ASIA ocasionado por otras sustancias modelantes, sin embargo, son heterogéneas y varían entre manifestaciones leves y graves. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas como fatiga, fiebre, poliartralgia, mialgia, depresión, trastornos del suelo y dolor crónico, lo que lleva a una alteración de la calidad de vida(20). Estas manifestaciones se han observado en el 60% de las personas con ASIA-MO. El 40% de las personas presentan manifestaciones sistémicas que cumplen los criterios para diferentes enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (SSc), artritis reumatoide (AR), entre otras(21).

2.3. Síndrome de Incompatibilidad del Implante de Silicona

La silicona presente en los implantes mamarios actúa como un estímulo externo crónico que, en individuos genéticamente predispuestos, puede llevar a la hiperestimulación del sistema inmunológico(22). Como resultado, esto puede causar la aparición de manifestaciones clínicas subjetivas no específicas y la producción de autoanticuerpos, que podrían preceder al desarrollo de enfermedades autoinmunes y, en raras ocasiones, linfoma(22). Además, la expresión de los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQ en personas con implantes de silicona puede estar relacionada con el desarrollo de síntomas autoinmunes(23). De hecho, la silicona puede desencadenar enfermedades como la UCTD, la esclerosis sistémica (SSc) y la fibromialgia(24). Asimismo, existe una asociación entre los implantes de silicona y la presencia de trastornos autoinmunes/reumáticos como el síndrome de Sjögren (SS), la esclerosis sistémica (SSc) y la sarcoidosis(25).

Por otra parte, se ha observado un aumento en la producción de una amplia gama de autoanticuerpos en mujeres asintomáticas y sintomáticas con implantes de silicona(26). Estos autoanticuerpos pueden predecir y preceder al desarrollo de enfermedades autoinmunes en estas mujeres(26). Por último, las mujeres con implantes de silicona pueden sufrir de manifestaciones clínicas diversas y no específicas relacionadas con el síndrome ASIA, tales como: fatiga crónica, trastornos del sueño, dolor generalizado, pérdida de memoria, sequedad bucal y ocular, deterioro cognitivo, taquicardia, anomalías auditivas, reacciones alérgicas, depresión, pérdida de cabello, síndrome de vejiga e intestino irritable, palpitaciones, entre otros(22).

2.4. Epidemiología

A través del Registro Internacional del Síndrome ASIA (establecido en 2011), hasta diciembre de 2016 se identificaron 300 personas con esta condición. La edad promedio de

inicio de la enfermedad fue de 37 años, y el tiempo medio entre la exposición a los adyuvantes y el desarrollo de condiciones autoinmunes fue de 16,8 meses, con un rango de 3 días a 5 años. Los síntomas más frecuentemente reportados incluyeron artralgia, mialgia, fatiga crónica, trastornos del sueño, debilidad, síntomas de sequedad y fiebre(27). También se observaron manifestaciones neurológicas y artritis. El 89% de las personas afectadas presentaron enfermedades clínicamente bien definidas. La UCTD fue la más frecuente, seguida por la fibromialgia y/o el síndrome de fatiga crónica. Otras enfermedades autoinmunes observadas incluyeron LES, vasculitis, principalmente arteritis de células gigantes (GCA), vasculitis asociada a ANCA, enfermedad de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, poliarteritis nudosa y sarcoidosis cutánea(27).

Los materiales identificados como adyuvantes incluyeron rellenos cosméticos como aceite mineral, ácido hialurónico, polialquilimida (PAL), gel de poliacrilamida (PAC) y colágeno. También se encontraron implantes metálicos e implantes mamarios de silicona.

Otro estudio investigó los diferentes subtipos de enfermedades autoinmunes (autoinmunes frente a auto inflamatorias o estados intermedios) en 500 personas registrados en el Registro Internacional del Síndrome ASIA entre 2016 y 2019. La edad promedio de las personas fue de 43 ± 17 años y la mayoría (89%) eran mujeres. El 69% de las personas afectadas presentaban enfermedades autoinmunes bien definidas. Las enfermedades autoinmunes poligénicas fueron significativamente más frecuentes que los trastornos auto inflamatorios (92.7% vs. 5.8%). Las enfermedades autoinmunes poligénicas incluyeron: vasculitis como la vasculitis asociada a ANCA, AR, LES, La UCTD, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica/morfea, dermatomiositis, síndrome antifosfolípido, policondritis recidivante, La MCTD, esclerosis múltiple/neuritis óptica/neuromielitis óptica, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía disautonómica, POTS, enfermedades autoinmunes del hígado, mielitis transversa, encefalitis autoinmune, anemia hemolítica, tiroiditis autoinmune, insuficiencia adrenal, polirradiculopatía inflamatoria, colangitis biliar primaria, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, enfermedad celíaca, fibromialgia, ME/SFC, sarcoidosis, paniculitis, alopecia, miofasciitis macrofágica, poliartritis inflamatoria, abortos recurrentes autoinmunes y/o artritis idiopática juvenil. Las enfermedades auto inflamatorias poligénicas incluyeron: arteritis de células gigantes/polimialgia reumática (GCA/PMR), enfermedad de Still del adulto y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las enfermedades de patrón mixto incluyeron espondilitis anquilosante, psoriasis, enfermedad de Behçet, artritis psoriásica y espondiloartritis indiferenciada(27).

En 2020, se describieron casos de síndrome ASIA asociado con enfermedades autoinmunes endocrinas. Estas enfermedades incluyeron: tiroiditis subaguda (n = 54), tiroiditis de Hashimoto (n = 2), insuficiencia ovárica primaria (n = 11), diabetes autoinmune tipo 1 (n = 13) e insuficiencia de la glándula suprarrenal autoinmune (n = 1). Se ha sugerido que la activación crónica del sistema inmunológico por adyuvantes también puede conducir al desarrollo de linfoma y formar parte del espectro del síndrome ASIA. Muchos informes indican un mayor riesgo de linfoma, especialmente de células grandes anaplásicas en personas con implantes mamarios. Además, la FDA emitió recientemente una comunicación

de seguridad indicando que también se ha vinculado el carcinoma de células escamosas a los implantes mamarios.

2.5. Factores de riesgo

Las personas con antecedentes médicos de alergias tienen un mayor riesgo de desarrollar el síndrome ASIA después de la implantación. Además, aquellos con una enfermedad autoinmune preexistente o una predisposición familiar a enfermedades autoinmunes corren el riesgo de desarrollar síntomas después de la implantación de silicona mamaria (SBI) (28). Es importante destacar la interacción entre los factores inmunogenéticos, como los antígenos leucocitarios humanos (HLA), lo cual confiere una predisposición genética que también ha sido implicada en el desarrollo de esta condición entre individuos genéticamente predispuestos, especialmente portadores de los genes HLA-DRB1 y PTPN22 (22), lo cual parece ser un requisito previo para la aparición de este síndrome autoinmune (29). Además, factores ambientales como el tabaquismo y la obesidad también influyen en el desarrollo del síndrome ASIA (28,30).

2.6. Criterios Diagnósticos

Los personas se consideran afectados por el síndrome ASIA cuando presentan dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores (18,28) (31)

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico del síndrome de ASIA

Criterios Mayores
• Exposición a un estímulo externo (implantes como silicona) antes de las manifestaciones clínicas.
Aparición de manifestaciones clínicas 'típicas' como:
• Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño.
• Mialgia, miositis o debilidad muscular.
• Artralgia y/o artritis
• Deterioro cognitivo, pérdida de memoria
• Pirexia
• Sicca (boca seca, ojos secos)
• Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización).
• La eliminación del agente desencadenante induce mejoría.
• Biopsia típica de los órganos afectados.
Criterios Menores
• Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante sospechoso.
• Otras manifestaciones clínicas (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, fenómeno de Raynaud).
• Asociaciones específicas de HLA (por ejemplo, HLA DRB1, HLA DQB1).
• Desarrollo de una enfermedad autoinmune (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica).

Adaptado de Tervaert et al(28)

2.7. Tratamiento y Manejo Integral

2.7.1. Explantación

Un criterio mayor del síndrome ASIA incluye la mejora de los síntomas y signos que aparecieron después de la implantación (como la fatiga crónica o el dolor generalizado) tras la explantación(18). La cesación o reducción de los síntomas después de la remoción del implante es una observación sumamente importante para diagnosticar el síndrome ASIA y determinar su causa (18).

Se ha documentado una mejoría de los síntomas en personas con implantes mamarios de silicona tras la explantación(32). En varias nuevas series de casos que involucran a más de 2000 personas (33), se ha informado una mejoría de los síntomas en un 50-98%(34).

Por ejemplo, en el estudio de Spit et a(34), se compararon personas con síntomas que se sometieron a la explantación (n = 152) con aquellos que no quisieron remover sus implantes (n = 180). Se observó una mejora significativa en el 30% de las personas que se sometieron a la explantación, mientras que en el grupo que no removió los implantes, solo el 12% reportó una mejora significativa (OR = 2.86; CI 1.31–6.24) (34).

Diversos factores pueden ser postulados como influyentes en el resultado de la explantación, por ejemplo, las características del implante, las características de la enfermedad, la duración, la cirugía, la reconstrucción post-explantación y/o otros factores.

2.8. Marco legal de la atención de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes

Ley 1751 de 2015: Esta ley establece el derecho fundamental a la salud y regula el Sistema General de Seguridad Social en Salud. Proporciona el marco general para la prestación de servicios de salud, garantizando, garantizando el acceso a la atención integral que incluye diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades crónicas como las enfermedades autoinmunes(35).

Resolución 2366 de 2023: Establece la actualización integral de servicios y tecnologías de salud financiados con la Unidad de Pago por Capitación (UPC). Esta resolución tiene por objeto establecer los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la UPC, que deberán ser garantizados por las entidades promotoras de salud - EPS y las entidades adaptadas, a sus afiliados en las condiciones de calidad establecidas por la normatividad vigente. Las disposiciones contenidas en esta resolución aplican a los organismos de dirección, vigilancia y control del Sistema General de Seguridad Social en Salud, a las EPS, entidades adaptadas, prestadores de servicios de salud, Administradora de los Recursos

de Sistema General de Seguridad Social en Salud - ADRES y demás actores y agentes que intervienen en el Sistema General de Seguridad Social en Salud(36)

Sentencia T-579 de 2017: En esta decisión, la Corte Constitucional amparó los derechos fundamentales a la salud, integridad física y a la vida de una accionante de tutela a quien le fueron negados los servicios de salud que requería por presentar Síndrome de ASIA posterior a la realización de un procedimiento con fines estéticos. La sentencia de la corte hace una distinción entre la cirugía cosmética y la cirugía funcional, indicando que: "(…) los efectos secundarios o complicaciones derivadas de una cirugía estética comprometen muy gravemente la funcionalidad de los órganos o tejidos del cuerpo que no fueron objeto de dicha cirugía inicial, esa circunstancia desborda el alcance de lo que podría entenderse como efectos secundarios o complicaciones previstas científicamente para cada tipo de cirugía estética, en cuyo caso se impone la necesidad dar una interpretación a la norma que excluye la atención en salud a la luz de los principios pro homine y de integralidad del servicio de salud. En los casos en que se encuentra severamente comprometida la funcionalidad de la parte del cuerpo que originalmente fue intervenida con fines netamente estéticos, pero cuyas complicaciones impactan gravemente su funcionalidad y la de otros órganos que no fueron objeto del tratamiento estético inicial, y que de no ser atendidos medicamente de manera oportuna y eficaz, podría llevar al compromiso serio de la salud o de la vida misma(17)."

Resolución 3100 de 2019: por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los prestadores de servicios de salud y de habilitación de los servicios de salud y se adopta el Manual de Inscripción de Prestadores y Habilitación de Servicios de Salud. En ese sentido, se cuenta con un marco regulatorio claro respecto del componente de habilitación del Sistema de Garantía de Calidad, que permite la protección de las personas usuarias de los servicios de salud (37).

Ley 2316 de 2023: Busca proteger la salud pública y regular de manera estricta los procedimientos estéticos en Colombia, asegurando que solo se utilicen sustancias seguras y autorizadas. Esta ley fue sancionada el 17 de agosto de 2023 en Colombia y establece medidas estrictas para regular el uso de biopolímeros y otras sustancias modelantes permitidas y no permitidas en procedimientos estéticos. Dentro de los puntos clave de esta ley, está la tipificación penal, dado que se introdujo un artículo en el Código Penal colombiano que sanciona las lesiones personales causadas por la infiltración de sustancias modelantes no permitidas, conocidas como biopolímeros. Las penas oscilan entre 32 y 180 meses de prisión y multas de 150 a 300 salarios mínimos legales mensuales vigentes, dependiendo de la gravedad del caso y si el infractor es un profesional de la salud(3).

Por otro lado, la ley prohíbe la comercialización, uso y aplicación de biopolímeros no permitidos, por tanto, El Ministerio de Salud y Protección Social y el Invima tienen la responsabilidad de crear y publicar un listado de sustancias modelantes permitidas, profesionales, e instituciones que se encuentran habilitados para la realización de

procedimientos médicos y quirúrgicos con fines estéticos, disponibles en: https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/Ley-2316-de-2023.aspx(8).

Decreto 545 del 2 de mayo de 2024: A través del cual se establece quienes son objeto del reporte del registro de control de ventas de las sustancias modelantes permitidas; plazos y contenidos de información del reporte(38).

3. Objetivos y alcance

3.1. Objetivo General

Desarrollar una secuencia lógica de pasos que permita a los profesionales de salud la atención en salud física y mental integral para personas afectadas por sustancias modelantes en Colombia, basada en evidencia médica y científica disponible y la participación de las sociedades científicas, agremiaciones médicas, personas afectadas y tomadores de decisiones que se encuentran vinculadas con la atención de esta población.

3.2. Objetivos específicos

1. Determinar las medidas de prevención de la Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes.
2. Definir los criterios y pruebas de laboratorio necesarios para el diagnóstico y seguimiento de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes.
3. Establecer los algoritmos de atención médica, quirúrgica, mental y de seguimiento para la atención de personas con diagnóstico de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes.

4. Alcance

Se entiende por protocolo informado en la evidencia, un documento orientado a definir y facilitar los procesos de atención de una situación o problema de salud específico en el marco del sistema de salud. Esta herramienta, elaborada por un equipo multidisciplinario, detalla el conjunto de pasos a seguir para la atención (indicaciones), a partir de recomendaciones y orientaciones de manejo identificadas en la evidencia, la participación de actores interesados como son los expertos clínicos, los representantes de las personas con esta condición y los tomadores de decisiones.

El protocolo tendrá cómo población objeto los profesionales de la salud involucrados en la atención en salud física y mental de las personas afectadas por sustancias modelantes usadas con fines estéticos en Colombia, y abordará las estrategias de prevención, los criterios y proceso diagnósticos, el tratamiento médico y quirúrgico de las personas afectadas, el seguimiento de estas personas, la rehabilitación y la definición de los grupos interdisciplinarios de atención inicial y seguimiento de esta población.

Este protocolo no incluye a personas con Síndrome de ASIA asociado a Vacunas, u otro tipo de implantes que no tengan fines estéticos ni tampoco, a personas con enfermedades autoinmunes por tatuajes.

4.1. Ámbito asistencial

Este protocolo presenta indicaciones que involucran a las instituciones de baja, mediana y alta complejidad, e incluye intervenciones ambulatorias e intrahospitalarias.

4.2. Usuarios

- Profesionales del área de la salud involucrados en el manejo de las personas afectadas con Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes entre los cuales se encuentran Médicos especialistas en Cirugía Plástica, Reumatología, Medicina Estética, Dermatología, Medicina Interna, Psiquiatría, Psicología, Medicina Familiar, Medicina General, Medicina Física Y Rehabilitación, Fisioterapia Y Terapia Ocupacional.
- Tomadores de decisiones en el sistema general de seguridad social en salud.

5. Metodología

5.1. Constitución del grupo desarrollador

El grupo desarrollador (GD) estuvo conformado por el equipo técnico, expertos en métodos de síntesis de la evidencia científica y curaduría de evidencia, desarrollo de Guías de Práctica Clínica (GPC) y protocolos de atención del IETS; y expertos clínicos en Cirugía Plástica y Reconstructiva, Reumatología, y Psiquiatría, así como, el equipo técnico representantes del Ministerio de Salud y Protección Social.

Todos los expertos del GD diligenciaron y firmaron una declaración de intereses que fue evaluada por un comité independiente conformado para ese fin, que juzgó en cada caso particular la posibilidad de un conflicto de interés, determinó el grado de participación y las acciones para manejar los posibles conflictos identificados. Ver anexo 1.

5.2. Formulación de las preguntas orientadoras de la revisión de evidencia

La revisión sistemática de la evidencia estuvo orientada por las preguntas que se enuncian a continuación. Dado que para este protocolo no se consideraron relevantes preguntas con un enfoque comparativo o analítico (p.ej., sobre comparaciones entre tecnologías), se plantearon preguntas básicas (de tipo background), constituidas por una raíz, un verbo y un aspecto a tratar. Además, estas preguntas se presentaron en los diferentes encuentros del GD en los cuales se discutieron y acordaron como preguntas orientadoras para el desarrollo del protocolo. A continuación, se presentan las preguntas orientadoras del protocolo.

5.3. Preguntas de Investigación

1. ¿Cuáles son las medidas de prevención para la Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?
2. ¿Cuáles son los criterios y exámenes paraclínicos necesarios para el diagnóstico de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?
3. ¿Cuál es el tratamiento médico, quirúrgico y los procedimientos para el retiro de sustancias modelantes de elección para personas con diagnóstico de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?
4. ¿Cuáles son las intervenciones de salud mental de elección para las personas con diagnóstico de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?
5. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos y la atención médica de seguimiento necesarias para las personas con diagnóstico de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?

6. ¿Cuál es el grupo interdisciplinario inicial de atención para personas con sospecha de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?
7. ¿Cuál es el grupo interdisciplinario de seguimiento para la atención de las personas con diagnóstico de Alogenosis Iatrogénica, Síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes?

Para responder a cada pregunta de investigación, se realizaron búsquedas sistemáticas en la literatura, la evidencia se seleccionó a partir de criterios predefinidos y fueron sujeto de análisis crítico. La síntesis de información será presenta en espacios de participación con actores clave con el fin de acordar las recomendaciones para cada caso particular, de acuerdo con las preguntas orientadoras.

5.4. Criterios de elegibilidad

5.4.1. Criterios de inclusión

Diseño: Se incluyeron Guías de práctica clínica de máximo cinco años de antigüedad, que tuvieran como base, revisiones sistemáticas de la literatura.
Se incluyeron Revisiones Sistemáticas (RS) que incluyeron la búsqueda sistemática en al menos dos bases de datos científicas. Finalmente, se incluyeron estudios primarios experimentales u observacionales analíticos y estudios de pruebas diagnósticas que respondieran a al menos a una de las preguntas planteadas en el presente protocolo. Solo en las preguntas para las cuáles no se encontró evidencia analítica, se incluyeron reportes de caso o series de caso.

5.4.2. Tipo de participantes

Población y grupos terapéuticos incluidos: personas con Alogenosis o Síndrome de ASIA a causa de sustancias modelantes.
Personas con diagnóstico de enfermedades autoinmunes asociadas a sustancias modelantes.

5.4.3. Criterios de exclusión

Estudios que incluyan personas con enfermedades autoinmunes a causa de tatuajes o derivadas de otras causas diferentes a las sustancias modelantes usadas con fines estéticos.
Estudios no recuperados en texto completo

5.5. Búsqueda de evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica

de tecnologías en salud del IETS (2). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos, LILACS y Scielo. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/).
- Se accedió a Embase a través de www.embase.com.
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de www.cochranelibrary.com.
- Se accedió a LILACS a través de https://lilacs.bvsalud.org/en/
- Se accedió a Epistemonikos a través de https://www.epistemonikos.org/es
- Se accedió a Scielo
- Se accedió a Google Académico a través de https://scholar.google.es

5.6. Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación orientadora. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio: de alta especificidad para RS y de alta sensibilidad para estudios primarios.

Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico. Se realizó una búsqueda específica para identificar GPC publicadas durante los últimos 5 años y otra búsqueda para identificar revisiones sistemáticas de la literatura. Cuando fue necesario, se realizaron búsquedas independientes de revisiones sistemáticas o estudios primarios para cada pregunta. En el anexo 2 se presentan las bitácoras de búsqueda y los algoritmos utilizados en cada base de datos.

5.7. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan (39), donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se recuperó texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, realizada de manera

independiente por dos revisores y los desacuerdos se resolvieron por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión.

No se identificó ninguna GPC. Se seleccionaron 13 RS y 30 estudios primarios (Anexo 3). Dentro de los estudios primarios, se cuentan cinco estudios de cohorte(34,40–43); ocho estudios de reporte de caso (1,9,11,12,21,44–46); cinco series de caso (16,47–50); y doce estudios de corte transversal (25,27,33,51–59). El listado de los estudios incluidos se presenta en la tabla 2. En el Anexo 4 se presenta el listado de referencias de los estudios excluidos durante la revisión en texto completo.

Tabla 2. Estudios incluidos

Registro	Autores	Título	Tipo de estudio
1	Mortada, Hatan et al(60)	Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review.	Revisión sistemática
2	Garcia-Leal, Mariana et al(61)	Silicone breast implants and connective tissue diseases: How does current evidence add to the no-association consensus? Systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática
3	Fuzzard, Sibon et al(62)	A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome.	Revisión sistemática
4	Zahdi, Natalia(63)	ASIA e BIA-ALCL como reacciones adversas a los implantes mamarios de silicone BIAALCL BIA ALCL	Revisión sistemática
5	Giacomazzo, Caio et al(64)	Síndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamarios de silicone: revisión sistemática silicone	Revisión sistemática
6	Jara, Luis et al(29)	Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome).	Revisión sistemática
7	Hoa, Sabrina et al(65)	Risk of rheumatic disease in breast implant users: a qualitative systematic review.	Revisión sistemática
8	Alabdulkarim, Abdulaziz et al(66)	Comprehensive Systematic Review of Breast Implant Illness: Symptoms, Management, and Long-Term Outcomes.	Revisión sistemática

9	Rohrich, Rod et al(67)	Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link? A Systematic Review	Revisión sistemática
10	de Boer, M et al(32)	Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints?	Revisión sistemática
11	Kabir, Raeesa et al(68)	Breast Implant Illness (BII) As a Clinical Entity: A Systematic Review of the Literature	Revisión sistemática
12	Alijotas-Reig, J et al(69)	Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-asia-related to biomaterials: Analysis of 50 cases	Revisión sistemática
13	Ramos-Gallardo et al(70)	Morbidity induced by the infiltration of foreign substances into de buttocks: A systematic review	Revisión sistemática
Estudios primarios			
1	Zolotykh, V. et al.(43)	Silicone prosthetics and anti-thyroid autoimmunity.	Cohorte
2	Perez Tristan, et al(44)	Foreign modeling agent reaction; managed with two staged surgical reconstruction. Case report and review of literature.	Estudio de caso
3	Pachón, Jaime et al(51)	Clinical and Immunological Characteristics of Patients with Biopolymers and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants.	Corte transversal
4	de Vries, Claire et al(52)	Understanding Breast Implant-Associated Illness: A Delphi Survey Defining Most Frequently Associated Symptoms.	Corte transversal
5	Colaris, MJL et al(53)	Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature.	Corte transversal
6	Watad A et al(54)	Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases.	Corte transversal
7	Moling, O et al(45)	Intravascular large B-cell lymphoma associated with silicone breast implant, HLA-DRB1*11:01, and HLA-DQB1*03:01 manifesting as macrophage activation syndrome and with severe neurological symptoms: a case report.	Estudio de caso

8	Cohen, Tervaert et al	Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome).	Serie de casos
9	Cavallasca, J et al(49)	Clinical manifestations, laboratory features, and evolution in patients with autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)	Serie de casos
10	Singh, Navin et al(40)	Five-Year Safety Data for More than 55,000 Subjects following Breast Implantation: Comparison of Rare Adverse Event Rates with Silicone Implants versus National Norms and Saline Implants.	Cohorte
11	Castro, Claudia et al(55)	Adverse effects of modeling substances in Cali, Colombia.	Corte transversal
12	Montealegre, G et al(48)	ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review	Serie de casos
13	Spit, Karlinde et al(34)	Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study.	Cohorte
14	Domínguez, Luis et al(29)	Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA): síndrome de Shoenfeld	Reporte de caso
15	Kappel,Rita et al(41)	Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness	Cohorte
16	Miranda, Ricardo et al(47)	En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms	Serie de casos
17	Wee, Corinne et al(42)	Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation	Cohorte
18	Wozniak-Roszkowska, et al(56)	Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland	Corte transversal
19	Denis Souto Valente, et al(57)	Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study | Aesthetic Surgery Journal | Oxford Academic	Corte transversal
20	Watad ,Abdulla et al(27)	The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIAsyndrome registry	Corte transversal
21	Coroneos, Christopher et al(58)	US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients	Corte transversal

22	Corrales, Martha et al(1)	Reacción granulomatosa de tipo sarcoideo secundaria a biopolímeros: reporte de caso y revisión de la literatura	Estudio de caso
23	Colaris, Maartje et al(33)	Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30¬†years and a review of current literature	Corte transversal
24	Watad, Abdulla et al(25)	Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis	Corte transversal
25	Vera-Lastra, Olga et al(21)	Autoimmune/inflammatory syndrome induced by methylmethacrylate associated to seronegative antiphospholipid syndrome and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma	Estudio de caso
26	Allais, Marvis et al(9)	Reacción a un cuerpo extraño por un biopolímero inyectado: presentación de un caso clínico	Estudio de caso
27	Duarte y Sanchez, Alejandro et al(12)	Complicación tardía tras infiltración de biopolímeros en glúteos	Estudio de caso
28	Styperek, Andrew et al(11)	Nonmedical-grade Injections of Permanent Fillers	Estudio de caso
29	Coiffman, F et al(16)	Alogenosis iatrogénica: Una nueva enfermedad	Serie de casos
30	Pachón et al(59)	Classification for Staging and Managing Patients with Biopolymer-induced Human Adjuvant Disease	Corte transversal

5.8. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

las Guías de Práctica Clínica seleccionadas se calificaron en su calidad metodológica en la plataforma del instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (Agree) plus(71). Este instrumento califica las guías teniendo en cuenta seis dominios. Se incluyeron aquellas guías de práctica clínica que alcanzaron mínimo el 60 % en el dominio tres, de rigor de desarrollo y de independencia editorial en el dominio seis.

La evaluación de riesgo de sesgos de las revisiones sistemáticas se realizó con el instrumento Risk of Bias of Systematic Reviews (RoBIS) que clasifica estos estudios, de acuerdo con el riesgo de sesgo como bajo, poco claro y alto. En el caso de los estudios primarios, los ensayos controlados aleatorizados se evaluaron con el instrumento Riesgo de sesgos de Cochrane, RoB 2, del inglés Risk of Bias (2,72). Estudios primarios de validez diagnóstica: QUADAS-2 (2,72) y los estudios de cohortes, casos y controles, cortes transversales, reportes y series de caso con los propuestos por el Instituto de Joanna Briggs (JBI). Dos revisores de manera independiente evaluaron el riesgo de sesgo, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

La evaluación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas incluidas fue alto para todas, excepto para García-Leal et al (61) cuya riesgo de sesgo fue bajo y la de Hoa et al y

Kabir et al (65,68) cuyo riesgo de sesgo fue no claro. El riesgo de sesgo para los estudios primarios estuvo entre moderada y alta calidad para todos los estudios primarios, excepto para la serie de caso de Coiffman et al (16) y para los cortes transversales de Vries et al (52) y Colaris et al(53) cuya calidad fue baja. En el Anexo 5, se presenta la evaluación del riesgo de las 13 RS y los 30 estudios primarios.

5.9. Extracción de la información

Tres revisores realizaron la extracción de la información a partir de las publicaciones originales de los documentos seleccionados. Se construyó una base de datos cuantitativa que contenía datos sobre: Autor, año, tipo de estudio o publicación, población, tiempo de seguimiento, tamaño de muestra, tiempo desde la colocación del material e inicio de los síntomas, tiempo de seguimiento en meses, los desenlaces evaluados en el estudio, factores de riesgo para el desarrollo de Síndrome de ASIA, exámenes paraclínicos o criterios diagnósticos de la Alogenosis iatrogénica o Síndrome de ASIA; los tratamientos médicos y quirúrgicos para el manejo de las consecuencias de estas condiciones al igual que las intervenciones desde Salud Mental para el manejo de estas personas y la información sobre los grupos multidisciplinarios para el contacto inicial y el seguimiento de los pacientes con Síndrome de ASIA. También se construyó un formulario de extracción cualitativa como complemento informativo a la base de datos cuantitativa.

5.10. Síntesis de la evidencia

A partir de las referencias seleccionadas, se resumió la evidencia en tablas de resumen para cada una de las preguntas de investigación. El detalle de esta síntesis se presenta a continuación

5.10.1 Síntesis cuantitativa de la evidencia para los síntomas asociados a enfermedad de ASIA en personas con implantes mamarios

5.10.1.1. Pregunta 2. Diagnóstico. Frecuencia de los síntomas, enfermedades asociadas a esta condición y pruebas diagnósticas identificadas

Personas con implantes mamarios

El tiempo de presentación de los síntomas en los estudios estuvo entre 8 y 19 años, Tabla 3. La condición es heterogénea, los síntomas son variados e incluyen los musculoesqueléticos como artralgias, mialgias y debilidad muscular con una frecuencia en la población afectada entre el 33 al 90%. Los síntomas neurológicos reportados incluyeron el deterioro cognitivo en cerca del 80% y alteraciones del sueño entre 37 y 78%. Los síntomas generales como las Manifestaciones alérgicas (molestias oculares, rinorrea, estornudos, tos, síntomas dermatológicos) estuvieron presentes entre el 50 y 80% de la población reportada en los estudios. Síntomas relacionados con el fenómeno de Raynaud estuvieron presentes en cercal del 50% de las personas afectadas al igual que las alteraciones de la piel en un 60% aproximadamente, tabla 4. Aunque las frecuencias de los síntomas son altas, no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas de estos síntomas a la condición cuando se compara con unas poblaciones estándar, tabla 5.

En relación con el diagnóstico de la condición, se identificaron las frecuencias de positivos en las personas con esta condición. Dentro de los anticuerpos con mayor frecuencia de positivos están los anticuerpos antitiroideos con un 47%, seguido de los antinucleares cuyos resultados positivos estuvieron en más del 35% de las poblaciones de los estudios seleccionados, tabla 6.

Tabla 3. Tiempos al desarrollo de síntomas y explante en personas con implantes mamarios.

Desenlace	Diseño	Tamaño de muestra	Tiempo
Tiempo desde el implante a la aparición de síntomas	RSL(63,68)	2500	Rango: 8-13.4 años
Tiempo implante a explante	RSL(68)	NR	Media 13.1 años (DE: 6.6)

Tabla 4. Frecuencia de síntomas en personas con implantes mamarios.

Síntomas	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos
Musculo esqueléticos			
Artralgia	RSL(61,63,64,66)	94029	1-91%
Mialgias y debilidad muscular	RSL(63,64)	NR	33-90%
Síntomas neurológicos			
Deterioro cognitivo, pérdida de memoria.	Transversal(53)	200	80%
Alteración del sueño	RSL(63,73)	NR	37-78%
Otros Síntomas neurológicos	RSL(63,66)	4794	26-90%
Sintomas generales			
Fatiga	RSL(63,66,73)	4794	84%
Fiebre	RSL(63)	NR	34%
Pirexia	Transversal(53)	200	58%
Manifestaciones alérgicas (molestias oculares, rinorrea, estornudos, tos, síntomas dermatológicos)	Transversal(53)	200	50% - 80%
Dermatológicos			
Fenómeno de Raynaud	RSL(63,73)	NR	30% - 50%
Livedo Reticularis	Transversal(53)	200	45%

induración de la piel	Cohorte(50)	398	60%
Otros			
Sicca	RSL(63,73)	NR	18-75%
Evento cerebrovascular tardío	RSL(63)	NR	48 - 70%

Tabla 5. Medidas de asociación para síntomas en personas con implantes mamarios.

Signos/síntomas	Diseño	Tamaño de muestra	RR (IC 95%)
Artralgias, artritis	RSL(61)	89235	1.03 (0.84-1.25)
Resequedad (ojos, boca, otras áreas)	RSL(61)	89235	0.94 (0.73-1.19)
Fatiga	RSL(61)	89235	1.06 (0.96-2.66)
Mialgia y miositis	RSL(61)	89235	1.22 (0.97-1.54)
Fenómeno de Raynaud	RSL(61)	89235	1.52 (0.88-2.63)
Mialgia y miositis	RSL(61)	89235	1.13 (0.77-1.65)

Tabla 6. Frecuencia de pruebas diagnósticas positivas en personas con implantes mamarios.

Pruebas Diagnósticas	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos (%)
ANAS	2 RSL, 1 Transversal(55,61,73)	89535	35
Factor Reumatoide	RSL(61)	89235	8
Ac Anticardiolipina IgM	RSL(61)	89235	5
Ac Anticardiolipina IgG	RSL(61)	89235	3
TSHR-Ab	Cohorte(43)	106	47
TSH	Cohorte(43)	106	4
Prolactina	Cohorte(43)	106	4
Estradiol	Cohorte(43)	106	5
anti-SSA+	Transversal(27)	300	6
anti-SSB+	Transversal l(27)	300	2
anti-Sm +	Transversal l(27)	300	5
anti-dsDNA+	Transversal l(27)	300	4

También se sintetizó la evidencia relacionada con la frecuencia y asociación de las enfermedades a la condición de Alogenosis Iatrogénica y Síndrome ASIA. Comparado con una población estándar, se identificaron tasas de incidencia estandarizadas más altas en enfermedades ginecobstétricas como bajo peso al nacer presentando un caso más por cada 100000 personas y para cualquier malformación congénita de 2 casos por cada 10000. En relación con las enfermedades reumatológicas se identificó un mayor riesgo de presentar Síndrome de Sjögren OR 1.58(1.26-1.97), Artritis reumatoide RR 1.9 (1.4–2.7), Esclerosis múltiple RR 2.6 (1.3–5.1) y Sarcoidosis OR 2.9(2.2-3.9). Se identificó un riesgo significativamente mayor para enfermedades endocrinas como Hipotiroidismo OR 1.13 (1.08-1.18) e Hipertiroidismo OR 1.25 (1.16-1.36) y para enfermedades musculoesqueléticas como Fibromialgia RR 2.4(1.6–3.6), Tablas 7 y 8.

Es preciso tener en cuenta que los datos presentados vienen de estudios descriptivos, principalmente cortes transversales, y de revisiones sistemáticas de estudios observacionales descriptivos de muestras que no han sido seleccionadas aleatoriamente, sino de muestras seleccionadas por conveniencia, por ende, estos resultados expresan la frecuencia de las enfermedades en las poblaciones estudiadas, las cuales pueden no ser representativas de la población con esta condición dadas las características de los diseños incluidos en esta revisión. Ver sección de calificación de la certeza de la evidencia para cada uno de estos desenlaces, Anexo 6.

Tabla 7. Frecuencia de enfermedades en personas con implantes mamarios.

Enfermedad	Diseño	Tamaño de muestra	Frecuencia de los eventos (%)
Artritis Reumatoide	Transversal(25,58)	223248	0.55
Linfoma no-Hodgkin	Transversal(51)	32	6.2
Algún tipo de cáncer	Transversal(58)	99993	0.007
Cualquier desorden neurológico	Transversal(58)	99993	0.41
Enfermedad de Crohn	Transversal(51)	32	3.1
Fibromialgia	Transversal(58)	99993	0.0031
Esclerosis múltiple	Transversal(27,58)	223248	0.62
Granulomatosis	Transversal (51)	32	3.1
Aborto	Transversal(25,58)	99993	0.35

Tabla 8. Medidas de asociación para enfermedades en personas con implantes mamarios.

Enfermedad	Medida de asociación	Diseño
Ginecobstétricas		
Aborto	Tasa de incidencia 0.95(0.86-1.05)	Transversal(58)
Bajo peso al nacer	Tasa de incidencia 1.11 (0.94-1.3)	Transversal(58)
Cualquier malformación congénita	Tasa de incidencia 2 de cada 10000	Transversal(58)
Reumatológicas		
Lupus	RR 1.19 (0.77-1.83)	RSL(61)
Síndrome de Sjögren	OR 1.58(1.26-1.97)	Transversal(25)
Esclerodermia	RR 1.17(0.62-2.22)	RSL(61)

Espondilitis anquilosante	OR 1.23(0.85-1.79)	Transversal(25)
Artritis reumatoide	RR 1.9 (1.4–2.7)	RSL(65)
	RR 1.35(1.08-1.6)	RSL(61)
Esclerosis múltiple	RR 2.6 (1.3–5.1)	RSL(65)
Sarcoidosis	OR 2.9(2.2-3.9)	Transversal(25)
Enfermedades del tejido conectivo	RR 0.95(0.39–2.31)	Cohorte(40)
Cualquier trastorno inmunológico	Tasa de incidencia 2 de cada 10000	Transversal(58)
Oncológicas		
Cáncer de cerebro	RR 0.80 (0.17–3.71)	Cohorte(40)
Cáncer de mama	RR 0.83(0.59–1.17)	Cohorte(40)
Cáncer de cuello uterino/vulva	RR 1.15(0.53–2.49)	Cohorte(40)
Melanoma	6 de 10000	Transversal(58)
Endocrinas		
Hipotiroidismo	OR 1.13 (1.08-1.18)	Transversal(25)
Hipertiroidismo	OR 1.25 (1.16-1.36)	Transversal(25)
Muscoloesqueléticas		
Fibromialgia	RR 2.4(1.6–3.6)	RSL(65)
Miositis	1 de 10000	Corte transversal(58)
Vasculares		
Vasculitis	OR 1.22(0.80-1.79)	Transversal(25)

Personas afectadas por sustancias modelantes

La evidencia para esta población fue mucho más limitada. Dentro de las sustancias identificadas en la literatura, las más frecuentes fueron la Dimeticona (polidimetilsiloxano) y los biopolímeros con una proporción de eventos de 90 y 28.5%, respectivamente, Tabla 9. En relación con el tiempo de presentación de los síntomas, solo se identificó un estudio que reportó la presencia de síntomas de inicio inmediato posterior a la infiltración con la sustancia y a los cuatro meses aproximadamente, tabla 10.

Uno de los estudios (60) reportó los síntomas asociados a la infiltración de ácido hialurónico en el rostro, informando pérdida de la visión y ceguera como síntomas más frecuentes (50%) en infiltraciones de esta sustancia, seguido de dolor orbicular y oftalmoplejía, tabla 11.

Para otro tipo de sustancias, también se reportaron alteraciones a nivel local como asimetría y aumento del volumen de la zona, los cuales se presentaron entre el 56 y 89% de los participantes en dichos estudios(55). se reportaron frecuencias entre el 28 y 78% para síntomas como adinamia, fatiga y fiebre, seguido de los síntomas musculoesqueléticos con frecuencias entre 36 y 73% y de síntomas mentales como depresión, ansiedad y otras alteraciones del estado del animo con frecuencias entre 40 y 58% (55). Esta información se presenta en la tabla 11.

Respecto a las pruebas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad ocasionada por sustancias modelantes, las pruebas más utilizadas fueron ANAS y gamaglobulinas con frecuencias de eventos positivos en 41 y 36% respectivamente. Cabe resaltar que la Biopsia fue una prueba frecuentemente usada en las personas afectadas por estas sustancias, siendo positivas en el 45% de los casos evaluados, Tabla 12.

Se reportaron frecuencias importantes para enfermedades autoinmunes como Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y enfermedad del tejido conectivo en el 41% de las personas afectadas por estas sustancias, pero no se identificaron medidas de asociación para ninguna enfermedad en esta población, tabla 13.

Tabla 9. Tipos de sustancias modelantes.

Sustancia Modelante	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos (%)
Biopolímeros	Transversal(55)	1322	28.5
Ácido hialurónico	Transversal(55)	1322	14
Polimetacrilato	Transversal(51,55)	1512	5.25
Silicona	Transversal(55)	1322	2.4
Colágeno	Transversal(55)	1322	2.4
Dimeticona (polidimetilsiloxano)	Transversal(51)	190	90
Otras (aceites, grasa animal, vitamina C o plasma)	Transversal(51,55)	1512	4.3
Parafina	Transversal(51)	190	2.1

Tabla 10. Tiempos desde la administración de la sustancia modelante hasta la aparición de síntomas.

Tipo de modelante	Diseño	Tamaño de muestra	Tiempo al desarrollo de síntomas
Ácido hialurónico en cara	RSL(60)	59	Inmediato a 4 meses

Tabla 11. Frecuencia de síntomas en personas con sustancias modelantes.

Signos/Síntomas	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos (%)
Sustancias modelantes en cara			
Pérdida de visión	RSL(60)	59	50
Ceguera completa	RSL(60)	59	50
Dolor orbital	RSL(60)	59	35.30
Oftalmoplejia	RSL(60)	59	35.30
Ptosis palpebral	RSL(60)	59	32.40
Necrosis en piel periocular	RSL(60)	59	23.50
Síntomas constitucionales			
Adinamia	Transversal(51)	190	78
Fatiga	Transversal(27,54)	800	63
Fiebre	Transversal(27,51,54)	990	28
Síntomas musculoesqueléticos			
Artralgias	Transversal(27,51,54)	2312	65
Dolor general/muscular/neuropático	Transversal(27,51,54,55)	2502	61
Debilidad muscular	Transversal(27,54)	800	41
Dolor de mama	Transversal(56)	30	73
Dolor axilar	Transversal(56)	30	36
Síntomas dermatológicos			
Eritema	Transversal(55)	1322	61
Hiperpigmentación	Transversal(55)	1322	56
Erupción cutanea	Transversal(27,54)	800	14
Fotosensibilidad	Transversal(27,54)	800	11
Síntomas neurológicos			
Cefalea	Transversal(59)	190	37
Deterioro cognitivo	Transversal(27,54)	800	28
Hiperacusia	Transversal(59)	190	27
Pérdida de memoria	Transversal(59)	190	8
taquicardia ortostática postural	Transversal(27,54)	500	4
Síndrome simpático	Transversal(59)	190	1
Otros síntomas neurológicos (no especificados)	Transversal(27,54)	800	31
Síntomas mentales			
Otras alteraciones en el estado de ánimo	Transversal(59)	1322	58

Depresión o ansiedad	Transversal(55)	1322	50
Trastorno del sueño	Transversal(27,54)	800	41
Ojos y boca			
Fotofobia	Transversal(59)	190	28
Sequedad de boca	Transversal(27,51,54)	990	16
Úlceras en la boca	Transversal(27,54)	800	7
Otros síntomas			
Distensión abdominal	Transversal(59)	190	40
Caída del cabello	Transversal(59)	190	25
Linfadenopatía	Transversal(27,54)	800	21
Fenómeno de Raynaud	Transversal(27,54)	800	18
Síntomas locales			
Asimetría	Transversal(55)	1322	89
Aumento de volumen del lugar inyectado	Transversal(55)	1322	71
Deformidad en la zona de aplicación	Transversal(55)	1322	56
Migración de la sustancia infiltrada	Transversal(55)	1322	8

Tabla 12. Frecuencia de pruebas diagnósticas en personas con sustancias modelantes.

Pruebas Diagnósticas	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos (%)
ANAS	RSL(69)	438	41
LDH	RSL (69)	235	23
Gammaglobulinas elevadas	RSL(69)	45	36
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	RSL(69)	45	36
Anticoagulante lúpico	Transversal(59,74)	380	8
Factor reumatoide	Transversal(59)	190	2
HLA – B27 (+)	Transversal(59)	190	3
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea	Transversal(59)	190	2
Hemoglobina glicosilada	Transversal(59)	190	2
Antígeno carcinoembrionario	Transversal(59)	190	1
Complemento sérico C3-C4	Transversal(51)	190	4
anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB	Serie de casos(27)	23	13
Resonancia magnética	Transversal (59)	190	34
Biopsia	RSL(69)	71	45

Tabla 13. Frecuencia de enfermedades en personas con sustancias modelantes.

Enfermedad	Número de estudios y referencia	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos (%)
Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y enfermedad del tejido conectivo	1(53)	Transversal(54)	500	41
Arteritis de células gigantes	1(53)	Transversal(54)	500	2.4
Infecciones	1(55)	Transversal(56)	30	3.3
Hiperhidrosis	1(55)	Transversal(56)	30	3.3
Colangitis biliar primaria	1(53)	Transversal(54)	500	0.4
Miositis	2 (27, 53)	Transversal(25,54)	800	3
Enfermedades de tejidos conectivo	2(27,53)	Transversal(25,54)	800	30
Espondilitis anquilosante	1(53)	Transversal(54)	500	8
Fibromialgia	2(27,53)	Transversal(25,54)	800	30
Lupus Eritematoso Sistémico	1(53)	Transversal(54)	500	3.6
Cualquier enfermedad reumática	1(53)	Transversal(54)	500	8.3
Vasculitis	2(27,53)	Transversal(25,54)	800	3
Aborto	1(53)	Transversal(54)	500	0.4

5.10.1.2. *Pregunta 3. Tratamiento.* Frecuencia de los síntomas y las enfermedades en esta población

Personas con implantes mamarios

En relación con el tratamiento quirúrgico, el más frecuentemente reportado fue la explantación, cuyos resultados se presentan en la tabla 14. Se reportaron en tres revisiones sistemáticas de estudios observacionales (66,73,75–78), mejoría de los síntomas entre el 60 y 94% de las personas que se sometieron a la cirugía. Es preciso mencionar que dos revisiones sistemáticas reportaron el uso concomitante de terapia inmunomoduladora en las personas que recibieron la intervención, cerca de 7 de cada 10 personas que recibieron tratamiento quirúrgico, también estaban recibiendo esta terapia, lo que puede ser un factor de confusión para el efecto de la cirugía (65,76).

El tratamiento médico reportado fue muy variado en los estudios identificados, siendo el objetivo principal el manejo sintomático, tabla 15.

Tabla 14. Efecto del manejo quirúrgico en personas con implantes mamarios.

Desenlace	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos
Mejoría de síntomas luego del procedimiento	RSL(66,73,75–78)	42422	60-94%
Recurrencia de linfoma anaplásico de células grandes en estadio T1 y T2	RSL(63)	NR	6-11%
Recurrencia de linfoma anaplásico de células grandes en estadio T4	RSL(63)	NR	14%

Tabla 15. Frecuencia de tratamiento farmacológico en personas con sustancias modelantes.

Tratamiento Farmacológico	Diseño	Tamaño de muestra	Proporción de eventos (%)
Hialuronidasa	RSL(60)	59	22
Aspirina	RSL(60)	59	16
Metilprednisolona	RSL(60)	59	10
Prednisona	RSL(60)	59	10
Dexametasona	RSL(60)	59	3
Pulso de esteroide	RSL(60)	59	3
Hidroxicloroquina	RSL(60)	45	73
Antihistamínicos	RSL(60)	45	27

Personas afectadas por sustancias modelantes

El principal tratamiento quirúrgico para estas personas fue el retiro del material en la mayor cantidad posible. Este tratamiento mostró reducción de todos los síntomas presentados en la tabla 16, con frecuencias de reducción entre el 85 y 98%.

Tabla 16. Efecto del manejo quirúrgico en personas afectadas por sustancias modelantes

Síntomas	Diseño	Tamaño de muestra	Reducción porcentual luego del procedimiento
Ansiedad	Transversal(59)	190	98.5
Astenia	Transversal(59)	190	96.6
Adinamia	Transversal(59)	190	96.6
Fotofobia	Transversal(59)	190	96.3

Hiperacusia	Transversal(59)	190	96.1
Artralgia	Transversal(59)	190	95.9
Caída del cabello	Transversal(59)	190	95.8
Mialgia	Transversal(59)	190	94.9
Distensión abdominal	Transversal(59)	190	93.4
Síntomas depresivos	Transversal(59)	190	93.0
Cefalea	Transversal(59)	190	93.0
Boca seca	Transversal(59)	190	90.5
Ojo seco	Transversal(59)	190	90.0
Otros hallazgos inespecíficos (causalgia)	Transversal(59)	190	86.8
Pérdida de memoria	Transversal(59)	190	86.7
Fiebre	Transversal(59)	190	85.7

5.11. Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó para cada uno de los desenlaces presentados en este protocolo: síntomas, enfermedades asociadas y pruebas diagnósticas. Se utilizó el enfoque desarrollado por GRADE Working Group(79), a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja(79). En el anexo 6, se presenta la evaluación de la certeza de la evidencia realizada la cual estuvo entre baja y muy baja para todos los desenlaces evaluados.

6. Definición del protocolo

Inicialmente, el grupo desarrollador, con base en la mejor evidencia disponible y la experiencia de los expertos clínicos participantes en el GD, formularon las acciones a seguir según cada pregunta. Este protocolo preliminar se llevará a una reunión de consenso formal en la cual participarán expertos clínicos, pacientes y demás actores que serán usuarios del protocolo. A continuación se presenta el protocolo preliminar por cada una de las preguntas consideradas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corrales MF, Restrepo R, Calle E, Morales D. Reacción granulomatosa de tipo sarcoideo secundaria a biopolímeros: reporte de caso y revisión de la literatura. Biomédica. 1 de mayo de 2022;42(Suppl 1):08-16.
2. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud – IETS [Internet]. [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/2022/03/23/manual-elaboracion-de-evaluaciones-de-efectividad-clinica/
3. Ley 2316 de 2023 - Gestor Normativo [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=216790
4. Normograma SNS - Resolución 5592 de 2015 MSPS [Internet]. [citado 28 de julio de 2024]. Disponible en: https://normograma.supersalud.gov.co/normograma/docs/resolucion_minsaludps_5592_2015.htm
5. Liechty AE, Sherpa JR, Trejo JS, French MM, Kneib CJ, Cho DY, et al. Globalization of Plastic and Reconstructive Surgery: A Continent, Country, and State-Level Analysis of Publications. Plast Reconstr Surg Glob Open. noviembre de 2020;8(11):e3202.
6. Heidekrueger PI, Juran S, Ehrl D, Aung T, Tanna N, Broer PN. Global aesthetic surgery statistics: a closer look. J Plast Surg Hand Surg. agosto de 2017;51(4):270-4.
7. Ortega MGR, Ruiz JHA, Alcívar FSA, Jiménez PAL. Los biopolímeros y sus consecuencias: alogenosis iatrogénica. RECIAMUC. 31 de enero de 2021;5(1):180-8.
8. Páginas - Ley 2316 de 2023 [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/Ley-2316-de-2023.aspx
9. Allais M, Abreu A, Maurette PE. Reacción a un cuerpo extraño por un biopolímero inyectado: presentación de un caso clínico. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 1 de enero de 2015;37(1):23-6.
10. Murillo-Godínez G. Uso ilícito de modelantes y efectos adversos. Med Interna México. 2010;26(4):346-9.
11. Styperek A, Bayers S, Beer M, Beer K. Nonmedical-grade Injections of Permanent Fillers. J Clin Aesthetic Dermatol. abril de 2013;6(4):22-9.
12. Duarte y Sanchez A, Hamid Hedo-Toledo A, Pradel-Mora J, Gómez-Recilla V. Complicación tardía tras infiltración de biopolímeros en glúteos. Cir Plástica Ibero-Latinoam. diciembre de 2016;42(4):385-9.
13. Caravantes-Cortes MI, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez RD, Salazar-Ruiz SY, Carballo-Zarate AA. Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm. Aesthetic Plast Surg. 1 de octubre de 2020;44(5):1423-37.
14. Zambacos GJ, Molnar C, Mandrekas AD. Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts. Aesthetic Plast Surg. abril de 2013;37(2):278-89.
15. Spiera RF, Gibofsky A, Spiera H. Immunological Reactions to Silicone Implants. Clin Immunother. 1 de junio de 1994;1(6):406-12.
16. Coiffman F. Alogenosis iatrogénica: Una nueva enfermedad. Cir Plástica Ibero-Latinoam. marzo de 2008;34(1):01-10.
17. www.corteconstitucional.gov.co [Internet]. [citado 28 de julio de 2024]. T-579-17. Disponible en: https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2017/T-579-17.htm
18. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. «ASIA» - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. febrero de 2011;36(1):4-8.

19. David P, Watad A, Halpert G, Shoenfeld Y. Tattoo as a Possible Trigger for Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants. Glob J Med Res. 15 de enero de 2021;21(F1):47-52.
20. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Ramírez GM, Blancas RBP, Amaro ALP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. Clin Rheumatol. 1 de junio de 2018;37(6):1441-8.
21. Vera-Lastra O, Rojas-Milán E, Peralta-Amaro AL, Sánchez-Uribe M, Cruz-González LI, Hernández-Sánchez M, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by methylmethacrylate associated to seronegative antiphospholipid syndrome and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Lupus. septiembre de 2020;29(10):1292-6.
22. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. Biomolecules. octubre de 2020;10(10):1436.
23. Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, et al. Different Distribution of HLA Class II Alleles in Anti-Topoisomerase I Autoantibody Responders between Silicosis and Systemic Sclerosis Patients, with a Common Distinct Amino Acid Sequence in the HLA-DQB1 Domain. Immunobiology. 1 de enero de 2001;204(4):458-65.
24. Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Clin Exp Rheumatol. abril de 2014;32(2):151-4.
25. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. Int J Epidemiol. 1 de diciembre de 2018;47(6):1846-54.
26. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. J Rheumatol. enero de 1999;26(1):73-7.
27. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. Clin Rheumatol. febrero de 2018;37(2):483-93.
28. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. Autoimmun Rev. mayo de 2023;22(5):103287.
29. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. febrero de 2017;65(1):8-16.
30. Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. Immunol Res. febrero de 2017;65(1):82-98.
31. Maldonado G, Intriago M, Rios C. Síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (Asia): Existe una asociación con las prótesis mamarias de silicona? Reumatol Al Día [Internet]. 15 de octubre de 2019 [citado 25 de julio de 2024];15(1). Disponible en: https://reumatologiaaldia.com/index.php/rad/article/view/2662
32. de Boer M, Colaris M, van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert JW. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? Immunol Res. 1 de febrero de 2017;65(1):25-36.
33. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. Immunol Res. febrero de 2017;65(1):120-8.

34. Spit KA, Scharff M, Blok CJ de, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. BMJ Open. 1 de junio de 2022;12(6):e057159.
35. Así Vamos en Salud - indicadores en salud normatividad derechos [Internet]. 2016 [citado 25 de julio de 2024]. Ley 1751 de 2015 - Ley Estatutaria en Salud. Disponible en: https://www.asivamosensalud.org/politicas-publicas/normatividad-leyes/derechos/ley-1751-de-2015-ley-estatutaria-en-salud
36. RESOLUCION 2366 DE 2023 [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Resolucion/30050954
37. Ministerio de Relaciones Exteriores - Normograma [RESOLUCION 3100 de 2019 Ministerio de Salud y Protección Social] [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.cancilleria.gov.co/sites/default/files/Normograma/docs/resolucion_minsaludps_3100_2019.htm
38. Centro de Estudios Regulatorios [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. MinSalud, Decreto 545 de 2024. Disponible en: https://www.cerlatam.com/normatividad/minsalud-decreto-545-de-2024
39. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews | Systematic Reviews | Full Text [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4
40. Singh N, Picha GJ, Hardas B, Schumacher A, Murphy DK. Five-Year Safety Data for More than 55,000 Subjects following Breast Implantation: Comparison of Rare Adverse Event Rates with Silicone Implants versus National Norms and Saline Implants. Plast Reconstr Surg. octubre de 2017;140(4):666-79.
41. Rita M K, Ger JM P. Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness. Clin Med Rev Case Rep [Internet]. 24 de marzo de 2020 [citado 14 de diciembre de 2022];7(3). Disponible en: https://clinmedjournals.org/articles/cmrcr/clinical-medical-reviews-and-case-reports-cmrcr-7-301.php?jid=cmrcr
42. Wee CE, Younis J, Isbester K, Smith A, Wangler B, Sarode AL, et al. Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation. Ann Plast Surg. julio de 2020;85(Suppl):S82-6.
43. Zolotykh VG, Gvozdetckii AN, Maevskaya VA, Utekhin VJ, Churilov LP, Shoenfeld Y, et al. Silicone prosthetics and anti-thyroid autoimmunity. Langenbecks Arch Surg. 15 de agosto de 2023;408(1):312.
44. Pérez Tristán FA, Pérez-Rocha F, Pérez Tristán C, Tamariz Campillo AF, Cuevas Bustos RA, Castillo De La Rosa MF, et al. Foreign modeling agent reaction; managed with two staged surgical reconstruction. Case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. julio de 2021;84:106137.
45. Moling O, Piccin A, Tauber M, Marinello P, Canova M, Casini M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma associated with silicone breast implant, HLA-DRB1*11:01, and HLA-DQB1*03:01 manifesting as macrophage activation syndrome and with severe neurological symptoms: a case report. J Med Case Reports. diciembre de 2016;10(1):254.
46. Domínguez Carrillo LG, Arellano Aguilar JG. Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA): síndrome de Shoenfeld. Acta Médica Grupo Ángeles. 2022;20(1):96-8.
47. Miranda R. En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms. Rev Bras Cir Plástica. 1 de enero de 1d. C.;35(4):427-31.

48. Montealegre G, Uribe R, Martínez-Ceballos MA, Rojas-Villarraga A. ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review. Toxicol Rep. 2021;8:303-14.
49. Cavallasca JA, Musuruana JL, Maliandi MDR. Hallazgos clínicos, de laboratorio y evolución en pacientes con síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Rev Colomb Reumatol. noviembre de 2023;S0121812323000890.
50. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. julio de 2013;56(2-3):293-8.
51. Pachón S JE, Salazar MC, Pores AM, Rizo VZ. Clinical and Immunological Characteristics of Patients with Biopolymers and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Plast Reconstr Surg - Glob Open. 24 de septiembre de 2021;9(9):e3796.
52. de Vries CEE, Kaur MN, Klassen AF, Sommers K, Hume KM, Pusic AL. Understanding Breast Implant-Associated Illness: A Delphi Survey Defining Most Frequently Associated Symptoms. Plast Reconstr Surg. 1 de junio de 2022;149(6):1056e-61e.
53. Colaris MJL, Van Der Hulst RR, Tervaert JWC. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. Clin Rheumatol. mayo de 2017;36(5):981-93.
54. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. Clin Immunol. junio de 2019;203:1-8.
55. Castro CM, Ríos CA, López CA, Ospina ML, Ortiz Y. Adverse effects of modeling substances in Cali, Colombia. Biomed Rev Inst Nac Salud. 19 de marzo de 2021;41(1):123-30.
56. Woźniak-Roszkowska E. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. Rheumatol Int. 2020;
57. Valente DS, Zanella RK, Mulazzani CM, Valente SS. Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study. Aesthet Surg J.
58. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile ACI, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. Ann Surg. enero de 2019;269(1):30.
59. Pachón Suárez JE, Salazar MC, Rizo VZ. Classification for Staging and Managing Patients with Biopolymer-induced Human Adjuvant Disease. Plast Reconstr Surg Glob Open. febrero de 2022;10(2):e4137.
60. Mortada H, Seraj H, Barasain O, Bamakhrama B, Alhindi NI, Arab K. Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review. Aesthetic Plast Surg. abril de 2022;46(2):760-73.
61. Garcia-Leal M, de Leon-Ibarra AL, Moreno-Pena PJ, Hernandez-Galarza I, Galarza-Delgado DA, Flores-Alvarado DE. Silicone breast implants and connective tissue diseases: How does current evidence add to the no-association consensus? Systematic review and meta-analysis. Women Health. abril de 2022;62(4):302-14.
62. Fuzzard SK, Teixeira R, Zinn R. A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome. Aesthetic Plast Surg. 1 de octubre de 2019;43(5):1145-9.
63. Zahdi NS, Trevisani JP, Souza FFD, Boehm IG, Maluf Junior I. ASIA and BIA-ALCL as adverse reactions to silicone breast implants. Rev Bras Cir Plástica. 4 de agosto de 2023;38:e0686.
64. Giacomazzo CM, Sakai CN, Araujo RMG de, Ono MCC, Duarte-Da-Silva AB, Freitas R da S. Síndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamários de silicone: revisão sistemática. Rev Bras Cir Plást. 2022;485-93.

65. Hoa S, Milord K, Hudson M, Nicolaidis SC, Bourré-Tessier J. Risk of rheumatic disease in breast implant users: a qualitative systematic review. Gland Surg. agosto de 2021;10(8):2557-76.
66. Alabdulkarim A, Albalawi IAS, Al Qurashi AA, Halawani IR, Nassar JY, Asaad AH, et al. Comprehensive Systematic Review of Breast Implant Illness: Symptoms, Management, and Long-Term Outcomes. Aesthetic Plast Surg [Internet]. 11 de julio de 2024 [citado 25 de agosto de 2024]; Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00266-024-04129-4
67. Rohrich RJ, Bellamy JL, Alleyne B. Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link? A Systematic Review. Plast Reconstr Surg. 1 de abril de 2022;149(4):638e-45e.
68. Kabir R, Stanton E, Sorenson TJ, Hemal K, Boyd CJ, Karp NS, et al. Breast Implant Illness as a Clinical Entity: A Systematic Review of the Literature. Aesthet Surg J. 20 de agosto de 2024;44(9):NP629-36.
69. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants—ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. Immunol Res. febrero de 2018;66(1):120-40.
70. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Cárdenas-Camarena L, Sánchez-Cervantes AL, González-Castañeda OJ. Morbidity induced by the infiltration of foreign substances into the buttocks: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS. abril de 2024;91:135-53.
71. AGREE II | AGREE Enterprise website [Internet]. [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/
72. Risk of bias tools [Internet]. [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.riskofbias.info/
73. Giacomazzo CM, Sakai CN, Araujo RMGD, Ono MCC, Duarte-Da-Silva AB, Freitas RDS. Adjuvant-induced autoimmune syndrome triggered by silicone breast implants: systematic review. Rev Bras Cir Plástica RBCP – Braz J Plast Sugery [Internet]. 2022 [citado 27 de agosto de 2024];37(04). Disponible en: http://www.rbcp.org.br/export-pdf/3213/en_v37n4a15.pdf
74. Pachón S JE, Salazar MC, Pores AM, Rizo VZ. Clinical and Immunological Characteristics of Patients with Biopolymers and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Plast Reconstr Surg Glob Open. septiembre de 2021;9(9):e3796.
75. Rohrich RJ, Bellamy JL, Alleyne B. Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link? A Systematic Review. Plast Reconstr Surg. 1 de abril de 2022;149(4):638e-45e.
76. de Boer M, Colaris M, van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert JW. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? Immunol Res. febrero de 2017;65(1):25-36.
77. Kabir R, Stanton E, Sorenson TJ, Hemal K, Boyd CJ, Karp NS, et al. Breast Implant Illness as a Clinical Entity: A Systematic Review of the Literature. Aesthet Surg J. 20 de agosto de 2024;44(9):NP629-36.
78. Fuzzard SK, Teixeira R, Zinn R. A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome. Aesthetic Plast Surg. octubre de 2019;43(5):1145-9.
79. Mustafa RA, Santesso N, Brozek J, Akl EA, Walter SD, Norman G, et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):736-742.e5.
80. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [citado

15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf
81. 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 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf
82. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinión in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. enero de 2016;32(3):131-9.
83. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf
84. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf
85. 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.
86. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/

7. Anexos

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y contacto con partes interesadas

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 afectan a la comunidad (80).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores interesados 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 de los procesos y que no son necesariamente identificables en la literatura (81). En términos generales, se espera que los actores aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (82), y que permitan orientar los procesos de toma de decisiones en salud (81). Es por esto por lo que se busca que quienes participen sean expertos en el tema: los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (81).

Para el caso específico protocolo de atención en salud física y mental para el tratamiento de las personas con alogenosis Iatrogénica, síndrome de ASIA y otras enfermedades causadas por sustancias modelantes, se requiere de la participación de especialistas clínicos que tengan conocimiento en el abordaje de este tipo de condiciones y que acompañen al grupo desarrollador (GD) o al grupo técnico que lidera el proceso.

A continuación, se describe con más detalle la gestión adelantada en el involucramiento de expertos para el GD.

Metodología de convocatoria

Identificación 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 (EUnetHAT, European Network for Health Technology Assesssment, 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 (83).

En este contexto, para el protocolo, el mapeo o identificación de los actores clave se desarrolló conforme el objetivo y alcance del involucramiento y la temática. Dada la necesidad de contar con expertos clínicos especializados en el tema se contactaron a las

siguientes sociedades para lograr delegación de representantes. Se contactaron a las siguientes organizaciones:

- Asociación Colombiana de Reumatología
- Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva
- Asociación Colombiana de Psiquiatría

A continuación, se relacionan los expertos que ya fueron delegados y que confirmaron su participación en el GD:

Tabla 1. Expertos clínicos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Asociación Colombiana de Reumatología	Andrés Hormaza Jaramillo	Médico y cirujano. Especialista en reumatología. Especialista en medicina interna. Magíster en autoinmunidad. Máster en ecografía musculoesquelética, reumatológica y traumatológica.
Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva	Jaime Eduardo Pachón Suárez	Médico y cirujano. Especialista en cirugía plástica y reconstructiva. Especialista en retiro de rellenos estéticos permanentes (biopolímeros) y absorbibles (biomateriales). Fellowship en microcirugía avanzada.

Fuente: elaboración propia.

Acompañan a este grupo los siguientes expertos metodólogos:

Tabla 2. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS

Nombre	Perfil
Adriana Beltrán	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Juan Guillermo Pérez Carreño	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Eliana Rodríguez Grande	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Jorge Mena	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
David Millán	Químico farmacéutico de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
María Alejandra Medina	Ingeniera biomédica de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

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” (84). 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 (85).

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 (86).

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 (85).

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 (85).

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.

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 3. Categorías de participación

Alcance de la participación	Definición	Implicación
Participación	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.

Alcance de la participación	Definición	Implicación
Limitación parcial	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.
Exclusión	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 (5).

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 (85), 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 participantes en el proceso:

Tabla 4. 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
Andrés Hormaza Jaramillo	Experto del GD	No declara en el formulario del IETS pero en la consulta hecha por el MSPS en el cubo de transferencias de valor se reportan transferencias por parte de la industria en 2023, razón por la cual se pide que el experto actualice su declaración. El experto, en correo electrónico del 3 de septiembre declara recibir honorario como speaker por temas como artritis psoriásica	Médico y cirujano. Especialista en reumatología. Especialista en medicina interna. Magíster en autoinmunidad. Máster en ecografía musculoesquelética, reumatológica y traumatológica.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En la evaluación del comité de gestión de conflictos, dado que su rol en el producto es muy puntual, y luego de la aclaración dada por el experto, su potencial conflicto no está relacionado con el tema ni tampoco se materializará. Por lo tanto, tiene participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
		e inhibidores de la jak.			
Jaime Eduardo Pachón Suárez	Experto del GD	Ninguno	Médico y cirujano. Especialista en cirugía plástica y reconstructiva. Especialista en retiro de rellenos estéticos permanentes (biopolímeros) y absorbibles (biomateriales). Fellowship en microcirugía avanzada.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Adriana Beltrán Ostos	Experta metodóloga	Ninguno	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y en reumatología. Magíster en epidemiología clínica. Candidata a doctora en epidemiología clínica.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Juan Guillermo Pérez Carreño	Experto metodólogo	Ninguno	Médico y cirujano. Magíster en bioética. Magíster en epidemiología. Candidato a doctor en epidemiología.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Eliana Rodríguez Grande	Experta metodóloga	Ninguno	Fisioterapeuta. Magíster en fisioterapia. Magíster y Doctora en epidemiología clínica.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Jorge Humberto Mena	Experto metodólogo	Ninguno	Médico y cirujano. Magíster en epidemiología. Fellow posdoctoral en investigación clínica y traslacional en trauma y emergencias.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
José David Millán	Experto metodólogo	Ninguno	Químico farmacéutico. Especialista en economía y gestión de la salud.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
María Alejandra Medina	Experta metodóloga	Trabajó como ingeniera en una IPS.	Ingeniera biomédica. Diplomada en habilitación de servicios de salud.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
					proceso en el que va a participar, se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación	Ninguno	Especialista de participación el IETS. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Fuente: elaboración propia.

Referencias bibliográficas

1. Corrales MF, Restrepo R, Calle E, Morales D. Reacción granulomatosa de tipo sarcoideo secundaria a biopolímeros: reporte de caso y revisión de la literatura. Biomédica. 1 de mayo de 2022;42(Suppl 1):08-16.
2. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud – IETS [Internet]. [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/2022/03/23/manual-elaboracion-de-evaluaciones-de-efectividad-clinica/
3. Ley 2316 de 2023 - Gestor Normativo [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=216790
4. Normograma SNS - Resolución 5592 de 2015 MSPS [Internet]. [citado 28 de julio de 2024]. Disponible en: https://normograma.supersalud.gov.co/normograma/docs/resolucion_minsaludps_5592_2015.htm
5. Liechty AE, Sherpa JR, Trejo JS, French MM, Kneib CJ, Cho DY, et al. Globalization of Plastic and Reconstructive Surgery: A Continent, Country, and State-Level Analysis of Publications. Plast Reconstr Surg Glob Open. noviembre de 2020;8(11):e3202.
6. Heidekrueger PI, Juran S, Ehrl D, Aung T, Tanna N, Broer PN. Global aesthetic surgery statistics: a closer look. J Plast Surg Hand Surg. agosto de 2017;51(4):270-4.
7. Ortega MGR, Ruiz JHA, Alcívar FSA, Jiménez PAL. Los biopolímeros y sus consecuencias: alogenosis iatrogénica. RECIAMUC. 31 de enero de 2021;5(1):180-8.
8. Páginas - Ley 2316 de 2023 [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/Ley-2316-de-2023.aspx

9. Allais M, Abreu A, Maurette PE. Reacción a un cuerpo extraño por un biopolímero inyectado: presentación de un caso clínico. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 1 de enero de 2015;37(1):23-6.
10. Murillo-Godínez G. Uso ilícito de modelantes y efectos adversos. Med Interna México. 2010;26(4):346-9.
11. Styperek A, Bayers S, Beer M, Beer K. Nonmedical-grade Injections of Permanent Fillers. J Clin Aesthetic Dermatol. abril de 2013;6(4):22-9.
12. Duarte y Sanchez A, Hamid Hedo-Toledo A, Pradel-Mora J, Gómez-Recilla V. Complicación tardía tras infiltración de biopolímeros en glúteos. Cir Plástica Ibero-Latinoam. diciembre de 2016;42(4):385-9.
13. Caravantes-Cortes MI, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez RD, Salazar-Ruiz SY, Carballo-Zarate AA. Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm. Aesthetic Plast Surg. 1 de octubre de 2020;44(5):1423-37.
14. Zambacos GJ, Molnar C, Mandrekas AD. Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts. Aesthetic Plast Surg. abril de 2013;37(2):278-89.
15. Spiera RF, Gibofsky A, Spiera H. Immunological Reactions to Silicone Implants. Clin Immunother. 1 de junio de 1994;1(6):406-12.
16. Coiffman F. Alogenosis iatrogénica: Una nueva enfermedad. Cir Plástica Ibero-Latinoam. marzo de 2008;34(1):01-10.
17. www.corteconstitucional.gov.co [Internet]. [citado 28 de julio de 2024]. T-579-17. Disponible en: https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2017/T-579-17.htm
18. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. «ASIA» - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. febrero de 2011;36(1):4-8.
19. David P, Watad A, Halpert G, Shoenfeld Y. Tattoo as a Possible Trigger for Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants. Glob J Med Res. 15 de enero de 2021;21(F1):47-52.
20. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Ramírez GM, Blancas RBP, Amaro ALP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. Clin Rheumatol. 1 de junio de 2018;37(6):1441-8.
21. Vera-Lastra O, Rojas-Milán E, Peralta-Amaro AL, Sánchez-Uribe M, Cruz-González LI, Hernández-Sánchez M, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by methylmethacrylate associated to seronegative antiphospholipid syndrome and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Lupus. septiembre de 2020;29(10):1292-6.
22. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. Biomolecules. octubre de 2020;10(10):1436.
23. Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, et al. Different Distribution of HLA Class II Alleles in Anti-Topoisomerase I Autoantibody Responders between Silicosis and Systemic Sclerosis Patients, with a Common Distinct Amino Acid Sequence in the HLA-DQB1 Domain. Immunobiology. 1 de enero de 2001;204(4):458-65.
24. Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Clin Exp Rheumatol. abril de 2014;32(2):151-4.
25. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, Yavne Y, Shoenfeld Y, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. Int J Epidemiol. 1 de diciembre de 2018;47(6):1846-54.
26. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. J Rheumatol. enero de 1999;26(1):73-7.

27. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, Cervera R, Tervaert JWC, Amital H, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. Clin Rheumatol. febrero de 2018;37(2):483-93.
28. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. Autoimmun Rev. mayo de 2023;22(5):103287.
29. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. febrero de 2017;65(1):8-16.
30. Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. Immunol Res. febrero de 2017;65(1):82-98.
31. Maldonado G, Intriago M, Rios C. Síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (Asia): Existe una asociación con las prótesis mamarias de silicona? Reumatol Al Día [Internet]. 15 de octubre de 2019 [citado 25 de julio de 2024];15(1). Disponible en: https://reumatologiaaldia.com/index.php/rad/article/view/2662
32. de Boer M, Colaris M, van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert JW. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? Immunol Res. 1 de febrero de 2017;65(1):25-36.
33. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. Immunol Res. febrero de 2017;65(1):120-8.
34. Spit KA, Scharff M, Blok CJ de, Niessen FB, Bachour Y, Nanayakkara PW. Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study. BMJ Open. 1 de junio de 2022;12(6):e057159.
35. Así Vamos en Salud - indicadores en salud normatividad derechos [Internet]. 2016 [citado 25 de julio de 2024]. Ley 1751 de 2015 - Ley Estatutaria en Salud. Disponible en: https://www.asivamosensalud.org/politicas-publicas/normatividad-leyes/derechos/ley-1751-de-2015-ley-estatutaria-en-salud
36. RESOLUCION 2366 DE 2023 [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Resolucion/30050954
37. Ministerio de Relaciones Exteriores - Normograma [RESOLUCION 3100 de 2019 Ministerio de Salud y Protección Social] [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.cancilleria.gov.co/sites/default/files/Normograma/docs/resolucion_minsaludps_3100_2019.htm
38. Centro de Estudios Regulatorios [Internet]. [citado 25 de julio de 2024]. MinSalud, Decreto 545 de 2024. Disponible en: https://www.cerlatam.com/normatividad/minsalud-decreto-545-de-2024
39. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews | Systematic Reviews | Full Text [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4
40. Singh N, Picha GJ, Hardas B, Schumacher A, Murphy DK. Five-Year Safety Data for More than 55,000 Subjects following Breast Implantation: Comparison of Rare Adverse Event Rates with Silicone Implants versus National Norms and Saline Implants. Plast Reconstr Surg. octubre de 2017;140(4):666-79.
41. Rita M K, Ger JM P. Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness. Clin Med Rev Case Rep [Internet]. 24 de marzo de 2020 [citado 14 de diciembre de 2022];7(3). Disponible en:

https://clinmedjournals.org/articles/cmrcr/clinical-medical-reviews-and-case-reports-cmrcr-7-301.php?jid=cmrcr
42. Wee CE, Younis J, Isbester K, Smith A, Wangler B, Sarode AL, et al. Understanding Breast Implant Illness, Before and After Explantation. Ann Plast Surg. julio de 2020;85(Suppl):S82-6.
43. Zolotykh VG, Gvozdetckii AN, Maevskaya VA, Utekhin VJ, Churilov LP, Shoenfeld Y, et al. Silicone prosthetics and anti-thyroid autoimmunity. Langenbecks Arch Surg. 15 de agosto de 2023;408(1):312.
44. Pérez Tristán FA, Pérez-Rocha F, Pérez Tristán C, Tamariz Campillo AF, Cuevas Bustos RA, Castillo De La Rosa MF, et al. Foreign modeling agent reaction; managed with two staged surgical reconstruction. Case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. julio de 2021;84:106137.
45. Moling O, Piccin A, Tauber M, Marinello P, Canova M, Casini M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma associated with silicone breast implant, HLA-DRB1*11:01, and HLA-DQB1*03:01 manifesting as macrophage activation syndrome and with severe neurological symptoms: a case report. J Med Case Reports. diciembre de 2016;10(1):254.
46. Domínguez Carrillo LG, Arellano Aguilar JG. Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA): síndrome de Shoenfeld. Acta Médica Grupo Ángeles. 2022;20(1):96-8.
47. Miranda R. En bloc explant of silicone breast prostheses and quality of life and evolution of ASIA syndrome symptoms. Rev Bras Cir Plástica. 1 de enero de 1d. C.;35(4):427-31.
48. Montealegre G, Uribe R, Martínez-Ceballos MA, Rojas-Villarraga A. ASIA syndrome symptoms induced by gluteal biopolymer injections: Case-series and narrative review. Toxicol Rep. 2021;8:303-14.
49. Cavallasca JA, Musuruana JL, Maliandi MDR. Hallazgos clínicos, de laboratorio y evolución en pacientes con síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Rev Colomb Reumatol. noviembre de 2023;S0121812323000890.
50. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. julio de 2013;56(2-3):293-8.
51. Pachón S JE, Salazar MC, Pores AM, Rizo VZ. Clinical and Immunological Characteristics of Patients with Biopolymers and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. Plast Reconstr Surg - Glob Open. 24 de septiembre de 2021;9(9):e3796.
52. de Vries CEE, Kaur MN, Klassen AF, Sommers K, Hume KM, Pusic AL. Understanding Breast Implant-Associated Illness: A Delphi Survey Defining Most Frequently Associated Symptoms. Plast Reconstr Surg. 1 de junio de 2022;149(6):1056e-61e.
53. Colaris MJL, Van Der Hulst RR, Tervaert JWC. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. Clin Rheumatol. mayo de 2017;36(5):981-93.
54. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. Clin Immunol. junio de 2019;203:1-8.
55. Castro CM, Ríos CA, López CA, Ospina ML, Ortiz Y. Adverse effects of modeling substances in Cali, Colombia. Biomed Rev Inst Nac Salud. 19 de marzo de 2021;41(1):123-30.
56. Woźniak-Roszkowska E. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. Rheumatol Int. 2020;
57. Valente DS, Zanella RK, Mulazzani CM, Valente SS. Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study. Aesthet Surg J.

58. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile ACI, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast Implant Postapproval Studies: Long-term Outcomes in 99,993 Patients. Ann Surg. enero de 2019;269(1):30.
59. Pachón Suárez JE, Salazar MC, Rizo VZ. Classification for Staging and Managing Patients with Biopolymer-induced Human Adjuvant Disease. Plast Reconstr Surg Glob Open. febrero de 2022;10(2):e4137.
60. AGREE II | AGREE Enterprise website [Internet]. [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/
61. Risk of bias tools [Internet]. [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.riskofbias.info/
62. Garcia-Leal M, de Leon-Ibarra AL, Moreno-Pena PJ, Hernandez-Galarza I, Galarza-Delgado DA, Flores-Alvarado DE. Silicone breast implants and connective tissue diseases: How does current evidence add to the no-association consensus? Systematic review and meta-analysis. Women Health. abril de 2022;62(4):302-14.
63. Hoa S, Milord K, Hudson M, Nicolaidis SC, Bourré-Tessier J. Risk of rheumatic disease in breast implant users: a qualitative systematic review. Gland Surg. agosto de 2021;10(8):2557-76.
64. Kabir R, Stanton E, Sorenson TJ, Hemal K, Boyd CJ, Karp NS, et al. Breast Implant Illness as a Clinical Entity: A Systematic Review of the Literature. Aesthet Surg J. 20 de agosto de 2024;44(9):NP629-36.
65. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf
66. 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 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf
67. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinión in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. enero de 2016;32(3):131-9.
68. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf
69. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf
70. 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.
71. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/
72. Mortada H, Seraj H, Barasain O, Bamakhrama B, Alhindi NI, Arab K. Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review. Aesthetic Plast Surg. abril de 2022;46(2):760-73.
73. Fuzzard SK, Teixeira R, Zinn R. A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome. Aesthetic Plast Surg. 1 de octubre de 2019;43(5):1145-9.

74. Zahdi NS, Trevisani JP, Souza FFD, Boehm IG, Maluf Junior I. ASIA and BIA-ALCL as adverse reactions to silicone breast implants. Rev Bras Cir Plástica. 4 de agosto de 2023;38:e0686.
75. Giacomazzo CM, Sakai CN, Araujo RMG de, Ono MCC, Duarte-Da-Silva AB, Freitas R da S. Síndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamários de silicone: revisão sistemática. Rev Bras Cir Plást. 2022;485-93.
76. Alabdulkarim A, Albalawi IAS, Al Qurashi AA, Halawani IR, Nassar JY, Asaad AH, et al. Comprehensive Systematic Review of Breast Implant Illness: Symptoms, Management, and Long-Term Outcomes. Aesthetic Plast Surg [Internet]. 11 de julio de 2024 [citado 25 de agosto de 2024]; Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00266-024-04129-4
77. Rohrich RJ, Bellamy JL, Alleyne B. Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link? A Systematic Review. Plast Reconstr Surg. 1 de abril de 2022;149(4):638e-45e.
78. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants—ASIA—related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. Immunol Res. febrero de 2018;66(1):120-40.
79. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Cárdenas-Camarena L, Sánchez-Cervantes AL, González-Castañeda OJ. Morbidity induced by the infiltration of foreign substances into the buttocks: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS. abril de 2024;91:135-53.

Anexo 2. Términos y bitácora de búsqueda

Bitácoras de búsqueda para las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	Medline		
Fecha de búsqueda	25/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	GPC		
Estrategia de búsqueda	#1	"autoimmune inflammatory"[All Fields] AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	171
	#2	("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields]) AND ("chemical"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields] OR "chemically"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields]) AND "induced*"[All Fields]	28,372
	#3	"autoimmunity autoinflammatory"[All Fields] OR Breast Implant Illness [All Fields] OR Breast Prosthesis Syndrome [All Fields] OR (((Autoimmune [All Fields] OR Inflammatory [All Fields]) AND Syndrome [All Fields]) AND Adjuvants [All Fields])	3,031
	#4	("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants	4,053

Característica	Reporte		
		immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]) OR Foreign modelling agent reactions[All Fields] OR FMAR[All Fields]	
	#5	("iatrogen"[All Fields] OR "iatrogenic"[All Fields] OR "iatrogenically"[All Fields] OR "iatrogenicity"[All Fields] OR "iatrogenics"[All Fields] OR "iatrogenous"[All Fields]) AND "allogenosis"[All Fields]	5
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	34,032
	#7	("sever"[All Fields] OR "severe"[All Fields] OR "severed"[All Fields] OR "severely"[All Fields] OR "severer"[All Fields] OR "severes"[All Fields] OR "severing"[All Fields] OR "severities"[All Fields] OR "severity"[All Fields] OR "severs"[All Fields]) AND ("asia"[MeSH Terms] OR "asia"[All Fields])	94,820
	#8	"autoimmune diseases/chemically induced"[MeSH Major Topic]	6,327
	#9	"ASIA"[All Fields] OR “ASIA Syndrome” [All Fields] OR Shoenfeld syndrome [All Fields]	154,030
	#10	“syndrome induced by adjuvants“	215
	#11	(Autoimmune OR inflammatory) AND “Syndrome Induced by Adjuvants”	215
	#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	270,323
	#13	"acrylamide"[MeSH Terms] OR "acrylamide"[All Fields] OR "acrylamides"[MeSH Terms] OR "acrylamides"[All Fields]	20,530
	#14	"acrylic resins"[MeSH Terms] OR ("acrylic"[All Fields] AND "resins"[All Fields]) OR "acrylic resins"[All Fields]	46,078
	#15	"adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]	415,932
	#16	"aluminum-containing"[All Fields] AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All	138

Característica	Reporte		
		Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	
	#17	"biocompatible materials"[Pharmacological Action] OR "biocompatible materials"[MeSH Terms] OR ("biocompatible"[All Fields] AND "materials"[All Fields]) OR "biocompatible materials"[All Fields]	176,465
	#18	"foreign bodies"[MeSH Terms] OR ("foreign"[All Fields] AND "bodies"[All Fields]) OR "foreign bodies"[All Fields] OR ("foreign"[All Fields] AND "material"[All Fields]) OR "foreign material"[All Fields]	64,635
	#19	"hyaluronic acid"[MeSH Terms] OR ("hyaluronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "hyaluronic acid"[All Fields]	38,838
	#20	"metal-on-metal"[All Fields] AND ("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR ("prostheses"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "prostheses and implants"[All Fields] OR ("prosthetic"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "prosthetic devices"[All Fields])	2,196
	#21	"methacryl"[All Fields] OR "methacrylated"[All Fields] OR "methacrylates"[MeSH Terms] OR "methacrylates"[All Fields] OR "methacrylate"[All Fields] OR "methacrylation"[All Fields] OR "methacrylic"[All Fields]	53,046
	#22	"mineral oil"[MeSH Terms] OR ("mineral"[All Fields] AND "oil"[All Fields]) OR "mineral oil"[All Fields]	6,956
	#23	"polyacrylamide gels"[Supplementary Concept] OR "polyacrylamide gels"[All Fields] OR modeling substances [All Fields] OR Biopolymers [MeSH Terms] OR Biopolymer [All Fields] OR Bioplastics [All Fields] OR Bioplastic [All Fields] OR Hyaluronate [All Fields] OR Hydroxyapatite [All Fields] OR Caprolactone [All Fields] OR Polytetrafluoroethylene [MeSH Terms] OR ePTFE [All Fields] OR Polylactic acid [All Fields] OR Polycaprolactone [All Fields] OR PCL [All Fields]	731,942
	#24	"pristane"[Supplementary Concept] OR "pristane"[All Fields]	1,076
	#25	"prosthesis failure"[MeSH Terms] OR ("prosthesis"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "prosthesis failure"[All Fields]	64,538
	#26	("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR ("prostheses"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "prostheses and implants"[All Fields] OR "prosthesis"[All Fields]) AND "implantation*"[All Fields]	166,415
	#27	"silicones"[MeSH Terms] OR "silicones"[All Fields] OR "silicone"[All Fields] OR "siliconic"[All Fields] OR "siliconization"[All Fields] OR "siliconized"[All Fields] OR "siliconizing"[All Fields]	51,204
	#28	"squalen"[All Fields] OR "squalene"[MeSH Terms] OR "squalene"[All Fields] OR "squalenes"[All Fields]	5,925
	#29	"terpen"[All Fields] OR "terpenes"[MeSH Terms] OR "terpenes"[All Fields] OR "terpene"[All Fields] OR "terpenic"[All Fields] OR "terpens"[All Fields]	387,013
	#30	"pristane"[Supplementary Concept] OR "pristane"[All Fields] OR "tetramethylpentadecane"[All Fields]	1,089
	#31	"cosmetic techniques"[MeSH Terms] OR ("cosmetic"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "cosmetic techniques"[All Fields]	67,216

Característica	Reporte		
	#32	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1,974,072
	#33	#12 AND #32 AND (y_5[Filter])	4,424
	#34	#12 AND #32 AND (y_5[Filter]) AND ((Guideline OR practice guideline OR consensus development OR consensus development conference).pt OR (position statement* or policy statement* OR practice parameter* OR best practice*[Title/Abstract]) OR standards[Title/Abstract] OR guideline[Title/Abstract] OR guidelines [Title/Abstract] OR ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*[Title/Abstract]) OR CPG OR CPGs [Title/Abstract] OR Consensus*[Title/Abstract] OR “Critical path” [Title/Abstract:~2] OR “Clinical path” [Title/Abstract:~2] OR “practice path” [Title/Abstract:~2] OR “Critical protocol” [Title/Abstract:~2] OR “Clinical protocol” [Title/Abstract:~2] OR “practice protocol” [Title/Abstract:~2] OR “care standard” [Title/Abstract:~2] OR “care path” [Title/Abstract:~2] OR “care plan” [Title/Abstract:~2])	309
Referencias identificadas			

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	Medline		
Fecha de búsqueda	04/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"autoimmune inflammatory"[All Fields] AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND	172

Característica	Reporte		
		"immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	
	#2	("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields]) AND ("chemical"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields] OR "chemically"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields]) AND "induced*"[All Fields]	28,391
	#3	"autoimmunity autoinflammatory"[All Fields] OR Breast Implant Illness [All Fields] OR Breast Prosthesis Syndrome [All Fields] OR (((Autoimmune [All Fields] OR Inflammatory [All Fields]) AND Syndrome [All Fields]) AND Adjuvants [All Fields])	3,033
	#4	("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]) OR Foreign modelling agent reactions[All Fields] OR FMAR[All Fields]	4,057
	#5	("iatrogen"[All Fields] OR "iatrogenic"[All Fields] OR "iatrogenically"[All Fields] OR "iatrogenicity"[All Fields] OR "iatrogenics"[All Fields] OR "iatrogenous"[All Fields]) AND "allogenosis"[All Fields]	5
	#7	"Lupus Erythematosus, Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract] OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Libman-Sacks"[Title/Abstract] OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract] OR "Lupus Nephritis"[Title/Abstract] OR "Lupus Glomerulonephritis"[Title/Abstract] OR "Nephritis, Lupus"[Title/Abstract] OR "Lupus Nephritides"[Title/Abstract] OR "Nephritides, Lupus"[Title/Abstract] OR "Glomerulonephritis, Lupus"[Title/Abstract] OR "Glomerulonephritides, Lupus"[Title/Abstract] OR "Lupus Glomerulonephritides"[Title/Abstract] OR "Lupus Vasculitis, Central Nervous System"[Title/Abstract] OR "Central Nervous System Lupus Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Systemic Lupus Erythematosus, Central Nervous System"[Title/Abstract] OR	68,661

Característica	Reporte		
		"Central Nervous System Lupus"[Title/Abstract] OR "Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Lupus Meningoencephalitis"[Title/Abstract] OR "Lupus Meningoencephalitides"[Title/Abstract] OR "Meningoencephalitides, Lupus"[Title/Abstract]	
	#8	"Spondylarthritides"[Title/Abstract] OR "Spinal Arthritis"[Title/Abstract] OR "Spinal Arthritides"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Spinal"[Title/Abstract] OR "Axial Spondyloarthritides"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Psoriatic"[Title/Abstract] OR "Psoriasis, Arthritic"[Title/Abstract] OR "Arthritic Psoriasis"[Title/Abstract] OR "Psoriatic Arthritis"[Title/Abstract] OR "Psoriasis Arthropathica"[Title/Abstract] OR "Psoriatic Arthropathy"[Title/Abstract] OR "Arthropathies, Psoriatic"[Title/Abstract] OR "Arthropathy, Psoriatic"[Title/Abstract] OR "Psoriatic Arthropathies"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritides, Axial"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis, Axial"[Title/Abstract] OR "AxSpA"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthropathies"[Title/Abstract] OR "Bechterew Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Bechterew"[Title/Abstract] OR "Spondylarthropathy"[Title/Abstract] OR "Axial Spondyloarthritis, Non-Radiographic"[Title/Abstract] OR "Non Radiographic Axial Spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "Non-Radiographic Axial Spondyloarthritides"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis, Non-Radiographic Axial"[Title/Abstract] OR "Nr-axSpA"[Title/Abstract] OR "Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "Espondilitis anquilosante"[Title/Abstract] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Bechterew's Disease"[Title/Abstract] OR "Bechterews Disease"[Title/Abstract] OR "Marie-Struempell Disease"[Title/Abstract] OR "Marie Struempell Disease"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritis Ankylopoietica"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylitis"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylarthritides"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritides, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritis, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondyloarthritides"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritides, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Spondylitis Ankylopoietica"[Title/Abstract] OR "Bechterew Disease"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Spondylitis"[Title/Abstract] OR "Spondylitis, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Reactive"[Title/Abstract] OR "Reactive	35,643

Característica	Reporte		
		Arthritides"[Title/Abstract] OR "Reactive Arthritis"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Post-Infectious"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Post Infectious"[Title/Abstract] OR "Post-Infectious Arthritides"[Title/Abstract] OR "Post-Infectious Arthritis"[Title/Abstract] OR "Post Infectious Arthritis"[Title/Abstract] OR "Postinfectious Arthritis"[Title/Abstract] OR "Postinfectious Arthritides"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Postinfectious"[Title/Abstract] OR "Reiter Syndrome"[Title/Abstract] OR "Reiter's Disease"[Title/Abstract] OR "Reiters Disease"[Title/Abstract] OR "Reiter's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Reiters Syndrome"[Title/Abstract] OR "Reiter Disease"[Title/Abstract]	
	#9	"Scleroderma, Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Diffuse"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Progressive"[Title/Abstract] OR "Progressive Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Sudden Onset Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Sudden Onset"[Title/Abstract] OR "Sclerodermas, Sudden Onset"[Title/Abstract] OR "Sudden Onset Sclerodermas"[Title/Abstract] OR "Diffuse Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Diffuse Systemic Scleroses"[Title/Abstract] OR "Scleroses, Diffuse Systemic"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Diffuse Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroses, Diffuse"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerosis, Diffuse"[Title/Abstract] OR "Diffuse Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Progressive Systemic"[Title/Abstract] OR "Progressive Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerosis, Progressive"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Limited"[Title/Abstract] OR "Limited Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Limited Systemic Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Limited Systemic Sclerodermas"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Limited Systemic"[Title/Abstract] OR "Sclerodermas, Limited Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroderma, Limited"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerodermas, Limited"[Title/Abstract] OR "CREST Syndrome"[Title/Abstract] OR "CREST Syndromes"[Title/Abstract] OR "Syndrome, CREST"[Title/Abstract] OR "Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia Syndrome"[Title/Abstract] OR "CRST Syndrome"[Title/Abstract] OR "CRST Syndromes"[Title/Abstract] OR "Syndrome, CRST"[Title/Abstract] OR "Calcinosis-Raynaud Phenomenon-Sclerodactyly-Telangiectasia"[Title/Abstract] OR "Calcinosis Raynaud Phenomenon Sclerodactyly Telangiectasia"[Title/Abstract] OR "Phenomenon-	21,634

Característica	Reporte		
		Sclerodactyly-Telangiectasia, Calcinosis-Raynaud"[Title/Abstract]	
	#10	"Polymyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositides"[Title/Abstract] OR "Myositis, Multiple"[Title/Abstract] OR "Multiple Myositis"[Title/Abstract] OR "Myositides, Multiple"[Title/Abstract] OR "Polymyositis, Idiopathic"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Polymyositides"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Polymyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositides, Idiopathic"[Title/Abstract] OR "Polymyositis Ossificans"[Title/Abstract] OR "Ossificans, Polymyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatopolymyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositis-Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositis Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis, Adult Type"[Title/Abstract] OR "Adult Type Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis, Childhood Type"[Title/Abstract] OR "Childhood Type Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Juvenile Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Myositis"[Title/Abstract] OR "Myositis, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Myositis, Inclusion Body"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myositides"[Title/Abstract] OR "Myositides, Inclusion Body"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myositis"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myopathy, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Myositis, Inclusion Body, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Myopathy, Inclusion Body, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myositis, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Sporadic Inclusion Body Myositis"[Title/Abstract]	16,278
	#11	"Arthritis, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Felty Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Felty"[Title/Abstract] OR "Felty's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Feltys Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Felty's"[Title/Abstract] OR "Familial Felty's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Familial Feltys Syndrome"[Title/Abstract] OR "Felty's Syndrome, Familial"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Familial Felty's"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Arthritis, Splenomegaly and Neutropenia"[Title/Abstract]	132,389
	#12	"antiphospholipid syndrome"[Title/Abstract] OR Thyroiditis[Title/Abstract] OR "Chronic fatigue syndrome"[Title/Abstract] OR "myalgic encephalomyelitis"[Title/Abstract] OR Fibromyalgia[Title/Abstract] OR "Small fiber	55,711

Característica	Reporte		
		neuropathy"[Title/Abstract] OR Erythema Nodosum*[Title/Abstract] OR Panniculitis[Title/Abstract]	
	#13	"Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Angiitis"[Title/Abstract] OR "Angiitides"[Title/Abstract] OR "Systemic Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Systemic Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Systemic"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Systemic"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Arteritides"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Giant Cell, Horton's"[Title/Abstract] OR "Horton's Giant Cell Arteritis"[Title/Abstract] OR "Horton Disease"[Title/Abstract] OR "Horton Giant Cell Arteritis"[Title/Abstract] OR "Horton's Disease"[Title/Abstract] OR "Hortons Disease"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Giant Cell, Horton"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Arteritis, Horton"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Temporal"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritides"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Temporal"[Title/Abstract] OR "Juvenile Temporal"[Title/Abstract] OR "Juvenile Temporal Arteritides"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritides, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritis, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Aortic Arteritis, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortitis, Horton's"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortitis"[Title/Abstract] OR "Aortitis, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Aortitides, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortitides"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortic Arteritis"[Title/Abstract] OR "Cranial Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Cranial"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Cranial"[Title/Abstract] OR "Cranial Arteritides"[Title/Abstract] OR "Polyarteritis Nodosa"[Title/Abstract] OR "Periarteritis Nodosa"[Title/Abstract] OR "Necrotizing Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Necrotizing"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Necrotizing"[Title/Abstract] OR "Necrotizing Arteritides"[Title/Abstract] OR "Essential Polyarteritis"[Title/Abstract] OR "Essential Polyarteritides"[Title/Abstract] OR "Polyarteritides, Essential"[Title/Abstract] OR "Polyarteritis, Essential"[Title/Abstract] OR "Takayasu Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Takayasu"[Title/Abstract] OR "Pulseless Disease"[Title/Abstract] OR "Young Female Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Young Female"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Young Female"[Title/Abstract]OR "Takayasu Syndrome"[Title/Abstract] OR "Takayasu's Arteritis"[Title/Abstract] OR "Takayasus Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Takayasu's"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Takayasus"[Title/Abstract] OR "Takayasu Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Takayasu"[Title/Abstract] OR "Aortitis Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Aortitis"[Title/Abstract] OR "Behcet Syndrome"[Title/Abstract]	78,366

Característica	Reporte	
	OR "Behcet's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Triple-Symptom Complex"[Title/Abstract] OR "Triple Symptom Complex"[Title/Abstract] OR "Symptom Complex, Triple"[Title/Abstract] OR "Triple Symptom Complices"[Title/Abstract] OR "Behçet Disease"[Title/Abstract] OR "Behçet Diseases"[Title/Abstract] OR "Adamantiades-Behcet Disease"[Title/Abstract] OR "Adamantiades Behcet Disease"[Title/Abstract] OR "Adamantiades-Behcet Diseases"[Title/Abstract] OR "Behcet Triple Symptom Complex"[Title/Abstract] OR "Old Silk Route Disease"[Title/Abstract] OR "Behcet's Disease"[Title/Abstract] OR "Behcet Disease"[Title/Abstract] OR "Cogan Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cogan"[Title/Abstract] OR "Cogans Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cogans"[Title/Abstract] OR "Cogan's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cogan's"[Title/Abstract] OR "IgA Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, IgA"[Title/Abstract] OR "Anaphylactoid Purpura"[Title/Abstract] OR "Purpura, Anaphylactoid"[Title/Abstract] OR "Schoenlein-Henoch Purpura"[Title/Abstract] OR "Schoenlein Henoch Purpura"[Title/Abstract] OR "Purpura, Schonlein-Henoch"[Title/Abstract] OR "Purpura, Schonlein Henoch"[Title/Abstract] OR "Purpuras, Schonlein-Henoch"[Title/Abstract] OR "Schonlein-Henoch Purpura"[Title/Abstract] OR "Schonlein-Henoch Purpuras"[Title/Abstract] OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Pauci-Immune Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Pauci Immune Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Pauci-Immune Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Pauci-Immune"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Pauci-Immune"[Title/Abstract] OR "ANCA-Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "ANCA Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, ANCA-Associated"[Title/Abstract] OR "ANCA-Associated Vasculitides"[Title/Abstract] OR "ANCA Associated Vasculitides"[Title/Abstract] OR "ANCA-Associated Vasculitide"[Title/Abstract] OR "Vasculitide, ANCA-Associated"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, ANCA-Associated"[Title/Abstract] OR "Churg-Strauss Syndrome"[Title/Abstract] OR "Churg Strauss Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Churg-Strauss"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatous Angiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatous Angiitides"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Allergic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Angiitides, Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Angiitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Allergic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Churg-Strauss"[Title/Abstract] OR "Churg-Strauss	

Característica	Reporte	
	Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Churg Strauss"[Title/Abstract] OR "EGPA Disorder"[Title/Abstract] OR "Disorder, EGPA"[Title/Abstract] OR "Disorders, EGPA"[Title/Abstract] OR "EGPA Disorders"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitis and Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatoses"[Title/Abstract] OR "Granulomatoses, Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatous and Angiitis"[Title/Abstract] OR "Eosinophilic Granulomatous Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Vasculitides, Eosinophilic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Vasculitis, Eosinophilic"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Eosinophilic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Eosinophilic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitides"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Allergic"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Allergic Angiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitides, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitis, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Granulomatous Allergic"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Granulomatous Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Allergic Angiitides"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis with Polyangiitides"[Title/Abstract] OR "Polyangiitides, Granulomatosis with"[Title/Abstract] OR "Polyangiitis, Granulomatosis with"[Title/Abstract] OR "with Polyangiitides, Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "with Polyangiitis, Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Wegener Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis, Wegener"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis, Wegener's"[Title/Abstract] OR "Wegener's Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Microscopic Polyangiitis"[Title/Abstract] OR "Microscopic Polyangiitides"[Title/Abstract] OR "Polyangiitides, Microscopic"[Title/Abstract] OR "Polyangiitis, Microscopic"[Title/Abstract] OR "Buerger's Disease"[Title/Abstract] OR "Buergers Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Buerger's"[Title/Abstract] OR "Thromboangitis Obliterans"[Title/Abstract] OR "Buerger Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Buerger"[Title/Abstract] OR "Thromboangiitis Obliterans"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Allergic Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Allergic Cutaneous Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Allergic Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Allergic Cutaneous Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Cutaneous Vasculitides, Allergic"[Title/Abstract] OR "Cutaneous Vasculitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Allergic Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Hypersensitivity"[Title/Abstract] OR "Angiitides,	

Característica	Reporte		
		Hypersensitivity"[Title/Abstract] OR "Hypersensitivity Angiitis"[Title/Abstract]	
	#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	396,952
	#15	"autoimmune diseases/chemically induced"[MeSH Major Topic]	6,333
	#16	“ASIA Syndrome” [All Fields] OR Shoenfeld syndrome [All Fields]	811
	#17	“syndrome induced by adjuvants“	216
	#18	(Autoimmune OR inflammatory) AND “Syndrome Induced by Adjuvants”	216
	#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	397,138
	#20	"acrylamide"[MeSH Terms] OR "acrylamide"[All Fields] OR "acrylamides"[MeSH Terms] OR "acrylamides"[All Fields]	20,560
	#21	"acrylic resins"[MeSH Terms] OR ("acrylic"[All Fields] AND "resins"[All Fields]) OR "acrylic resins"[All Fields]	46,100
	#22	"adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]	416,201
	#23	"aluminum-containing"[All Fields] AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	138
	#24	"biocompatible materials"[Pharmacological Action] OR "biocompatible materials"[MeSH Terms] OR ("biocompatible"[All Fields] AND "materials"[All Fields]) OR "biocompatible materials"[All Fields]	176,658
	#25	"foreign bodies"[MeSH Terms] OR ("foreign"[All Fields] AND "bodies"[All Fields]) OR "foreign bodies"[All Fields] OR ("foreign"[All Fields] AND "material"[All Fields]) OR "foreign material"[All Fields]	64,678
	#26	"hyaluronic acid"[MeSH Terms] OR ("hyaluronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "hyaluronic acid"[All Fields]	38,889
	#27	"metal-on-metal"[All Fields] AND ("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR ("prostheses"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "prostheses and implants"[All Fields]	2,196

Característica	Reporte		
		OR ("prosthetic"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "prosthetic devices"[All Fields])	
	#28	"methacryl"[All Fields] OR "methacrylated"[All Fields] OR "methacrylates"[MeSH Terms] OR "methacrylates"[All Fields] OR "methacrylate"[All Fields] OR "methacrylation"[All Fields] OR "methacrylic"[All Fields]	53,110
	#29	"mineral oil"[MeSH Terms] OR ("mineral"[All Fields] AND "oil"[All Fields]) OR "mineral oil"[All Fields]	6,963
	#30	"polyacrylamide gels"[Supplementary Concept] OR "polyacrylamide gels"[All Fields] OR modeling substances [All Fields] OR Biopolymers [MeSH Terms] OR Biopolymer [All Fields] OR Bioplastics [All Fields] OR Bioplastic [All Fields] OR Hyaluronate [All Fields] OR Hydroxyapatite [All Fields] OR Caprolactone [All Fields] OR Polytetrafluoroethylene [MeSH Terms] OR ePTFE [All Fields] OR Polylactic acid [All Fields] OR Polycaprolactone [All Fields] OR PCL [All Fields]	732,384
	#31	"pristane"[Supplementary Concept] OR "pristane"[All Fields]	1,077
	#32	"prosthesis failure"[MeSH Terms] OR ("prosthesis"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "prosthesis failure"[All Fields]	64,575
	#33	("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR ("prostheses"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "prostheses and implants"[All Fields] OR "prosthesis"[All Fields]) AND "implantation*"[All Fields]	166,523
	#34	"silicones"[MeSH Terms] OR "silicones"[All Fields] OR "silicone"[All Fields] OR "siliconic"[All Fields] OR "siliconization"[All Fields] OR "siliconized"[All Fields] OR "siliconizing"[All Fields]	51,239
	#35	"squalen"[All Fields] OR "squalene"[MeSH Terms] OR "squalene"[All Fields] OR "squalenes"[All Fields]	5,930
	#36	"terpen"[All Fields] OR "terpenes"[MeSH Terms] OR "terpenes"[All Fields] OR "terpene"[All Fields] OR "terpenic"[All Fields] OR "terpens"[All Fields]	387,204
	#37	"pristane"[Supplementary Concept] OR "pristane"[All Fields] OR "tetramethylpentadecane"[All Fields]	1,090
	#38	"cosmetic techniques"[MeSH Terms] OR ("cosmetic"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "cosmetic techniques"[All Fields]	67,264
	#39	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	1,975,311
	#40	#19 AND #39 AND (y_5[Filter])	4,729
	#41	#40 AND (systematicreview[Filter])	108
Referencias identificadas	**108**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Plataforma	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	19/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:((Autoimmune Diseases/chemically induced) OR (Autoimmune Diseases / chemically induced*) OR (syndrome induced adjuvants) OR (Autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants) OR ("Severe ASIA") OR ("ASIA syndrome") OR (Iatrogenic allogenosis) OR (Shoenfeld's syndrome)) OR abstract:((Autoimmune Diseases/chemically induced) OR (Autoimmune Diseases / chemically induced*) OR (syndrome induced adjuvants) OR (Autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants) OR ("Severe ASIA") OR ("ASIA syndrome") OR (Iatrogenic allogenosis) OR (Shoenfeld's syndrome)))	231
	#2	#1 AND (systematicreview[Filter]))	32
Referencias identificadas	**32**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Elsevier		
Fecha de búsqueda	04/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	GPC y Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	('syndrome'/exp OR syndrome) AND induced AND adjuvants	606
	#2	'asia syndrome' OR 'foreign modelling agent reactions' OR allogenosis OR 'breast implant illness' OR (inflammatory AND syndrome AND adjuvants) OR (breast AND prosthesis AND syndrome)	963
	#3	(shoenfelds AND syndrome) OR 'lupus erythematosus' OR 'spondylarthritis' OR 'systemic vasculitis' OR 'systemic sclerosis' OR 'polymyositis' OR 'rheumatic disease' OR 'antiphospholipid syndrome' OR 'sarcoidosis' OR 'thyroiditis' OR 'fibromyalgia syndrome' OR 'panniculitis' OR 'erythema nodosum'	398,406
	#4	#1 OR #2 OR #3	399,414
	#5	'immunological adjuvant'	16,818
	#6	'biopolymer'	22,024
	#7	'foreign body'	74,960
	#8	'prosthesis complication'	19,088
	#9	prostheses AND implants	13,267

Característica	Reporte		
	#10	Silicones OR (modeling AND substances) OR 'biopolymer' OR 'bioplastic' OR 'biomaterial' OR 'acrylamide' OR 'acrylic acid resin' OR 'aluminum containing' OR 'pharmaceutical adjuvant' OR 'hyaluronic acid' OR 'methacrylic acid' OR 'mineral oil' OR 'polyacrylamide gels' OR 'pristane' OR 'squalene' OR 'terpene' OR 'esthetic surgery' OR 'hydroxyapatite' OR 'caprolactone' OR 'polytetrafluoroethylene implant' OR 'polylactic acid' OR 'polycaprolactone nanoparticle'	360,823
	#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	476,598
	#12	#4 AND #11	3,394
	#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	1,269
	#14	#13 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	456
	#15	#14 AND 'systematic review'/de	18
	#16	#14 AND ('clinical practice guideline':ab OR 'consensus':ab OR 'clinical protocol':ab OR 'guideline':ab OR 'practice guideline'/de)	12
Referencias identificadas			
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	BVS		
Fecha de búsqueda	22/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(syndrome induced adjuvants) OR ("ASIA syndrome") OR (shoenfeld's syndrome) AND (adjuvants) OR (biopolymers) OR (prostheses AND implants) OR (silicones)	58
	#2	#1 AND (type_of_study:("systematic_reviews"))	3
Referencias identificadas	**3**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Scielo		
Plataforma	SciELO - Scientific Electronic Library Online		
Fecha de búsqueda	22/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(ASIA syndrome) OR (induced autoimmune syndrome)	61
	#2	#1 AND (Tipo de literatura: Artículo de revisión)	11
Referencias identificadas	**11**		

Características	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, EBM Reviews - ACP Journal Club EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	02/08/2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 iatrogenic allogenosis.ti. 0 #2 iatrogenic allogenosis.ab 0 #3 ASIA syndrome.ab. 0 #4 ASIA syndrome.ti. 0 #5 Allogenosis.ti 0 #6 Allogenosis.ab 0 #7 modelant sustance.ti. 0 #8 Foreign modelling agent- reactions.ti. 0 #9 Breast Implant Illness.ti. 0 #10 Breast Implant Illness.ab. 0 #11 (Autoimmune inflammatory allogenosis):ti,ab,kw OR (ASIA syndrome):ti,ab,kw OR (Foreign modelling agent reactions):ti,ab,kw OR (iatrogenic allogenosis):ti,ab,kw OR (Breast Implant Illness):ti,ab,kw 424 #12 (modeling substances):ti,ab,kw OR (Biopolymers):ti,ab,kw OR (Bioplastics):ti,ab,kw OR (Bioplastic):ti,ab,kw OR (Hyaluronate):ti,ab,kw #13 #1 AND #2 9
Referencias identificadas	A Quasi-Trial Investigation of an In-Service Training to Improve Social Workers' Professional Competence in China The Effectiveness of the Young–Old Link and Growth Intergenerational Program in Reducing Age Stereotypes Effects of the P-Glycoprotein Inhibitor Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Trospium Chloride: a 4-Way Crossover Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects The Positive Effect of Intrinsic Feedback on Motivational Engagement and Self-Efficacy in Information Literacy The mediating effect of coping styles and self-efficacy between perceived stress and satisfaction with QOL in Chinese adolescents with type 1 diabetes Exploring the Impact of Child-Centered Play Therapy on Academic Achievement of At-Risk Kindergarten Students Evaluation of a WeChat-based life review programme for cancer patients: a quasi-experimental study Sustained treatment as prevention: continued decreases in unprotected sex and increases in virological suppression after HAART initiation among participants in HPTN 052 Six weeks of oral Echinacea purpurea supplementation does not enhance the production of serum erythropoietin or erythropoietic status in recreationally active males with above-average aerobic fitness

BITACORAS DE BÚSQUEDA DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	Medline		
Fecha de búsqueda	04/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"autoimmune inflammatory"[All Fields] AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	172
	#2	("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields]) AND ("chemical"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields] OR "chemically"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields]) AND "induced*"[All Fields]	28,391
	#3	"autoimmunity autoinflammatory"[All Fields] OR Breast Implant Illness [All Fields] OR Breast Prosthesis Syndrome [All Fields] OR (((Autoimmune [All Fields] OR Inflammatory [All Fields]) AND Syndrome [All Fields]) AND Adjuvants [All Fields])	3,033
	#4	("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants	4,057

Característica	Reporte		
		immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]) OR Foreign modelling agent reactions[All Fields] OR FMAR[All Fields]	
	#5	("iatrogen"[All Fields] OR "iatrogenic"[All Fields] OR "iatrogenically"[All Fields] OR "iatrogenicity"[All Fields] OR "iatrogenics"[All Fields] OR "iatrogenous"[All Fields]) AND "allogenosis"[All Fields]	5
	#7	"Lupus Erythematosus, Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract] OR "Libman-Sacks Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Libman-Sacks"[Title/Abstract] OR "Libman Sacks Disease"[Title/Abstract] OR "Lupus Nephritis"[Title/Abstract] OR "Lupus Glomerulonephritis"[Title/Abstract] OR "Nephritis, Lupus"[Title/Abstract] OR "Lupus Nephritides"[Title/Abstract] OR "Nephritides, Lupus"[Title/Abstract] OR "Glomerulonephritis, Lupus"[Title/Abstract] OR "Glomerulonephritides, Lupus"[Title/Abstract] OR "Lupus Glomerulonephritides"[Title/Abstract] OR "Lupus Vasculitis, Central Nervous System"[Title/Abstract] OR "Central Nervous System Lupus Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Systemic Lupus Erythematosus, Central Nervous System"[Title/Abstract] OR "Central Nervous System Lupus"[Title/Abstract] OR "Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Lupus Meningoencephalitis"[Title/Abstract] OR "Lupus Meningoencephalitides"[Title/Abstract] OR "Meningoencephalitides, Lupus"[Title/Abstract]	68,661
	#8	"Spondylarthritides"[Title/Abstract] OR "Spinal Arthritis"[Title/Abstract] OR "Spinal Arthritides"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Spinal"[Title/Abstract] OR "Axial Spondyloarthritides"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Psoriatic"[Title/Abstract] OR "Psoriasis, Arthritic"[Title/Abstract] OR "Arthritic Psoriasis"[Title/Abstract] OR "Psoriatic Arthritis"[Title/Abstract] OR "Psoriasis Arthropathica"[Title/Abstract] OR "Psoriatic Arthropathy"[Title/Abstract] OR "Arthropathies, Psoriatic"[Title/Abstract] OR "Arthropathy, Psoriatic"[Title/Abstract] OR "Psoriatic Arthropathies"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritides, Axial"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis, Axial"[Title/Abstract] OR "AxSpA"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthropathies"[Title/Abstract] OR "Bechterew Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Bechterew"[Title/Abstract] OR	35,643

Característica	Reporte		
		"Spondylarthropathy"[Title/Abstract] OR "Axial Spondyloarthritis, Non-Radiographic"[Title/Abstract] OR "Non Radiographic Axial Spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "Non-Radiographic Axial Spondyloarthritides"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis, Non-Radiographic Axial"[Title/Abstract] OR "Nr-axSpA"[Title/Abstract] OR "Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "Espondilitis anquilosante"[Title/Abstract] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Bechterew's Disease"[Title/Abstract] OR "Bechterews Disease"[Title/Abstract] OR "Marie-Struempell Disease"[Title/Abstract] OR "Marie Struempell Disease"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritis Ankylopoietica"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis Ankylopoietica"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylitis"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylarthritides"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritides, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritis, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondyloarthritides"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritides, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis, Ankylosing"[Title/Abstract] OR "Spondylitis Ankylopoietica"[Title/Abstract] OR "Bechterew Disease"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Spondylitis"[Title/Abstract] OR "Spondylitis, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Reactive"[Title/Abstract] OR "Reactive Arthritides"[Title/Abstract] OR "Reactive Arthritis"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Post-Infectious"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Post Infectious"[Title/Abstract] OR "Post-Infectious Arthritides"[Title/Abstract] OR "Post-Infectious Arthritis"[Title/Abstract] OR "Post Infectious Arthritis"[Title/Abstract] OR "Postinfectious Arthritis"[Title/Abstract] OR "Postinfectious Arthritides"[Title/Abstract] OR "Arthritis, Postinfectious"[Title/Abstract] OR "Reiter Syndrome"[Title/Abstract] OR "Reiter's Disease"[Title/Abstract] OR "Reiters Disease"[Title/Abstract] OR "Reiter's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Reiters Syndrome"[Title/Abstract] OR "Reiter Disease"[Title/Abstract]	
	#9	"Scleroderma, Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Diffuse"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Progressive"[Title/Abstract] OR "Progressive Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Sudden Onset Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Sudden Onset"[Title/Abstract] OR "Sclerodermas, Sudden Onset"[Title/Abstract] OR "Sudden Onset	21,634

Característica	Reporte		
		Sclerodermas"[Title/Abstract] OR "Diffuse Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Diffuse Systemic Scleroses"[Title/Abstract] OR "Scleroses, Diffuse Systemic"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Diffuse Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroses, Diffuse"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerosis, Diffuse"[Title/Abstract] OR "Diffuse Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Sclerosis, Progressive Systemic"[Title/Abstract] OR "Progressive Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerosis, Progressive"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Limited"[Title/Abstract] OR "Limited Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Limited Systemic Scleroderma"[Title/Abstract] OR "Limited Systemic Sclerodermas"[Title/Abstract] OR "Scleroderma, Limited Systemic"[Title/Abstract] OR "Sclerodermas, Limited Systemic"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroderma, Limited"[Title/Abstract] OR "Systemic Sclerodermas, Limited"[Title/Abstract] OR "CREST Syndrome"[Title/Abstract] OR "CREST Syndromes"[Title/Abstract] OR "Syndrome, CREST"[Title/Abstract] OR "Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia Syndrome"[Title/Abstract] OR "CRST Syndrome"[Title/Abstract] OR "CRST Syndromes"[Title/Abstract] OR "Syndrome, CRST"[Title/Abstract] OR "Calcinosis-Raynaud Phenomenon-Sclerodactyly-Telangiectasia"[Title/Abstract] OR "Calcinosis Raynaud Phenomenon Sclerodactyly Telangiectasia"[Title/Abstract] OR "Phenomenon-Sclerodactyly-Telangiectasia, Calcinosis-Raynaud"[Title/Abstract]	
	#10	"Polymyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositides"[Title/Abstract] OR "Myositis, Multiple"[Title/Abstract] OR "Multiple Myositis"[Title/Abstract] OR "Myositides, Multiple"[Title/Abstract] OR "Polymyositis, Idiopathic"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Polymyositides"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Polymyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositides, Idiopathic"[Title/Abstract] OR "Polymyositis Ossificans"[Title/Abstract] OR "Ossificans, Polymyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatopolymyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositis-Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Polymyositis Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis, Adult Type"[Title/Abstract] OR "Adult Type Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis, Childhood Type"[Title/Abstract] OR "Childhood Type Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Juvenile Dermatomyositis"[Title/Abstract] OR "Dermatomyositis, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Juvenile Myositis"[Title/Abstract] OR "Myositis, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Myositis, Inclusion Body"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body	16,278

Característica	Reporte		
		Myositides"[Title/Abstract] OR "Myositides, Inclusion Body"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myositis"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myopathy, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Myositis, Inclusion Body, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Myopathy, Inclusion Body, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Inclusion Body Myositis, Sporadic"[Title/Abstract] OR "Sporadic Inclusion Body Myositis"[Title/Abstract]	
	#11	"Arthritis, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Arthritis"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Rheumatoid"[Title/Abstract] OR "Felty Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Felty"[Title/Abstract] OR "Felty's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Feltys Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Felty's"[Title/Abstract] OR "Familial Felty's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Familial Feltys Syndrome"[Title/Abstract] OR "Felty's Syndrome, Familial"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Familial Felty's"[Title/Abstract] OR "Rheumatoid Arthritis, Splenomegaly and Neutropenia"[Title/Abstract]	132,389
	#12	"antiphospholipid syndrome"[Title/Abstract] OR Thyroiditis[Title/Abstract] OR "Chronic fatigue syndrome"[Title/Abstract] OR "myalgic encephalomyelitis"[Title/Abstract] OR Fibromyalgia[Title/Abstract] OR "Small fiber neuropathy"[Title/Abstract] OR Erythema Nodosum*[Title/Abstract] OR Panniculitis[Title/Abstract]	55,711
	#13	"Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Angiitis"[Title/Abstract] OR "Angiitides"[Title/Abstract] OR "Systemic Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Systemic Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Systemic"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Systemic"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Arteritides"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Giant Cell, Horton's"[Title/Abstract] OR "Horton's Giant Cell Arteritis"[Title/Abstract] OR "Horton Disease"[Title/Abstract] OR "Horton Giant Cell Arteritis"[Title/Abstract] OR "Horton's Disease"[Title/Abstract] OR "Hortons Disease"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Giant Cell, Horton"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Arteritis, Horton"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Temporal"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritides"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Temporal"[Title/Abstract] OR "Juvenile Temporal"[Title/Abstract] OR "Juvenile Temporal Arteritides"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritides, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Temporal Arteritis, Juvenile"[Title/Abstract] OR "Aortic Arteritis, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortitis,	78,366

Característica	Reporte		
		Horton's"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortitis"[Title/Abstract] OR "Aortitis, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Aortitides, Giant Cell"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortitides"[Title/Abstract] OR "Giant Cell Aortic Arteritis"[Title/Abstract] OR "Cranial Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Cranial"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Cranial"[Title/Abstract] OR "Cranial Arteritides"[Title/Abstract] OR "Polyarteritis Nodosa"[Title/Abstract] OR "Periarteritis Nodosa"[Title/Abstract] OR "Necrotizing Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Necrotizing"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Necrotizing"[Title/Abstract] OR "Necrotizing Arteritides"[Title/Abstract] OR "Essential Polyarteritis"[Title/Abstract] OR "Essential Polyarteritides"[Title/Abstract] OR "Polyarteritides, Essential"[Title/Abstract] OR "Polyarteritis, Essential"[Title/Abstract] OR "Takayasu Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Takayasu"[Title/Abstract] OR "Pulseless Disease"[Title/Abstract] OR "Young Female Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritides, Young Female"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Young Female"[Title/Abstract]OR "Takayasu Syndrome"[Title/Abstract] OR "Takayasu's Arteritis"[Title/Abstract] OR "Takayasus Arteritis"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Takayasu's"[Title/Abstract] OR "Arteritis, Takayasus"[Title/Abstract] OR "Takayasu Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Takayasu"[Title/Abstract] OR "Aortitis Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Aortitis"[Title/Abstract] OR "Behcet Syndrome"[Title/Abstract] OR "Behcet's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Triple-Symptom Complex"[Title/Abstract] OR "Triple Symptom Complex"[Title/Abstract] OR "Symptom Complex, Triple"[Title/Abstract] OR "Triple Symptom Complices"[Title/Abstract] OR "Behçet Disease"[Title/Abstract] OR "Behçet Diseases"[Title/Abstract] OR "Adamantiades-Behcet Disease"[Title/Abstract] OR "Adamantiades Behcet Disease"[Title/Abstract] OR "Adamantiades-Behcet Diseases"[Title/Abstract] OR "Behcet Triple Symptom Complex"[Title/Abstract] OR "Old Silk Route Disease"[Title/Abstract] OR "Behcet's Disease"[Title/Abstract] OR "Behcet Disease"[Title/Abstract] OR "Cogan Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cogan"[Title/Abstract] OR "Cogans Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cogans"[Title/Abstract] OR "Cogan's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cogan's"[Title/Abstract] OR "IgA Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, IgA"[Title/Abstract] OR "Anaphylactoid Purpura"[Title/Abstract] OR "Purpura, Anaphylactoid"[Title/Abstract] OR "Schoenlein-Henoch Purpura"[Title/Abstract] OR "Schoenlein Henoch Purpura"[Title/Abstract] OR "Purpura, Schonlein-Henoch"[Title/Abstract] OR "Purpura, Schonlein Henoch"[Title/Abstract] OR "Purpuras, Schonlein-Henoch"[Title/Abstract] OR "Schonlein-Henoch	

Característica	Reporte	
	Purpura"[Title/Abstract] OR "Schonlein-Henoch Purpuras"[Title/Abstract] OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Pauci-Immune Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Pauci Immune Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Pauci-Immune Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Pauci-Immune"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Pauci-Immune"[Title/Abstract] OR "ANCA-Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "ANCA Associated Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, ANCA-Associated"[Title/Abstract] OR "ANCA-Associated Vasculitides"[Title/Abstract] OR "ANCA Associated Vasculitides"[Title/Abstract] OR "ANCA-Associated Vasculitide"[Title/Abstract] OR "Vasculitide, ANCA-Associated"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, ANCA-Associated"[Title/Abstract] OR "Churg-Strauss Syndrome"[Title/Abstract] OR "Churg Strauss Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Churg-Strauss"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatous Angiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatous Angiitides"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Allergic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Angiitides, Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Angiitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Allergic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Churg-Strauss"[Title/Abstract] OR "Churg-Strauss Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Churg Strauss"[Title/Abstract] OR "EGPA Disorder"[Title/Abstract] OR "Disorder, EGPA"[Title/Abstract] OR "Disorders, EGPA"[Title/Abstract] OR "EGPA Disorders"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitis and Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatoses"[Title/Abstract] OR "Granulomatoses, Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Allergic Granulomatous and Angiitis"[Title/Abstract] OR "Eosinophilic Granulomatous Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Vasculitides, Eosinophilic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Vasculitis, Eosinophilic"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Eosinophilic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Eosinophilic Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitides"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Allergic"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Allergic Angiitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitides, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Allergic Angiitis, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Granulomatous Allergic"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Granulomatous Allergic"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Allergic Angiitides"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis with	

Característica	Reporte		
		Polyangiitis"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis with Polyangiitides"[Title/Abstract] OR "Polyangiitides, Granulomatosis with"[Title/Abstract] OR "Polyangiitis, Granulomatosis with"[Title/Abstract] OR "with Polyangiitides, Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "with Polyangiitis, Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Wegener Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis, Wegener"[Title/Abstract] OR "Granulomatosis, Wegener's"[Title/Abstract] OR "Wegener's Granulomatosis"[Title/Abstract] OR "Microscopic Polyangiitis"[Title/Abstract] OR "Microscopic Polyangiitides"[Title/Abstract] OR "Polyangiitides, Microscopic"[Title/Abstract] OR "Polyangiitis, Microscopic"[Title/Abstract] OR "Buerger's Disease"[Title/Abstract] OR "Buergers Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Buerger's"[Title/Abstract] OR "Thromboangitis Obliterans"[Title/Abstract] OR "Buerger Disease"[Title/Abstract] OR "Disease, Buerger"[Title/Abstract] OR "Thromboangiitis Obliterans"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Allergic Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Allergic Cutaneous Vasculitis"[Title/Abstract] OR "Vasculitis, Allergic Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Allergic Cutaneous Vasculitides"[Title/Abstract] OR "Cutaneous Vasculitides, Allergic"[Title/Abstract] OR "Cutaneous Vasculitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Vasculitides, Allergic Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Angiitis, Hypersensitivity"[Title/Abstract] OR "Angiitides, Hypersensitivity"[Title/Abstract] OR "Hypersensitivity Angiitis"[Title/Abstract]	
	#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	396,952
	#15	"autoimmune diseases/chemically induced"[MeSH Major Topic]	6,333
	#16	“ASIA Syndrome” [All Fields] OR Shoenfeld syndrome [All Fields]	811
	#17	“syndrome induced by adjuvants“	216
	#18	(Autoimmune OR inflammatory) AND “Syndrome Induced by Adjuvants”	216
	#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	397,138
	#20	"acrylamide"[MeSH Terms] OR "acrylamide"[All Fields] OR "acrylamides"[MeSH Terms] OR "acrylamides"[All Fields]	20,560
	#21	"acrylic resins"[MeSH Terms] OR ("acrylic"[All Fields] AND "resins"[All Fields]) OR "acrylic resins"[All Fields]	46,100
	#22	"adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All	416,201

Característica	Reporte		
		Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]	
	#23	"aluminum-containing"[All Fields] AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	138
	#24	"biocompatible materials"[Pharmacological Action] OR "biocompatible materials"[MeSH Terms] OR ("biocompatible"[All Fields] AND "materials"[All Fields]) OR "biocompatible materials"[All Fields]	176,658
	#25	"foreign bodies"[MeSH Terms] OR ("foreign"[All Fields] AND "bodies"[All Fields]) OR "foreign bodies"[All Fields] OR ("foreign"[All Fields] AND "material"[All Fields]) OR "foreign material"[All Fields]	64,678
	#26	"hyaluronic acid"[MeSH Terms] OR ("hyaluronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "hyaluronic acid"[All Fields]	38,889
	#27	"metal-on-metal"[All Fields] AND ("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR ("prostheses"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "prostheses and implants"[All Fields] OR ("prosthetic"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "prosthetic devices"[All Fields])	2,196
	#28	"methacryl"[All Fields] OR "methacrylated"[All Fields] OR "methacrylates"[MeSH Terms] OR "methacrylates"[All Fields] OR "methacrylate"[All Fields] OR "methacrylation"[All Fields] OR "methacrylic"[All Fields]	53,110
	#29	"mineral oil"[MeSH Terms] OR ("mineral"[All Fields] AND "oil"[All Fields]) OR "mineral oil"[All Fields]	6,963
	#30	"polyacrylamide gels"[Supplementary Concept] OR "polyacrylamide gels"[All Fields] OR modeling substances [All Fields] OR Biopolymers [MeSH Terms] OR Biopolymer [All Fields] OR Bioplastics [All Fields] OR Bioplastic [All Fields] OR Hyaluronate [All Fields] OR Hydroxyapatite [All Fields] OR Caprolactone [All Fields] OR Polytetrafluoroethylene [MeSH Terms] OR ePTFE [All Fields] OR Polylactic acid [All Fields] OR Polycaprolactone [All Fields] OR PCL [All Fields]	732,384
	#31	"pristane"[Supplementary Concept] OR "pristane"[All Fields]	1,077
	#32	"prosthesis failure"[MeSH Terms] OR ("prosthesis"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "prosthesis failure"[All Fields]	64,575
	#33	("prostheses and implants"[MeSH Terms] OR ("prostheses"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "prostheses and implants"[All Fields] OR "prosthesis"[All Fields]) AND "implantation*"[All Fields]	166,523
	#34	"silicones"[MeSH Terms] OR "silicones"[All Fields] OR "silicone"[All Fields] OR "siliconic"[All Fields] OR	51,239

Característica	Reporte		
		"siliconization"[All Fields] OR "siliconized"[All Fields] OR "siliconizing"[All Fields]	
	#35	"squalen"[All Fields] OR "squalene"[MeSH Terms] OR "squalene"[All Fields] OR "squalenes"[All Fields]	5,930
	#36	"terpen"[All Fields] OR "terpenes"[MeSH Terms] OR "terpenes"[All Fields] OR "terpene"[All Fields] OR "terpenic"[All Fields] OR "terpens"[All Fields]	387,204
	#37	"pristane"[Supplementary Concept] OR "pristane"[All Fields] OR "tetramethylpentadecane"[All Fields]	1,090
	#38	"cosmetic techniques"[MeSH Terms] OR ("cosmetic"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "cosmetic techniques"[All Fields]	67,264
	#39	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	1,975,311
	#40	#19 AND #39	23,338
	#41	#40 AND (Randomized Controlled Trial[Filter]) OR (observationalstudy[Filter])	613
Referencias identificadas	**613**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Elsevier		
Fecha de búsqueda	04/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Estudios observacionales y ECA		
Estrategia de búsqueda	#1	('syndrome'/exp OR syndrome) AND induced AND adjuvants	606
	#2	'asia syndrome' OR 'foreign modelling agent reactions' OR allogenosis OR 'breast implant illness' OR (inflammatory AND syndrome AND adjuvants) OR (breast AND prosthesis AND syndrome)	963
	#3	(shoenfelds AND syndrome) OR 'lupus erythematosus' OR 'spondylarthritis' OR 'systemic vasculitis' OR 'systemic sclerosis' OR 'polymyositis' OR 'rheumatic disease' OR 'antiphospholipid syndrome' OR 'sarcoidosis' OR 'thyroiditis' OR 'fibromyalgia syndrome' OR 'panniculitis' OR 'erythema nodosum'	398,406
	#4	#1 OR #2 OR #3	399,414
	#5	'immunological adjuvant'	16,818
	#6	'biopolymer'	22,024
	#7	'foreign body'	74,960
	#8	'prosthesis complication'	19,088
	#9	prostheses AND implants	13,267
	#10	Silicones OR (modeling AND substances) OR 'biopolymer' OR 'bioplastic' OR 'biomaterial' OR 'acrylamide' OR 'acrylic acid resin' OR 'aluminum containing' OR 'pharmaceutical adjuvant'	360,823

Característica	Reporte		
		OR 'hyaluronic acid' OR 'methacrylic acid' OR 'mineral oil' OR 'polyacrylamide gels' OR 'pristane' OR 'squalene' OR 'terpene' OR 'esthetic surgery' OR 'hydroxyapatite' OR 'caprolactone' OR 'polytetrafluoroethylene implant' OR 'polylactic acid' OR 'polycaprolactone nanoparticle'	
	#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	476,598
	#12	#4 AND #11	3,394
	#13	#12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	1,269
	#14	#13 AND ('cohort analysis'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'observational' OR 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) NOT 'conference abstract'/it	62
Referencias identificadas	**62**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Plataforma	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	19/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Estudios primarios		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:((Autoimmune Diseases/chemically induced) OR (Autoimmune Diseases / chemically induced*) OR (syndrome induced adjuvants) OR (Autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants) OR ("Severe ASIA") OR (ASIA syndrome) OR (Iatrogenic allogenosis)) OR abstract:((Autoimmune Diseases/chemically induced) OR (Autoimmune Diseases / chemically induced*) OR (syndrome induced adjuvants) OR (Autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants) OR ("Severe ASIA") OR (ASIA syndrome) OR (Iatrogenic allogenosis)))	1,343
	#2	(title:((title:(Shoenfeld's syndrome) OR abstract:(Shoenfeld's syndrome))) OR abstract:((title:(Shoenfeld's syndrome) OR abstract:(Shoenfeld's syndrome))))	4
	#3	(title:((title:(Iatrogenic disease) OR abstract:(Iatrogenic disease))) OR abstract:((title:(Iatrogenic disease) OR abstract:(Iatrogenic disease))))	1,045
	#4	#1 OR #2 OR #3	1,547
	#5	(title:((title:(adjuvants) OR abstract:(adjuvants))) OR abstract:((title:(adjuvants) OR abstract:(adjuvants))))	2,025
	#6	(title:((title:(modeling agent) OR abstract:(modeling agent))) OR abstract:((title:(modeling agent) OR abstract:(modeling agent))))	331
	#7	(title:((title:(cosmetic techniques) OR abstract:(cosmetic techniques))) OR abstract:((title:(cosmetic techniques) OR abstract:(cosmetic techniques))))	842
	#8	(title:((title:(biopolymers) OR abstract:(biopolymers))) OR abstract:((title:(biopolymers) OR abstract:(biopolymers))))	146

Característica	Reporte		
	#9	(title:((title:(procedure esthetics) OR abstract:(procedure esthetics))) OR abstract:((title:(procedure esthetics) OR abstract:(procedure esthetics))))	105
	#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3,448
	#11	#4 AND #10	57
	#12	#11 AND [Filters: classification=primary study]	48
Referencias identificadas	**48**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Plataforma	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	19/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Estudios primarios		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:((Autoimmune Diseases/chemically induced) OR (Autoimmune Diseases / chemically induced*) OR (syndrome induced adjuvants) OR (Autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants) OR ("Severe ASIA") OR ("ASIA syndrome") OR (latrogenic allogenosis) OR (Shoenfeld's syndrome)) OR abstract:((Autoimmune Diseases/chemically induced) OR (Autoimmune Diseases / chemically induced*) OR (syndrome induced adjuvants) OR (Autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants) OR ("Severe ASIA") OR ("ASIA syndrome") OR (latrogenic allogenosis) OR (Shoenfeld's syndrome)))	231
	#2	(title:((title:((title:(adjuvants) OR abstract:(adjuvants))) OR abstract:((title:(adjuvants) OR abstract:(adjuvants))))) OR abstract:((title:((title:(adjuvants) OR abstract:(adjuvants))) OR abstract:((title:(adjuvants) OR abstract:(adjuvants))))))	2,025
	#3	#1 AND #2	52
	#4	#3 AND [Filters: classification=primary study]	44
Referencias identificadas	**44**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Elsevier		
Fecha de búsqueda	19/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Estudios primarios		
Estrategia de búsqueda	#1	('syndrome'/exp OR syndrome) AND induced AND adjuvants	603
	#2	'asia syndrome'	147
	#3	shoenfelds AND syndrome	25
	#4	#2 OR #3	165
	#5	'immunological adjuvant'	16,813
	#6	'biopolymer'	21,955
	#7	'foreign body'	74,884
	#8	'prosthesis complication'	19,076
	#9	prostheses AND implants	13,241
	#10	silicones	1,336
	#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	145,619
	#12	#4 AND #11	29
	#13	#1 AND #11	117

Característica	Reporte		
	#14	#13 AND ('case control study'/de OR 'case report'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de)	61
Referencias identificadas	**61**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Lilacs		
Plataforma	BVS		
Fecha de búsqueda	22/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(syndrome induced adjuvants) OR ("ASIA syndrome") OR (shoenfeld's syndrome) AND (adjuvants) OR (biopolymers) OR (prostheses AND implants) OR (silicones)	58
	#2	#1 AND (type_of_study:("observational_studies"))	6
Referencias identificadas	**6**		

No especificado

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	Medline		
Fecha de búsqueda	19-07-2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	#1	"autoimmune inflammatory"[All Fields] AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic	171

Característica	Reporte		
		adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	
	#2	("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "autoimmune diseases"[All Fields]) AND ("chemical"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields] OR "chemically"[All Fields] OR "chemicals"[All Fields]) AND "induced*"[All Fields]	28,353
	#3	("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND ("induce"[All Fields] OR "induced"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])	4,022
	#4	("iatrogen"[All Fields] OR "iatrogenic"[All Fields] OR "iatrogenically"[All Fields] OR "iatrogenicity"[All Fields] OR "iatrogenics"[All Fields] OR "iatrogenous"[All Fields]) AND "allogenosis"[All Fields]	5
	#5	"Severe ASIA"[All Fields]	7
	#6	"autoimmune diseases/chemically induced"[MeSH Terms]	10,162
	#7	("asia"[MeSH Terms] OR "asia"[All Fields]) AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields])	57,839
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	89,683
	#9	("model"[All Fields] OR "model s"[All Fields] OR "modeled"[All Fields] OR "modeler"[All Fields] OR "modeler s"[All Fields] OR "modelers"[All Fields] OR "modeling"[All Fields] OR "modelings"[All Fields] OR "modelization"[All Fields] OR "modelizations"[All Fields] OR "modelize"[All Fields] OR "modelized"[All Fields] OR "modelled"[All Fields] OR "modeller"[All Fields] OR "modellers"[All Fields] OR "modelling"[All Fields] OR "modellings"[All Fields] OR "models"[All Fields]) AND ("substance"[All Fields] OR "substance s"[All Fields] OR "substances"[All Fields])	102,295

Característica	Reporte		
	#10	("cosmetical"[All Fields] OR "cosmetically"[All Fields] OR "cosmetics"[Pharmacological Action] OR "cosmetics"[MeSH Terms] OR "cosmetics"[All Fields] OR "cosmetic"[All Fields]) AND ("purpose"[All Fields] OR "purposely"[All Fields] OR "purposes"[All Fields])	11,186
	#11	#9 AND #10	55
	#12	#8 AND #12	3
Referencias identificadas	**3**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Google Scholar		
Plataforma	Google		
Fecha de búsqueda	22/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	modeling substances OR adjuvants OR biopolymers OR silicone AND "syndrome ASIA"	151
	#2	adverse reaction AND "Asia syndrome"	1200
	#3	Modeling substances AND "syndrome ASIA" OR Adjuvant-induced autoimmune syndrome	318
	#4	autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (asia) OR Adjuvant-induced autoimmune syndrome	2490
Referencias identificadas	**2490**		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Scielo		
Plataforma	SciELO - Scientific Electronic Library Online		
Fecha de búsqueda	22/07/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(ti:(Adjuvant-induced autoimmune syndrome)) OR ("Asia syndrome") OR (Shoenfeld's syndrome) AND (Adjuvants) OR (Biopolymers) OR (procedure esthetics) OR (prosthesis failure) OR (prostheses and implants) OR (silicones) OR (Modeling substances)	1
	#2	(ASIA syndrome) OR (induced autoimmune syndrome)	61
Referencias identificadas	**61**		

Anexo 3. Diagramas de flujo de búsqueda, tamización y selección de la evidencia

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda, selección y tamización de las guías de práctica clínica

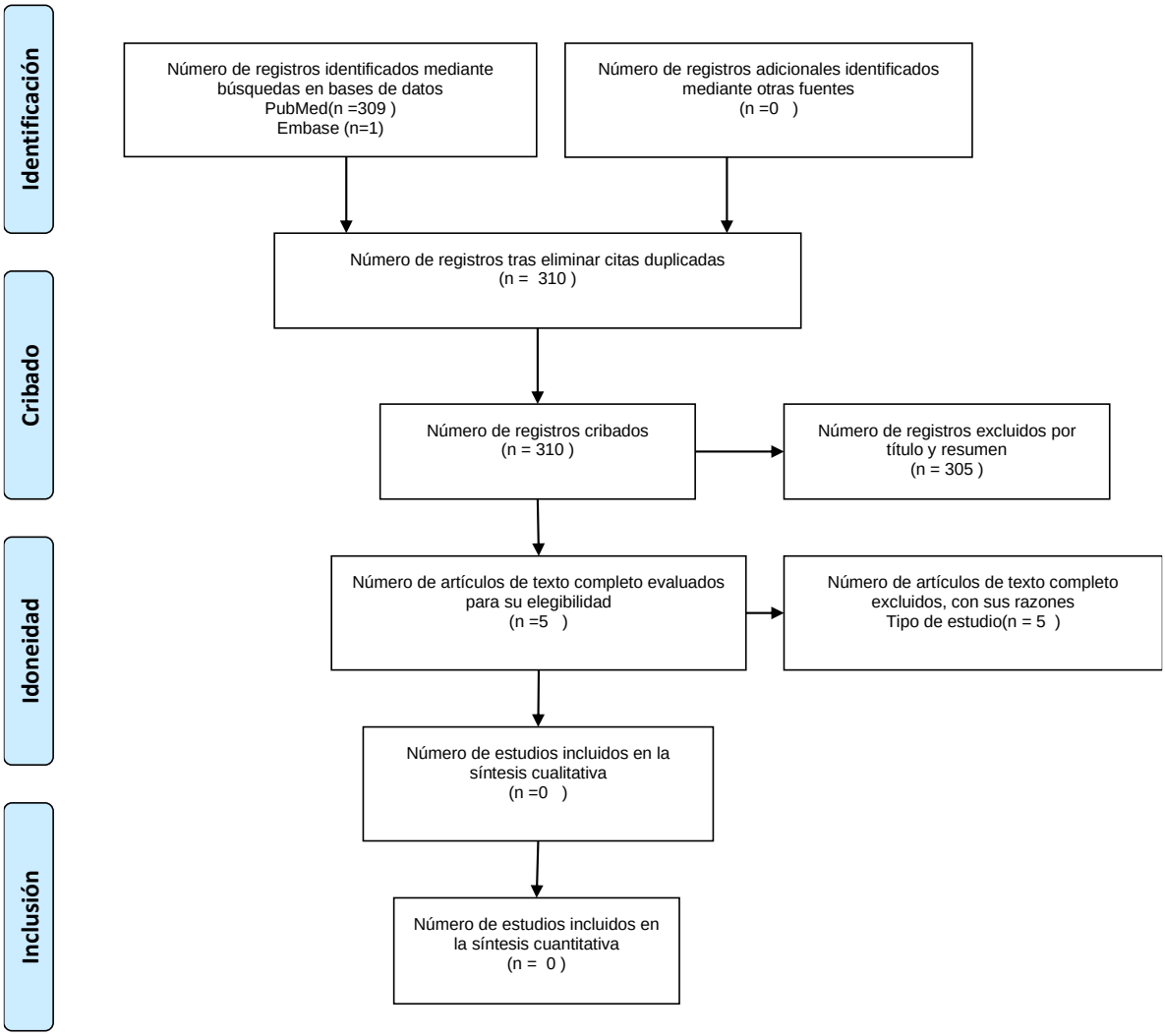


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, selección y tamización de las revisiones sistemáticas de la literatura

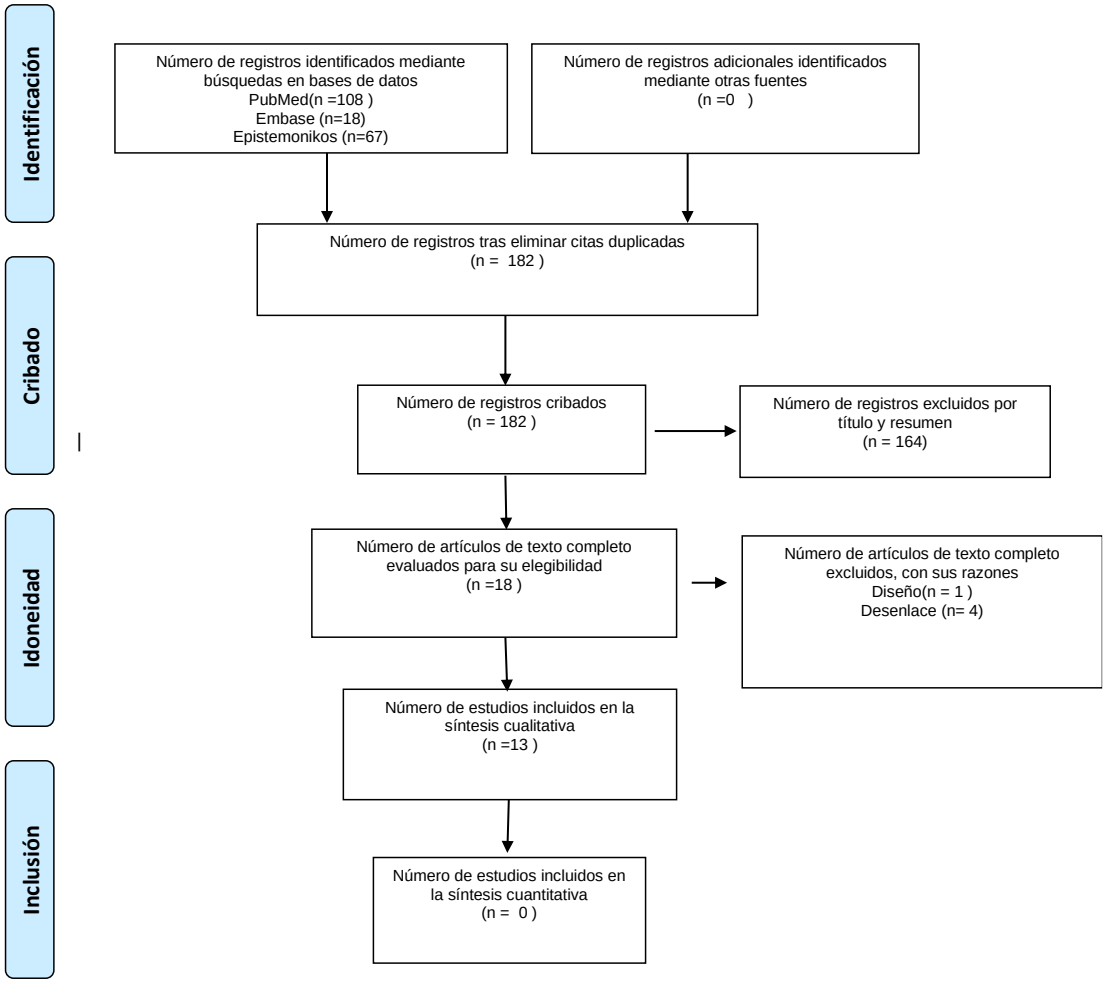
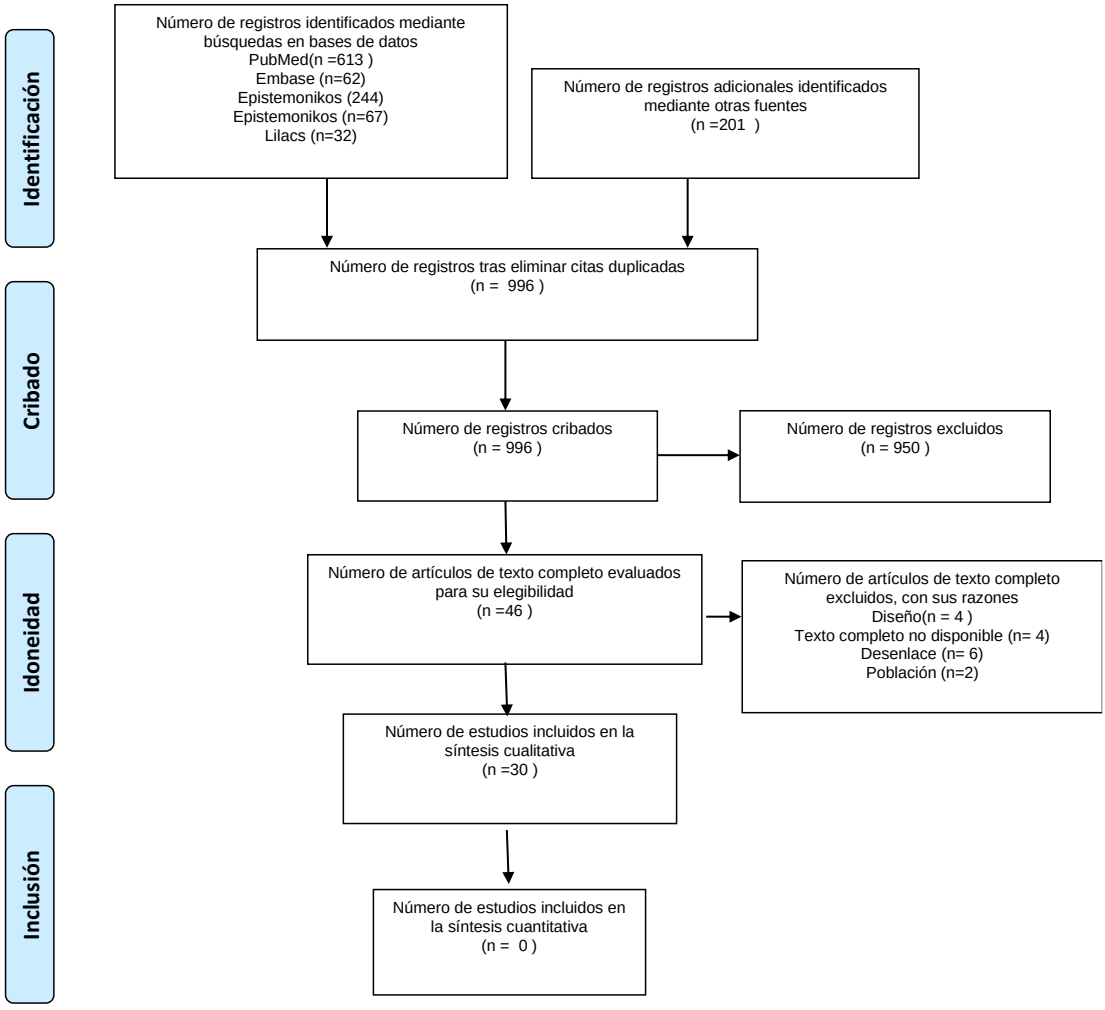


Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, selección y tamización de los estudios primarios



Anexo 4. Listado de documentos incluidos y excluidos

Tabla 1. Estudios excluidos en la revisión del texto completo

Guías de Práctica Clínica

No	Autor, año	Título	Razón de Exclusión
1	Oliveros, 2022	Disease caused by permanent synthetic fillers FILACP Biomaterials Committee expert group recomendations	Tipo de estudio
2	McKernan, 2022	Breast Implant Safety: an Overview of Current Regulations and Screening Guidelines	Tipo de estudio
3	Liew, 2020	Consensus on Changing Trends, Attitudes, and Concepts of Asian Beauty	Tipo de estudio
4	Caravantes-Cortes, 2020	Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm	Tipo de estudio
5	Avelar, 2023	Consensus recommendations on the use of injectable poly-l-lactic acid in Asian patients	Tipo de estudio

Revisiones Sistemáticas de Literatura

No	Autor, año	Título	Razón de Exclusión
1	Song, 2020	A Systematic Review of the National Breast Implant Registry for Application in Korea: Can We Predict "Unpredictable" Complications?	Tipo de desenlace
2	McGuire, 2023	Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link. A Systematic Review	Tipo de estudio
3	Chicco, 2021	Systematic Review and Meta-Analysis of Complications Following Mastectomy and Prosthetic Reconstruction in Patients with and Without Prior Breast Augmentation	Tipo de desenlace
4	Oliveira, 2023	Correlation between adverse reaction in the face and neck region and aesthetic filling materials: a systematic review	Tipo de desenlace
5	García, 2021	Enfermedad asociada a implantes mamarios: cuál es la evidencia actual?	Tipo de desenlace

Estudios primarios

No	Autor, año	Título	Razón de Exclusión
1	Corduff, 2022	Current Practices in Hyaluronic Acid Dermal Filler Treatment in Asia Pacific and Practical Approaches to Achieving Safe and Natural-Looking Results.	Tipo de estudio
2	Valente, 2021	Risk Factors for Explantation of Breast Implants: A Cross-Sectional Study.	Tipo de desenlace
3	Vera, 2017	Prevalence and Autoimmune Rheumatic Disease in Patients with Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants Associated to Silicone Breast Implant	Tipo de publicación
4	Lercara, 2022	Do Cosmetic Silicone Implants Trigger Systemic Sclerosis?	Tipo de publicación
5	Lastra, 2019	Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants due to silicone breast implant and rheumatic diseases	Tipo de publicación
6	Akpolat, 2023	Imaging Features Following Breast Explant Surgery: A Pictorial Essay	Tipo de estudio
7	Lopez-Mendoza, 2021	Disease presentation and surgical treatment of patients with foreign-body granulomas and ASIA syndrome: Case series	Tipo de desenlace
8	Diaz, 2019	Prevalencia de Síndrome de Autoinmunidad/Inflamación Inducida por Adyuvantes, Secundario a Prótesis Mamaria de Silicona, en Población que Asiste a Consulta a un Centro de Reumatología en Bogotá.	Tipo de desenlace
9	Panzarelli, 2012	Esclerodermia localizada (morfea) posterior a implante mamario.	Tipo de desenlace
10	Tang, 2022	A Qualitative Study on the Experiences of Women With Breast Implant Illness	Tipo de desenlace
11	de Vries, 2022	Understanding Breast Implant-Associated Illness: A Delphi Survey Defining Most Frequently Associated Symptoms	Tipo de desenlace
12	Miseré, 2021	The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants	Tipo de estudio
13	Zhukova, 2022	The predictive potential of autoimmune-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) criteria to assess the risk of adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy	Tipo de población
14	Ueki, 2001	Different Distribution of HLA Class II Alleles in Anti-Topoisomerase I Autoantibody Responders between Silicosis and Systemic Sclerosis Patients, with a Common Distinct Amino Acid Sequence in the HLA-DQB1 Domain	Tipo de población

No	Autor, año	Título	Razón de Exclusión
15	Ortega, 2021	Los biopolímeros y sus consecuencias: alogenosis iatrogénica	Tipo de estudio
16	Zandman-Goddard, G. et al	A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants	Texto completo

Anexo 5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Tabla 4. Evaluación de la calidad de las Revisiones sistemáticas

Título de la revisión:	A Review of the Literature on the Management of Silicone Implant Incompatibility Syndrome	ASIA and BIA-ALCL as adverse reactions to silicone breast implants	Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome).	Risk of rheumatic disease in breast implant users: a qualitative systematic review.	Comprehensive Systematic Review of Breast Implant Illness: Symptoms, Management, and Long-Term Outcomes.	Assessing Long-Term Outcomes in Breast Implant Illness: The Missing Link? A Systematic Review	Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints?	Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-asia-related to biomaterials: Analysis of 50 cases	Morbidity induced by the infiltration of foreign substances into the buttocks: A systematic review	Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review.	Silicone breast implants and connective tissue diseases: How does current evidence add to the no-association consensus? Systematic review and meta-analysis.	S√≠ndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mam√°rios de silicone: revis√£o sistem√°tica silicone	Breast Implant Illness (BII) As a Clinical Entity: A Systematic Review of the Literature
Autor principal y año de publicación:	Fuzzard, 2019	Zahdi, Natalia Silva, 2023	Jara, 2017	Hoa, 2021	Alabdulkarim, 2024	Rohrich, 2022	de Boer, 2017	Alijotas-Reig, 2019	Ramos-Gallardo, 2024	Mortada, 2022	Garcia-Leal, 2022	Giacomazzo, 2022	Kabir, 2024
Fecha de la evaluación:	19 agosto 2024	19 agosto 2024	19 agosto 2024	19 agosto 2024	19 agosto 2024	19 agosto 2024	19 agosto 2024	21 agosto 2024	21 agosto 2024	21 agosto 2024	21 agosto 2024	21 agosto 2024	21 agosto 2024
Fase 1: evaluar la													

relevancia de la revisión													
Pregunta													
P	Personas con síndrome de incompatibilidad por implante de silicona	Personas con complicaciones asociadas a inplantes, como linfoma anaplásico de células grandes y síndrome ASIA.	Personas con Síndrome ASIA severo	No especificado	Personas con enfermedad por implante de mamas	Personas con enfermedad por implante de mamas	Personas con afectación probablemente asociada a implante de mamas	Personas con uso de biomateriales y síndrome ASIA	Pacientes con infiltración de sustancias extrañas.				
I	Tratamiento no especificado	No especificado	No especificado	Implante de mama	No especificado	No especificado	Remoción del implante	Biomateriales	Manejo médico, quirúrgico o combinado				
C	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	Cada grupo				
O	No especificado	Síntomas, prevalencia y fisiopatología	No especificado	Enfermedad reumatológica	Síntomas y tratamiento	Tratamiento	No especificado	Síndrome ASIA	Todos los desenlaces y mortalidad				
¿La pregunta de la revisión corresponde a la pregunta que está respondiendo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Justificación	Se relaciona con el	Se relaciona con la	Se relaciona con la	Se relaciona con la	Se relaciona con la	Se relaciona con la	Se relaciona con la	Se relaciona con la condición de	Se relaciona con la				

	tratamiento de personas con síndrome de incompatibilidad por implante de silicona	descripción de las características de la condición de salud, epidemiología y fisiopatología.	condición de salud, en estadio severo	condición de salud.	condición de salud.	condición de salud.	condición de salud y la pregunta de tratamiento del lineamiento.	salud y el desenlace.	condición de salud y la intervención				
Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión													
Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios													
Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:													
1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y	Probablemente no	Probablemente no	No	Sí	Probablemente no	No hay información	Probablemente no	Probablemente no	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Sí

criterios de elegibilidad prestablecidos?													
1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Sí	Probablemente no	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí	Sí
1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?	Probablemente sí	Probablemente no	Probablemente no	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Probablemente sí
1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en	Probablemente no	Probablemente sí	No hay información	Probablemente sí	Probablemente no	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Sí

los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?													
Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Bajo**	**Bajo**	**Bajo**
Justificación para la preocupación:	No especifica existencia de protocolo previo. Hay ambigüedad en los criterios de elegibilidad por lo inespecífico de la pregunta de investigación. Sin embargo, dado el espectro amplio de la pregunta, los criterios	No especifica existencia de protocolo previo. Los criterios de elegibilidad no se describen con detalle. Las restricciones según el tipo de estudio no son específicas.	No especifica existencia de protocolo previo. No hay suficientes restricciones de los criterios de elegibilidad.		No especifica existencia de protocolo previo. Los criterios de elegibilidad son muy amplios. No se justifica restricción de los criterios de elegibilidad según idioma.	Se describe un protocolo de búsqueda pero no se encuentra disponible como texto complementario.	No especifica existencia de protocolo previo.	No especifica existencia de protocolo previo.	No es claro a que se refiere la restricción de estudios incompletos o con datos poco confiables. No justifica la restricción de criterios de elegibilidad por idioma.				

	pudieran ser los adecuados. Hay restricción a solo idioma inglés sin justificación.												
Dominio 2: identificación y selección de los estudios													
Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):													
2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Probablemente no	Sí	Sí	Sí
2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda	Probablemente no	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Probablemente no	No	No	Probablemente no	Probablemente no	No	Sí	No	No

en bases de datos para identificar reportes relevantes?													
2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?	Probablemente no	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Probablemente no	No	No	Probablemente sí	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí
2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma	No	No hay información	No hay información	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	Probablemente no	Probablemente no	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Sí
2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?	No	No hay información	No hay información	Sí	Sí	No	No	Probablemente no	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**Bajo**	**No claro**	**No claro**
Justificación para la preocupación:	Solo se incluyen dos bases	Solo se describe el acceso a	Hay insuficiente búsqueda		No se incluye búsqueda	Solo de incluye una base de	No hay búsqueda de	No hay búsqueda de literatura gris. No hay	No hay búsqueda de				

	de datos. La recuperación de los documentos se realizó de forma manual. Sin embargo, no hay referencia a búsqueda manual. La estrategia de búsqueda solo incluye palabras clave. No hay soporte de la estrategia de búsqueda final. No se especifica que se realizara la selección de documentos por parte de dos revisores independientes.	una fuente de datos manual. No se reporta la estrategia de búsqueda utilizada. No se describe cuántos revisores realizaron la selección de los estudios.	de literatura gris. No proveen estrategia de búsqueda. La descripción de la selección de estudios es insuficiente.		en literatura gris. La estrategia de búsqueda no tiene variaciones en los términos de búsqueda suficientes.	datos. No hay búsqueda de literatura gris. La estrategia de búsqueda no es exhaustiva. No hay información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda. No se describe selección de estudios de forma independiente por al menos dos revisores.	literatura gris. La estrategia de búsqueda no es exhaustiva. No hay información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda. No se describe selección de estudios de forma independiente por al menos dos revisores.	información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda ni selección de estudios por duplicado.	literatura gris. La estrategia de búsqueda no es exhaustiva. No hay información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda ni selección de estudios por duplicado.				

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios													
Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:													
3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?	Probablemente no	No hay información	No hay información	Sí	Probablemente no	No	No	No	No	Sí	Sí	Probablemente sí	Sí
3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a	Probablemente no	No	Probablemente no	Sí	Probablemente sí	No	Sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí	Sí

los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?													
3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?	No	Probablemente no	Probablemente no	Sí	Probablemente sí	No	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?	No	No hay información	No hay información	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?	Probablemente no	No hay información	No hay información	Sí	Probablemente no	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Bajo**	**Alto**	**Alto**

Justificación para la preocupación:	No se especifica que se realizara la extracción de información y evaluación de calidad por parte de dos revisores independientes. No se recolectó tola la información relevante para responder la pregunta de investigación.	No hay suficiente información en los métodos para describir estos puntos.	No hay suficiente información de los métodos para la extracción de información y evaluación de calidad.		No se describe que la extracción de información ni la evaluación de calidad de los estudios se haya realizado por duplicado.	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se describe qué información se buscaba extraer de los estudios; en los resultados el reporte de información es insuficiente para ayudar a responder la pregunta de investigación. La información que se propone extraer de los estudios no es suficiente para ayudar a	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se realiza evaluación de calidad de los estudios incluidos.	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se realiza evaluación de calidad de los estudios incluidos.	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se realiza evaluación de calidad de los estudios incluidos.				

						responder la pregunta de investigación. No se realiza evaluación de calidad de los estudios incluidos.							
Dominio 4: síntesis y resultados													
Describa los métodos para la síntesis:													
4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?	No	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Sí
4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?	Probablemente no	Probablemente no	No hay información	No hay información	No hay información	No hay información	No hay información	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Sí	No	Sí
4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación,	No	Probablemente no	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente no	Sí	Sí	Sí	Sí

el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?													
4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?	No hay información	No hay información	No hay información	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Probablemente sí	Sí	No	Sí
4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?	No hay información	No hay información	No hay información	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?	No hay información	No hay información	No hay información	Sí	Sí	No hay información	No hay información	No hay información	No hay información	No	Sí	No	No
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**No claro**

Justificación para la preocupación:	La síntesis narrativa no describe el total de estudios seleccionados. No se realiza síntesis de los datos.	No hay suficiente información en los métodos para describir estos puntos.	La síntesis se muestra solo para algunos aspectos de la pregunta de investigación.	Se realiza una síntesis cualitativa de los resultados. El protocolo cuenta con publicación en próspero pero no es posible recuperar el documento.	No se encuentra con protocolo de investigación previo.	Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se describe en los métodos cómo se analizará la información. No hay análisis del riesgo de sesgo.	Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se describe en los métodos cómo se analizará la información.	Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se encuentra información de todos los estudios incluidos.	No se reportan los resultados de todos los estudios incluidos. Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se encuentra información de todos los estudios incluidos.				
Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos													
Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:													
Dominio													
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Bajo**	**Bajo**	**Bajo**

Justificación	No especifica existencia de protocolo previo. Hay ambigüedad en los criterios de elegibilidad por lo inespecífico de la pregunta de investigación. Sin embargo, dado el espectro amplio de la pregunta, los criterios pudieran ser los adecuados. Hay restricción a solo idioma inglés sin justificación.	No especifica existencia de protocolo previo. Los criterios de elegibilidad no se describen con detalle. Las restricciones según el tipo de estudio no son específicas.	No especifica existencia de protocolo previo. No hay suficientes restricciones de los criterios de elegibilidad.		No especifica existencia de protocolo previo. Los criterios de elegibilidad son muy amplios. No se justifica restricción de los criterios de elegibilidad según idioma.	Se describe un protocolo de búsqueda pero no se encuentra disponible como texto complementario.	No especifica existencia de protocolo previo.	No especifica existencia de protocolo previo.	No es claro a que se refiere la restricción de estudios incompletos o con datos poco confiables. No justifica la restricción de criterios de elegibilidad por idioma.				
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**Bajo**	**No claro**	**No claro**

seleccionar los estudios													
Justificación	Solo se incluyen dos bases de datos. La recuperación de los documentos se realizó de forma manual. Sin embargo, no hay referencia a búsqueda manual. La estrategia de búsqueda solo incluye palabras clave. No hay soporte de la estrategia de búsqueda final. No se especifica que se realizara la selección de documentos por parte	Solo se describe el acceso a una fuente de datos manual. No se reporta la estrategia de búsqueda utilizada. No se describe cuántos revisores realizaron la selección de los estudios.	Hay insuficiente búsqueda de literatura gris. No proveen estrategia de búsqueda. La descripción de la selección de estudios es insuficiente.		No se incluye búsqueda en literatura gris. La estrategia de búsqueda no tiene variaciones en los términos de búsqueda suficientes.	Solo de incluye una base de datos. No hay búsqueda de literatura gris. La estrategia de búsqueda no es exhaustiva. No hay información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda. No se describe selección de estudios de forma independiente por al menos dos revisores.	No hay búsqueda de literatura gris. La estrategia de búsqueda no es exhaustiva. No hay información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda. No se describe selección de estudios de forma independiente por al menos dos revisores.	No hay búsqueda de literatura gris. No hay información acerca de las restricciones en la estrategia de búsqueda ni selección de estudios por duplicado.	No hay búsqueda de literatura gris. La estrategia de búsqueda no es exhaustiva. No hay información acerca de las restricciones en las estrategias de búsqueda ni selección de estudios por duplicado.	No incluyeron búsquedas de literatura gris		No se incluyeron búsquedas adicionales	No incluyeron búsquedas de literatura gris

	de dos revisores independientes.												
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Bajo**	**Alto**	**Alto**
Justificación	No se especifica que se realizara la extracción de información y evaluación de calidad por parte de dos revisores independientes. No se	No hay suficiente información en los métodos para describir estos puntos.	No hay suficiente información de los métodos para la extracción de información y evaluación de calidad.		No se describe que la extracción de información ni la evaluación de calidad de los estudios se haya realizado por duplicado.	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se describe qué información se buscaba extraer de	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se realiza evaluación de calidad de los	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se realiza evaluación de calidad de los estudios incluidos.	No se describe extracción de datos de forma independiente por al menos dos revisores. No se realiza evaluación de calidad de los			n protocolo estandarizado para la extracción de datos, ni si se llevó a cabo un proceso de verificación donde múltiples	No se hizo evaluación del sesgo ni se discutió nada al respecto

	recolectó tola la información relevante para responder la pregunta de investigación.					los estudios; en los resultados el reporte de información es insuficiente para ayudar a responder la pregunta de investigación. La información que se propone extraer de los estudios no es suficiente para ayudar a responder la pregunta de investigación. No se realiza evaluación de calidad de los estudios incluidos.	estudios incluidos.		estudios incluidos.			revisores revisaran y confirmaran la precisión, además, La revisión no menciona que se haya realizado una evaluación formal del riesgo de sesgo o de la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizando criterios apropiados. No se especifica si se aplicaron herramientas de evaluación de calidad	
4. Preocupaciones respecto a la	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**No claro**

síntesis y resultados													
Justificación	La síntesis narrativa no describe el total de estudios seleccionados. No se realiza síntesis de los datos.	No hay suficiente información en los métodos para describir estos puntos.	La síntesis se muestra solo para algunos aspectos de la pregunta de investigación.	Se realiza una síntesis cualitativa de los resultados. El protocolo cuenta con publicación en próspero pero no es posible recuperar el documento.	No se encuentra con protocolo de investigación previo.	Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se describe en los métodos cómo se analizará la información. No hay análisis del riesgo de sesgo.	Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se describe en los métodos cómo se analizará la información.	Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se encuentra información de todos los estudios incluidos.	No se reportan los resultados de todos los estudios incluidos. Se realiza síntesis cualitativa de la información. No se encuentra información de todos los estudios incluidos.	No se analizaron los sesgos en la síntesis y no hubo síntesis cuantitativa		No se habla del sesgo, no hay embudo, no hay metaanálisis	No se analizaron los sesgos en la síntesis y no hubo síntesis cuantitativa
Riesgo de sesgos en la revisión													
Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:													
A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los	No	No	No	No	No		No	No	No				

dominios 1 a 4?													
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	No	No	No	Sí	Sí		No	No	No				
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	Probablemente no	No hay información	Probablemente no	Sí	Sí		No hay información	No hay información	No hay información				
Riesgo de sesgos en la revisión	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**No claro**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Alto**	**Bajo**	**Alto**	**No claro**
Justificación para el riesgo:	No se analizan las preocupaciones identificadas.	No se analizan las preocupaciones identificadas.	No se analizan las preocupaciones identificadas.	No es posible evaluar la concordancia entre el protocolo publicado previamente y los resultados, pues el protocolo no está disponible en internet.	No se encuentra con protocolo de investigación previo que permita evaluar la concordancia entre lo planteado y lo realizado. Los métodos no se	No se encuentra con protocolo de investigación previo que permita evaluar la concordancia entre lo planteado y lo realizado. Los métodos no se	No se encuentra con protocolo de investigación previo que permita evaluar la concordancia entre lo planteado y lo realizado. Los métodos	No se encuentra con protocolo de investigación previo que permita evaluar la concordancia entre lo planteado y lo realizado. Los métodos no se describen con detalle para poder analizar el reporte adecuado de los resultados.	No se encuentra con protocolo de investigación previo que permita evaluar la concordancia entre lo planteado y lo realizado. Los métodos				

					describen con detalle para poder analizar el reporte adecuado de los resultados.	describen con detalle para poder analizar el reporte adecuado de los resultados.	no se describen con detalle para poder analizar el reporte adecuado de los resultados.		no se describen con detalle para poder analizar el reporte adecuado de los resultados.				

Tabla 5. Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte

CRITERIO	Singh, 2017	Amber Spit	Kappel Rita	Wee C	Zolotykh V
1. ¿Eran los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	1	1	0	1	1
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	1	1	0,5	0,5	1

3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	1	1	1	1	1
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	1	1	0	1	1
5. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	1	1	0	1	1
6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	0,5	0,5	1	1	1
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	0,5	1	1	1	1
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que fuera lo suficientemente largo como para que se produjeran los resultados?	1	1	1	0	1
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones de la pérdida para el seguimiento?	0,5	0	0	1	0,5
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	0,5	0	0	0	0,5
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	1	1	0,5	1	1
TOTAL	**9**	**8,5**	**5**	**8,5**	**10**
9 - 11 puntos - Calidad Alta / Bajo riesgo de sesgo					
5 - 8 - Moderada calidad / Algunas preocupaciones de riesgo de sesgo					
1 - 4 Baja Calidad / Alto riesgo de sesgo					

Tabla 6. Evaluación de la calidad de los reportes de caso

CRITERIO	Perez, 2021	Moling, 2016	Corrales, 2022	Vera-Lastra, 2020	Allais, 2015	Styperek, 2013	Duarte, 2016	Domínguez 2022
1. ¿Se describieron claramente las características demográficas del paciente?	1	1	1	1	1	1	1	1

2. ¿Se describió claramente la historia del paciente y se presentó como una línea de tiempo?	1	1	1	1	1	1	1	0,5
3. ¿Se describió claramente la condición clínica actual del paciente en el momento de la presentación?	1	1	1	1	1	1	1	1
4. ¿Se describieron claramente las pruebas de diagnóstico o los métodos de evaluación y los resultados?	0,5	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	1
5. ¿Se describieron claramente las intervenciones o los procedimientos de tratamiento?	1	1	1	0,5	1	1	1	1
6. ¿Se describió claramente el estado clínico postintervención?	0,5	1	1	0,5	0	0,5	1	1
7. ¿Se identificaron y describieron eventos adversos (daños) o eventos imprevistos?	0,5	1	0	0,5	0	0	0,5	0
8. ¿El informe del caso proporciona lecciones o aprendizajes?	1	1	1	0	0,5	1	0,5	1
TOTAL	**6,5**	**8**	**6,5**	**5,5**	**5**	**6**	**6,5**	**6,5**
7 - 8 puntos: Calidad Alta / Bajo riesgo de sesgo								
5 - 6 puntos: Moderada calidad / Algunas preocupaciones de riesgo de sesgo								
1 - 4 puntos: Baja Calidad / Alto riesgo de sesgo								

Tabla 7. Evaluación de la calidad de las series de caso

CRITERIO	Tervaert Cohen, 2013	Cavallasca, 2023	Coiffman, 2008	Montealegre 2021	De Miranda 2020
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	0,5	0,5	0,5	1	1

2. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	1	0,5	0	1	1
3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la afección en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	1	0,5	0	1	1
4 ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	1	0,5	0	0	1
5 ¿La serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?	1	0,5	0,5	0,5	1
6 ¿Hubo informes claros sobre la demografía de los participantes en el estudio?	1	1	0,5	1	1
7 ¿Hubo informes claros de la información clínica de los participantes?	0,5	0,5	0,5	1	1
8 ¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	1	0,5	0,5	1	1
9 ¿Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas que se presentan?	0,5	0	0	0	0
10 ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	0,5	0,5	0	0,5	0,5
TOTAL	**8**	**5**	**2,5**	**7**	**8,5**
8 - 10 puntos: Calidad Alta / Bajo riesgo de sesgo					
5 - 7 puntos: Moderada calidad / Algunas preocupaciones de riesgo de sesgo					
<5 puntos: Baja Calidad / Alto riesgo de sesgo					

Tabla 8. Evaluación de la calidad de los estudios de corte transversal

Criterio	Pachón, 2021	de Vries, 2022	Colaris, 2017	Watad, 2019	Castro, 2021	Watad, 2018	Coroneos, 2019	Colaris, 2017	Watad, 2018	Wozniak-Roszkowska 2020	Valente 2022	Pachón, 2022
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1	1	1
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno?	0,5	0	0	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	0,5
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	1	1	0	1	0	1	0,5	1	0,5	1	1	0,5
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	1	0	0	1	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0	1	0,5
6. ¿Se indicaron estrategias para abordar los factores de confusión?	0,5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	1	0,5	0,5	1	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
TOTAL	**6**	**3**	**2**	**5**	**3,5**	**4,5**	**5**	**5**	**7**	**6**	**8**	**5**
7 - 8 puntos: Calidad Alta / Bajo riesgo de sesgo												
4 - 6 puntos: Moderada calidad / Algunas preocupaciones de riesgo de sesgo												
1 - 3 puntos: Baja Calidad / Alto riesgo de sesgo												

Anexo 6. Evaluación de la certeza de la evidencia

Pregunta: Frecuencia de síntomas en personas con implantes mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de participantes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones					
Zhadi, 2023; Alabdulkarim, 2024; Garcia-Leal, 2022; Giacomazzo, 2022 (Desenlace: Síntomas musculoesqueléticos)											
69	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[b]	no es serio	no es serio	ninguno	4 RSL evaluaron los siguientes desenlaces en 94029 personas con implantes mamarios de siliconas: artralgia, mialgias y debilidad muscular y debilidad muscular. El rango reportado varía entre 1% y 91%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Colaris, 2017; Zhadi, 2023; Giacomazzo, 2022; Alabdulkarim, 2024 (Desenlace: Síntomas neurológicos)											
60	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[b]	serioc[c]	no es serio	ninguno	Un estudio transversal (Colaris et al.) y 3 RSL incluyen en total 4994 participantes para la medición de síntomas neurológicos. Las frecuencias reportadas varían entre 26% y 90%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Colaris, 2017; Zhadi, 2023; Giacomazzo, 2022; Alabdulkarim, 2024 (Desenlace: Síntomas generales)											
60	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[b]	serioc[c]	no es serio	ninguno	Un estudio transversal (Colaris et al.) y 3 RSL incluyen en total 4994 participantes para la medición de síntomas generales. Las frecuencias reportadas varían entre 34% y 84%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Colaris, 2017; Zhadi, 2023; Giacomazzo, 2022; Cohen, 2013 (Desenlace: Síntomas dermatológicos)											
41	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	serio[d]	serioc[c]	no es serio	ninguno	Dos estudios observacionales (Colaris et al.; Cohen et al.) con 598 participantes y 2 RSL sin reporte del tamaño de muestra evalúan síntomas dermatológicos. Las frecuencias reportadas varían entre 45% y 60%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Zhadi, 2023 (Desenlace: Evento cerebro vascular tardío)											
no reporta tamaño de la muestra	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	serio[e]	serio[e]	serio[e]	No informa con detalle las estimaciones derivadas de los estudios primarios.	Una RSL sin reporte del tamaño de muestra evalúa evento cerebrovascular tardío. Las frecuencias reportadas varían entre 48% y 70%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Zhadi, 2023; Giacomazzo, 2022 (Desenlace: Sequedad de ojos y boca)											
no reporta tamaño de la muestra	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	NR	NR	NR	No informa con detalle las estimaciones derivadas de los estudios primarios.	Dos RSL sin reporte del tamaño de muestra evalúan síntomas secos de ojos y boca. Las frecuencias reportadas varían entre 18% y 75%.				⨁◯◯◯ Muy baja

NR: No reportado/sin información suficiente para evaluar la certeza.

Explicaciones

a. *Incluye estudios con riesgo de sesgo alto.*

b. El rango de las frecuencias reportadas varía en más del 40%.

c. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.

d. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Medidas de asociación para síntomas en personas con implantes mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Implante de silicona	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Artralgias, artritis)											
4	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	35925	31780	RR = 1.03 (0.84-1.25)	5 eventos por cada 10.000 pacientes (27 menos a 42 más)	⊕◯◯◯ Muy baja
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Resequedad de ojos, boca y otras areas)											
4	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	1640	3058	RR = 0.94 (0.73-1.19)	29 eventos menos por cada 10.000 pacientes (130 menos a 91 más)	⊕◯◯◯ Muy baja
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Fatiga)											
3	Estudios no aleatorizados	serio[a]	serio[d]	serio[b]	serio[c]	ninguno	7882	3011	RR = 1.06 (0.96-2.66)	3 eventos por cada 10.000 pacientes (2 menos a 83 más)	⊕◯◯◯ Muy baja
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Mialgia y miositis)											
3	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	1182	2371	RR = 1.22 (0.97-1.54)	11 eventos por cada 10.000 pacientes (1 menos a 26 más)	⊕◯◯◯ Muy baja
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Fenómeno de Raynaud)											
3	Estudios no aleatorizados	serio[a]	serio[e]	serio[b]	serio[c]	ninguno	7882	3011	RR = 1.52 (0.88-2.63)	12 eventos por cada 10.000 pacientes (3 menos a 36 más)	⊕◯◯◯ Muy baja
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Mialgia y miositis)											
2	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio	serio[b]	serio[c]	ninguno	1182	2371	RR = 1.13 (0.77-1.65)	4 evento por cada 10.000 pacientes (7 menos a 21 más)	⊕◯◯◯ Muy baja

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. Calidad de estudios con riesgo alto.
b. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
c. Estimación del efecto muestra resultados tanto a favor como en contra de la exposición.
d. Heterogeneidad alta. I^2=83%.
e. Heterogeneidad moderada. I^2=66%.

Pregunta: Pruebas Diagnósticas en personas con Implantes Mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones						
Garcia-Leal, 2022; Giacomazzo, 2022 (Desenlace: Anticuerpos Antinucleares)												
30	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	2 RSL reportaron 89.235 sujetos con implantes mamarios de siliconas: a los que se les hizo ANAS como marcadores de enfermedad autoinmune. El rango reportado varía entre 14% y 56%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Factor Reumatoideo)												
10	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	1 RSL reportó 89.235 sujetos con implantes mamarios de siliconas: a los que se les hizo Factor Reumatoideo como marcadores de enfermedad autoinmune. El rango reportado varía entre 0,4% y 8%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Anticuerpos Anti Cardiolipina IgM)												
10	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	1 RSL reportó 89.235 sujetos con implantes mamarios de siliconas: a los que se les hizo Anticuerpos Anticardiolipina IgM reportando sólo una frecuencia de 5%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Garcia-Leal, 2022 (Desenlace: Anticuerpos Anti Cardiolipina IgG)												
10	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	1 RSL reportó 89.235 sujetos con implantes mamarios de siliconas: a los que se les hizo Anticuerpos Anticardiolipina IgM reportando sólo una frecuencia de 3%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Zolotykh, 2023 (Desenlace: TSH-AB)												
1	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	no es serio[d]	no es serioc[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio de cohorte que reportó 106 sujetos con implantes de silicona a los que se les evaluó parámetros endocrinos. Reportando 47% de positividad para TSH-ab				⊕⊕◯◯ Baja	IMPORTANTE
Zolotykh, 2023 (Desenlace: TSH)												
1	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	no es serio[d]	no es serioc[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio de cohorte que reportó 106 sujetos con implantes de silicona a los que se les evaluó parámetros endocrinos. Reportando 4% de positividad para TSH				⊕⊕◯◯ Baja	

Explicaciones

e. Calidad de estudios con riesgo de sesgo bajo, moderado y alto.
f. El rango de las frecuencias reportadas varía en más del 40%.
g. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
h. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Pruebas Diagnósticas en personas con Implantes Mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Implante de silicona	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Zolotykh, 2023 (Desenlace: Prolactina)												
4	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio de cohorte que reportó 106 sujetos con implantes de silicona a los que se les evaluó parámetros endocrinos. Reportando 4% de positividad para Prolactina alta				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Zolotykh, 2023 (Desenlace: Estradiol)												
4	Estudios no aleatorizados	no es serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio de cohorte que reportó 106 sujetos con implantes de silicona a los que se les evaluó parámetros endocrinos. Reportando 4% de positividad para Estradiol alto				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Watad Abdullah, 2018 (Desenlace: Anti SSA+)												
3	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	muy serio[c]	ninguno	Estudio cross-sectional donde se evaluó el riesgo de enfermedad autoinmune secundario a implantes mamarios. Se reportó positividad de Anti SSA del 6%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Watad Abdullah, 2018 (Desenlace: Anti-SSB+)												
3	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	muy serio[c]	ninguno	Estudio cross-sectional donde se evaluó el riesgo de enfermedad autoinmune secundario a implantes mamarios. Se reportó positividad de Anti SSB del 2%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Watad Abdullah, 2018 (Desenlace: Anti-Sm+)												
3	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	muy serio[c]	ninguno	Estudio cross-sectional donde se evaluó el riesgo de enfermedad autoinmune secundario a implantes mamarios. Se reportó positividad de Anti SSB del 5%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Watad Abdullah, 2018 (Desenlace: Anti-dsDNA+)												
2	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	muy serio[c]	ninguno	Estudio cross-sectional donde se evaluó el riesgo de enfermedad autoinmune secundario a implantes mamarios. Se reportó positividad de Anti SSB del 4%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE

Explicaciones

a. Calidad de estudios con riesgo de sesgo bajo, moderado y alto.
b. El rango de las frecuencias reportadas varía en más del 40%.
c. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
d. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Pruebas diagnósticas en personas con Sustancias Modelantes

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones						
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: Anticuerpos Antinucleares)												
45	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	La RSL evaluó la positividad de ANAS en sujetos con sustancias modelantes 80%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: LDH)												
45	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	La RSL evaluó la positividad de ANAS en sujetos con sustancias modelantes 36%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: Hipergammaglobulinemia IgM)												
45	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	La RSL evaluó la positividad de ANAS en sujetos con sustancias modelantes 36%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: Enzima Convertidora de Angiotensina)												
45	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	La RSL evaluó la positividad de ANAS en sujetos con sustancias modelantes 36%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Pachón, 2021; Pachón 2022 (Desenlace: Anticoagulante Lúpico)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Dos estudios transversales que evaluaron la positividad del Anticoagulante Lúpico en sujetos con sustancias modelantes reportando un total de 8%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Pachón, 2022 (Desenlace: Factor Reumatoideo)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio transversal que evaluó la positividad del Factor Reumatoideo en sujetos con sustancias modelantes reportando un 2%					
Pachón, 2022 (Desenlace: HLA – 27 (+))												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio transversal que evaluó la positividad del HLA-27 en sujetos con sustancias modelantes reportando un 3%					

Explicaciones

a. Calidad de estudios con riesgo de sesgo bajo, moderado y alto.
b. El rango de las frecuencias reportadas varía en más del 40%.
c. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
d. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Pruebas diagnósticas en personas con Sustancias Modelantes

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Implante de silicona	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pachón, 2022 (Desenlace: Anticuerpos Anti peroxidasa Tiroidea)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio transversal que evaluó la positividad del Anticuerpos Antiperoxidasa Tiroidea en sujetos con sustancias modelantes reportando un 2%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Pachón, 2022 (Desenlace: Hemoglobina Glicosilada)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	serio[c]	ninguno	Estudio transversal que evaluó la positividad de la Hemoglobina Glicosilada en sujetos con sustancias modelantes reportando un 2%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Pachón, 2022 (Desenlace: Antígeno Carcinoembrionario)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	serio[d]	serio[b]	serio[c]	ninguno	Estudio transversal que evaluó la positividad del Antígeno Carcinoembrionario en sujetos con sustancias modelantes reportando un 1%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Pachón, 2021; Pachón 2022 (Desenlace: Complemento Sérico C3-C4)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Dos estudios transversales que evaluaron la positividad del Anticoagulante Lúpico en sujetos con sustancias modelantes reportando un total de 4%.				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Cavallasca, 2023 (Desenlace: anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB)												
13	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	serio[c]	ninguno	Estudio de serie de casos que evaluó la positividad de los anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB reportando 23%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Pachón, 2022 (Desenlace: Resonancia Magnética)												
190	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio[d]	serio[b]	no es serio[c]	ninguno	Estudio transversal que evaluó la positividad de hallazgos de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para identificar biopolímeros con migración local o sistémica (77%); biopolímeros con infiltración de la fascia muscular (17%); y biopolímeros localizados en la región glútea (7%)				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: Biopsia)												
45	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	muy serio[c]	ninguno	Estudio de serie de casos que reportó 71% de positividad en la biopsia para sarcoidosis				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE

Explicaciones

a. Calidad de estudios con riesgo de sesgo bajo, moderado y alto.
b. El rango de las frecuencias reportadas varía en más del 40%.
c. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
d. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Frecuencia de enfermedades asociadas al Síndrome ASIA en personas con implantes mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto	Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Frecuencia (%)	
Artritis Reumatoide. Coroneos, Christopher et al, Watad, Abdulla et al.										
2	Corte Transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	223248		0.55	⊕◯◯◯ Muy baja
Linfoma no-Hodgkin. Pachón Jaime et al.										
1	Corte transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32		6.2	⊕◯◯◯ Muy baja
Algún tipo de cáncer. Coroneos, Christopher et al.										
1	Corte Transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99993		0.007	⊕◯◯◯ Muy baja
Cualquier desorden neurológico. Coroneos, Christopher et al.										
1	Corte Transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99993		0.41	⊕◯◯◯ Muy baja
Enfermedad de Crohn. Pachón Jaime et al.										
1	Corte transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32		3.1	⊕◯◯◯ Muy baja
Fibromialgia. Coroneos, Christopher et al.										
1	Corte Transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99993		0.0031	⊕◯◯◯ Muy baja
Esclerosis múltiple. Coroneos, Christopher et al. Watad, Abdulla et al.										
2	Corte Transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	223248		0.62	⊕◯◯◯ Muy baja
Granulomatosis. Pachón Jaime et al.										
1	Corte transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32		3.1	⊕◯◯◯ Muy baja
Aborto. Coroneos, Christopher et al, Watad, Abdulla et al.										

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto	Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Frecuencia (%)	
2	Corte Transversal	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	223248		0.35	⨁◯◯◯ Muy baja
Enfermedades Reumatológicas- Espondilitis anquilosante. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)										

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; RSL: Revisión sistemática de la Literatura, **TIE**: Tasa de incidencia estandarizada

Explicaciones

a. Serie de casos.

Pregunta: Frecuencia de enfermedades asociadas al Síndrome ASIA en personas afectadas por sustancias modelantes

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto	Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Frecuencia (%)	
Artritis, Lupus y enfermedad del tejido conectivo. Watad, Abdulla et al.										
1	Corte Transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		41	⨁◯◯◯ Muy baja
Arteritis de células gigantes. Watad, Abdulla et al.										
1	Corte transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		2.4	⨁◯◯◯ Muy baja
Infecciones. Wozniak-Roszkowska, et al.										
1	Corte Transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30		3.3	⨁◯◯◯ Muy baja
Infecciones. Wozniak-Roszkowska, et al.										
1	Corte Transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30		3.3	⨁◯◯◯ Muy baja
Colangitis biliar. Watad, Abdulla et al.										
1	Corte transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		0.4	⨁◯◯◯ Muy baja
Enfermedades de tejidos conectivo, Watad, Abdulla et al., Watad, Abdulla et al.										
2	Corte Transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	800		30	⨁◯◯◯ Muy baja
Espondilitis. Watad, Abdulla et al.										
1	Corte transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		8	⨁◯◯◯ Muy baja
Fibromialgia. Watad, Abdulla et al., Watad, Abdulla et al.										
2	Corte Transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	800		30	⨁◯◯◯ Muy baja
Lupus eritematoso sistémico. Watad, Abdulla et al.										

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto	Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Frecuencia (%)	
1	Corte transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		3.6	⨁◯◯◯ Muy baja
Cualquier enfermedad reumática. Watad, Abdulla et al.										
1	Corte transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		8.3	⨁◯◯◯ Muy baja
Vasculitis. Watad, Abdulla et al., Watad, Abdulla et al.										
2	Corte Transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	800		3	⨁◯◯◯ Muy baja
Aborto. Watad, Abdulla et al.										
1	Corte transversal	Serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	500		0.4	⨁◯◯◯ Muy baja

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; RSL: Revisión sistemática de la Literatura, **TIE**: Tasa de incidencia estandarizada

Explicaciones

a. Corte transversal con calidad moderada.

Pregunta: Enfermedades asociadas al Síndrome ASIA en personas con implantes mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Enfermedades ginecobstétricas-Aborto. Coroneos, Christopher et al. Seguimiento: 2 y 7 años. Comparado con las incidencias en población general											
1	Corte Transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3133	3133	TIE 0.95(0.86-1.05)	13.3 por cada 10000	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades ginecobstétricas-Bajo peso al nacer. Coroneos, Christopher et al. Seguimiento: 2 y 7 años. Comparado con las incidencias en población general											
1	Corte Transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3133	3133	TIE 1.11 (0.94-1.3)	9.1 por cada 10000	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades ginecobstétricas-Cualquier malformación congénita. Coroneos, Christopher et al. Seguimiento: 2 y 7 años. Comparado con las incidencias en población general											
1	Corte Transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3133	3133	TIE0.53(0.35-0.78)	1.6 por cada 10000	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades ginecobstétricas-Nacimiento pretermino. Coroneos, Christopher et al. Seguimiento: 2 y 7 años. Comparado con la las incidencias en población general											
1	Corte Transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3133	3133	TIE 1.32(1.15–1.50)	13 por cada 10000	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas-Lupus Eritematoso Sistémico. Garcia-Leal, Mariana et al (Evaluado con medidas de asociación)											
7	Cohortes	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47438	38244	RR 1.19 (0.77-1.83)	4 más por 1.000 (de 5 menos a 17 más)	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas- Síndrome de Sjo¨gren. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Corte transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24 651	98 604	OR 1.58(1.26-1.97)	12 más por 1.000 (de 5 más a 19 más)	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas-Esclerodermia. Garcia-Leal, Mariana et al (Evaluado con medidas de asociación)											
7	Cohortes	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47489	38244	RR 1.17(0.62-2.22)	3 más por 1.000 (de 8 menos a 24 más)	⊕⊕◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas- Espondilitis anquilosante. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)											

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	Corte transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24 651	98 604	OR 1.98 (1.50–2.60)	20 más por 1.000 (de 10 más a 33 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas-Artritis reumatoide. Garcia-Leal, Mariana et al, Hoa, Sabrina et al (Evaluado con medidas de asociación)											
7	Cohortes	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	35925	31780	RR 1.35(1.08-1.6)	7 más por 1.000 (de 2 más a 12 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas-Esclerosis múltiple. Hoa, Sabrina et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Cohortes	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7234	2138	RR 2.6 (1.3–5.1)	33 más por 1.000 (de 6 más a 84 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades Reumatológicas-Sarcoidosis. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Corte transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24 651	98 604	OR 2.9 (2.2-3.9)	37 más por 1.000 (de 24 más a 55 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades oncológicas-cáncer cerebral. Singh, Navin et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Cohorte	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5347	5347	RR 0.80 (0.17–3.71)	4 menos por 1.000 (de 17 menos a 56 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades oncológicas-cáncer de mama. Singh, Navin et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Cohorte	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5347	5347	RR 0.83 (0.59–1.17)	3 menos por 1.000 (de 8 menos a 3 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades oncológicas- Cáncer de cuello uterino/vulva. Singh, Navin et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Cohorte	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5347	5347	RR 1.15 (0.53–2.49)	3 más por 1.000 (de 10 menos a 31 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades oncológicas- Melanoma. Coroneos, Christopher et al (Evaluado con medidas de asociación)											

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alogenosis, ASIA y modelantes	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	Corte Transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99993	99993	TIE 3.71 (2.87–4.73)	7.8 por 10000	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades Endocrinas-Hipotiroidismo. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Corte transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24 651	98 604	OR 1.13 (1.08-1.18)	3 más por 1.000 (de 2 más a 4 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades Endocrinas-Hipertiroidismo. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Corte transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24 651	98 604	OR 1.25 (1.16-1.36)	5 más por 1.000 (de 3 más a 7 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades musculoesqueléticas-Fibromialgia. Hoa, Sabrina et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Cohorte	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7234	2138	RR 2.4 (1.6–3.6)	29 más por 1.000 (de 12 más a 53 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades musculoesqueléticas-Miositis. Coroneos, Christopher et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Corte Transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99993	99993	TIE 1.88 (1.09–3.00)	1.5 por 10000	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades vasculares- Vasculitis. Watad, Abdulla et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Corte transversal	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24 651	98 604	OR 1.22 (0.80-1.79)	5 más por 1.000 (de 4 menos a 16 más)	⨁⨁◯◯ Baja
Enfermedades del tejido conectivo. Singh, Navin et al (Evaluado con medidas de asociación)											
1	Cohorte	No es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7234	2138	RR 0.95(0.39–2.31)	**1 menos por 1.000** (de 12 menos a 27 más)	⨁⨁◯◯ Baja

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; RSL: Revisión sistemática de la Literatura, **TIE**: Tasa de incidencia estandarizada

Explicaciones

b. Serie de casos.

Pregunta: Frecuencia de Tratamiento Farmacológico en sujetos son Sustancias Modelantes.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones						
Mortada, 2022 (Desenlace: Hialuronidasa)												
34	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	serio[c]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones secundarias al ácido hialurónico 22%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Mortada, 2022 (Desenlace: Aspirina)												
34	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	serio[c]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Aspirina en el tratamiento de complicaciones secundarias al ácido hialurónico 16%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Mortada, 2022 (Desenlace: Metilprednisolona)												
34	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	serio[c]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Metilprednisolona en el tratamiento de complicaciones secundarias al ácido hialurónico 10%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Mortada, 2022 (Desenlace: Prednisona)												
34	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	serio[c]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Prednisona en el tratamiento de complicaciones secundarias al ácido hialurónico 10%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Mortada, 2022 (Desenlace: Dexametasona)												
34	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	serio[c]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Dexametasona en el tratamiento de complicaciones secundarias al ácido hialurónico 3%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Mortada, 2022 (Desenlace: Pulso de esteroide)												
34	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	no es serio[d]	no es serio[b]	serio[c]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Pulso de esteroide en el tratamiento de complicaciones secundarias al ácido hialurónico 3%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: Hidrocloquina)												
45	Estudios no aleatorizados	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Hidrocloroquina en el tratamiento de complicaciones secundarias sustancias modealntes 73%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE
Alijotas-Reig, 2019 (Desenlace: Antihistamínicos)												
45	Estudios no aleatorizados	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	muy serio[d]	muy serio[b]	ninguno	RSL que evaluó la implementación de Antihistamínicos en el tratamiento de complicaciones secundarias sustancias modelantes 27%				⊕◯◯◯ Muy baja	IMPORTANTE

Explicaciones

a. Calidad de estudios con riesgo de sesgo bajo, moderado y alto.
b. El rango de las frecuencias reportadas varía en más del 40%.
c. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
d. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Efecto del manejo quirúrgico en personas con implantes mamarios

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de participantes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones					
Rohrich, 2022; de Boer, 2017; Kabir, 2024; Giacomazzo, 2022; Fuzzard, 2019; Alabdulkarim, 2024 (Desenlace: Mejoría de síntomas luego del procedimiento)											
47838	Estudios no aleatorizados	serio[a]	serio[c]	serio[b]	no es serio	ninguno	6 RSL evaluaron el efecto de la cirugía para el explante de los implantes mamarios de silicona. El rango reportado varía entre 60% y 94%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Zhadi, 2023 (Desenlace: Recurrencia de linfoma anaplásico de células grandes en estadio T1 y T2)											
no reporta tamaño de la muestra	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio	serio[b]	no es serio	NR	1 RSL evaluó el efecto de la cirugía de explante de implante de silicona en la recurrencia de linfoma anaplásico de células grandes en estadio T1 y T2. Se reportó entre el 6% y el 11% de recurrencia.				⨁◯◯◯ Muy baja
Zhadi, 2023 (Desenlace: Recurrencia de linfoma anaplásico de células grandes en estadio T4)											
no reporta tamaño de la muestra	Estudios no aleatorizados	serio[a]	no es serio	serio[b]	no es serio	NR	1 RSL evaluó el efecto de la cirugía de explante de implante de silicona en la recurrencia de linfoma anaplásico de células grandes en estadio T4. Se reportó 14% de recurrencia.				⨁◯◯◯ Muy baja

NR: No reportado/sin información suficiente para evaluar la certeza.

Explicaciones

a. Incluye estudios con riesgo de sesgo alto.
b. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.
c. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.

Pregunta: Frecuencia de síntomas en personas con sustancias modelantes

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza
Nº de participantes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones					
Mortada, 2022 (Desenlace: efectos en cara)											
59	Estudios no aleatorizados	muy serio[a]	serio[b]	no es serio	no es serio	ninguno	1 RSL evaluó el efecto de sustancias modelantes en cara en 59 pacientes afectados. El rango reportado varía entre 23.5% y 50%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Pachón, 2022; Watad, 2018; Watad, 2019 (Desenlace: Síntomas constitucionales)											
990	Estudios no aleatorizados	serio[c]	muy serio[d]	serio[e]	no es serio	ninguno	Tres estudios transversales incluyen en total 990 participantes para la medición de síntomas constitucionales. Las frecuencias reportadas varían entre 28% y 78%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Pachón, 2022; Watad, 2018; Watad, 2019; Castro, 2021; Woźniak-Roszkowska, 2020 (Desenlace: Síntomas musculoesqueléticos)											
2342	Estudios no aleatorizados	serio[c]	serio[b]	serio[e]	no es serio	ninguno	Cinco estudios transversales incluyen en total 2342 participantes para la medición de síntomas musculoesqueléticos. Las frecuencias reportadas varían entre 36% y 73%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Watad, 2018; Watad, 2019; Castro, 2021 (Desenlace: Síntomas dermatológicos)											
2122	Estudios no aleatorizados	serio[c]	muy serio[d]	serio[e]	no es serio	ninguno	Tres estudios transversales incluyen en total 2122 participantes para la medición de síntomas dermatológicos. Las frecuencias reportadas varían entre 11% y 61%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Pachón, 2022; Watad, 2018; Watad, 2019 (Desenlace: Síntomas neurológicos)											
990	Estudios no aleatorizados	serio[c]	muy serio[d]	serio[e]	no es serio	ninguno	Tres estudios transversales incluyen en total 990 participantes para la medición de síntomas neurológicos. Las frecuencias reportadas varían entre 1% y 37%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Pachón, 2022; Watad, 2018; Watad, 2019 (Desenlace: Síntomas mentales)											
990	Estudios no aleatorizados	serio[c]	no es serio	serio[e]	no es serio	ninguno	Tres estudios transversales incluyen en total 990 participantes para la medición de síntomas mentales. Las frecuencias reportadas varían entre 41% y 58%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Pachón, 2022; Watad, 2018; Watad, 2019 (Desenlace: Ojos y boca)											
990	Estudios no aleatorizados	serio[c]	no es serio	serio[e]	no es serio	ninguno	Tres estudios transversales incluyen en total 990 participantes para la medición de síntomas en ojos y boca. Las frecuencias reportadas varían entre 7% y 28%.				⨁◯◯◯ Muy baja
Castro, 2021 (Desenlace: Síntomas locales)											
1322	Estudio no aleatorizado	serio[c]	muy serio[d]	serio[e]	no es serio	ninguno	Un estudios transversales incluyen en total 1322 participantes para la medición de síntomas locales. Las frecuencias reportadas varían entre 8% y 89%.				⨁◯◯◯ Muy baja

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de participantes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones					
Pachón, 2022; Watad, 2018; Watad, 2019 (Desenlace: Otros síntomas)											
990	Estudios no aleatorizados	serio[c]	no es serio	serio[e]	no es serio	ninguno	Tres estudios transversales incluyen en total 990 participantes para la medición de síntomas neurológicos. Las frecuencias reportadas varían entre 18% y 40%.				⨁◯◯◯ Muy baja

Explicaciones

a. Incluye estudios con riesgo de sesgo alto.
b. El rango de las frecuencias reportadas varía entre 20% y 40%.
c. Incluye estudios con algunas preocupaciones de sesgo.
d. El rango de las frecuencias reportadas varía más del 40%.
e. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.

Pregunta: Efecto del manejo quirúrgico en personas afectadas por sustancias modelantes modelantes

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de participantes	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones					
Pachón, 2022 (Desenlace: efectos en cara)											
190	Estudio no aleatorizado	serio[a]	no es serio	serio[b]	no es serio	ninguno	1 RSL evaluó el efecto de los síntomas en pacientes afectados por sustancias modelantes, luego del procedimiento quirúrgico para su remoción. El rango de reducción porcentual en los signos/síntomas antes-después del procedimiento varía entre 85.7% y 98.5%.				⊕◯◯◯ Muy baja

Explicaciones

a. Algunas preocupaciones de sesgo.
b. Poca claridad en la medición de los desenlaces o definición de los criterios diagnósticos.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Producto 3

Salud

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Metodología para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras

Informe de avance: Desarrollo de protocolo de revisión de la literatura; revisión de experiencias previas, referenciación internacional y normatividad; extracción y síntesis de metodologías detectadas

28 de agosto de 2024



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

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

César Ricardo Huérfano Herrera
Líder del proyecto



Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Sandra Consuelo Manrique Mojica
Directora de Promoción y Prevención (e)

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. 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 (MINSALUD), 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

Bejarano Salcedo, Valeria. Estadística. MSc en Estadística. Instituto de Evaluación. Tecnológica en Salud – IETS.

Fandiño-Rojas, Luis Ernesto. Ft, MSc en Salud Pública, MSc en Ciencias Económicas, PhD(c) en Epidemiología. Instituto de Evaluación. Tecnológica en Salud – IETS.

Garrido Ortega, Gregory Gentille. Administrador de Empresas, Administrador de Servicios de Salud, Esp. en Epidemiología, Esp. en Analítica de Datos, MSc(c) en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Huérfano-Herrera, César Ricardo. Químico Farmacéutico, MSc en Farmacología, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Millán Cano, José David. Químico Farmacéutico, Esp. Economía de la Salud. Maestrante en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Vargas González, Juan Camilo. Médico. MSc en epidemiología clínica. PhD en Epidemiología y Bioestadística. Esp. en Neurología. Alta especialidad en enfermedad vascular cerebral. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Grupo técnico revisor del financiador

Avellaneda Lozada, Paola Astrid. Economista. Especialista en Economía y gestión en salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Médica y cirujana especialista en Epidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

D'Pino Franco, María Cristina. Químico Farmacéutico, Candidata a Magister en Economía. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

García Orozco, Heidy. Optómetra, Esp. Epidemiología, Esp. Gerencia en Salud Ocupacional, M.Sc. Epidemiología. Dirección de Promoción y Prevención Social. Ministerio de Salud y Protección Social.

Martínez Tejeiro, Alberto. Psicólogo, Esp. en Psicología Jurídica Dirección de Promoción y Prevención Social. Ministerio de Salud y Protección Social.

Vallejo Urrego, Michaels Alexander.Médico, Esp. Epidemiología, M.Sc. Genética. Dirección de Promoción y Prevención Social. Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuerza ampliada

Lara Sánchez Andrea. Politóloga. Esp. en Estado, Políticas Públicas y Desarrollo. MSc en Gestión Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este(a) informe declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Metodología para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras. 1a edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social; 2024.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1271 de 2024, 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).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie

el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

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 No. MSPS-1271-2024, el cual fue suscrito entre la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y el IETS y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Abreviaciones 1

1. Introducción y antecedentes 5

2. Alcance 9

3. Objetivo general 9

4. Desarrollo de protocolo de revisión de la literatura ..... 9~~10~~
   - 4.1. Pregunta general ..... 9~~10~~
   - 4.2. Preguntas complementarias ..... 9~~10~~
   - 4.3. Criterios de elegibilidad de la literatura 10
   - 4.4. Métodos de la búsqueda ..... 10~~11~~
     - 4.4.1. Términos y estrategias de búsqueda 11
     - 4.4.2. Búsqueda en las agencias especializadas y entidades internacionales . 11~~12~~
     - 4.4.3. Búsquedas complementarias 12
   - 4.5. Tamización y selección de documentos ..... 12~~13~~
   - 4.6. Extracción de información ..... 12~~13~~

5. Socialización de las fases del proyecto en la Mesa Nacional de enfermedades huérfanas/raras ..... 13~~14~~

6. Revisión de experiencias previas, referenciación internacional y normatividad. .... 13~~14~~
   - 6.1. Marco normativo sobre enfermedades huérfanas en Colombia 14
   - 6.2. Experiencias previas a nivel nacional. ..... 18~~19~~
   - 6.3. Referenciación internacional ..... 21~~22~~

7. Resultados 22
   - 7.1. Búsqueda, tamización y selección de documentos 22
     - 7.1.1. Resultados de búsqueda en bases de datos de literatura científica 22
     - 7.1.2. Resultados de búsqueda en agencias especializadas y entidades internacionales ..... 22~~23~~
     - 7.1.3. Resultados de búsquedas complementarias ..... 22~~23~~
   - 7.2. Extracción y síntesis de metodologías detectadas 23

8. Referencias ..... 24~~25~~

Anexo 1. Reporte de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas ..... 32~~33~~

Anexo 2. Listado de agencias especializadas y entidades internacionales en enfermedades huérfanas/raras ..... 35~~36~~

Anexo 3. Listado de ministerios y agencias HTA ..... 37~~38~~

Anexo 4. Resumen de Políticas, Planes y/o Estrategias internacionales para la atención de las enfermedades huérfanas/raras. ..... 39~~40~~

Anexo 5. Diagrama PRISMA ..... 87~~126~~

Anexo 6. Listado de documentos incluidos y excluidos ..... 88~~129~~

Anexo 7. Extracción de la información ..... 92~~133~~

Listado de tablas

Tabla 1. Pregunta de la revisión estructurada ..... 9~~10~~
Tabla 2. Términos genéricos de búsqueda en bases de datos.....11
Tabla 3. Resumen de normatividad colombiana relacionada con enfermedades huérfanas.....18
Tabla 4. Políticas, Planes y/o Estrategias internacionales para la atención de las enfermedades huérfanas/raras..... 39~~40~~
Tabla 5. Listado de documentos excluidos.....88~~129~~
Tabla 6. Listado de documentos incluidos.....88~~129~~
Tabla 7. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la determinación, clasificación o reconocimiento de una condición de salud como enfermedad huérfana/rara .....92~~133~~
Tabla 8. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la determinación de las especialidades involucradas en los procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara .....101~~142~~
Tabla 9. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la selección de los métodos o procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara .....109~~150~~
Tabla 10. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para el mapeo de actores involucrados y metodologías de acuerdos o consensos con relación a enfermedad huérfana/rara.....116~~157~~

Listado de figuras

Figura 1. Diagrama PRISMA.....**¡Error! Marcador no definido.**~~73~~

Abreviaciones

5q Survival	Motor Neuron
AETSA	Andalusian Health Technology Assessment Department
AS	Alström Syndrome
BBS	Bardet-Biedl Syndrome
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDST	Clinical Decision Support Tools
CEPAC	Comparative Effectiveness Public Advisory Council
CDC	Consensus Development Conference
CRC	Convention on the Rights of the Child
CTX	Cerebrotendinous Xanthomatosis (xantomatosis cerebrotendinosa)
CTAF	California Technology Assessment Forum
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EB	Epidermolisi bollose
EBP	Evidence-Based Protocol
EMA	European Medicines Agency
ERN	European Reference Networks
EU	European Union
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FDA	Food and Drug Administration
FPS	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud
GARD	Genetic and Rare Diseases Information Center
GDPR	General Data Protection Regulation
GWA	Genome-Wide Association
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
hATTR	Hereditary transthyretin amyloidosis
HPO	Human Phenotype Ontology
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HST	Highly Specialised Technologies
HTA	Health technology assessment
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IMF	International Monetary Fund
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Immune thrombocytopenia (trombocitopenia inmune)
LEPR	Leptin Receptor
MPS	Massively Parallel Sequencing
NAMSE	National Action Plan for the Security of Energy Supply
NCE	National Coordinating Entity
NGS	Next-Generation Sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NORD	National Organization for Rare Disorders
OMICS	Genomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics
POMC	Pro-opiomelanocortin

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

QALY	Quality-Adjusted Life Year
ODA	Orphan Drug Act
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonucleic Acid
RSL	Revisión sistemática de la literatura
RWD	Real-World Data
SMA	Spinal Muscular Atrophy
SMN	Survival Motor Neuron
TTR	Proteína transtiretina
VAF	Value Assessment Framework
VHL	Enfermedad de von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

Glosario

Enfermedades Huérfanas: La Ley 1438 de 2011 en su artículo 140 modifica el artículo 2° de la Ley 1392, en lo relacionado con la definición de enfermedad huérfana, así: "Las enfermedades huérfanas son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5000 personas, comprenden las enfermedades raras, las ultra-huérfanas y olvidadas" (1).
Medicamentos Huérfanos: Medicamentos específicamente diseñados para tratar enfermedades huérfanas/raras. Regulaciones como la Ley de Medicamentos Huérfanos de EE.UU. y el Reglamento Europeo han facilitado su desarrollo (2,3).

Redes Europeas de Referencia (ERNs): Redes de colaboración que facilitan la cooperación entre centros especializados en Europa para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras (2).

Costos Directos e Indirectos: En el contexto de las enfermedades huérfanas/raras, los costos directos incluyen gastos médicos y no médicos relacionados con la atención de los pacientes, mientras que los costos indirectos se refieren a la pérdida de productividad y otros efectos económicos derivados de la morbilidad y mortalidad (4).

CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades): Sistema de codificación diagnóstica utilizado para clasificar y codificar enfermedades y una herramienta clave en la obtención de datos epidemiológicos confiables sobre enfermedades huérfanas/raras (2).

Centros de Referencia: Instalaciones especializadas que proporcionan un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras, mejorando la atención integral de los pacientes (3,5).

Telemedicina: Uso de tecnologías de la información y comunicación para proporcionar atención médica a distancia, una herramienta valiosa para mejorar el acceso a especialistas en el tratamiento de enfermedades huérfanas/raras en regiones remotas (6).

Investigación Translacional: Proceso que lleva los descubrimientos del laboratorio a aplicaciones clínicas, particularmente relevante en el desarrollo de tratamientos para enfermedades huérfanas/raras (7,8).

BioNER: Una red de biobancos que recolecta y almacena muestras biológicas de personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras, apoyando la investigación nacional e internacional (6).

Orphanet: Portal que proporciona información sobre enfermedades huérfanas/raras y medicamentos huérfanos, incluyendo clasificación, diagnósticos y directorios de centros de expertos (2,3).

Carga Económica: El impacto financiero que las enfermedades huérfanas/raras tienen sobre los sistemas de salud y las familias, incluyendo tanto costos directos como indirectos (4).

UDNI (Red Internacional de Enfermedades No Diagnosticadas): Iniciativa global que agrupa expertos de varios países para mejorar el diagnóstico de enfermedades huérfanas/raras y no diagnosticadas (9).

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

1. Introducción y antecedentes

Las enfermedades huérfanas/raras se definen generalmente como aquellas patologías que afectan a un número reducido de personas en una población determinada. El número de personas afectadas para considerar una condición como una enfermedad huérfana/rara varía entre regiones y países alrededor del mundo; por ejemplo, en Europea, de acuerdo con el Consejo de la Unión Europea, una enfermedad huérfana/rara se define por tener una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10,000 personas (≤1 por cada 2000 personas) (10), medida que ha sido aceptada por prácticamente todos los países de la Unión Europea, incluyendo el Reino Unido (11). En Estados Unidos, este número es menos de 200,000 individuos (3); mientras que en China, es de menos de 1 caso por cada 500,000 personas (12); en Brasil, es 1.3 por cada 2000 sujetos (13). Otros países Latinoamericanos usan el mismo valor de referencia de la UE, como México (14) y Argentina (15). En Colombia, la prevalencia se estableció en 1 por cada 5000 personas (1). Además de su baja prevalencia, estas enfermedades suelen ser graves, crónicas y, en muchos casos, degenerativas, lo que implica un impacto significativo tanto en la calidad de vida de los pacientes como en la carga para los sistemas de salud (3). En Colombia, la definición de enfermedades huérfanas/raras está alineada con estos criterios internacionales, considerando como tales a aquellas que son crónicamente debilitantes, graves, y que amenazan la vida (16).

Las enfermedades huérfanas/raras representan un desafío considerable para la salud pública debido a su baja prevalencia y alta complejidad clínica. Aunque individualmente cada enfermedad huérfana/rara afecta a un número reducido de personas, en conjunto, se estima que entre el 6% y el 8% de la población mundial podría verse afectada por alguna de las aproximadamente 7,000 enfermedades huérfanas/raras conocidas (2). Esta diversidad y la dispersión de los casos dificultan el diagnóstico, el tratamiento y la investigación clínica (17). Además, las enfermedades huérfanas/raras imponen una carga económica desproporcionada sobre los sistemas de salud y las familias afectadas, debido a los altos costos de atención y la limitada disponibilidad de tratamientos (4). En Colombia, la importancia de las enfermedades huérfanas como problema de salud pública ha sido reconocida mediante la legislación específica que busca garantizar la protección y atención integral de los pacientes (18,19).

Panorama Global de las Enfermedades Huérfanas/Raras

A nivel global, se estima que existen entre 6,000 y 8,000 enfermedades huérfanas/raras diferentes, las cuales en conjunto podrían afectar a entre el 6% y el 8% de la población mundial (2). Esta cifra indica que cientos de millones de personas en todo el mundo viven con alguna enfermedad huérfana/rara, lo que representa un desafío significativo para los sistemas de salud (17). Aunque las enfermedades huérfanas/raras son diversas en términos de origen y manifestaciones clínicas, muchas de ellas comparten características comunes, como la naturaleza crónica y debilitante, y la alta mortalidad en casos graves (3,9). Además, estas enfermedades suelen ser de origen genético, lo que complica aún más su diagnóstico y tratamiento (17). La prevalencia y el impacto de estas enfermedades varían

considerablemente entre regiones y poblaciones, con algunas enfermedades siendo más comunes en ciertos grupos étnicos o geográficos (9).
En respuesta a la creciente conciencia sobre la carga de las enfermedades huérfanas/raras, varios países y regiones han desarrollado políticas específicas para abordarlas. En Europa, la Unión Europea ha sido pionera en la formulación de políticas coordinadas para las enfermedades huérfanas/raras, estableciendo el Reglamento de Medicamentos Huérfanos en el año 2000, que proporciona incentivos para el desarrollo de tratamientos específicos (2). Este reglamento ha permitido el desarrollo de más de 500 nuevos medicamentos huérfanos desde su implementación (3). Además, la creación de Redes Europeas de Referencia (ERNs) ha facilitado la cooperación entre centros especializados para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades a nivel europeo (2).

En Estados Unidos, la Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 estableció un marco regulatorio similar, incentivando la investigación y desarrollo de tratamientos para enfermedades huérfanas/raras mediante la exclusividad de mercado y otros beneficios (3). Estas políticas han sido cruciales para el avance en la atención de enfermedades huérfanas/raras, permitiendo la formación de centros de excelencia y el desarrollo de programas específicos de investigación (5,8).

A nivel global, las colaboraciones internacionales, como la Red Internacional de Enfermedades No Diagnosticadas (UDNI), han jugado un papel clave en el intercambio de conocimientos y recursos para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras en todo el mundo (9). Iniciativas como Orphanet y el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC) también han contribuido significativamente al avance de la investigación y la recopilación de datos sobre estas enfermedades (6,20).

Contexto en Colombia

En Colombia, las enfermedades huérfanas han sido reconocidas como un problema de salud pública que requiere una atención especial. Este reconocimiento se formalizó con la promulgación de la Ley 1392 de 2010 (21) y su modificación por la Ley 1438 de 2011 (22), las cuales establecen un marco normativo para la protección y atención de los pacientes con estas enfermedades. Estas leyes definen a las enfermedades huérfanas como aquellas crónicamente debilitantes, graves, y con una prevalencia menor de 1 por cada 5,000 personas, alineando la definición colombiana con los estándares internacionales (18,19).

La Ley 1392 de 2010 establece la necesidad de mantener un listado oficial de enfermedades huérfanas, el cual debe ser actualizado cada dos años para incluir nuevas enfermedades y ajustar la clasificación de las ya reconocidas (16,21). Además, la Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015 refuerza el derecho fundamental a la salud, garantizando el acceso a tratamientos y cuidados para las personas con enfermedades huérfanas en el país (23).

En cuanto a la epidemiología, como resultado de la implementación del Registro Nacional de Personas con Enfermedades Huérfanas (24), así como a las actualizaciones en el listado oficial de estas enfermedades en Colombia (que aumentó de 2129 a 2236 condiciones

reconocidas), se ha registrado un aumento en los casos de estas patologías (18). De esta manera, hasta junio de 2022 se han identificado 72.691 personas reportadas en el Registro Nacional de Personas con Enfermedades Huérfanas con este tipo de diagnóstico, de las cuales, el 89,2% de estas personas continuaban vivas, y algo más del 10% de ellas presentaban alguna discapacidad (18). El mayor número de personas registradas corresponden a mujeres, con una relación de 1,3 mujeres por cada hombre. Por grupos de edad quinquenales, la mayor frecuencia de pacientes reportados está entre los 10 a 14 años y entre los 55 a 59 años, aunque un tercio de la población total con este tipo de condiciones son menores de edad (18). Al revisar por capítulos de diagnóstico del CIE-10, destaca que la mayor parte de las personas con enfermedades huérfanas/raras tienen un diagnóstico de enfermedad del sistema nervioso; enfermedad de la sangre y los órganos hematopoyéticos; malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas; y enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (18). En cada una de estas categorías diagnósticas CIE-10, la prevalencia es de al menos el 10% en cada sexo. Entre los diagnósticos más comunes se encuentra la esclerosis múltiple, que representa el 6% del total de personas afectadas, seguida por la enfermedad de Von Willebrand (4,7%), la deficiencia hereditaria del factor VIII (4,5%), el síndrome de Guillain-Barré (4,4%) y la artropatía psoriásica (2,9%) (18). En cuanto a la distribución geográfica, la mayor parte de las personas reportadas proviene de los departamentos de Antioquia (20,6%), Bogotá (12,8%), Valle del Cauca (11,6%), Cundinamarca (4,3%) y Santander (3,2%) (18).

El acceso al diagnóstico y tratamiento para enfermedades huérfanas en Colombia enfrenta varios desafíos. A pesar de los avances legislativos, existen barreras significativas, como la disponibilidad limitada de medicamentos específicos y la falta de acceso a tecnologías avanzadas de diagnóstico (3,16). El país ha implementado estrategias para mejorar el acceso, incluyendo la creación de centros de referencia especializados que ofrecen un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y manejo de estas enfermedades (3). Sin embargo, la fragmentación de los servicios y las desigualdades en la atención médica siguen siendo retos importantes (5). En ese sentido, las organizaciones de pacientes y las asociaciones civiles han jugado un papel crucial en la sensibilización y promoción de los derechos de las personas con enfermedades huérfanas en Colombia. Estas organizaciones no solo han contribuido a la formulación de políticas públicas, sino que también proporcionan apoyo directo a los pacientes y sus familias (3,18). La Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras reglamentada a través de la Resolución 1871 de 2021, por ejemplo, ha sido fundamental en la defensa de estos derechos y en la promoción de un enfoque integral para la atención de estas enfermedades (18).
No obstante, como ya se ha mencionado, las enfermedades huérfanas/raras representan una carga económica significativa tanto para los sistemas de salud como para las familias afectadas. Dado que muchas de estas enfermedades requieren tratamientos especializados y prolongados, los costos asociados con su manejo son elevados. Los estudios de costo de enfermedad muestran que estas patologías imponen una carga económica desproporcionada, en comparación con otras enfermedades más comunes, debido a los altos costos directos e indirectos relacionados con la atención médica, la pérdida de productividad y los cuidados informales (4). Además, la limitada disponibilidad de tratamientos específicos, que en muchos casos se encuentra en fase experimental, contribuye a elevar aún más los costos (25). Colombia no es ajena a esta situación, ya que los recursos destinados al tratamiento de enfermedades huérfanas/raras son limitados, y a

menudo, las familias deben asumir una parte considerable de los costos asociados con el tratamiento y cuidado de los pacientes (4). La falta de acceso a servicios especializados en regiones rurales o menos desarrolladas exacerba la situación, generando una desigualdad en el acceso al cuidado adecuado (18).

Por las anteriores razones, el sistema de salud colombiano enfrenta numerosos desafíos en la atención de pacientes con enfermedades huérfanas/raras. Uno de los principales problemas es la falta de conocimiento y formación específica entre los profesionales de salud, lo que conduce a retrasos significativos en el diagnóstico y a un manejo inadecuado de los casos (3) (5). Además, la dispersión geográfica de los pacientes y la baja prevalencia de estas enfermedades dificultan la implementación de estrategias de atención centralizadas y eficaces (3). Sumado a otro desafío importante, como es la fragmentación de los servicios de salud, que impide una atención integral y coordinada. La falta de centros especializados en algunas regiones del país limita la posibilidad de ofrecer un manejo multidisciplinario, lo que es esencial para abordar la complejidad clínica de muchas enfermedades huérfanas/raras (5). Aunque existen incentivos para el desarrollo de medicamentos huérfanos, la disponibilidad de estos tratamientos sigue siendo limitada, y a menudo, los pacientes no tienen acceso a las terapias más avanzadas disponibles en otros países (3) (25).

Justamente, con el ánimo de mejorar la atención integral e integrada de la salud y la calidad de vida de las personas que padecen enfermedades huérfanas/raras en Colombia el Ministerio de Salud y Protección Social emite el "Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras" para Colombia en 2024 (18). El plan aborda aspectos clave como el fortalecimiento de la gestión del riesgo en salud, la organización de la atención primaria, la promoción de la inclusión social y el sostenimiento financiero del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). En este Plan se considera fundamental la organización de centros de referencia y redes de servicio y el acceso a tecnologías de salud, especialmente de medicamentos para las enfermedades huérfanas/raras, para garantizar una atención adecuada. También enfatiza la importancia de la detección precoz, la reducción de la "odisea diagnóstica" mediante la mejora en el acceso a servicios de diagnóstico y seguimiento. Asimismo, reconoce la necesidad de apoyo psicosocial para los pacientes y sus familias, y establece mecanismos para garantizar que el cuidado de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras sea integral y multidisciplinario, con un enfoque en derechos humanos y equidad en la atención.

Teniendo en cuenta las características crónicas, debilitantes y graves de las enfermedades huérfanas/raras, sumado a la carga que representan estas personas en su conjunto para el sistema de salud, es que la creación de un listado oficial permite al Estado garantizar el acceso a diagnósticos oportunos y tratamientos adecuados, asegurando que estas personas reciban la atención que necesitan sin limitaciones administrativas o económicas, tal como lo establece la Ley Estatutaria de Salud. Además, la existencia de un listado facilita la planificación y ejecución de políticas públicas, ya que permite identificar las enfermedades que requieren atención especial y diseñar estrategias de intervención específicas. Otro aspecto fundamental es la necesidad de mantener actualizada esta lista para incluir nuevas enfermedades reconocidas, además de actualizar o modificar tanto el tipo de médicos y especialistas involucrados en el diagnóstico, además de las pruebas

confirmatorias o alternas que se deben emplear en el proceso diagnóstico basado en la mejor evidencia científica disponible. La actualización periódica del listado también es crucial para asegurar que ninguna enfermedad que cumpla con los criterios establecidos sea excluida, pero cumpliendo con un proceso sistemático, involucrando a diversos actores sociales y científicos, lo cual garantiza un proceso transparente; además que facilita el acceso y la gestión del tratamiento integral e integrado de salud de los pacientes que sean diagnosticados con estas enfermedades, tal y como lo procura el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. Por estas razones, la implementación de un enfoque más coordinado y sistemático en la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras podría garantizar que este refleje mejor la realidad epidemiológica y las necesidades de los pacientes (16).

2. Alcance

El alcance de esta metodología es definir el proceso metodológico, criterios y fuentes de información para actualizar el listado de enfermedades huérfanas/raras priorizadas en Colombia y sus adjuntos.

3. Objetivo general

Desarrollar un manual que describa la metodología para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras priorizadas en Colombia y sus adjuntos.

4. Desarrollo de protocolo de revisión de la literatura

4.1. Pregunta general

¿Cuáles son las metodologías y criterios empleadas en la literatura y sistemas sanitarios en otros países para definir y clasificar las enfermedades huérfanas/raras?

Pregunta estructurada

Tabla 1. Pregunta de la revisión estructurada

Componente	Descripción
Fenómeno o propósito del estudio	Definición de enfermedades huérfanas/raras.
Fenómeno o la situación central que se desea estudiar	Metodologías y/o criterios que se emplean en la literatura y sistemas sanitarios en otros países.
Población	Personas con condiciones de salud catalogadas como huérfanas/raras.

Fuente: elaboración propia.

4.2. Preguntas complementarias

- ¿Cuáles son las metodologías y criterios descritos y/o propuestos en la literatura y sistemas sanitarios en otros países para determinar límites en la actualización de sus listados?

- ¿Cuáles son las metodologías y criterios descritos y/o propuestos en la literatura y sistemas sanitarios en otros países para la determinación de las especialidades involucradas en los procesos de diagnóstico de enfermedades huérfanas/raras?

- ¿Cuáles son las metodologías y criterios descritos y/o propuestos en la literatura y sistemas sanitarios en otros países para la selección de los métodos o procesos de diagnóstico de enfermedades huérfanas/raras?

- ¿Cuáles son las metodologías y criterios descritos y/o propuestos en la literatura y sistemas sanitarios en otros países para el mapeo de actores involucrados y metodologías de acuerdos o consensos con relación a enfermedades huérfanas/raras?

4.3. Criterios de elegibilidad de la literatura

Para la selección de los documentos que se utilizarán para responder a la pregunta de la revisión se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

- Artículos identificados y recuperados en bases de datos bibliográficas con el potencial de responder a la pregunta de la revisión
- Documentos técnicos de entidades gubernamentales y no gubernamentales con el potencial de responder a la pregunta de la revisión.
- Normatividad de otros países con el potencial de responder a la pregunta de la revisión. Documentos publicados en texto completo.
- Documentos disponibles en cualquier idioma.

Criterios de exclusión

- Editoriales
- Notas al editor
- Documentos no disponibles en texto completo
- Pósteres o resúmenes de congresos

4.4. Métodos de la búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS.

Se consultaron las bases de datos electrónicas:

- Embase a través de la plataforma Embase
- Medline a través de la plataforma PubMed
- Cochrane Database of Systematic Reviews a través de Ovid
- LILACS, a través de la plataforma de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

4.4.1. Términos y estrategias de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por términos regulados MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings) y por términos libres, considerando sinónimos, abreviaturas, así como variaciones ortográficas y plurales (Tabla 2). Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, operadores boléanos y de truncamiento. No se restringió la búsqueda ni por año de publicación ni idioma. Las estrategias específicas empleadas en cada una de las bases de datos electrónicas se pueden consultar en el Anexo 1.

Tabla 2. Términos genéricos de búsqueda en bases de datos

Concepto	Términos de búsqueda
Enfermedades huérfanas/raras	"Rare Diseases" "orphan disease*" "rare disease*" "orphan conditio*" "rare conditio*" "ultra rare disease*" "ultra rare conditio*" "undiagnosed disease*" "neglected Disease*"

Fuente: elaboración propia.

4.4.2. Búsqueda en las agencias especializadas y entidades internacionales

La búsqueda en bases de datos académicas se complementó mediante la búsqueda en 25 páginas web de instituciones y entidades internacionales gubernamentales y no gubernamentales especializadas en el tema de enfermedades huérfanas/raras; en el Anexo 2 se presentan los nombres de estas instituciones especializas, con sus respectivos enlaces web. Asimismo, se amplió la búsqueda en las páginas web oficiales de diferentes ministerios de salud tanto de Latinoamérica como de Europa (13 sitios web) y agencias internacionales HTA (9 sitios web); en el Anexo 3 se relacionan los nombres y enlaces respectivos. Para las anteriores agencias y entidades, se empleó la función "site:URL_Específica" del motor de búsqueda de Google, y se recuperaron hasta los primeros 50 registros empleando la siguiente estrategia:

> allintext: "rare diseases" OR "orphan disease*" OR "rare disease*" OR "orphan conditio*" OR "rare conditio*" OR "ultra rare disease*" OR "ultra rare conditio*" OR "undiagnosed disease*" OR "neglected Disease*" "method*" filetype:pdf OR filetype:ppt OR filetype:doc site: URL_Específica

- ¿Cuáles son las metodologías y criterios descritos y/o propuestos en la literatura y sistemas sanitarios en otros países para determinar límites en la actualización de sus listados?

"Methodology for list" AND "list methodology" AND "health systems" AND "criteria" AND "laws" and "rare diseases" OR "orphan disease*" OR "rare disease*" OR "orphan conditio*" OR "rare conditio*" OR "ultra rare disease*" OR "ultra rare conditio*" OR "undiagnosed disease*" OR "neglected Disease*"

4.4.3. Búsquedas complementarias

Las fuentes de búsqueda anteriormente descritas fueron complementadas mediante la utilización de una estrategia de "bola de nieve". Esta técnica se empleó teniendo en cuanta que el escenario sobre evidencia disponible en el tema de listados oficiales en entidades gubernamentales para enfermedades huérfanas/raras resultó ser muy limitada. El proceso inició con la identificación de un conjunto clave de fuentes primarias, tales como estudios relevantes y documentos técnicos previamente seleccionados mediante los mecanismos de búsquedas descritos en los numerales anteriores. A partir de estas fuentes iniciales, se exploran de manera sistemática las referencias citadas en cada documento, con el fin de reconocer y ampliar gradualmente el cuerpo de evidencia disponible. Este enfoque iterativo facilitó la identificación de potenciales experiencias desarrolladas en otros países y nuevas fuentes de información (documentos, páginas web, normatividad etc.), las cuales fueron asimismo exploradas de manera exhaustiva hasta agotar el mecanismo.

4.5. Tamización y selección de documentos

Las referencias bibliográficas recuperadas en bases de datos se exportaron al software Mendeley Desktop® para la identificación y eliminación de duplicados. Luego, cada una de las referencias fue evaluada por dos revisores de manera independiente en el aplicativo web Rayyan®. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre cada pareja de revisores. Posteriormente se recuperaron los textos completos a partir de las referencias incluidas y se revisaron en duplicado y de manera independiente, resolviendo las discrepancias en la decisión por medio de consenso entre los revisores.

Con respecto a los archivos identificados en las páginas web de agencias especializadas, ministerios de salud y agencias HTA, estos fueron registrados en un archivo de Microsoft Excel® con la dirección del respectivo sitio web en el que fueron identificados; así como la URL que contiene el archivo. De manera posterior, estos archivos fueron revisados en duplicado y de forma independiente. Las discrepancias en la decisión fueron resueltas por un tercer evaluador.

4.6. Extracción de información

Se diseñó un formato de extracción de datos elaborado en el programa Microsoft Excel®, con el que se realizó previamente un piloto con uno de los documentos incluidos para resolver inquietudes sobre los datos que a extraer. Los datos que se extraerán son los siguientes:

- Autor principal
- Año
- País o región
- Revista o Fuente
- Agencia o Institución
- Título del documento
- Tipo de documento
- Objetivo(s)
- Definición cuantitativa
- Definición cualitativa
- Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la determinación, clasificación o reconocimiento de una condición de salud como enfermedad huérfana/rara/ultra.
- Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la determinación de las especialidades involucradas en los procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara.
- Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la selección de los métodos o procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara.
- Metodologías y/o criterios descritos y/o propuestos para el mapeo de actores involucrados y metodologías de acuerdos o consensos con relación a enfermedades huérfanas/raras.
- Financiación.

5. Socialización de las fases del proyecto en la Mesa Nacional de enfermedades huérfanas/raras

Para el jueves 08 de agosto del año en curso el Ministerio de Salud y Protección Social convocó una reunión extraordinaria híbrida (presencial/virtual) entre los integrantes de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras y la Gerencia Técnica del IETS. En esta reunión el IETS presentó las actividades propuestas para el desarrollo de la Metodología para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras. En este espacio también se socializó el protocolo de la revisión de alcance, incluyendo los integrantes del equipo técnico del grupo desarrollador, el objetivo general, la pregunta de la revisión, los pasos metodológicos a seguir para la revisión de alcance y los resultados preliminares de la aplicación de la estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficos. Esta reunión permitió recibir las observaciones y/o retroalimentaciones por parte de la Mesa Nacional al equipo del IETS en el desarrollo del producto.

6. Revisión de experiencias previas, referenciación internacional y normatividad.

A continuación, se presenta la situación actual de las enfermedades huérfanas/raras tanto en Colombia como a nivel internacional. El objetivo es analizar el marco normativo y las políticas públicas existentes en país para la atención de las enfermedades huérfanas o raras, así como revisar las experiencias internacionales relevantes en esta materia. Para ello se hace un análisis del marco normativo y las acciones implementadas por parte del Estado colombiano para garantizar la protección y el acceso a servicios de salud adecuados

para las personas que padecen estas condiciones. Este grupo de enfermedades son caracterizadas por su baja prevalencia y el alto costo de su atención, por lo que son un desafío significativo para los sistemas de salud debido a la complejidad de su diagnóstico y tratamiento. En Colombia, se han promulgado diversas leyes y decretos que buscan fortalecer la protección social y asegurar el acceso equitativo a servicios de salud para estas personas, como la Ley 1392 de 2010, la Ley 1438 de 2011, y la Ley 1751 de 2015, entre otras.

También se presenta una revisión de las experiencias internacionales en el manejo de enfermedades huérfanas/raras, resaltando los esfuerzos realizados por distintos países en Latinoamérica y Europa; así como los mecanismos de cooperación internacional que particularmente utilizan estos últimos.

6.1. Marco normativo sobre enfermedades huérfanas en Colombia

En Colombia, las personas que padecen enfermedades huérfanas gozan de protección especial por parte del Estado colombiano, comenzando con la **Ley 1392 de 2010** (21), la cual tuvo como objetivo reconocer que las enfermedades huérfanas representan un problema de especial interés en salud debido a su baja prevalencia y elevado costo de atención. Por ello, reconoció que se requiere un mecanismo de aseguramiento diferente al utilizado para enfermedades generales, con procesos de atención altamente especializados y seguimiento administrativo (Artículo 1). De acuerdo con esta Ley, las enfermedades huérfanas se definen como aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y tienen una prevalencia menor de 1 por cada 2,000 personas. Incluyen enfermedades raras, ultra huérfanas y olvidadas, estas últimas propias de países en desarrollo que afectan a la población más pobre y no cuentan con tratamientos eficaces o accesibles (Artículo 2). De esta manera, El Gobierno Nacional reconoció las enfermedades huérfanas como de interés nacional, garantizando el acceso a servicios de salud, tratamiento y rehabilitación a las personas diagnosticadas, beneficiándolas con planes, programas y estrategias de intervención en salud emitidos por el Ministerio de Salud y Protección Social (Artículo 3).

Por su parte, **Ley 1438 de 2011** que reformó el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia (1), se enfocó en mejorar la prestación del servicio público de salud, la atención primaria en salud, y el fortalecimiento de la estructura del sistema. Esta Ley refuerza los principios de universalidad, solidaridad e igualdad en el acceso a los servicios de salud y establece un marco robusto para la atención primaria en salud y la gestión de información sobre la salud pública, beneficiando potencialmente a personas con enfermedades huérfanas mediante políticas inclusivas y estrategias de atención integral. Posteriormente, la **Ley 1751 de 2015**(23), reguló el derecho fundamental a la salud en Colombia y estableció disposiciones para su garantía y protección, lo cual es aplicable a todos los agentes, usuarios y demás actores que intervienen en la garantía del derecho a la salud (Artículo 3). En esta Ley se estableció que el Estado debe adoptar políticas públicas para reducir desigualdades en los determinantes sociales de la salud, tales como factores económicos, culturales, ambientales y educativos (Artículo 9) y específicamente, en su Artículo 11, reconoce como sujetos de especial protección a niños, adolescentes, mujeres

embarazadas, desplazados, víctimas de violencia, adultos mayores, personas con enfermedades huérfanas y personas con discapacidad; por lo cual su atención en salud no estará limitada por restricciones administrativas o económicas. Adicionalmente, en el Parágrafo 3 del Artículo 15 respecto a las prestaciones de salud se establece que "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". De esta manera, esta norma refuerza el derecho fundamental a la salud en Colombia, asegurando la cobertura universal, equidad en el acceso, y especial protección para personas con enfermedades huérfanas; además, establece un marco robusto para la participación ciudadana y la regulación de medicamentos y tecnologías en salud.

El **Decreto 4107 de 2011** (26), que estableció los objetivos y la estructura del Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia, integrando el Sector Administrativo de Salud y Protección Social, aunque no menciona explícitamente las enfermedades huérfanas, sí establece las bases para un sistema de salud integral, donde la investigación, la política farmacéutica y la promoción de la salud son pilares fundamentales, abarcando potencialmente las necesidades de las personas con enfermedades huérfanas, estableciendo que el Ministerio de Salud y Protección Social debe "Formular, adoptar, coordinar la ejecución y evaluar estrategias de promoción de la salud y la calidad de vida, y de prevención y control de enfermedades transmisibles y de las enfermedades crónicas no transmisibles" (Artículo 2, Función 4) y "Promover e impartir directrices encaminadas a fortalecer la investigación, indagación, consecución, difusión y aplicación de los avances nacionales e internacionales, en temas tales como cuidado, promoción, protección, desarrollo de la salud y la calidad de vida y prevención de las enfermedades" (Artículo 2, Función 7).

En el año 2012, mediante el **Decreto 1954** (27), se estableció las disposiciones necesarias para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia. El Decreto tiene como objetivo mejorar la calidad y expectativa de vida de estos pacientes mediante un sistema integral y sistemático de información. Este sistema permite realizar el seguimiento de la gestión de las entidades responsables de su atención y evaluar el impacto de la política de atención en salud en el territorio nacional. Entre otros aspectos importantes, esta norma, en su Artículo 3, define las entidades responsables del reporte de información, incluyendo las EPS, las entidades del régimen de excepción y las direcciones de salud; mientras que el Artículo 4 establece las fases para la recopilación y consolidación de la información. La fase inicial consiste en un censo de pacientes, y la fase subsecuente implica el reporte continuo de nuevos diagnósticos a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA). El Artículo 9 detalla la obligatoriedad del reporte de información para acceder a los recursos de la Subcuenta de Compensación del FOSYGA y de la Subcuenta de Eventos Catastróficos y Accidentes de Tránsito (ECAT). De esta manera se establece un marco claro para la recolección, manejo y utilización de la información sobre pacientes con enfermedades huérfanas, con el fin de asegurar una atención adecuada y el acceso a recursos necesarios para su tratamiento y cuidado. Con el **Decreto 780 de 2016** que expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social (28), mediante su Artículo 2.8.4.4, establece el reporte de pacientes diagnosticados con enfermedades huérfanas (por tratarse del conjunto de enfermedades de interés en salud

pública) al Ministerio de Salud a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA).

La Resolución 0430 de 2013 (29) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia tuvo como objetivo definir el primer listado de enfermedades huérfanas en el país, con el propósito de garantizar la adecuada atención y cobertura para las personas diagnosticadas con estas condiciones. Esta resolución buscó establecer directrices claras para el manejo y la actualización continua del listado de enfermedades huérfanas, así como orientar a las entidades del sector salud en su implementación.

La **Resolución No. 2048 de 2015** (30), emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia tuvo como objetivo actualizar el listado de enfermedades huérfanas y establecer el número con el cual se identifica cada enfermedad en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. La resolución se basa en la obligación legal de mantener unificada la lista de enfermedades huérfanas en Colombia, conforme a lo dispuesto en la Ley 1392 de 2010 y su modificación por la Ley 1438 de 2011; esta actualización se realiza cada dos años y es producto del trabajo de una mesa compuesta por asociaciones de pacientes, academia y sociedades científicas. El listado de enfermedades huérfanas en Colombia es nuevamente actualizado con la **Resolución No. 5265 de 2018** (31). La resolución tiene por objeto actualizar el listado de enfermedades huérfanas (versión 3.0) y establecer condiciones para su uso. El listado se utiliza para notificar casos al SIVIGILA, por lo que debe ser utilizado por todos los usuarios que generan y administran registros médicos con diagnósticos de morbilidad o mortalidad. Esta Resolución deroga la Resolución 2048 de 2015. En la actualidad, la **Resolución No. 023 de 2023** (32), presenta la actualización más vigente del listado de enfermedades huérfanas-raras en el país. La actualización del listado incluyó la revisión de nominaciones recibidas desde 2019 hasta 2021, que fueron sometidas a análisis por paneles de expertos. Para esta Resolución, la Dirección de Epidemiología y Demografía revisó el listado en el último trimestre de 2021 y el primer trimestre de 2022, ajustando los códigos de la CIE-10 conforme a la última actualización disponible. El anexo técnico contiene la versión 4.0 del listado de enfermedades huérfanas-raras, con sus correspondientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

La conformación y reglamentación de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras se da mediante la **Resolución No. 1871 de 2021** (33) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, que será un espacio de participación de distintos sectores para promover la divulgación de estas enfermedades y crear conciencia social sobre ellas. La Resolución es de aplicación para todas las entidades públicas, asociaciones de pacientes, sociedades científicas y otros actores relevantes en la gestión de enfermedades huérfanas/raras en Colombia.

De igual forma, la Corte Constitucional de Colombia ha emitido diferentes Sentencias en favor de las personas que padecen enfermedades huérfanas, dentro de las que destacan la **Sentencia T-972 de 2001** (34), 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. El caso se origina a partir de una acción de tutela presentada por un paciente que padece una enfermedad grave, quien argumenta que su Entidad Promotora de Salud (EPS) no ha autorizado ni suministrado los tratamientos y medicamentos

necesarios, violando su derecho fundamental a la salud. 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.

Con la **Sentencia T-399 de 2017** (35), la Corte Constitucional de Colombia aborda un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona con una enfermedad huérfana, la cual surge de una acción de tutela presentada por un paciente diagnosticado con una enfermedad huérfana, quien alega que EPS no ha proporcionado los medicamentos y tratamientos necesarios para su condición, vulnerando su derecho fundamental a la salud. La Corte reitera que el derecho a la salud es un derecho fundamental, especialmente para personas con enfermedades huérfanas, quienes requieren una atención especializada y prioritaria; por lo cual su atención debe ser accesible y continua, sin interrupciones ni demoras que puedan agravar la condición del paciente. Esta Sentencia refuerza el mandato constitucional de proteger el derecho a la salud de las personas con enfermedades huérfanas, destacando la responsabilidad de las EPS y del Estado en asegurar tratamientos adecuados y oportunos, y eliminando barreras administrativas que impidan el acceso a la atención médica.

Mediante la **Sentencia C-128-20**, la Corte Constitucional responde a una demanda de inconstitucionalidad presentada contra varios artículos de la Ley 1392 de 2010, modificada por la Ley 1438 de 2011, que reconocen y regulan la protección social a personas con enfermedades huérfanas. La sentencia declara la exequibilidad (constitucionalidad) del artículo 1 de la Ley 1392 de 2010, que establece el reconocimiento de las enfermedades huérfanas como de especial interés en salud pública y adopta medidas para su protección. Esta sentencia reafirma la protección del derecho a la salud para personas con enfermedades huérfanas ("Las enfermedades huérfanas, debido a su baja prevalencia y alto costo de tratamiento, requieren una atención especial y la adopción de políticas públicas inclusivas."), resaltando la importancia de la universalidad, solidaridad y el deber del Estado de garantizar acceso a tratamientos y servicios de salud adecuados ("El Estado tiene la obligación de financiar los tratamientos de enfermedades huérfanas a través de recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud.")(36).

La Corte Constitucional critica, mediante su **Sentencia T-413 de 2020** (37), las barreras administrativas impuestas por las EPS que dificultan el acceso a tratamientos, señalando que tales prácticas son inconstitucionales y deben ser eliminadas para garantizar el acceso efectivo a la salud. La Corte ordena a la EPS que suministre de inmediato los medicamentos y tratamientos requeridos por un paciente con enfermedad huérfana, asegurando la continuidad del tratamiento sin interrupciones "Las EPS tienen la obligación de asegurar el suministro continuo y oportuno de los medicamentos y tratamientos necesarios para los pacientes con enfermedades huérfanas, sin imponer barreras administrativas que retrasen la atención.".

En la Tabla 3 se presenta la relación de normas anteriormente descritas y el contenido general de estas con relación a las enfermedades huérfanas.

Tabla 3. Resumen de normatividad colombiana relacionada con enfermedades huérfanas

Norma	Contenido General
Ley 1392 de 2010	Reconoce las enfermedades huérfanas como de especial interés y adopta normas para garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a las personas que padecen estas enfermedades y a sus cuidadores.
Ley 1438 de 2011	Reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia, enfocándose en mejorar la prestación del servicio público de salud, la atención primaria en salud, y el fortalecimiento de la estructura del sistema.
Ley 1751 de 2015	Regula el derecho fundamental a la salud en Colombia y establece disposiciones para su garantía y protección.
Decreto 4107 de 2011	Establece los objetivos y la estructura del Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia, integrando el Sector Administrativo de Salud y Protección Social.
Decreto 1954 de 2012	Establece las disposiciones necesarias para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia.
Decreto 780 de 2016	Establece el reporte de pacientes diagnosticados con enfermedades huérfanas al Ministerio de Salud a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA)
Resolución 0430 de 2013	Establece un marco normativo claro para el manejo de enfermedades huérfanas en Colombia mediante la creación de un listado de enfermedades huérfanas.
Resolución No. 2048 de 2015	Por la cual se actualiza 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.
Resolución No. 5265 de 2018	Actualiza el listado de enfermedades huérfanas en Colombia y establece condiciones para su uso.
Resolución 1871 de 2021	Busca fortalecer la participación y coordinación intersectorial en la gestión de enfermedades huérfanas en Colombia, mediante la conformación y reglamentación del funcionamiento de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras.
Resolución No. 023 de 2023	Actualiza el listado de enfermedades huérfanas/raras en el país.
Sentencia T-972 de 2001 de la Corte Constitucional de Colombia	Aborda un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona diagnosticada con una enfermedad grave.
Sentencia T-399 de 2017 de la Corte Constitucional de Colombia	Aborda un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona con una enfermedad huérfana.
Sentencia C-128-20 de la Corte Constitucional de Colombia	Aborda la constitucionalidad de ciertas disposiciones relacionadas con la protección y atención de personas con enfermedades huérfanas, raras y ultra raras.
Sentencia T-413 de 2020 de la Corte Constitucional de Colombia	Aborda un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona con una enfermedad huérfana/rara.

Fuente: elaboración propia.

6.2. Experiencias previas a nivel nacional.

En Colombia, el Ministerio de Salud en 2017 emitió un documento con el que definió la metodología para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras en el país, conforme a la normativa vigente (19). En este documento se define las enfermedades huérfanas/raras como aquellas crónicamente debilitantes, graves y con una prevalencia menor de 1 por cada 5,000 personas y que afectan tanto al individuo como al Sistema de Salud, dado que, para el año 2015, ya se habían identificado 2149 enfermedades huérfanas/raras en Colombia, afectando aproximadamente a 13,000 personas, según el

censo de la Cuenta de Alto Costo. Dentro de la definición conceptual de los criterios de inclusión se estableció los siguientes:

- Prevalencia: Proporción de personas afectadas en un área geográfica y tiempo determinado. En Colombia, debía ser menor de 1 por cada 5,000 personas.
- Crónicamente debilitante: Enfermedades que interfieren significativamente con las actividades diarias, generando secuelas discapacitantes.
- Grave: Enfermedades que causan descompensación fisiológica y/o pérdida de función de uno o más sistemas orgánicos, con alta probabilidad de muerte.
- Amenaza a la vida: Enfermedades letales, medidas por la relación entre muertes y casos.

De acuerdo con esta metodología, cualquier ciudadano o institución puede postular enfermedades, anexando evidencia científica que respalde el cumplimiento de los criterios. Asimismo, se estableció la conformación del equipo evaluador, compuesto por representantes de la Asociación Colombiana de Genética Humana, Sociedades Científicas, Organizaciones de Pacientes, Academia y el Ministerio de Salud y Protección Social. Las patologías son evaluadas según si cumplen los criterios de prevalencia, crónicamente debilitante y amenaza a la vida, otorgando puntos (1 o 0) para cada criterio, excepto el de gravedad, que se evalúa posteriormente a través de preguntas sobre cambios en funciones corporales, estructuras, limitaciones en actividades y barreras sociales.

Para el año 2023, se publica una actualización de la anterior metodología (16), la cual busca establecer una metodología estandarizada para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras en Colombia, integrando la inclusión de nuevos diagnósticos, exclusión de enfermedades y modificaciones en nombres, códigos y pruebas diagnósticas y reconociendo que la actualización del listado permite una mejor planificación de las acciones en salud y facilita el acceso a beneficios para las personas afectadas. Dentro de sus objetivos específicos se establece definir los medios para nominaciones, establecer el procedimiento de participación de evaluadores y describir el proceso de actualización mediante el uso de tecnologías de la información. La metodología se compone de dos fases: nominaciones y análisis técnico-científico.

Fase de Nominaciones:

- Cualquier ciudadano puede nominar enfermedades para inclusión, exclusión o modificación en el listado.
- Las nominaciones se realizan a través del sitio web "Mi Vox-Pópuli".
- Las categorías de nominaciones incluyen la inclusión de nuevos diagnósticos, exclusión de diagnósticos existentes y modificaciones en nombres, códigos y pruebas diagnósticas.

Fase de Análisis Técnico-Científico:

- Evaluación de las nominaciones validadas en la primera fase.
- Caracterización de las enfermedades nominadas mediante fichas informativas.
- Conformación de un panel de expertos para la evaluación y toma de decisiones sobre las nominaciones.
- La decisión final se realiza mediante votación de los expertos.

De esta manera, el documento proporciona una guía detallada y estandarizada para la actualización del listado de enfermedades huérfanas/raras en Colombia, asegurando la participación de diversos actores del sistema de salud y la utilización de metodologías claramente definidas.

También se establece un instructivo para la fase de nominaciones en la Listado de Enfermedades huérfanas/raras en Colombia (38), el cual busca facilitar la metodología para la fase de nominación de enfermedades huérfanas/raras en Colombia, y que está dirigido a cualquier ciudadano, ya sea individualmente o como entidad jurídica, para participar en la nominación, modificación o exclusión de enfermedades del listado oficial. Se establecen como categorías de nominaciones las siguientes:

- Inclusión: Añadir una nueva enfermedad que no está en el listado.
- Exclusión: Retirar una enfermedad del listado existente.
- Modificación del nombre: Cambiar el nombre de una enfermedad ya listada.
- Modificación o inclusión de un código: Ajustar o añadir códigos de clasificación (CIE-10, OMIM, ORPHA).
- Modificación de la prueba diagnóstica confirmatoria: Actualizar las pruebas diagnósticas basadas en nueva evidencia.
- Modificación de disciplinas/especialidades: Cambios en las especialidades médicas que intervienen en el diagnóstico.

De esta forma se señala que el mecanismo para la nominación es mediante la utilización de la plataforma "Mi Vox-Pópuli" del Ministerio de Salud y Protección Social, para registrar y enviar nominaciones, adjuntando evidencia científica pertinente.

Para el año 2024, Colombia publica el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras (18), que busca desarrollar un plan estratégico para la gestión integral de las enfermedades huérfanas/raras en el país, con énfasis en mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, garantizando acceso a tratamientos, diagnósticos y cuidados adecuados. En este Plan Nacional se sigue reconociendo que las enfermedades huérfanas/raras tienen una prevalencia baja pero que, en conjunto, afectan a un número significativo de personas y que en su mayoría son de origen genético, por lo que pueden ser diagnosticadas mediante nuevas tecnologías de secuenciación. Como objetivo general, el Plan busca garantizar la atención integral y la mejora de la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras; y como objetivos específicos, se propone mejorar la detección precoz, fortalecer el apoyo psicosocial, y asegurar el acceso a tecnologías y medicamentos adecuados. Este Plan Nacional establece los actores involucrados, como son:

- Sector Público: Congreso de la República; Ministerio de Salud y Protección Social; así como los Ministerios de Igualdad, Educación, Trabajo y Cultura; Instituto Nacional de Salud; Superintendencia Nacional de Salud; Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES); Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y Secretarías de Salud.
- Sector Privado: Industria farmacéutica, empresa privada, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)..

- Sociedad Civil: Organizaciones de pacientes y familiares, la academia y Sociedades Científicas, la sociedad en general.
- Aseguradores y Prestadores: Las Aseguradoras (EAPB y EOC), IPS, y Cuenta de Alto Costo (CAC).

De igual manera, se establecen metas y acciones mediante cinco Líneas Estratégicas, las cuales son:

- **Línea 1**: Fortalecimiento de la Gestión Integral del Riesgo en Salud. Prevención y detección precoz.
- **Línea 2**: Organización de la atención integral en el marco de la atención primaria. Creación de centros de referencia y redes de servicio.
- **Línea 3**: Inclusión y participación social para mejorar la calidad de vida. Participación social y certificación de discapacidad.
- **Línea 4**: Desarrollo del conocimiento y la información para la toma de decisiones. Actualización del listado de enfermedades y gestión del conocimiento.
- **Línea 5**: Financiamiento y sostenibilidad del sistema. Asegurar la financiación adecuada para el tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.

6.3. Referenciación internacional

Se consultó el inventario de Planes Nacionales del EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development) para identificar las acciones que cada país en el continente europeo ha planteado para la atención de las enfermedades huérfanas/raras. En el caso de Latinoamérica, se tuvo que realizar una búsqueda en la web con la herramienta de búsquedas avanzadas de Google, delimitando los resultados a distintos países de la región, para identificar qué planes orientados para la atención de enfermedades huérfanas/raras tiene cada uno de ellos. Lo anterior, teniendo en cuenta que no se cuenta con un organismo que compile dichas acciones como ocurre con la Unión Europea. En Europa, la mayoría de los países han establecido objetivos comunes, como mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras, en línea con las directrices de la Unión Europea. Los planes destacan la importancia de la cooperación internacional, especialmente a través de redes europeas de referencia y proyectos como EUROPLAN, que buscan estandarizar y mejorar la atención sanitaria. Además, se enfatiza la creación de centros de referencia nacionales y registros de enfermedades huérfanas/raras, así como la formación continua de profesionales de la salud y la sensibilización pública. Aunque los enfoques varían entre países, el objetivo común es garantizar que los pacientes con enfermedades huérfanas/raras reciban una atención equitativa y de alta calidad. En el caso de los países latinoamericanos, no se observa una forma cooperativa internacional de organización para el abordaje de las enfermedades huérfanas/raras como ocurre en Europa, aunque sí se evidencian esfuerzos legislativos en pro de la atención de las personas que tienen este tipo de padecimientos. En el Anexo 4 se presenta un resumen de los objetivos y características generales de las políticas, planes y/o estrategias internacionales para la atención de las enfermedades huérfanas/raras.

7. Resultados

7.1. Búsqueda, tamización y selección de documentos

7.1.1. Resultados de búsqueda en bases de datos de literatura científica

La aplicación de las estrategias de búsqueda en bases de datos permitió la identificación de 1289 registros bibliográficos. Se identificaron 180 registros duplicados que fueron removidos. Se procedió a la tamización de las 1109 referencias tanto por título como por resumen. Se identificaron 12 documentos que potencialmente podrían responder a la pregunta de la revisión, los cuales fueron recuperados y tamizados en texto completo. De los anteriores, se excluyeron los 12 documentos debido a que no aportaban a las metodologías de interés (Anexo 5 – Diagrama Prisma). La relación de estos últimos documentos se puede consultar en la tabla 5 del Anexo 6 del listado de documentos incluidos y excluidos.

7.1.2. Resultados de búsqueda en agencias especializadas y entidades internacionales

La aplicación de la estrategia de búsqueda en las diferentes páginas web de agencias especializadas, ministerios de salud y agencias HTA permitió la identificación y recuperación de 693 documentos. Estas instituciones incluyeron cinco ministerios de salud de Latinoamérica, ocho ministerios de países europeos, así como nueve agencias HTA alrededor del mundo. Adicionalmente, 25 organismos gubernamentales y no gubernamentales especializados en enfermedades huérfanas/raras. Los documentos identificados fueron tamizados y se identificaron 33 archivos que podrían aportar a la pregunta de la revisión, los cuales fueron incluidos para la extracción de información (Anexos 5 - Diagrama Prisma y tabla 6 del Anexo 6 - listado de documentos incluidos y excluidos). La mayoría de la información incluida proviene de instituciones europeas, como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, el Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, y el German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) de Alemania. También hay una representación significativa de agencias especializadas en enfermedades huérfanas/raras como Orphanet y EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases). En América del Norte, se destacan la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá y el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) de Estados Unidos.

7.1.3. Resultados de búsquedas complementarias

Mediante la aplicación de la estrategia de búsqueda en bola de nieve, se identificaron siete documentos considerados altamente relevantes para la construcción del manual metodológico. Estos documentos abarcan experiencias internacionales en el establecimiento de listados de enfermedades huérfanas/raras reconocidas como tal en los

naciones de Italia, China, México, Argentina y Chile (Anexos 5 - Diagrama Prisma y tabla 6 del Anexo 6 - listado de documentos incluidos y excluidos).

7.2. Extracción y síntesis de metodologías detectadas

En el anexo 7 - Extracción de información, se presenta los resultados de la extracción de información de los documentos incluidos. Específicamente, en la Tabla 7, se muestran las metodologías y/o criterios descritos y/o propuestos en los documentos incluidos para la determinación, clasificación o reconocimiento de una condición de salud como enfermedad huérfana/rara. En estos resultados se describe algunos criterios utilizados por diferentes organizaciones y países para definir y clasificar las enfermedades huérfanas o raras. Por ejemplo, la Comisión Europea utiliza criterios establecidos en la Decisión Delegada de la Comisión (2014/286/EU), que se centran en el paciente y el liderazgo clínico, además de requerir evaluaciones independientes por terceros. En Canadá, el CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) no presenta un sistema de clasificación específico para enfermedades huérfanas/raras, sino que se enfoca en los criterios de elegibilidad para tratamientos basados en el diagnóstico genético y la presentación clínica. El Reino Unido, a través del NICE (National Institute for Health and Care Excellence), se enfoca en evaluación de la efectividad de tratamientos para condiciones específicas sin detallar criterios particulares para clasificar enfermedades huérfanas/raras, pero sí se basa en evidencia clínica y revisiones retrospectivas.

En Francia, el Plan Nacional de Enfermedades Raras establece criterios basados en la prevalencia (menos de 1 en 2000 personas) y prioriza el estudio y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras según su impacto en los pacientes y la disponibilidad de tratamientos. En Latinoamérica, México alinea el reconocimiento de las enfermedades huérfanas/raras a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIF) de la OMS, Argentina establece la elaboración de un listado de enfermedades poco frecuentes basado en criterios epidemiológicos, mientras que Chile establece un sistema de protección financiera para el diagnóstico y tratamiento de alto costo de enfermedades en ese país, incluyendo las enfermedades huérfanas/raras. En general, los enfoques varían considerablemente, pero comparten un énfasis en la evidencia clínica y la colaboración internacional para definir y gestionar enfermedades huérfanas/raras, adaptando las metodologías según las necesidades y capacidades de cada sistema sanitario.

En la Tabla 8 se hace lo propio, con respecto a los criterios descritos y/o propuestos en los documentos incluidos para la determinación de las especialidades involucradas en los procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara. En estos resultados se evidencia que en la Unión Europea, por ejemplo, el modelo de Redes Europeas de Referencia (ERN) selecciona especialistas en función de su experiencia y conocimientos en áreas específicas, asegurando la participación de múltiples disciplinas médicas. En Canadá, el CADTH selecciona a los especialistas según su experiencia en oncología y manejo de enfermedades específicas, como la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), con énfasis en el tratamiento en centros de referencia especializados. En Estados Unidos, el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) consulta a especialistas basándose en su experiencia en el tratamiento de enfermedades huérfanas/raras y su participación en

ensayos clínicos relevantes, involucrando a expertos en campos como hematología, neurología y genética. En Francia, el Plan Nacional de Enfermedades Raras promueve un enfoque multidisciplinario y colaborativo, organizando especialistas en redes clínicas especializadas para asegurar una atención integral. Estos criterios destacan la importancia de la experiencia clínica, la colaboración interdisciplinaria y la especialización para garantizar un diagnóstico adecuado y eficaz de las enfermedades huérfanas/raras.

Los métodos o criterios descritos para la selección de procesos de diagnósticos de enfermedades huérfanas/raras se pueden apreciar en la Tabla 9. Por ejemplo, la Comisión Europea utiliza sistemas como el Clinical Patient Management System (CPMS) para la gestión de la atención a través de consultas virtuales y la colaboración entre especialistas en la Unión Europea. En Canadá, el CADTH emplea análisis genéticos para confirmar mutaciones específicas como criterio diagnóstico, mientras que en Francia se prioriza el uso de técnicas avanzadas como la secuenciación de alto rendimiento (NGS) y la colaboración entre laboratorios para optimizar el diagnóstico. En Estados Unidos, el diagnóstico de condiciones como la hemofilia o la amiloidosis se basa en pruebas genéticas específicas, pruebas de laboratorio y biomarcadores. Estos enfoques resaltan la importancia de integrar tecnologías avanzadas, herramientas de diagnóstico basadas en evidencia, y la cooperación internacional para mejorar la precisión y eficacia en el diagnóstico de este tipo de condiciones.

Los procesos para el mapeo de actores involucrados y metodologías de acuerdos o consensos con relación a este tipo de condiciones se encuentra en la Tabla 10. En el caso de la Unión Europea, el modelo de Redes Europeas de Referencia (ERN) promueve la colaboración entre expertos de diversas disciplinas mediante herramientas de telemedicina y tecnologías de la información para asegurar la coherencia en la toma de decisiones. En Canadá, el CADTH recopila perspectivas de expertos clínicos, grupos de pacientes y programas de medicamentos para guiar revisiones de tratamientos y decisiones de reembolso. En Estados Unidos, el ICER consulta con expertos clínicos, pacientes y fabricantes para desarrollar recomendaciones políticas sobre el acceso y la financiación de tratamientos, mientras que en Francia y Alemania se destaca la importancia de coordinarse con actores clave como profesionales de salud, investigadores y organizaciones de pacientes para establecer políticas y estrategias efectivas.

8. Referencias

1. 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.

2. Montserrat, Antoni, Waligora, Jaroslaw. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 740–75.

3. From Definition to Organization of Care. En: Orphan Lung Diseases A Clinical Guide to Rare Lung Disease. Second Edition. Switzerland: Springer; 2023. p. 3–10.

4. Linertová, Renata, García-Pérez, Lidia, Gorostiza, Iñigo. Cost-of-Illness in Rare Diseases. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 402–21.

5. Spagnolo, Paolo, Bernardinello, Nicol. Challenges of Clinical Research in Orphan Diseases. En: Orphan Lung Diseases A Clinical Guide to Rare Lung Disease. Second Edition. Switzerland: Springer; 2023. p. 11–24.

6. Rubinstein, Yaffa, Posada de la Paz, Manuel, Mora, Marina. Rare Disease Biospecimens and Patient Registries: Interoperability for Research Promotion, a European Example: EuroBioBank and SpainRDR-BioNER. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 225–34.

7. Kodra, Yllka, Posada de la Paz, Manuel, Coi, Alessio, Santoro, Michele, Bianchi, Fabrizio, Ahmed, Faisal, et al. Data Quality in Rare Diseases Registries. En: Advances in Experimental Medicine and Biology. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 235–55.

8. Gopal-Srivastava, Rashmi, Kaufmann, Petra. Facilitating Clinical Studies in Rare Diseases. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 204–24.

9. Taruscio, Domenica, Floridia, Giovanna, Salvatore, Marco, Groft, Stephen, Gahl, William. Undiagnosed Diseases: Italy-US Collaboration and International Efforts to Tackle Rare and Common Diseases Lacking a Diagnosis. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. 2017: Springer International Publishing;

10. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. National Plans and Strategies on Rare Diseases in Europe. En: Posada De La Paz M, Groft SC, editores. Rare Diseases Epidemiology [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [citado el 22 de agosto de 2024]. p. 475–91. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 686). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9485-8_26

11. UK Health Departments,. Consultation on the United Kingdom Plan for Rare Diseases. 2012.

12. Cui Y, Han J. Defining rare diseases in China. IRDR. 2017;6(2):148–9.

13. Ministério da Saúde,. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Brasília; 2014.

14. Consejo de Salubridad General,. Reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras. Diario Oficial de la Federación; 2017.

15. Congreso de la Nación Argentina,. Ley 26.689: Cuidado Integral de la Salud de las Personas con Enfermedades Poco Frecuentes. Boletín Oficial de la República Argentina 2011.

16. Ministerio de Salud y Protección Social,. Metodología para la Actualización del Listado de Enfermedades huérfanas - raras en Colombia. Bogotá D.C. Colombia; 2023.

17. Groft , Stephen, Posada de la Paz, Manuel. Rare Diseases: Joining Mainstream Research and Treatment Based on Reliable Epidemiological Data. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. Springer International Publishing; 2017. p. 47–72.

18. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. 2024.

19. Ministerio de Salud y Protección Social,. Metodología para actualización del listado de enfermedades huérfanas. Bogotá D.C. Colombia; 2017.

20. Baynam, Gareth, Bowman, Faye, Lister, Karla, Walker, Caroline, Pachter, Nicholas. Improved Diagnosis and Care for Rare Diseases through Implementation of Precision Public Health Framework. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017.

21. 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".

22. 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. p. 7.

23. Congreso de la respublica. Ley Estatutaria 1751 de 2015 [Internet]. Ley 1751 de 2015 p. 13. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201751%20de%202015.pdf

24. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 946 de 2019. Mediante la cual se establecen disposiciones en relación con la notificación de enfermedades huérfanas al Sistema de Vigilancia en Salud Pública y con el Registro Nacional de Personas con Enfermedades Huérfanas.

25. Iskrov, Georgi, Miteva-Katrandzhieva, Tsonka, Stefanov, Rumen. Health Technology Assessment and Appraisal of Therapies for Rare Diseases. En: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview. 2nd ed. Springer International Publishing; 2017. p. 325–39.

26. Presidencia de la República,. Decreto 4107 de 2011. Por el cual se determinan los objetivos y la estructura del Ministerio de Salud y Protección Social y se integra el Sector Administrativo de Salud y Protección Social. 2011.

27. 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. sep 19, 2012.

28. Presidencia de la República,. Decreto 780 de 2016. Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. may 6, 2016.

29. Ministerio de Salud y Protección Social,. Resolución 0430 de 2013. Por el cual se define el listasdo de las enfermedades huérfanas. feb 20, 2013 p. 1–38.

30. Ministerio de Salud y Protección Social,. Resolución 2048 de 2015. Por la cual se actualiza 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. jun 9, 2015.

31. 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. nov 27, 2018.

32. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 023 de 2023. Por medio de la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas – raras. ene 4, 2023.

33. 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. nov 19, 2021 p. 1–4.

34. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-972 de 2001. 2001.

35. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-399 de 2017. 2017.

36. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia C-128-20. 2020.

37. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-413 de 2020. 2020.

38. Ministerio de Salud y Protección Social,. Instructivo para la fase de nominaciones en la Listado de Enfermedades huérfanas - raras en Colombia. Bogotá D.C. Colombia; 2023.

39. Taruscio D, Gentile AE, De Santis M, Ferrelli RM, Posada De La Paz M, Hens M, et al. EUROPLAN: A Project to Support the Development of National Plans on Rare Diseases in Europe. Public Health Genomics. 2013;16(6):278–87.

40. EUROPLAN,. Recommendations for the Development of National Plans for Rare Diseases. European Project for Rare Diseases National Plans Development. 2010.

41. Austrian Ministry of Health,. Austrian National Action Plan for Rare Diseases. National Coordination Centre for Rare Diseases (CCRD). 2014.

42. Fund for Rare Diseases and Orphan Drugs,. Recommendations and proposals for the Belgian National Plan for Rare Diseases. 2011.

43. National Plan on Rare Diseases 2009-2013. Bulgaria; 2009.

44. Croatia Report. State of the Art of Rare Disease – Activities in EU Member States and Other European Countries. Croacia; 2016.

45. Ministry of Health and Social Solidarity,. National Action Plan for Rare Diseases 2008-2012. Grecia; 2008.

46. Ministry of Health of the Czech Republic,. Czech National Strategy for Rare Diseases 2010-2020. Prague; 2010.

47. French National Plan on Rare Diseases. 2011.

48. German Federal Ministry of Health,. National Action Plan for People with Rare Diseases. Berlin; 2013.

49. Hungarian Ministry of Health,. National Plan for Rare Diseases. Healthcare policy strategy for rare diseases until 2020. Hungary;

50. Department of Health. National Rare Disease Plan for Ireland. Dublin, Ireland.;

51. Ministero della Salute,. Italian National Plan for Rare Diseases 2013-16. Roma; 2013.

52. Ministero della Salute,. Italy Report: State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries. Roma; 2016.

53. Ministry of Health of Latvia,. Latvian Rare Disease Plan 2013-2015. Riga; 2013.

54. Ministry of Health of the Republic of Lithuania,. National Plan on Activities Related to Rare Diseases. Vilnius; 2012.

55. Ministère de la Santé,. Les maladies rares. Luxembourg; 2009.

56. Direcção-Geral da Saúde,. PROGRAMA NACIONAL para DOENÇAS RARAS. Portugal; 2008.

57. Ministry of Public Health,, Romanian National Alliance for Rare Diseases,. Romanian National Plan for Rare Diseases 2010-2014. Rumanía; 2010.

58. Minister of Health. National Programme for the Development of Care for Patients with Rare Diseases in the Slovak Republic 2016-2020. Bratislava; 2015.

59. Ministry of Health of the Republic of Slovenia,. Work Plan for the Field of Rare Diseases in the Republic of Slovenia. Eslovenia; 2011.

60. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD,. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Madrid; 2014.

61. Concept Nationaal Plan Zeldzame Ziekten. 2012.

62. ZonMw. National Plan for Rare Diseases. 2013.

63. Department of Health,. The UK Strategy for Rare Diseases. London; 2013.

64. UK Health Departments,. Consultation on the United Kingdom Plan for Rare Diseases. 2012.

65. Scottish Government,. It's Not Rare to Have a Rare Disease - The Implementation Plan for Rare Diseases in Scotland. Escocia; 2014.

66. Welsh Government,. Welsh Implementation Plan for Rare Diseases. Cardiff; 2015.

67. Department of Health, Social Services and Public Safety,. Providing High Quality Care for people affected by Rare Diseases – The Northern Ireland Implementation Plan for Rare Diseases. 2015.

68. Consejo de Salubridad General,. Acuerdo por el que se reconocen las enfermedades raras. Diario Oficial de la Federación. 2023.

69. Gobierno de Chile,. Ley Nº 20.850: Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo. Diario Oficial de la República de Chile; 2015.

70. Boulanger V, Schlemmer M, Rossov S, Seebald A, Gavin P. Establishing Patient Registries for Rare Diseases: Rationale and Challenges. Pharm Med. junio de 2020;34(3):185–90.

71. Jandhyala R. A novel method for observing proportional group awareness and consensus of items arising from list-generating questioning. Current Medical Research and Opinion. el 3 de mayo de 2020;36(5):883–93.

72. Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós R, Abaitua I, et al. Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study. J Public Health. junio de 2016;38(2):e178–86.

73. Mallone S, De Angelis R, Van Der Zwan JM, Trama A, Siesling S, Gatta G, et al. Methodological aspects of estimating rare cancer prevalence in Europe: The experience of the RARECARE project. Cancer Epidemiology. diciembre de 2013;37(6):850–6.

74. Rico J, Echevarría-González De Garibay LJ, García-López M, Guardiola-Vilarroig S, Maceda-Roldán LA, Zurriaga Ó, et al. The interoperability between the Spanish version of the International Classification of Diseases and ORPHAcodes: towards better identification of rare diseases. Orphanet J Rare Dis. diciembre de 2021;16(1):121.

75. Arnould B, Desvignes-Gleizes C, Perrier LL, Acquadro C, Rodwell C, Olry A, et al. PRO147 MAPPING PROQOLID TO RARE DISEASES: A ON-GOING COLLABORATION BETWEEN MAPI RESEARCH TRUST AND ORPHANET. Value in Health. noviembre de 2019;22:S869.

76. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, Van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. julio de 2019;7(6):1763–70.

77. 26th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research. Qual Life Res. octubre de 2019;28(S1):1–190.

78. Original Abstracts from the 2018 European Meeting of ISMPP. Current Medical Research and Opinion. el 30 de abril de 2018;34(sup1):29–40.

79. Irwin J, Auvin S, Abi-Aad P, Gibson E, Battersby A. Estimation of Prevalence In Rare Disease. Value in Health. octubre de 2017;20(9):A706.

80. Abstract. Pharmacoepidemiology and Drug. agosto de 2016;25(S3):3–679.

81. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Application of the ERN model in European cross-border healthcare cooperation outside the rare diseases area. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [citado el 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://data.europa.eu/doi/10.2875/562372

82. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),. CADTH Reimbursement Review: Belzutifan (Welireg). 2023.

83. NICE (National Institute for Health and Care Excellence),. Clinical Evidence Review of Chenodeoxycholic Acid for Treating Cerebrotendinous Xanthomatosis. 2023.

84. Institute for Clinical and Economic Review (ICER),. Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value. 2018.

85. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),. CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse). 2022.

86. Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia, Ministerio de Educación Superior, Investigación e Innovación,. FRENCH NATIONAL PLAN FOR RARE DISEASES 2018-2022 Sharing innovation a diagnosis and a treatment for all. 2018.

87. Institute for Clinical and Economic Review (ICER),. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value. 2022.

88. Institute for Clinical and Economic Review (ICER),. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value. 2018.

89. Althobaiti H, Seoane-Vazquez E, Brown LM, Fleming ML, Rodriguez-Monguio R. Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States. Healthcare. 2023;11(4):558.

90. Institute for Clinical and Economic Review (ICER),. Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2024.

91. Istituto Superiore di Sanità, Sistema Nazionale per le Linee Guida,. Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie. 2014.

92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE),. Mitochondrial disorders in children: Co-enzyme Q10. 2017.

93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE),. Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant. 2021.

94. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Setmelanotide for treating obesity and hyperphagia in Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/hst31/documents/draft-scope-post-referral

95. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Proposed Highly Specialised Technologies Evaluation Setmelanotide for treating obesity caused by LEPR or POMC deficiency [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/hst21/documents/draft-scope-pre-referral

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/s18-02_neugeborenenscreening-auf-5q-assoziierte-sma_vorbericht_v1-0.pdf

97. nstitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/s15-01_abschlussbericht_neugeborenen-screening-auf-tyrosinaemie-typ-i.pdf

98. European Commission. Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Internet]. 2020. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1_0.pdf

99. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review Palovarotene (Sohonos) [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0761-Sohonos_combined.pdf

100. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Spinraza and Zolgensma for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value [Internet]. 2020. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf

101. Rare-X. The Power of Being Counted: A More Accurate Count of Rare Diseases and Steps to Getting Counted [Internet]. 2022. Disponible en: https://rare-x.org/wp-content/uploads/2022/05/be-counted-052722-WEB.pdf

102. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Valoctocogene Roxaparvovec and Emicizumab for Hemophilia A Without Inhibitors: Effectiveness and Value [Internet]. 2020. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Evidence-Report_102620.pdf

103. European Commission. European Reference Network: Clinical Practice Guidelines And Clinical Decision Support Tools [Internet]. 2023. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-03/ern_cpg-cdst_hb2_en.pdf

104. National Health Service (NHS) England. National Genomic Test Directory: Testing Criteria for Rare and Inherited Disease [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-v2.pdf

Anexos

Anexo 1. Reporte de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas

Estrategia de búsqueda específica en Medline

Base de datos	Medline	
Plataforma	**PubMed**	
Fecha de búsqueda	**31/07/2024**	
Límites	Sin límites por fecha o idioma	
N°	**Estrategias de búsqueda en plataforma**	**Resultados**
#1	("Rare Diseases"[mh] OR "orphan disease*" OR "rare disease*" OR "orphan conditio*" OR "rare conditio*" OR "ultra rare disease*" OR "ultra rare conditio*" OR "undiagnosed disease*" OR "neglected Disease*")	93421
#2	("Methods"[mh] OR "methods" [sh] OR methodology[tiab] OR method[tiab])	7245395
#3	(update[tiab] OR updating[tiab] OR "process improvement"[tiab] OR modification[tiab] OR review[tiab] OR revising[tiab] OR revision[tiab] OR "Classification"[mh] OR "classification"[sh] OR "Patient Selection"[mh] OR "Information Systems"[mh] OR "Health Information Systems"[mh] OR "Routinely Collected Health Data"[mh] OR "Health Care Surveys"[mh] OR "Data Collection"[mh])	6102414
#4	("Directories as Topic"[mh] OR "Catalogs as Topic"[mh] OR "Registries"[mh] OR "Directory" [pt] OR "listing"[tiab] OR "registry"[tiab] OR "directory"[tiab])	248358
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	341

Fuente: elaboración propia.

Estrategia de búsqueda específica en Embase

Base de datos	Embase	
Plataforma	**Embase**	
Fecha de búsqueda	**31/07/2024**	
Límites	Sin límites por fecha o idioma	
N°	**Estrategias de búsqueda en plataforma**	**Resultados**
#1	'rare disease'/exp OR 'rare disease' OR 'orphan disease*' OR 'rare disease*' OR 'orphan conditio*' OR 'rare conditio*' OR 'ultra rare disease*' OR 'ultra rare conditio*' OR 'neglected disease*' OR 'undiagnosed disease*'	140326

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

Base de datos	Embase	
Plataforma	Embase	
Fecha de búsqueda	31/07/2024	
Límites	Sin límites por fecha o idioma	
#2	'procedures'/exp OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'method*':ti,ab,kw	28730577
#3	'update':ti,ab,kw OR 'updating':ti,ab,kw OR 'process improvement':ti,ab,kw OR 'process improvement`/exp' OR 'modification':ti,ab,kw OR 'review':ti,ab,kw OR 'revising':ti,ab,kw OR 'revision':ti,ab,kw OR 'classification`/exp' OR 'disease classification`/exp' OR 'coding`/exp' OR 'patient selection`/exp' OR 'clinical data repository`/exp' OR 'information system`/exp' OR 'medical information system`/exp' OR 'information processing`/exp' OR 'routinely collected health data`/exp' OR 'health data`/exp' OR 'patient coding`/exp' OR 'health care surveillance`/exp' OR 'health care survey`/exp' OR 'patient monitoring`/exp' OR 'data collection method`/exp' OR 'medical record review`/exp'	2895928
#4	'directory'/exp OR 'publication'/exp OR 'register'/exp OR 'directory':it OR 'listing':ti,ab,kw OR 'registry':ti,ab,kw OR 'directory':ti,ab,kw	489491
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	915

Fuente: elaboración propia.

Estrategia de búsqueda específica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	
Plataforma	Ovid	
Fecha de búsqueda	31/07/2024	
Límites	Sin límites por fecha o idioma	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	exp "Rare Diseases"/ or "orphan disease*".mp. or "neglected Disease*" or "undiagnosed disease*" or "rare disease*".mp. or "orphan conditio*".mp. or "rare conditio*".mp. or "ultra rare disease*".mp. or "ultra rare conditio*".mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, fx, hw]	1104
#2	exp "Methods"/ or methodology.mp. or method*.mp. [mp=ti, ab, tx, kw, ct, ot, fx, sh, hw]	1113940
#3	(update or updating or "process improvement" or modification or review or revising or revision).mp. or exp "classification"/ or exp "Patient Selection"/ or "exp Information Systems"/ or exp "Health Information Systems"/ or exp "Routinely Collected Health Data"/ or exp "Health Care Surveys"/ or "exp Data Collection"/	108831

Base de datos	Cochrane Library	
Plataforma	Ovid	
Fecha de búsqueda	31/07/2024	
Límites	Sin límites por fecha o idioma	
#4	exp "Directories as Topic"/ or exp "Catalogs as Topic"/ or exp "Registries"/ or "Directory".mp. or "listing".mp. or "registry".mp. or "directory".mp.	27301
#5	1 and 2 and 3 and 4	13

Fuente: elaboración propia.

Estrategia de búsqueda específica en Lilacs

Base de datos	Lilacs	
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud (BVS)	
Fecha de búsqueda	31/07/2024	
Límites	Sin límites por fecha o idioma	
N°	Estrategias de búsqueda en plataforma	Resultados
#1	"Rare Diseases" OR "orphan disease*" OR "rare disease*" OR "orphan conditio*" OR "rare conditio*" OR "ultra rare disease*" OR "ultra rare conditio*" OR "Neglected Disease*"	2114
#2	method*	319254
#3	update OR updating OR "process improvement" OR modification OR review OR revising OR revision OR "classification" OR "Patient Selection" OR "Information Systems" OR "Health Information Systems" OR "Routinely Collected Health Data" OR "Health Care Surveys" OR "Data Collection"	193015
#4	Director* OR "Catalog* OR "Registr* OR "listing"	61899
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	20

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Listado de agencias especializadas y entidades internacionales en enfermedades huérfanas/raras

- Orphanet
  https://www.orpha.net/

- The Undiagnosed Diseases Program:
  https://www.genome.gov/

- The Undiagnosed Diseases Network
  https://undiagnosed.hms.harvard.edu/

- Genetic and Rare Diseases Information Center - National Center for Advancing Translational Sciences - U.S. Department of Health & Human Services
  https://rarediseases.info.nih.gov/

- RARE-X a research program of Global Genes
  https://rare-x.org/

- Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders OMIM
  https://omim.org/

- CeRUD – Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases
  https://kinder-jugendheilkunde.meduniwien.ac.at/en/for-patients/cerud/

- Bulgarian Association for Promotion of Education And Science
  https://www.screen4care.eu/

- Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders
  https://semmelweis.hu/genomikai-medicina/en/

- Center for Rare Diseases / Karolinska University Hospital
  https://www.karolinskahospital.com/

- Genomic Medicine Sweden (GMS)
  https://genomicmedicine.se/en/rare-diseases/

- Rare Disease Day
  https://www.rarediseaseday.org/

- Programa de Casos de Enfermedades Raras Sin Diagnóstico – SpainUDP
  https://spainudp.isciii.es/
  https://iier.isciii.es/

- MALATTIE RARE
  https://www.malattierare.gov.it/

- Centro nazionale Malattie Rare
  https://www.iss.it/
  https://www.epicentro.iss.it/

- RegistRare
  https://www.registrare.org/

- Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD) - the Rare/Intractable Disease Project of Japan.
  https://www.amed.go.jp/

- Rare and Undiagnosed Diseases Diagnostic Service (RUDDS) - Genetic Services of Western Australia (GSWA)
  https://www.health.wa.gov.au/

- Rare Disease Center - Seoul National University Hospital
  https://raredisease.snuh.org/

- Care4Rare – Canada
  https://www.care4rare.ca/

- Undiagnosed Diseases Network International-UDNI
  https://www.udninternational.org/

- Proyecto Europeo para el Desarrollo de Planes Nacionales de Enfermedades Raras (EUROPLAN)
  https://health.ec.europa.eu/

- EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases)
  https://www.eurordis.org/

- NORD (National Organization for Rare Disorders)
  https://rarediseases.org/

- Rare Diseases International (RDI)
  https://www.rarediseasesinternational.org/

Anexo 3. Listado de ministerios y agencias HTA

Ministerios de Salud en Latinoamérica

- Brasil: Ministério da Saúde
  https://www.gov.br/saude/
- México: Secretaría de Salud
  https://www.gob.mx/salud
- Argentina: Ministerio de Salud
  https://www.argentina.gob.ar/salud
- Chile: Ministerio de Salud
  https://www.minsal.cl/
- Perú: Ministerio de Salud
  https://www.gob.pe/minsa

Ministerios de Salud en Europa

- Alemania: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
  https://www.bundesgesundheitsministerium.de/
- España: Ministerio de Sanidad
  https://www.sanidad.gob.es/
- Francia: Ministère des Solidarités et de la Santé
  https://sante.gouv.fr/
- Italia: Ministero della Salute
  https://www.salute.gov.it/
- Países Bajos: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Ministry of Health, Welfare and Sport)
  https://www.government.nl/ministries/ministry-of-health-welfare-and-sport
- Suecia: Socialdepartementet (Ministry of Health and Social Affairs)
  https://www.government.se/government-of-sweden/ministry-of-health-and-social-affairs/
- National Health Service (NHS) England: NHS England
  https://www.england.nhs.uk/
- Department of Health and Social Care (DHSC): Department of Health and Social Care
  https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health-and-social-care

Agencias HTA

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Reino Unido
  https://www.nice.org.uk/
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francia
  https://www.has-sante.fr/
- German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – Alemania
  https://www.iqwig.de/
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) – Italia
  https://www.agenas.gov.it/
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) – España
  https://www.aemps.gob.es/
- The Norwegian Medicines Agency (NoMA) – Noruega
  https://www.dmp.no/
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER) - Estados Unidos
  https://icer.org/
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá
  https://www.cda-amc.ca/
- Australian Government Department of Health - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Australia
  https://www.pbs.gov.au/

Anexo 4. Resumen de Políticas, Planes y/o Estrategias internacionales para la atención de las enfermedades huérfanas/raras.

Tabla 4. Políticas, Planes y/o Estrategias internacionales para la atención de las enfermedades huérfanas/raras.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
Unión Europea (UE) y varios países europeos, tanto de la UE como de fuera de ella (39) https://karger.com/phg/article-abstract/16/6/278/289207/EUROPLAN-A-Project-to-Support-the-Development-of?redirectedFrom=fulltext	Objetivo general: • Promover la implementación de Planes Nacionales para Enfermedades Raras (ER) en los países de la UE, asegurando que los pacientes con ER tengan acceso a una atención sanitaria de alta calidad, incluyendo diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Otros: • Desarrollar herramientas operativas (recomendaciones e indicadores) para facilitar el desarrollo de Planes Nacionales. • Monitorear la implementación y evaluar el impacto de estos planes. • Fortalecer la capacidad de los responsables	En el contexto de la UE, una enfermedad huérfana/rara se define generalmente como una que afecta a no más de 5 por cada 10,000 personas. Esta definición se utiliza para guiar la codificación, trazabilidad y reconocimiento en los sistemas nacionales de salud y reembolso.	El ámbito del plan es internacional, enfocado principalmente en la Unión Europea, pero también extendiéndose a países no miembros de la UE como Australia y países del Espacio Económico Europeo (EEE).	El documento menciona la Recomendación del Consejo de la UE de 8 de junio de 2009 sobre una acción en el campo de las enfermedades huérfanas/raras, la cual establece la base para la adopción de planes y estrategias nacionales. También se refiere a otros marcos legales como la Directiva de Atención Sanitaria Transfronteriza de la UE.	No se evidencia	destaca la importancia de la colaboración internacional, mencionando específicamente el papel de EURORDIS (Organización Europea para las Enfermedades Raras) y la participación de países de fuera de la UE. Además, subraya la necesidad de coordinación supranacional para asegurar la transferibilidad de las políticas de la UE a nivel nacional.	El proyecto EUROPLAN es una iniciativa europea destinada a apoyar el desarrollo de Planes Nacionales para Enfermedades Raras en los países de la Unión Europea y más allá. Este proyecto, coordinado por el Centro Nacional para Enfermedades Raras en Italia, busca armonizar los esfuerzos nacionales a través de herramientas operativas como recomendaciones e indicadores. A lo largo de dos fases (2008-2011 y 2012-2015), EUROPLAN ha impulsado la adopción de políticas de salud pública coherentes con las directrices europeas, facilitando así el acceso de los pacientes a cuidados de alta calidad.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
	políticos en la creación y ejecución de estos planes a través de la construcción de redes de salud pública interactivas.						EUROPLAN se destaca por su enfoque en la construcción de capacidades y en la colaboración multilateral, involucrando a una amplia gama de actores, incluyendo autoridades sanitarias, científicos, y organizaciones de pacientes. Las conferencias nacionales organizadas bajo el marco de EUROPLAN han sido clave para la implementación de planes de enfermedades huérfanas/raras en varios países, asegurando que las políticas adoptadas a nivel europeo se transfieran y adapten eficazmente a nivel nacional.
Europa (10) https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-	Objetivo general • Analizar y apoyar el desarrollo de planes nacionales y estrategias para las enfermedades huérfanas/raras en	En la mayoría de los países europeos mencionados en el documento, una enfermedad huérfana/rara se	El plan es internacional, con un enfoque en los países miembros de	El documento menciona la Recomendación del Consejo de la UE del 8 de junio de 2009 sobre una acción en el campo de las	No se evidencia	Enfatiza la cooperación internacional, particularmente a través de iniciativas de la UE como el proyecto	El documento "National Plans and Strategies on Rare Diseases in Europe" proporciona un análisis detallado de los planes nacionales

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
481-9485-8_26	los países de la UE, con el objetivo de mejorar la coordinación y coherencia de las iniciativas nacionales, regionales y locales dirigidas a estas enfermedades. Otros • Fomentar la implementación de planes y estrategias nacionales para enfermedades huérfanas/raras en los países miembros de la UE. • Facilitar la cooperación y coordinación entre los Estados miembros de la UE. • Establecer indicadores de consenso para monitorear la implementación de planes nacionales. • Promover la investigación, diagnóstico, tratamiento y cuidado de las enfermedades huérfanas/raras a nivel europeo.	define como aquella que afecta a no más de 5 por cada 10,000 personas, siguiendo la recomendación del Consejo de la UE.	la Unión Europea	enfermedades raras, que establece las bases para la adopción de planes nacionales. También se hacen referencias a diversas legislaciones nacionales de países como Francia y Alemania.		EUROPLAN, y menciona la colaboración con Estados Unidos y Turquía, así como con organizaciones como EURORDIS.	y estrategias existentes en varios países europeos con respecto a las enfermedades huérfanas/raras. A través de ejemplos de Francia, Bulgaria, Grecia, Portugal y España, se muestran los avances y retos en la implementación de estos planes, que están diseñados para mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento y cuidado de pacientes con enfermedades huérfanas/raras. El documento subraya la importancia de una estrategia coordinada a nivel europeo, guiada por recomendaciones del Consejo de la UE y el proyecto EUROPLAN, para asegurar que los pacientes en toda Europa reciban un nivel de atención homogéneo y de alta calidad. Además, se destacan las diferentes etapas

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							de desarrollo de los planes nacionales, dependiendo de factores como la fecha de inicio y los recursos asignados. También se mencionan iniciativas adicionales en países que aún no han adoptado un plan nacional formal, pero que han implementado medidas significativas para apoyar a los pacientes con enfermedades huérfanas/raras.
Unión Europea (40) https://download2.eurordis.org/europlan/2_EUROPLAN_Guidance_Documents_for_the_National_Conference/3_EUROPLAN_Draft_Recommendations_8%20March_10.pdf	Objetivo general • Facilitar la creación e implementación de Planes Nacionales o Estrategias para las enfermedades huérfanas/raras en los países de la UE, asegurando un enfoque integral en la atención sanitaria y social para los pacientes con estas enfermedades. Otros • Guiar a los países miembros en la elaboración de planes o estrategias	En la UE, una enfermedad huérfana/rara se define como aquella que afecta a no más de 5 por cada 10,000 personas. Esta definición es crucial para guiar las políticas y la planificación de la atención sanitaria en el contexto de las enfermedades huérfanas/raras.	Internacional, con enfoque en los países miembros de la Unión Europea	Hace referencia a la Recomendación del Consejo de la UE de 8 de junio de 2009 sobre una acción en el campo de las enfermedades huérfanas/raras, que establece las bases para la creación de planes nacionales. También menciona el programa de acción comunitaria en el campo de la salud pública de la UE (2003-2008).	No se evidencia	Destaca la colaboración internacional como un componente clave, incluyendo la creación de redes europeas de referencia y la cooperación con países fuera de la UE.	El documento "Recommendations for the Development of National Plans for Rare Diseases" es una guía elaborada en el marco del proyecto EUROPLAN, financiado por la Comisión Europea, para apoyar a los Estados miembros en la creación de Planes Nacionales o Estrategias para enfermedades raras. Este documento ofrece un conjunto de

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
	nacionales a través de recomendaciones y herramientas desarrolladas en el marco del proyecto EUROPLAN. • Asegurar que los planes nacionales estén alineados con las recomendaciones del Consejo de la UE, incluyendo el desarrollo de mecanismos de gobernanza y la integración de los planes en los sistemas de salud nacionales. • Promover la cooperación internacional y la creación de redes de referencia europeas para mejorar la atención y tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras.						recomendaciones y herramientas para guiar a los países en la planificación, implementación y monitoreo de estos planes, asegurando que se alineen con las políticas europeas y aborden las necesidades específicas de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras. El documento cubre varios aspectos clave, como la definición adecuaday la codificación de enfermedades huérfanas/raras, la importancia de la investigación, el establecimiento de centros de experticia y redes de referencia europeas, y la sostenibilidad de los planes. Además, enfatiza la necesidad de cooperación internacional, especialmente en países con poblaciones pequeñas, y destaca la importancia de la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							evaluación y monitoreo continuo de los planes para asegurar su efectividad a largo plazo.
Austria (41) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Austrian%20National%20action%20plan%20for%20rare%20diseases%20(2014-%202018)_Executive%20Summary-%20english%20(en).pdf	Objetivo general • Mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Austria, involucrando a sus familias y su entorno profesional y social, independientemente de la edad, género, grado de discapacidad o estatus socioeconómico.	En la Unión Europea, y adoptado en este plan, una enfermedad es considerada huérfana/rara si su prevalencia es menor de 1:2000 personas. En Austria, esto significa que hasta 4,200 personas pueden verse afectadas por una enfermedad para que esta se considere "rara".	Nacional, aunque se considera la interoperabilidad con actividades nacionales e internacionales.	Desarrollado por la National Coordination Centre for Rare Diseases (CCRD) en Austria, bajo la supervisión del Ministerio de Salud, siguiendo directrices europeas como las recomendaciones del Consejo de la UE.	No se evidencia	Sí, el plan menciona la importancia de coordinarse con las Redes de Referencia Europeas. Además, destaca la importancia de la cooperación internacional y el uso de la experiencia y los recursos existentes para maximizar la eficiencia en la atención a pacientes con enfermedades huérfanas/raras. La implementación y el éxito del plan serán monitoreados a través de indicadores específicos alineados con desarrollos europeos.	El "Austrian National Action Plan for Rare Diseases" es un plan estratégico desarrollado para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Austria. El plan, que se implementará entre 2014 y 2018, fue creado bajo la dirección del Ministerio de Salud en cooperación con comités consultivos y la plataforma estratégica para enfermedades huérfanas/raras. Abarca nueve áreas clave, incluyendo la mejora del diagnóstico, la atención clínica, la investigación y la concienciación sobre las enfermedades huérfanas/raras. El plan enfatiza la necesidad de integrar

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							las actividades de atención en centros especializados y mejorar la documentación y el registro de enfermedades huérfanas/raras en el sistema de salud austriaco.
Bélgica (42) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Recommendations%20and%20Proposed%20Measures%20for%20a%20Belgian%20Plan%20for%20Rare%20Diseases_Final%20report%20-%20english%20(en).pdf	Objetivo general • Mejorar el acceso y la equidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Bélgica. Otros • Reducir los retrasos en el diagnóstico y disminuir el número de diagnósticos erróneos. • Incrementar la calidad de la atención médica y no médica que reciben los pacientes. • Estimular el desarrollo y acceso a nuevos tratamientos. • Aumentar la base de conocimientos sobre	Define una enfermedad rara como una enfermedad que amenaza la vida o es crónicamente debilitante, y cuya prevalencia es menor de 5 por cada 10,000 personas en la comunidad, de acuerdo con la regulación del Parlamento Europeo y el Consejo sobre medicamentos huérfanos.	Nacional	El documento se basa en regulaciones de la Unión Europea, como la Regulación 141/2000 del Parlamento Europeoy el Consejo sobre productos medicinales huérfanos. También menciona la importancia de la Recomendación del Consejo Europeo del 8 de junio de 2009 sobre una acción en el campo de las enfermedades raras.	No se evidencia	El plan enfatiza la necesidad de colaboración a nivel europeo e internacional, incluyendo la participación en redes de referencia europeas y programas de investigación colaborativos. El documento destaca la importancia de crear Centros de Expertos en Enfermedades Raras y de establecer redes de colaboración a nivel nacional e internacional.	El documento "Recommendations and Proposals for the Belgian National Plan for Rare Diseases" es el resultado de una consulta extensa entre múltiples actores involucrados en el campo de las enfermedades huérfanas/raras en Bélgica. El plan tiene como objetivo principal mejorar la atención y el tratamiento de pacientes con enfermedades huérfanas/raras a través de un conjunto integrado de acciones en políticas de salud y sociales. Se proponen 42 medidas específicas dentro de 11 áreas de acción que abarcan desde la mejora del

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
	enfermedades huérfanas/raras. • Mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. • Crear mayor conciencia entre todos los actores involucrados para un diagnóstico temprano y un mejor acceso a la experiencia. • Estimular la investigación fundamental y los estudios clínicos.						diagnóstico y tratamiento, hasta la promoción de la investigación y la sensibilización pública. Además, se subraya la necesidad de garantizar la equidad en el acceso a los cuidados y tratamientos, incluyendo el acceso temprano a medicamentos huérfanos y la participación en ensayos clínicos. Se estima que la implementación completa de estas medidas requerirá una inversión significativa, pero que será compensada por mejoras en la calidad de vida de los pacientes y la eficiencia del sistema de salud.
Bulgaria (43) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLAN	Objetivo general • Crear un marco institucional adecuado y mecanismos para la provisión de prevención, diagnóstico,	Una enfermedad huérfana/rara se define en este plan como una enfermedad con una prevalencia inferior a 5 por	El plan es nacional	El plan está supervisado por el Consejo Consultivo Nacional para Enfermedades Raras (NCCRD) bajo el Ministerio de Salud, y se ajusta a las	No se evidencia	Se menciona la estrecha colaboración con otros países miembros de la Unión Europea y la participación en redes europeas de	El "National Plan on Rare Diseases 2009-2013" es una iniciativa estratégica desarrollada en Bulgaria con el objetivo de mejorar la prevención,

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
S_BULGARIA_NPRD.pdf	tratamiento óptimo y rehabilitación de pacientes con enfermedades huérfanas/raras, incluyendo enfermedades genéticas, malformaciones congénitas y enfermedades no hereditarias.	cada 10,000 personas.		normativas de la UE, incluyendo la legislación sobre protección de datos personales en el registro nacional de enfermedades huérfanas/raras.		referencia para enfermedades huérfanas/raras, enfatizando la importancia de la colaboración internacional, especialmente con otros Estados miembros de la UE, para compartir conocimientos y recursos estratégicos en el manejo de enfermedades huérfanas/raras.	diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de pacientes con enfermedades huérfanas/raras, que incluyen tanto enfermedades genéticas como malformaciones congénitas y no hereditarias. Este plan establece prioridades clave, como la creación de un Registro Nacional de Enfermedades Raras, la mejora en la cualificación de los médicos para el diagnóstico temprano y la prevención, y la organización de campañas nacionales de concienciación pública. La implementación de este plan tiene como objetivo final mejorar la calidad de vida de los pacientes y fortalecer la infraestructura sanitaria en Bulgaria para afrontar los retos que presentan estas enfermedades.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
Croacia (44) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Croatian%20National%20Programme%20for%20Rare%20Diseases%202015%E2%80%9320%20%20%20-%20eng%20(en)%20%20[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN].pdf	Objetivo general • Implementar el Programa Nacional para Enfermedades Raras en Croacia durante el período 2015-2020, mejorando la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.	Croacia adopta la definición de la Comisión Europea para enfermedades huérfanas/raras: no más de 5 por cada 10,000 personas, según el Reglamento (CE) No 141/2000.	Nacional	El Programa Nacional para Enfermedades Raras de 2015-2020 fue adoptado por el gobierno croata el 5 de marzo de 2015. El programa es supervisado por un comité multilateral que incluye representantes de la Agencia de Medicamentos de Croacia, el Instituto de Salud Pública de Croacia, y organizaciones de pacientes, entre otros.	No se evidencia	El documento también menciona la integración de estas actividades dentro de un marco europeo más amplio, particularmente a través de la participación en Redes Europeas de Referencia (ERNs) y la adopción de estándares europeos como el OrphaCode y la participación en programas europeos de investigación y formación.	El "Croatia Report" detalla el estado actual de las actividades relacionadas con enfermedades huérfanas/raras en Croacia, enfocándose en el Programa Nacional para Enfermedades Raras 2015-2020. El informe destaca los avances en la identificación de Centros de Expertos, la recolección de datos para un registro de enfermedades huérfanas/raras, y la operacionalización de Orphanet Croacia. Además, el informe señala el compromiso de Croacia con la concienciación pública sobre las enfermedades huérfanas/raras, detallando eventos y campañas anuales para marcar el Día de las Enfermedades Raras. Aunque hay avances significativos, el informe también identifica áreas donde se requiere

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							mayor desarrollo, como la financiación de la investigación en enfermedades huérfanas/raras y la mejora de la infraestructura de apoyo social para los pacientes.
Grecia (45) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_GREECE_SPANIES_PATHISEIS_TELIKO_LOW.pdf	Objetivo general • Desarrollar e implementar el Plan Nacional de Acción para las Enfermedades Raras en Grecia, enfocado en mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras.	En el contexto de la Unión Europea y adoptado en Grecia, una enfermedad huérfana/rara es aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	El plan se desarrolla bajo la supervisión del Ministerio de Salud de Grecia y está en consonancia con las directrices de la Unión Europea, incluyendo la regulación de medicamentos huérfanos y la política de salud pública para enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El plan destaca la importancia de la cooperación internacional, particularmente en el marco de la Unión Europea, para asegurar que Grecia esté alineada con los estándares y políticas europeos en el manejo de enfermedades huérfanas/ raras. Menciona la colaboración con otros países de la Unión Europea, y la participación en redes europeas de referencia para enfermedades huérfanas/raras. También se hace referencia a la cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la	El “Plan de acción nacional para enfermedades raras" es un plan estratégico desarrollado por el Ministerio de Salud de Grecia para abordar las necesidades específicas de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras. Este plan, que abarca el periodo de 2008 a 2012, establece una serie de objetivos que incluyen la creación de un registro nacional de enfermedades huérfanas/raras, la mejora en el acceso a diagnósticos y tratamientos, y el establecimiento de centros de referencia especializados. Además, el plan busca promover la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						Comisión Europea.	investigación y mejorar la conciencia pública sobre estas enfermedades. El documento subraya la necesidad de un enfoque integral y coordinado para garantizar la efectividad del plan y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.
República Checa (46) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_CZECHREP_2011-2013_national_czech_en.pdf	Objetivo general • Asegurar que todos los pacientes con enfermedades huérfanas/raras tengan acceso a una atención sanitaria de alta calidad, incluyendo diagnóstico, tratamiento y medicamentos huérfanos, y mejorar la efectividad del diagnóstico y la atención proporcionada a estos pacientes.	En la República Checa, una enfermedad huérna/rara se define de acuerdo con la normativa de la Unión Europea, afectando a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	El documento se adhiere a las recomendaciones del Consejo de la Unión Europea y está en línea con las políticas europeas sobre enfermedades huérfanas/raras, incluyendo la implementación de la codificación de estas enfermedades en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y el desarrollo de centros de referencia.	No se evidencia	El plan destaca la importancia de la cooperación internacional, especialmente en el contexto de la Unión Europea, para desarrollar políticas de salud efectivas y compartir recursos y conocimientos en el tratamiento de enfermedades huérfanas/raras. Enfatiza la cooperación internacional, incluyendo la participación en proyectos europeos como Orphanet y Europlan, así como en estudios	La "Estrategia Nacional Checa para Enfermedades Raras 2010-2020" es un plan integral que aborda la necesidad de mejorar la identificación, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras en la República Checa. El documento enfatiza la importancia de crear una red de centros de referencia que ofrezcan atención especializada y coordinada a pacientes con enfermedades huérfanas/raras. También subraya la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						clínicos internacionales y la cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS).	necesidad de armonizar la recogida de datos y la investigación en este campo para asegurar una atención de alta calidad y accesible para todos los pacientes. Se proponen medidas específicas para mejorar la formación de los profesionales de la salud y aumentar la concienciación pública sobre estas enfermedades. La estrategia también incluye objetivos para fortalecer el papel de las organizaciones de pacientes en la investigación y el desarrollo de tratamientos innovadores.
Francia (47) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_FR2_French_National_Plan.pdf	Objetivo General • Mejorar la visibilidad y el manejo de las enfermedades huérfanas/raras en los sistemas de salud franceses y europeos, promoviendo la colaboración internacional y el	No tienen una definición explícita en el documento.	Nacional	Se menciona el artículo L. 5124-6 del código de salud pública que regula la comercialización de medicamentos para enfermedades graves, sin alternativas terapéuticas, y el artículo L. 162-22-7	No se evidencia	Se enfatiza la colaboración internacional para compartir experiencia y recursos limitados, así como para facilitar el acceso a diagnósticos y tratamientos	El French National Plan on Rare Diseases es un esfuerzo integral por parte de Francia para mejorar la gestión y visibilidad de las enfermedades huérfanas/raras a nivel nacional e internacional. El plan

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
	desarrollo de un sistema de codificación apropiado.			del código de seguridad social, que regula la prescripción de medicamentos huérfanos. Modificaciones al Código de la Salud Pública para permitir la dispensación de medicamentos experimentales en farmacias de oficina en ciertos casos.		adecuados a través de la cooperación entre centros de referencia en diferentes países. Destaca la importancia de la cooperación internacional a través de redes europeas de referencia. Se promueve el uso del sistema de codificación Orphanet y su adopción internacional, en espera de la adopción de la clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE 11).	se centra en la implementación de un sistema de codificación especializado a través de la nomenclatura Orphanet, que no solo facilita la identificación de estas enfermedades en los sistemas de salud, sino que también promueve su adopción a nivel europeo y global. Además, el plan aborda la necesidad de una mayor seguridad y calidad en la prescripción de medicamentos para enfermedades huérfanas/raras, proponiendo cambios regulatorios significativos.
Alemania (48) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_GERMAN	Objetivo general • Mejorar la situación de las personas con enfermedades huérfanas/raras en Alemania mediante un esfuerzo concertado que incluya la creación de centros de referencia y redes de	Una enfermedad se considera huérfana/rara en Europa y en Alemania si afecta a no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	El documento menciona la cooperación con el Ministerio Federal de Salud de Alemania (BMG), el Ministerio Federal de Educación e Investigación (BMBF), y la Alianza para las Enfermedades Raras	No se evidencia	El Plan subraya la importancia de la cooperación internacional, especialmente dentro del marco de la Unión Europea, para asegurar que las personas con enfermedades	El "Plan de acción nacional alemán para personas con enfermedades raras" es una iniciativa dirigida a mejorar la situación de más de cuatro millones de personas en Alemania que viven con enfermedades

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
_2013_en.pdf	atención especializada.			Crónicas (ACHSE e.V.), así como la implementación de políticas de salud pública y las normativas europeas relacionadas con enfermedades huérfanas/raras.		huérfanas/raras reciban la mejor atención posible y que los conocimientos y recursos se compartan eficientemente.Se destaca la colaboración con la Unión Europea, a través de la participación en redes europeas de referencia y proyectos como el Comité de Expertos de la Unión Europea en Enfermedades Raras (EUCERD), así como iniciativas internacionales como el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC).	huérfanas/raras. El plan, coordinado por el Ministerio Federal de Salud junto con otros ministerios y la Alianza para Enfermedades Raras Crónicas (ACHSE e.V.), se enfoca en la creación de centros de referencia y redes de atención especializadas, diseñados para proporcionar un diagnóstico y tratamiento más eficaces. El plan establece 52 propuestas de acción, que incluyen la creación de un sistema de centros de atención especializados, la promoción de la investigación y la mejora de la formación para los profesionales de la salud.
Hungría (49) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATI	Objetivo general • Mejorar la atención sanitaria para las personas con enfermedades huérfanas/raras en Hungría, asegurando	En el contexto de la Unión Europea, adoptado por Hungría, una enfermedad huérfana/rara es	Nacional	El documento menciona la implementación de regulaciones alineadas con las normativas de la Unión Europea,	No se evidencia	La estrategia enfatiza la necesidad de cooperación internacional, especialmente con los Estados	El "National Plan for Rare Diseases" de Hungría es una estrategia integral que busca mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
ONALPLANS_Hungary_en.pdf	un diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y acceso a medicamentos, así como la integración en las redes europeas de referencia. Otros • Desarrollar y mejorar el sistema de diagnóstico genético. • Crear y gestionar un registro nacional de enfermedades huérfanas/raras. • Establecer centros de referencia para proporcionar una atención multidisciplinaria de alta calidad. • Mejorar la formación de profesionales de la salud en el campo de las enfermedades huérfanas/raras. • Fomentar la investigación y participación en ensayos clínicos sobre enfermedades huérfanas/raras. • Ampliar los programas de cribado neonatal para diagnósticos tempranos.	aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.		incluyendo el cumplimiento de la Directiva 2011/24/EU sobre la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza y la creación de redes de referencia europeas para enfermedades huérfanas/raras.		miembros de la UE, para mejorar la atención sanitaria de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Hungría y asegurar su integración en las redes de referencia europeas. Se destaca la participación en redes de referencia europeas y la cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en relación con las enfermedades huérfanas/raras.	de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras. El plan establece la creación de un sistema nacional de diagnóstico genético, la implementación de un registro nacional de enfermedades huérfanas/raras, y el desarrollo de centros de referencia especializados. Estos centros estarán alineados con los criterios de la Unión Europea para proporcionar una atención sanitaria multidisciplinaria y de alta calidad. Además, el plan subraya la importancia de la formación continua de los profesionales de la salud en enfermedades huérfanas/raras, así como el fomento de la investigación y la participación en ensayos clínicos.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
Irlanda (50) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_IRELAND_2014-2018_english(en).pdf	Objetivo principal • Mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras en Irlanda mediante la mejora en la detección, tratamiento y acceso a los servicios de salud. Otros • Entre otros objetivos se incluyen el fortalecimiento de la infraestructura para la recopilación de datos, la mejora de la capacidad diagnóstica y terapéutica, y la promoción de la investigación y colaboración internacional en el ámbito de las enfermedades huérfanas/raras.	En Irlanda, una enfermedad huérfana/rara se define generalmente como una enfermedad que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 en la población europea, siguiendo la definición establecida por la legislación de la UE.	Ámbito nacional	El documento hace referencia a la legislación de la UE sobre productos medicinales huérfanos (Reglamento (CE) N° 141/2000), y se menciona la necesidad de cumplir con las regulaciones nacionales e internacionales en la recopilación y protección de datos de salud relacionados con enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El plan hace un énfasis significativo en la necesidad de colaboración internacional, dado el carácter único de estas enfermedades, y reconoce la importancia de recopilar y utilizar datos de manera efectiva para optimizar los servicios de salud. El plan subraya la importancia en lo que respecta a la investigación y el desarrollo de tratamientos para enfermedades huérfanas/raras. Se destaca la cooperación con la UE y la integración de las mejores prácticas internacionales en el plan irlandés.	El "National Rare Disease Plan for Ireland" tiene como principal objetivo mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras en Irlanda. Para ello, se plantea fortalecer la infraestructura de salud y mejorar el acceso a diagnósticos y tratamientos, asegurando además que se cumplan con los estándares internacionales y la legislación europea. Además, se destaca la importancia de la investigación en enfermedades huérfanas/raras y la necesidad de alinearse con otros planes europeos, así como la implementación de políticas de apoyo a nivel nacional que incluyan a todas las partes interesadas, desde pacientes hasta instituciones de salud. El plan también establece la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							necesidad de realizar revisiones periódicas para asegurar su efectividad y relevancia en el tiempo.
Italia (51) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Italian%20National%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%202013-2016%20-%20eng%20(en)%20%20[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN].pdf	Objetivo General • Mejorar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras mediante la creación de vías racionalizadas para los pacientes, así como apoyar la educación y la investigación relacionadas, aprovechando el potencial de la cooperación europea.	Una enfermedad huérfana/rara es definida en Italia, conforme a la definición utilizada a nivel europeo, como una enfermedad con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10,000 personas.	Nacional	El Plan hace referencia a la adopción de normativas europeas como la Directiva 2011/24/EU del Parlamento Europeoy del Consejo, y otras regulaciones comunitarias dirigidas a mejorar la atención a las enfermedades huérfanas/raras.	Sí tiene	El documento destaca la importancia de la cooperación internacional, especialmente en el marco de la Unión Europea, y la adopción de normativas europeas para garantizar que los pacientes con enfermedades huérfanas/raras reciban una atención médica de alta calidad y acceso a tratamientos adecuados. Italia participa en la cooperación europea, incluyendo la colaboración en proyectos europeos como EUROPLAN, que buscan estandarizar y mejorar los planes	El "Italian National Plan for Rare Diseases" (Plan Nacional Italiano para Enfermedades Raras) aborda la necesidad de mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras en Italia. Este plan establece una serie de objetivos estratégicos, incluyendo la creación de centros de diagnóstico especializados, la mejora de los programas de cribado neonatal, y el desarrollo de registros nacionales de enfermedades huérfanas/raras. Además, subraya la importancia de la educación y formación tanto de profesionales de la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						nacionales para enfermedades huérfanas/raras.	salud como de los propios pacientes y sus familias. Se aboga por un enfoque multidisciplinario y una estrecha colaboración entre diferentes regiones italianas para asegurar que todos los afectados tengan acceso a los mismos niveles de atención y recursos.
Italia (52)	Objetivo Implementar un Plan Nacional de Enfermedades Raras (2013-2016) en Italia para garantizar el diagnóstico temprano, el acceso al tratamiento adecuado, y la promoción de la investigación en enfermedades huérfanas/raras.	Italia adopta la definición de la Comisión Europea de una enfermedad huérfana/rara como aquella con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10,000 habitantes, según lo estipulado en la Regulación No. 141/2000/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.	Nacional, con un enfoque en la implementación coordinada tanto a nivel nacional como regional debido a la naturaleza descentralizada del sistema de salud italiano.	El Decreto Ministerial No. 279/2001 establece la creación de una red nacional de enfermedades huérfanas/raras y regula la exención de pagos por servicios sanitarios relacionados. Este decreto también define una lista oficial de enfermedades huérfanas/raras para la provisión de beneficios y establece criterios para la designación de Centros de Experticia.	Sí. 546.	Italia participa activamente en redes europeas e internacionales como las Redes Europeas de Referencia (ERNs) y tiene acuerdos de cooperación interregionales y europeos para mejorar la atención y la investigación en enfermedades huérfanas/raras.	El Italy Report describe el estado actual de las políticas y estrategias para enfermedades huérfanas/raras en Italia, incluyendo la implementación del Plan Nacional de Enfermedades Raras 2013-2016. Este plan establece una serie de medidas para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras en el país. El documento destaca la importancia de una red nacional de

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							centros de experticia oficialmente designados, la integración de políticas de salud y sociales, y la provisión de beneficios especiales para pacientes diagnosticados con enfermedades huérfanas/raras. Además, se detalla el marco regulatorio existente, incluidas las leyes que garantizan la exención de costos para ciertos servicios sanitarios, y la creación de registros nacionales y regionales de enfermedades huérfanas/raras.
Letonia (53) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_LATVIA_2013-2015_lv.pdf	Objetivo General • Mejorar la atención y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Letonia a través de la creación de un marco estructurado que incluya la prevención, diagnóstico, tratamiento y	En el contexto de la Unión Europea y adoptado por Letonia, una enfermedad huérfana/rara se define como una condición que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	El plan está en consonancia con las recomendaciones de la Unión Europea, incluyendo la implementación de regulaciones relacionadas con la protección y tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	Letonia participa activamente en iniciativas y proyectos europeos como Orphanet y EUROPLAN, y se menciona la importancia de la cooperación con otros Estados miembros de la UE para la mejora	El Latvian Rare Disease Plan es una iniciativa nacional que busca mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras en Letonia. El plan enfatiza la necesidad de establecer un

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
	rehabilitación adecuados.					de la atención a las enfermedades huérfanas/raras.	registro nacional de enfermedades huérfanas/raras, mejorar el acceso a diagnósticos tempranos y tratamientos especializados, y fomentar la creación de centros de referencia que ofrezcan atención integral y multidisciplinaria. Además, se subraya la importancia de la cooperación internacional, especialmente en el marco de la Unión Europea, para compartir conocimientos y recursos en el tratamiento de estas enfermedades. El documento también destaca la necesidad de mejorar la formación de los profesionales de la salud en enfermedades huérfanas/raras y de asegurar que los pacientes tengan acceso a una atención de alta

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							calidad, independientemente de su ubicación geográfica. El plan establece un marco estructurado para la implementación de políticas de salud pública que incluyan prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, todo ello alineado con las normativas y recomendaciones de la UE.
Lituania (54) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/National%20plan%20on%20activities%20related%20to%20rare%20diseases%20-%20lithuanian%20(lt).pdf	Objetivo General • Implementar un enfoque estructurado para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Lituania, asegurando un diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y acceso a servicios especializados	En Lituania, al igual que en el resto de la Unión Europea, se considera huérfana/rara una enfermedad que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	El plan se basa en las directrices de la Unión Europea, incluyendo la Directiva 2011/24/EU sobre los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza y la implementación de regulaciones nacionales relacionadas con las enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El plan subraya la importancia de la investigación y la cooperación internacional, especialmente en el marco de la Unión Europea, para asegurar que los pacientes reciban el mejor tratamiento posible y que se continúe avanzando en la comprensión y manejo de estas enfermedades. Lituania participa en redes europeas de referencia y otros proyectos	El National Plan on Activities Related to Rare Diseases de Lituania es un esfuerzo integral para mejorar la atención y calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en el país. El plan se enfoca en la creación de un registro nacional, la mejoraen el acceso a diagnósticos tempranos y tratamientos especializados, y el establecimiento de centros de referencia que puedan

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						internacionales como parte de sus esfuerzos para mejorar la atención a las enfermedades huérfanas/raras.	proporcionar atención integral. El documento también destaca la necesidad de un enfoque coordinado a nivel nacional para garantizar que los recursos se utilicen de manera eficiente y que todos los pacientes, independientemente de su ubicación, tengan acceso a la atención que necesitan. Se proponen medidas específicas para mejorar la educación de los profesionales de la salud y la concienciación pública sobre las enfermedades huérfanas/raras, así como para asegurar que los pacientes tengan acceso a los medicamentos y tratamientos que requieren.
Luxemburgo (55) http://www.europlanproject.eu/Docum	Objetivo General • Evaluar y comprender mejor la situación de las personas con enfermedades	En Europa, y específicamente en Luxemburgo, una enfermedad huérfana/rara se define como	Nacional	El documento menciona la necesidad de un plan nacional para asegurar un acceso equitativo al	No se evidencia	El documento subraya la importancia de la cooperación internacional, particularmente	El documento Rare Diseases: Survey on the Situation of People with Rare Diseases in the Grand Duchy of

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
entationAttachment/Rare%20diseases%20-%20Survey%20on%20the%20situation%20of%20people%20with%20rare%20diseases%20in%20the%20Grand%20Duchy%20of%20Luxembourg%202011%20-%20french%20(fr).pdf	huérfanas/raras en Luxemburgo, para identificar las necesidades y desarrollar un plan nacional que asegure un acceso equitativo al diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Otros • Realizar un inventario de las enfermedades huérfanas/raras presentes en Luxemburgo. • Analizar los procesos de diagnóstico y el acceso a servicios de salud. • Identificar las deficiencias en la atención médica y social que reciben los pacientes. • Formular recomendaciones para la mejora de las políticas de salud pública relacionadas con las enfermedades huérfanas/raras.	aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.		diagnóstico y tratamiento, y hace referencia a las directrices y normativas europeas sobre enfermedades huérfanas/raras como base para la formulación de políticas nacionales.		con la Unión Europea, para compartir recursos y mejorar la situación de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras. Luxemburgo participa activamente en iniciativas europeas, como proyectos de investigación y redes de colaboración sobre enfermedades huérfanas/raras. Se mencionan específicamente la colaboración con EURORDIS y otros proyectos europeos orientados a mejorar la atención a estas enfermedades.	Luxembourg es un estudio exhaustivo sobre la situación de las personas con enfermedades huérfanas/raras en Luxemburgo. La encuesta fue realizada por el Ministerio de Salud y otras organizaciones clave, con el objetivo de obtener información detallada sobre las enfermedades huérfanas/raras presentes en el país, las dificultades en el diagnóstico, el acceso a servicios de salud, y las necesidades no cubiertas de los pacientes. Los resultados del estudio proporcionan una base para el desarrollo de un plan nacional que aborde estas deficiencias y asegure que todos los pacientes tengan acceso a una atención equitativa y de alta calidad. También destaca la necesidad de un

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							enfoque coordinado a nivel nacional que considere las necesidades específicas de estos pacientes, incluyendo el desarrollo de un registro nacional de enfermedades huérfanas/raras y la mejora en la formación de los profesionales de salud.
Portugal (56) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/National%20Programme%20for%20Rare%20Diseases%202008-2015%20-%20portuguese%20(p).pdf	Objetivo General • Mejorar la respuesta nacional a las necesidades de salud no satisfechas de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Portugal, asegurando equidad en el acceso a la atención sanitaria y mejorando la calidad de los cuidados.	En Portugal, una enfermedad huérfana/rara se define, al igual que en la Unión Europea, como una enfermedad con una prevalencia inferior a 5 en 10,000 personas.	Nacional	El programa está alineado con las normativas europeas, incluyendo el Reglamento (CE) Nº 141/2000 del Parlamento Europeo sobre medicamentos huérfanos, y otras directivas de la Unión Europea relativas a las enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El plan subraya la importancia de la cooperación internacional, particularmente dentro de la Unión Europea y con países de habla portuguesa, para garantizar un enfoque coordinado y efectivo en la gestión de estas enfermedades.	El Programa nacional para enfermedades huérfanas/raras de Portugal es un plan estratégico diseñado para abordar las necesidades de salud de las personas con enfermedades huérfanas/raras en el país. El plan propone la creación de una red nacional de centros de referencia que ofrezcan una atención multidisciplinaria y especializada, junto con la mejora del acceso a diagnósticos y tratamientos específicos. También se fomenta la investigación y la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							innovación en terapias para enfermedades huérfanas/raras, asegurando que Portugal esté alineado con los desarrollos europeos y globales en esta área. El programa busca mejorar la equidad en el acceso a cuidados, fomentar la educación y formación en enfermedades huérfanas/raras, y fortalecer la capacidad de respuesta del sistema de salud portugués a estos desafíos.
Rumanía (57) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_ROMANIA2_ROPlan_en.pdf	Objetivo General • Mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras en Rumanía, asegurando un acceso equitativo al diagnóstico temprano, tratamiento de calidad y servicios de rehabilitación.	En el contexto de la Unión Europea y adoptado por Rumanía, una enfermedad huérfana/rara es aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	El plan está alineado con las directrices de la Unión Europea, incluyendo el Reglamento (CE) Nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos, y otras normativas de la UE relacionadas con las enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El documento subraya la importancia de la cooperación internacional, en particular dentro del marco de la Unión Europea, para garantizar un acceso equitativo a servicios de salud de alta calidad para todos los pacientes. Rumanía participa	El Romanian National Plan for Rare Diseases es una estrategia nacional diseñada para mejorar la atención y calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras en Rumanía. El plan establece un marco institucional robusto, mejora los servicios de diagnóstico y

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						en diversas iniciativas y redes europeas de referencia para enfermedades huérfanas/raras, y colabora con otras instituciones europeas y globales en este ámbito.	tratamiento, y fomenta la investigación y la formación de recursos humanos especializados en enfermedades huérfanas/raras. El plan también resalta la necesidad de incrementar el papel de las organizaciones de pacientes en el proceso de toma de decisiones y en la implementación de políticas de salud pública. Se enfatiza la creación de centros de referencia y la mejora en el acceso a medicamentos huérfanos, así como la implementación de programas de cribado neonatal para la detección temprana de enfermedades huérfanas/raras.
Eslovaquia (58) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATI	Objetivo General • Desarrollar y mejorar la atención de los pacientes con enfermedades huérfnas/raras en Eslovaquia durante el período 2016-	En Eslovaquia, una enfermedad huérfana/rara se define como aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000	Nacional	El programa se basa en las normativas y directrices europeas, incluyendo la Directiva 2011/24/EU sobre la aplicación de los derechos de los pacientes en la	No se evidencia	La cooperación internacional es un componente crucial del programa. Eslovaquia participa activamente en	El National Programme for the Development of Care for Patients with Rare Diseases in the Slovak Republic es un plan estratégico diseñado para

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
ONALPLANS_SL_nationalStrategySlovakiaEng.pdf	2020, asegurando la implementación de un sistema coordinado de atención sanitaria que incluya diagnóstico temprano, tratamiento, y rehabilitación.	habitantes, siguiendo la definición común de la Unión Europea.		asistencia sanitaria transfronteriza, y otras regulaciones específicas para la mejora de la atención a las enfermedades huérfanas/raras.		iniciativas internacionales y redes de referencia europeas para enfermedades huérfanas/raras. También colabora con organizaciones como EURORDIS y participa en proyectos como EUROPLAN y otros programas europeos orientados a mejorar la atención y la investigación en enfermedades huérfanas/raras.	mejorar la atención de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Eslovaquia durante el período 2016-2020. Este programa establece una serie de objetivos clave, incluyendo la creación de una red de centros de referencia, la mejora de la capacidad de diagnóstico mediante la implementación de nuevas tecnologías genéticas, y el desarrollo de programas de cribado neonatal. Además, se enfatiza la importancia de la investigación científica y la cooperación internacional para avanzar en el tratamiento de estas enfermedades. El plan también pone un fuerte énfasis en la inclusión social y el apoyo a las organizaciones de pacientes, reconociendo la necesidad de mejorar

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							la calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras.
Eslovenia (59) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Work%20Plan%20for%20the%20Field%20of%20Rare%20Diseases%20in%20the%20Republic%20of%20Slovenia%20-%20english%20(en).pdf	Objetivos: • Definir y monitorear las enfermedades huérfanas/raras, estableciendo un registro nacional. • Mejorar el diagnóstico temprano y el acceso a tratamientos médicos adecuados, incluidos los medicamentos huérfanos. • Mejorar los mecanismos para un enfoque integral en el tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras. • Desarrollar y difundir información relevante para pacientes, profesionales de la salud y el público en general.	En Eslovenia, una enfermedad huérfana/rara se define como una condición que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes, en línea con la definición utilizada a nivel europeo.	Nacional	El plan se ajusta a las normativas y directrices de la Unión Europea, incluyendo la integración en redes europeas de referencia para enfermedades huérfanas/raras y la implementación de directrices sobre medicamentos huérfanos.	No se evidencia	El plan resalta la importancia de la colaboración internacional, en particular dentro del marco de la Unión Europea, para compartir conocimientos y recursos que permitan mejorar la calidad de la atención médica para los pacientes con enfermedades huérfanas/raras. Eslovenia colabora con diversas redes europeas de referencia para mejorar la atención a las enfermedades huérfanas/raras. También se promueve la participación en proyectos de investigación y desarrollo a nivel internacional.	El Work Plan for the Field of Rare Diseases in the Republic of Slovenia es un plan estratégico que busca mejorar la atención y gestión de las enfermedades huérfanas/raras en Eslovenia hasta el año 2020. El documento establece una serie de objetivos clave, incluyendo la creación de un registro nacional de enfermedades huérfanas/raras, la mejora del diagnóstico temprano, el acceso a tratamientos específicos y el desarrollo de mecanismos para un enfoque integral y coordinado en el tratamiento de estas enfermedades. Además, el plan subraya la importancia de la educación y formación de los

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							profesionales de la salud y la necesidad de proporcionar información precisa y accesible tanto para los pacientes como para el público en general.
España (60) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Rare%20Diseases%20Strategy%20of%20the%20National%20Health%20System%20%E2%80%93%20Update%202014%20-%20spanish%20(e).pdf	Objetivo General • Mejorar la atención y calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras en España mediante la implementación de una estrategia nacional coordinada dentro del Sistema Nacional de Salud.	En España, una enfermedad huérfana/rara se define como aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes, alineado con la definición de la Unión Europea.	Nacional	La estrategia está alineada con las normativas europeas, incluyendo el Reglamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos y la Directiva 2011/24/EU sobre la asistencia sanitaria transfronteriza.	No se evidencia	El plan subraya la necesidad de cooperación internacional, particularmente dentro de la Unión Europea, para compartir recursos y conocimientos que permitan una mejora continua en la atención de estas patologías. España participa activamente en redes europeas de referencia y colabora con otras iniciativas internacionales para mejorar la atención a las enfermedades huérfanas/raras, asegurando la movilidad de conocimientos y la cooperación transfronteriza.	El documento Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud de España es una estrategia integral diseñada para mejorar la atención y calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras en todo el territorio nacional. La estrategia se estructura en diversas líneas de acción que incluyen el desarrollo de registros sanitarios, la mejora en la prevención y detección precoz, la garantía de una atención sanitaria integral, y el acceso a medicamentos huérfanos. También

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							se hace un fuerte énfasis en la importancia de la formación especializada y la investigación en enfermedades huérfanas/raras, así como en la necesidad de proporcionar información adecuada tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes y sus familias. La estrategia busca asegurar que los pacientes con enfermedades huérfanas/raras tengan acceso a una atención de alta calidad, equitativa y coordinada en todo el país, promoviendo así la cohesión y equidad en el sistema sanitario español.
Países Bajos (61) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Dutch%20National	Objetivo General • Desarrollar un plan nacional para coordinar y mejorar la atención, diagnóstico, tratamiento e investigación de enfermedades	En los Países Bajos, al igual que en la Unión Europea, una enfermedad huérfana/rara se define como una enfermedad que afecta a menos	Nacional	El documento menciona la necesidad de alinearse con las normativas europeas, como el Reglamento (CE) Nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos, y de	No se evidencia	En los Países Bajos se aboga por la integración de esfuerzos dentro de un marco europeo más amplio, para maximizar el	El Concept Nationaal Plan Zeldzame Ziekten es un plan nacional que busca coordinar y mejorar la atención de las enfermedades huérfanas/raras en los Países Bajos,

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%20-%20eng%20(en)%20%20[unofficial%20version%20by%20EUROPLAN].pdf	huérfanas/raras en los Países Bajos, siguiendo las recomendaciones de la Unión Europea.	de 5 personas por cada 10,000 habitantes.		implementar regulaciones nacionales que faciliten la creación de centros de referencia y la investigación en enfermedades huérfanas/raras.		impacto y compartir recursos con otros países. Participan activamente en redes europeas de referencia y en proyectos internacionales relacionados con las enfermedades huérfanas/raras, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, tratamiento y compartir mejores prácticas a nivel global.	siguiendo las directrices de la Unión Europea. La estrategia se enfoca en la creación de centros de referencia, el fomento de la investigación, y la mejora de la educación y concienciación sobre estas enfermedades. Además, se subraya la importancia de la cooperación internacional para asegurar que los pacientes reciban la mejor atención posible, y para avanzar en el conocimiento científico y el desarrollo de nuevas terapias. El documento también enfatiza la necesidad de establecer un sistema de registros nacionales de pacientes y biobancos, que permita un mejor seguimiento de las enfermedades huérfanas/raras y

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							facilite la investigación clínica.
Países Bajos (62) http://www.europlanproject.eu/Resources/docs/NATIONALPLANS_NETHERLAND_2012_Strategy.pdf	Objetivo General: Mejorar la situación de las personas en los Países Bajos que padecen enfermedades huérfanas/raras mediante la implementación de un plan nacional coordinado que aborde la atención, diagnóstico, tratamiento e investigación de estas enfermedades.	Una enfermedad huérfana/rara en los Países Bajos se define como una enfermedad que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes, siguiendo la definición estándar de la Unión Europea.	Nacional	El documento hace referencia a la necesidad de alinearse con las normativas europeas, como el Reglamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos huérfanos, y destaca la importancia de establecer centros de referencia y fomentar la investigación en enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El plan destaca la necesidad de una colaboración internacional robusta, especialmente dentro del marco de la Unión Europea, para compartir recursos y conocimientos que puedan mejorar el tratamiento y la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras. Los Países Bajos participan activamente en redes europeas de referencia y en proyectos internacionales, promoviendo la colaboración para mejorar el diagnóstico, tratamiento e investigación de enfermedades huérfanas/raras.	El Dutch National Plan for Rare Diseases es una estrategia nacional diseñada para mejorar la atención a los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en los Países Bajos. Este plan tiene como objetivo principal la mejora en la detección y tratamiento de estas enfermedades, estableciendo centros de referencia especializados y promoviendo la investigación científica. Además, se subraya la importancia de la educación y concienciación sobre estas enfermedades, tanto entre los profesionales de la salud como en el público en general. La estrategia incluye recomendaciones específicas para mejorar la organización de la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							atención médica, la disponibilidad de tratamientos y la coordinación de esfuerzos entre las diversas partes interesadas.
Reino Unido (63) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/UK%20Strategy%20for%20Rare%20Diseases%202013_English%20(en).pdf	Objetivo General • Asegurar que nadie quede excluido debido a tener una enfermedad huérfana/rara, garantizando que todas las personas con enfermedades huérfanas/raras reciban la mejor calidad de atención basada en evidencia disponible en el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS).	En el Reino Unido, una enfermedad huérfana/rara se define como una enfermedad que afecta a 5 personas o menos por cada 10,000 habitantes.	Nacional, abarcando las cuatro naciones del Reino Unido, con un enfoque en la colaboración y coordinación entre ellas.	La estrategia se basa en normativas europeas e internacionales, incluyendo la alineación con recomendaciones de la Unión Europea y la participación en el proyecto de mapeo del genoma de 100,000 pacientes del NHS.	No se evidencia	El documento destaca la importancia de la cooperación entre los cuatro países del Reino Unido, así como la colaboración con iniciativas internacionales para maximizar los recursos y conocimientos disponibles en la atención de enfermedades huérfanas/raras. El Reino Unido colabora activamente en iniciativas internacionales y proyectos de investigación globales, destacando su participación en la Alianza Global y en el Proyecto Human Variome, con el objetivo de compartir	La UK Strategy for Rare Diseases es una estrategia integral diseñada para mejorar la atención y el bienestar de las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras en el Reino Unido. La estrategia enfatiza la equidad en el acceso a servicios de salud de alta calidad, asegurando que todos los pacientes con enfermedades huérfanas/raras puedan seguir un plan de atención personalizado que abarque desde el diagnóstico temprano hasta el tratamiento y el apoyo continuo. Además, la estrategia subraya la importancia de la investigación y la innovación, destacando al Reino

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						conocimientos y avanzar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.	Unido como un líder global en el campo de las enfermedades huérfanas/raras. A través de la implementación de tecnologías avanzadas como la secuenciación del genoma, y la participación en proyectos internacionales, el Reino Unido busca mejorar el diagnóstico, tratamiento y, en última instancia, la calidad de vida de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras. La estrategia también incluye compromisos específicos para involucrar a los pacientes y sus familias en el desarrollo de servicios y en la investigación, asegurando que sus voces sean escuchadas y consideradas en todas las etapas de la atención.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
Reino Unido (64) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_UK_ConsultationPlanRD.pdf	Desarrollar un plan nacional en el Reino Unido para abordar las enfermedades huérfanas/raras, en respuesta a la Recomendación del Consejo de la Unión Europea de 2009.	En el Reino Unido, una enfermedad huérfana/rara se define como una que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes, siguiendo la definición establecida por la Unión Europea.	Nacional, abarcando las cuatro naciones del Reino Unido, con un enfoque en la colaboración y coordinación entre ellas.	La estrategia está alineada con las normativas de la Unión Europea, incluyendo la Recomendación del Consejo de la UE de 2009 sobre enfermedades huérfanas/raras. El documento también menciona la revisión prevista del CID (Clasificación Internacional de Enfermedades) para mejorar la codificación de enfermedades huérfanas/raras en 2015.	No se evidencia	El documento enfatiza la importancia de la colaboración internacional, destacando la participación activa del Reino Unido en proyectos europeos e internacionales que buscan mejorar el tratamiento y la investigación de enfermedades huérfanas/raras. Además, subraya la necesidad de un enfoque coordinado entre las cuatro naciones del Reino Unido para asegurar que los pacientes reciban una atención equitativa y de alta calidad, independientemente de su ubicación. El Reino Unido participa activamente en iniciativas de colaboración internacional, incluyendo la Red	El Consultation on the United Kingdom Plan for Rare Diseases es un documento consultivo que tiene como objetivo desarrollar un plan nacional integral para mejorar la atención y el tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras en el Reino Unido. Este plan se formula en respuesta a una recomendación de la Unión Europea y se enfoca en áreas clave como el diagnóstico rápido, la formación médica, el establecimiento de centros especializados y redes de colaboración, así como la promoción de la investigación en enfermedades huérfanas/raras. La consulta busca recoger opiniones de diferentes partes interesadas para refinar y mejorar el plan antes de su implementación.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						Internacional de Investigación sobre Enfermedades Raras (IRDiRC) y proyectos dentro del Séptimo Programa Marco de la UE.	
Reino Unido (11) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_UK_EqualityAnalysisPlanRD.pdf	Objetivo General • Desarrollar un plan nacional que aborde las necesidades específicas de las personas con enfermedades huérfanas/raras en el Reino Unido, en alineación con la Recomendación del Consejo de la Unión Europea de 2009.	En el Reino Unido, una enfermedad huérfana/rara se define como una que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes, siguiendo la definición común en la Unión Europea.	Nacional, cubriendo las cuatro naciones del Reino Unido, con enfoque en la colaboración y coordinación entre ellas.	La estrategia está alineada con las normativas de la Unión Europea, incluyendo la Recomendación del Consejo de la UE de 2009 sobre enfermedades huérfanas/raras. Se menciona también la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) para mejorar la codificación de enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El Reino Unido participa activamente en redes internacionales y europeas de investigación y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras, incluyendo la Red Internacional de Investigación sobre Enfermedades Raras (IRDiRC).	El Consultation on the United Kingdom Plan for Rare Diseases es un documento consultivo que tiene como objetivo desarrollar un plan nacional integral para mejorar la atención y el tratamiento de las enfermedades huérfanas/raras en el Reino Unido. Este plan se formula en respuesta a una recomendación de la Unión Europea y se enfoca en áreas clave como el diagnóstico rápido, la formación médica, el establecimiento de centros especializados y redes de colaboración, así como la promoción de la investigación en enfermedades huérfanas/raras. La

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							consulta busca recoger opiniones de diferentes partes interesadas para refinar y mejorar el plan antes de su implementación. El propósito principal de un "Equality Analysis" es asegurar que el plan no discrimine a ninguna persona o grupo basado en características protegidas como raza, género, discapacidad, edad, orientación sexual, religión, etc. También busca identificar y abordar cualquier posible impacto negativo en grupos específicos y maximizar los beneficios de la política para todos.
Escocia, Reino Unido(65) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLAN	Objetivo General • Implementar la estrategia del Reino Unido para las enfermedades huérfanas/raras en el contexto escocés, asegurando la coordinación y mejora en la	En Escocia, se sigue la definición de la Unión Europea, donde una enfermedad huérfana/rara es aquella que afecta a menos de 5 personas	Nacional, dentro del marco más amplio del Reino Unido, con especial atención a las necesidades específicas de Escocia.	El plan se alinea con las normativas y recomendaciones del Reino Unido y la Unión Europea, como la Recomendación del Consejo de la UE de 2009 sobre enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	El plan también subraya la necesidad de una cooperación estrecha entre las autoridades sanitarias escocesas y las redes internacionales de	El documento It's Not Rare to Have a Rare Disease - The Implementation Plan for Rare Diseases in Scotland describe el plan de implementación escocés para la estrategia del Reino

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
S_UK_SCOTLAND_2014.pdf	atención, diagnóstico, tratamiento e investigación para los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Escocia.	por cada 10,000 habitantes.		Además, menciona la importancia de la integración de servicios de salud y atención social según las políticas escocesas.		investigación y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras, asegurando que los pacientes en Escocia se beneficien de los últimos avances científicos y terapéuticos. Escocia participa activamente en iniciativas y redes de colaboración internacional, incluyendo el trabajo en conjunto con otros países del Reino Unido y dentro del marco europeo para enfermedades huérfanas/raras.	Unido sobre enfermedades huérfanas/raras. Este plan busca abordar las necesidades específicas de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras en Escocia, teniendo en cuenta los desafíos únicos que presenta la geografía del país, como la dispersión de la población en áreas rurales y remotas. El plan enfatiza la importancia de una atención sanitaria integrada y centrada en la persona, con un enfoque en la prevención, diagnóstico temprano y el uso de tecnología innovadora como la telemedicina para mejorar el acceso a los servicios. Además, el documento resalta la importancia de la educación y la concienciación tanto en los profesionales de la salud como en el público general, para mejorar el

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							reconocimiento y manejo de estas enfermedades.
Gales, Reino Unido (66) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Welsh%20Implementation%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%20_english%20(en).pdf	Objetivo General • Implementar la estrategia del Reino Unido para las enfermedades huérfanas/raras en Gales, asegurando la coordinación y mejora de los servicios de atención, diagnóstico, tratamiento e investigación para personas con enfermedades huérfanas/raras en Gales.	En Gales, una enfermedad huérfana/rara se define como una que afecta a 5 personas o menos por cada 10,000 habitantes.	Nacional, dentro del contexto más amplio del Reino Unido, con especial enfoque en las particularidades y necesidades de Gales.	El plan está alineado con las normativas y recomendaciones del Reino Unido y de la Unión Europea, incluyendo la estrategia del Reino Unido para enfermedades huérfanas/raras y la participación en el Comité Asesor de Enfermedades Raras del Reino Unido.	No se evidencia	Se destaca la importancia de la participación de Gales en proyectos internacionales para compartir conocimientos y recursos que beneficien a los pacientes con enfermedades huérfanas/raras. Gales participa activamente en iniciativas y redes de colaboración internacional, incluyendo proyectos europeos y la cooperación con otros países del Reino Unido para compartir conocimientos y mejorar el tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.	El Welsh Implementation Plan for Rare Diseases es un plan detallado para implementar la estrategia del Reino Unido sobre enfermedades huérfanas/raras en Gales. El plan busca mejorar los servicios para personas con enfermedades huérfanas/raras mediante la creación de infraestructuras adecuadas para el diagnóstico, tratamiento y coordinación de la atención. También enfatiza la importancia de la educación y la concienciación sobre estas enfermedades entre los profesionales de la salud y el público en general. El documento subraya la necesidad de colaboración entre diferentes sectores, incluyendo el NHS de

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							Gales, organizaciones de pacientes, y centros de investigación, para asegurar que las personas con enfermedades huérfanas/raras reciban la mejor atención posible.
Irlanda del Norte, Reino Unido (67) http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/The%20Northern%20Ireland%20Implementation%20Plan%20for%20Rare%20Diseases%202015_english%20(en).pdf	Objetivo General • Implementar la estrategia del Reino Unido para las enfermedades huérfanas/raras en el contexto de Irlanda del Norte, garantizando el acceso a una atención de alta calidad basada en evidencia, tratamiento y apoyo para las personas afectadas por enfermedades huérfanas/raras.	Una enfermedad huérfana/rara en Irlanda del Norte sigue la definición de la Unión Europea, que la describe como una enfermedad que afecta a menos de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional, con un enfoque en la colaboración entre Irlanda del Norte y la República de Irlanda, además de la integración dentro del marco más amplio del Reino Unido.	El plan se alinea con la estrategia del Reino Unido y las normativas de la Unión Europea. También menciona la necesidad de políticas específicas para abordar la infraestructura y los recursos necesarios para el manejo de enfermedades huérfanas/raras en Irlanda del Norte.	No se evidencia	La colaboración internacional es un componente clave de este plan, permitiendo a Irlanda del Norte beneficiarse de los avances globales en la investigación y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras. Irlanda del Norte promueve la colaboración internacional, especialmente con la República de Irlanda, y participa en redes y proyectos de investigación europeos e internacionales, con el objetivo de compartir conocimientos y mejorar el diagnóstico y	El Northern Ireland Implementation Plan for Rare Diseases es un plan detallado que aborda la implementación de la estrategia del Reino Unido para enfermedades huérfanas/raras en Irlanda del Norte. Este plan tiene como objetivo principal mejorar la atención médica y el apoyo a las personas que viven con enfermedades huérfanas/raras, mediante la integración de servicios de alta calidad, la promoción de la investigación y la colaboración tanto dentro de Irlanda del Norte como con la República de Irlanda y otras regiones.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
						tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.	El plan subraya la importancia de empoderar a los pacientes y sus familias, asegurando que estén involucrados en todas las etapas del desarrollo y evaluación de servicios. Además, destaca la necesidad de mejorar los diagnósticos tempranos y la intervención a través de una formación adecuada de los profesionales de la salud.
China (12) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451750/	Objetivo Establecer una definición oficial de enfermedades huérfanas/raras en China que permita una mejor formulación de políticas de salud, regulación de medicamentos huérfanos y desarrollo de soluciones sanitarias.	Definiciones Propuestas: Definición más utilizada: Enfermedad con una incidencia de 0.65-1 por mil (‰), siguiendo la definición de la OMS. Definición propuesta en 2010: Enfermedades con una prevalencia de menos de 1 en	Nacional	Actualmente no hay una definición oficial de enfermedades huérfanas/raras en China, pero se están discutiendo propuestas y listas para futuras regulaciones. La creación de un comité para formular estrategias médicas para enfermedades huérfanas/raras indica un esfuerzo por establecer políticas más claras.	Sí. 121 enfermedades	China se inspira en modelos internacionales, como el de Estados Unidos, para desarrollar su propia legislación y políticas sobre enfermedades huérfanas/raras y medicamentos huérfanos.	El documento Defining Rare Diseases in China explora la evolución de las definiciones de enfermedades huérfanas/raras en China y el desafío de establecer una definición oficial que sea útil para la formulación de políticas de salud. A lo largo de las últimas décadas, varias definiciones han sido propuestas, incluyendo una

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
		500,000 o una incidencia de menos de 1 en 10,000 recién nacidos. Propuesta reciente: Definir enfermedades huérfanas/raras en base al número mínimo de pacientes necesarios para que el desarrollo de un medicamento innovador sea rentable (300,000 a 500,000 casos). Enfoque Actual: Crear una lista de enfermedades huérfanas/raras en lugar de usar una definición estrictamente basada en prevalencia.					basada en la prevalencia, otra en el retorno de la inversión para el desarrollo de medicamentos, y recientemente, la creación de una lista de enfermedades huérfanas/raras tratables en lugar de una definición única basada en la prevalencia. El documento destaca la complejidad de alcanzar un consenso debido a la falta de datos epidemiológicos y la diversidad de opiniones entre los expertos y las organizaciones de pacientes. Sin embargo, se observa un progreso hacia la formulación de una estrategia nacional que facilite la regulación de medicamentos huérfanos y la atención adecuada de las personas con enfermedades huérfanas/raras.

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
Brasil (13) https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html	Reducir la mortalidad y contribuir a la reducción de la morbimortalidad y de las manifestaciones secundarias, así como mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras a través de acciones de promoción, prevención, detección precoz, tratamiento oportuno, reducción de incapacidades y cuidados paliativos.	Una enfermedad huérfana/rara es aquella que afecta a hasta 65 personas por cada 100.000 individuos, es decir, 1,3 personas por cada 2.000 individuos.	Nacional	La Política Nacional de Atención Integral a las Personas con Enfermedades Raras se encuentra alineada con diversas leyes y decretos, como la Ley nº 8.080 de 1990, el Decreto nº 7.508 de 2011, y múltiples portarias ministeriales que establecen las bases para la organización y funcionamiento de los servicios de salud, así como la inclusión de tecnologías y medicamentos necesarios para el tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.	No se evidencia	No se mencionan acuerdos o tratados internacionales específicos en el documento.	El documento establece la Política Nacional de Atención Integral a las Personas con Enfermedades Raras en Brasil, aprobada mediante la Portaria Nº 199 del 30 de enero de 2014. Esta política tiene como objetivo principal mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras a través de una serie de acciones integradas en el Sistema Único de Salud (SUS), tales como la promoción, prevención, diagnóstico temprano, tratamiento y cuidados paliativos. Define una enfermedad huérfana/rara como aquella que afecta a un máximo de 65 personas por cada 100.000 habitantes. La política aborda el desarrollo de un marco integral que garantice el acceso a

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							servicios de salud adecuados y equitativos para personas con enfermedades huérfanas/raras en todo el país, estipulando la organización de la atención a través de la Red de Atención a la Salud (RAS). También se establecen directrices para la habilitación de servicios de atención especializada y de referencia en enfermedades huérfanas/raras, y se mencionan los incentivos financieros y la regulación para el cumplimiento de los estándares de calidad en la atención.
México (68) https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5693770&fecha=29/06/2023	Objetivo Reconocer formalmente las enfermedades huérfanas/raras en México, alineadas con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, para mejorar la atención de salud y garantizar acceso a	Enfermedades con una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	Basado en artículos de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y la Ley General de Salud.	No, se reconocen las de la CIF	Alineación con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS y recomendaciones de la Asamblea General de las Naciones Unidas.	El Acuerdo por el que se reconocen las enfermedades huérfanas/raras formaliza el reconocimiento de estas enfermedades en México conforme a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
	servicios médicos de calidad.						OMS. El objetivo es mejorar la atención médica y garantizar el acceso a servicios de salud de calidad para las personas afectadas. El acuerdo establece medidas para fortalecer la atención primaria, mejorar los sistemas de información y capacitación, y priorizar la inclusión de medicamentos huérfanos. Este marco se alinea con normativas nacionales e internacionales para proteger los derechos de los pacientes con enfermedades huérfanas/raras.
México (14) https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5477535&fecha=24/03/2017#gsc.tab=0	Regular la organización y funcionamiento de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras.	Enfermedad con una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes.	Nacional	Basado en la Ley General de Salud y el Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General.	No, aunque opera un sistema de exclusiones	No se mencionan acuerdos o colaboraciones internacionales específicas en el documento.	El Reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras establece los lineamientos para la operación de esta Comisión en México. Su objetivo es definir, evaluar y registrar enfermedades huérfanas/raras,

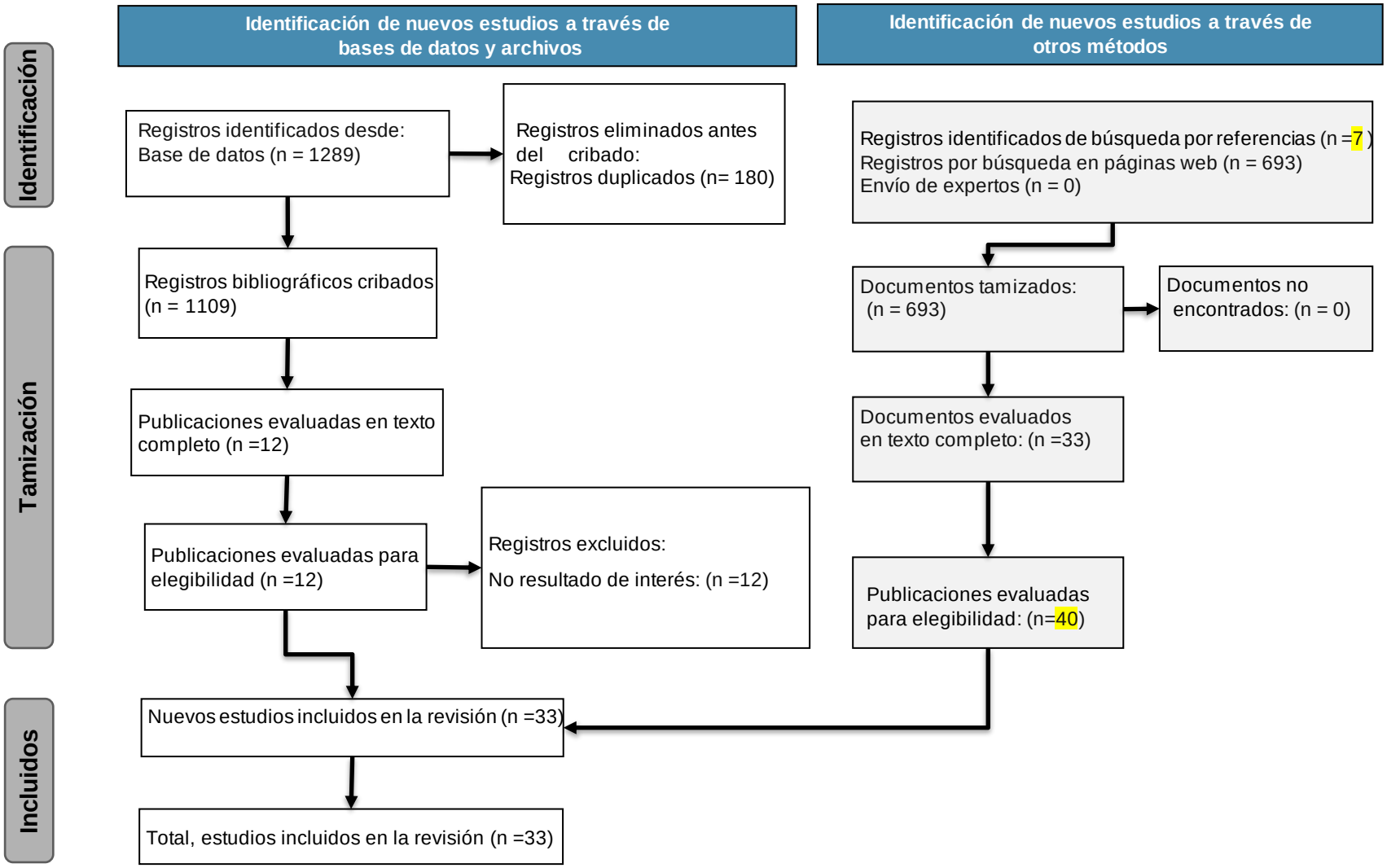
País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
							garantizar el acceso a tratamientos adecuados y coordinar la investigación y políticas de salud pública. Se describe la estructura organizativa, las funciones de sus integrantes y el procedimiento para la inclusión o exclusión de enfermedades en el registro oficial.
Argentina (15) https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/281897/20230301?busqueda=1	Objetivo Promover el cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes y mejorar su calidad de vida en Argentina.	Enfermedades cuya prevalencia es igual o inferior a 1 por cada 2,000 personas.	Nacional	Basada en la Constitución Nacional y la Ley Nacional de Salud.	Sí	No se mencionan colaboraciones internacionales específicas.	La Ley 26.689 de Argentina establece un marco legal para la protección y promoción de la salud de personas con enfermedades poco frecuentes. Garantiza el acceso a servicios de salud, diagnósticos y tratamientos adecuados, y fomenta la investigación y la educación sobre estas enfermedades.
Chile (69) https://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_a	Objetivo Crear un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo, conocido como Ley Ricarte Soto, en honor a	No las define	Nacional	Fundada en la Ley Nº 20.850, que establece el marco normativo para el financiamiento y cobertura de tratamientos de alto costo.	Sí, 27 enfermedades	No se mencionan acuerdos o colaboraciones internacionales específicos.	La Ley 20.850, conocida como Ley Ricarte Soto, establece un sistema de protección financiera para el diagnóstico y

País o Región / URL del documento	Objetivos	Definición de enfermedades huérfanas/raras	Ámbito de aplicación	Regulaciones y marco legal	Tiene listado de enf. huérf /raras	Colaboración internacional	Resumen
named/ensayos_clinicos/Ley%2020.850.pdf	Luis Ricarte Soto Gallegos.						tratamiento de alto costo de enfermedades en Chile, incluyendo las enfermedades huérfanas/raras. El objetivo principal es asegurar que todos los beneficiarios del sistema previsional de salud puedan acceder a tratamientos costosos sin que esto implique un gasto catastrófico. La ley también crea un fondo específico para financiar estos tratamientos y define el proceso para determinar qué condiciones y tratamientos serán cubiertos.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Diagrama PRISMA

Figura 1. Diagrama PRISMA



Anexo 6. Listado de documentos incluidos y excluidos

Tabla 5. Listado de documentos excluidos

Autor	Año	Título	Motivo
Boulanger, V.(70)	2020	Establishing Patient Registries for Rare Diseases: Rationale and Challenges.	Desenlace incorrecto
Jandhyala, R. (71)	2020	A novel method for observing proportional group awareness and consensus of items arising from list-generating questioning	Desenlace incorrecto
Ardanaz, V.	2021	Surveillance of rare diseases in Spain: Spanish Registry of Rare Diseases (ReeR)	Desenlace incorrecto
Cavero-Carbonell, C. (72)	2016	Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study	Desenlace incorrecto
Mallone, S. (73)	2013	Methodological aspects of estimating rare cancer prevalence in Europe: the experience of the RARECARE project	Desenlace incorrecto
Rico, J. (74)	2021	The interoperability between the Spanish version of the International Classification of Diseases and ORPHAcodes: towards better identification of rare diseases	Desenlace incorrecto
Arnould, B. (75)	2019	PRO147 MAPPING PROQOLID TO RARE DISEASES: A ON-GOING COLLABORATION BETWEEN MAPI RESEARCH TRUST AND ORPHANET	Desenlace incorrecto
Seidel, M. (76)	2019	The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity	Desenlace incorrecto
Arnould, B. (77)	2019	Mapping functions, measurement instruments, and rare diseases: Challenges and solutions	Resumen de congreso
Resemann, H. (78)	2019	Reporting of Delphi methods to achieve consensus on guidelines in rare diseases	Resumen de congreso
Irwin, J. (79)	2017	Estimation of prevalence in rare disease	Desenlace incorrecto
Müller, K. (80)	2016	A systematic review and methodological framework for estimating prevalence of rare diseases	Resumen de congreso

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Listado de documentos incluidos

Autor	Año	Título
Comisión Europea, Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH)(81)	2018	Application of the ERN Model in European Cross-Border Healthcare Cooperation Outside the Rare Diseases Area
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)(82)	2023	CADTH Reimbursement Review: Belzutifan (Welireg)
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (83)	2023	Clinical Evidence Review of Chenodeoxycholic Acid for Treating Cerebrotendinous Xanthomatosis
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (84)	2018	Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value
CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse) (85)	2022	CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)

Autor	Año	Título
Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia, Ministerio de Educación Superior, Investigación e Innovación (86)	2018	French National Plan for Rare Diseases 2018-2022: Sharing Innovation, a Diagnosis and a Treatment for All
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (87)	2022	Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (88)	2018	Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value
National Organization for Rare Disorders (NORD) (89)	2023	Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States
Anil N. Makam, junto con colaboradores del Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (90)	2024	Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value
Domenica Taruscio y equipo del Istituto Superiore di Sanità, Roma. (91)	2011 (actualización en 2014)	Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (92)	2017	Mitochondrial disorders in children: Co-enzyme Q10
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (93)	2017	Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (94)	2021	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia en el síndrome de Bardet-Biedl o el síndrome de Alström
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (95)	2020	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad causada por deficiencia del receptor de leptina (LEPR) o deficiente de proopiomelanocortina (POMC)
Ministerio de Recursos Humanos de Hungría (Ministry of Human Resources, Hungary) (49)	2014	National Plan for Rare Diseases: Health Policy Strategy for Rare Diseases until 2020
Ministerio de Salud de Francia	2014	Plan National des Maladies Rares (2011-2014): Une Ambition Renforcée
Ministerio Federal de Salud de Alemania (48)	2013	National Plan of Action for Rare Diseases – Fields of Action, Recommendations, and Proposed Actions
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG) (96)	2018	Neonatal Screening for 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy: Preliminary Report
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG) (97)	2015	Newborn Screening for Tyrosinemia Type I Using Tandem Mass Spectrometry: Final Report
EURORDIS (Organización Europea para las Enfermedades Raras)	2013	NeurOmics: proyecto europeo integrado de investigación ómica para el diagnóstico y la terapia de enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas raras

Autor	Año	Título
Comisión Europea, específicamente la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria (98)	2020	EVALUACIÓN CONJUNTA DEL REGLAMENTO (CE) Nº 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO DE 12 DE DICIEMBRE DE 2006 SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO Y REGLAMENTO (CE) Nº 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 16 DE DICIEMBRE DE 1999, SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (99)	2023	CADTH Reimbursement Review: Sohonos (Setmelanotide) for the Treatment of Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (100)	2020	Spinraza y Zolgensma para la Atrofia Muscular Espinal: Eficacia y Valor
Rare-X (101)	2022	EL PODER DE SER CONTADO: UN RECUENTO MÁS PRECISO DE ENFERMEDADES RARAS Y PASOS PARA CONTARLAS
Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2011	Informes IQWiG – Año: 2011 No. 83 ¿Para qué hay evidencia? ¿Se están elaborando actualmente directrices para las enfermedades raras?
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (102)	2020	Valoctocogén Roxaparvovec y Emicizumab para la hemofilia A sin inhibidores: Eficacia y valor
European Reference Network (ERN). (103)	2023	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools
European Reference Network (ERN). (103)	2020	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools
European Reference Network (ERN). (103)	2020	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools
European Reference Networks (ERNs), coordinado por Health Services and Medical Care of the European Commission	2020	Methodological Handbooks & Toolkit for Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools for Rare Diseases Handbook #6: Methodology for the Elaboration of Evidence Reports for Rare Diseases
European Reference Network (ERN). (103)	2023	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools
National Health Service (NHS) de Inglaterra (104)	2018	National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease.
Ministero della Salute (52)	2013	Italy Report: State of the Art for Rare Diseases – Activities in EU Member States and Other European Countries
Cui Y, Han J. (12)	2017	Defining rare diseases in China
Ministério da Saúde	2014	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras
Consejo de Salubridad General (68)	2023	Acuerdo por el que se reconocen las enfermedades raras
Consejo de Salubridad General (14)	2014	Reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras
Congreso de la Nación Argentina (15)	2011	Ley 26.689: Cuidado Integral de la Salud de las Personas con Enfermedades Poco Frecuentes.
Gobierno de Chile (69)	2015	Ley No 20.850: Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo

Fuente: elaboración propia.

Anexo 7. Extracción de la información

Tabla 7. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la determinación, clasificación o reconocimiento de una condición de salud como enfermedad huérfana/rara

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Comisión Europea, Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH) (81)	2018	Unión Europea	Application of the ERN Model in European Cross-Border Healthcare Cooperation Outside the Rare Diseases Area	Se utilizan criterios establecidos en la Decisión Delegada de la Comisión (2014/286/EU) que incluyen la centralización en el paciente, liderazgo clínico, y la participación mínima de 10 miembros en al menos 8 países, además de la evaluación independiente por terceros.	Comisión Europea
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (82)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Belzutifan (Welireg)	El documento no reporta un sistema específico de clasificación para enfermedades huérfanas/raras dentro del contexto del sistema de salud canadiense; se enfoca en los criterios de elegibilidad para el tratamiento con belzutifan basados en el diagnóstico genético y la presentación clínica de tumores no metastásicos.	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del patrocinador Merck Canada Inc.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (83)	2023	Reino Unido	Clinical Evidence Review of Chenodeoxycholic Acid for Treating Cerebrotendinous Xanthomatosis	No se mencionan criterios específicos para la clasificación de CTX como una enfermedad huérfana/rara dentro del sistema de salud del Reino Unido, pero se evalúan estudios retrospectivos que analizan la eficacia del ácido quenodeoxicólico	Financiado por NICE en nombre de la Comisión Especializada del NHS Inglaterra.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (84)	2018	Estados Unidos	Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value	Se utilizaron ensayos clínicos de fase III (HAVEN 1 y HAVEN 2) para evaluar la efectividad de Emicizumab en comparación con no profilaxis y con agentes de	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation, junto con otros fondos de

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				bypass (BPA) en pacientes con hemofilia A.	fundaciones sin fines de lucro.
CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse) (85)	2022	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)	Se realizaron ensayos clínicos aleatorizados controlados (FIT1 y FIT2) para evaluar la efectividad de fostamatinib en comparación con placebo, utilizando el recuento estable de plaquetas como criterio principal de eficacia.	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del patrocinador Medison Pharma Canada Inc.
Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia, Ministerio de Educación Superior, Investigación e Innovación (86)	2018	Francia	French National Plan for Rare Diseases 2018-2022: Sharing Innovation, a Diagnosis and a Treatment for All	Se establecen redes nacionales y europeas de referencia para coordinar la atención y la investigación, apoyándose en centros de referencia y centros de competencia para las enfermedades huérfanas/raras.	Gobierno francés
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (87)	2022	Estados Unidos	Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value	Se utilizaron ensayos clínicos controlados de fase 3 para evaluar la efectividad de etranacogene dezaparvovec y valoctocogene roxaparvovec en comparación con la profilaxis con factor IX y factor VIII, respectivamente. Estos estudios se centraron en la tasa anualizada de sangrado (ABR) y los niveles de actividad de los factores en la sangre como principales resultados.	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (88)	2018	Estados Unidos	Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value	Se utilizaron ensayos clínicos de fase III (NEURO-TTR para Inotersen y APOLLO para Patisiran) para evaluar la efectividad de estos medicamentos en comparación con los cuidados estándar. Se evaluaron principalmente el progreso de la neuropatía (medido por mNIS+7) y la calidad de vida relacionada con la neuropatía (Norfolk-QOL-DN).	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
National Organization for Rare Disorders (NORD) (89)	2023	Estados Unidos	Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States	Se menciona la importancia de evaluar las limitaciones de aplicar ciertos criterios de diversidad en ensayos clínicos para medicamentos huérfanos, así como la necesidad de subanálisis específicos basados en subgrupos clínicos relevantes.	No reporta
Anil N. Makam, junto con colaboradores del Institute for Clinical and Economic Review (ICER). (90)	2024	Estados Unidos	Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value	La clasificación de la PNH se divide en tres categorías: subclínica, con fallo de médula ósea, y PNH clásica. Las terapias principales incluyen inhibidores de C5 (eculizumab y ravulizumab) y, más recientemente, inhibidores del complemento proximal como Iptacopan y Danicopan.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation y otras fundaciones sin fines de lucro.
Domenica Taruscio y equipo del Istituto Superiore di Sanità, Roma. (91)	2011 (actualización en 2014)	Italia	Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie	Se utiliza una clasificación basada en las características clínicas y genéticas de las EB, dividiéndose en cuatro tipos mayores: EB simple, EB juncional, EB distrófica, y la síndrome de Kindler. El diagnóstico se confirma mediante estudios de citogenética, pruebas de inmunofluorescencia y análisis moleculares.	Financiado por el programa de investigación Italia-Estados Unidos "Malattie Rare" y coordinado por el Centro Nacional de Enfermedades Raras del Istituto Superiore di Sanità.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (92)	2017	Reino Unido	Mitochondrial disorders in children: Co-enzyme Q10	No reporta	No reporta
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (93)	2017	Reino Unido	Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant	No reporta	No reporta
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (94)	2021	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia en el síndrome de Bardet-Biedl o el síndrome de Alström	Se utilizan criterios basados en la eficacia clínica, la seguridad del tratamiento, y la comparación con las alternativas existentes. El enfoque está en la mejora de los resultados clínicos y la reducción	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				de los síntomas asociados con la obesidad y la hiperfagia en estas enfermedades huérfanas/raras.	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (95)	2020	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad causada por deficiencia del receptor de leptina (LEPR) o deficiente de proopiomelanocortina (POMC)	Los criterios de clasificación se basan en la eficacia clínica del tratamiento, el impacto sobre la obesidad y la calidad de vida, y la comparación con los tratamientos disponibles. Se utiliza evidencia científica para definir el impacto de Setmelanotide en las condiciones específicas causadas por deficiencias en LEPR y POMC.	No Reporta
Ministerio de Recursos Humanos de Hungría (Ministry of Human Resources, Hungary) (49)	2014	Hungría	National Plan for Rare Diseases: Health Policy Strategy for Rare Diseases until 2020	La clasificación de enfermedades huérfanas/raras en el plan se basa en la severidad, el impacto en la calidad de vida, y la disponibilidad de tratamientos. El plan busca definir y priorizar las condiciones que requieren atención especializada y recursos significativos.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés o detalles de financiamiento. Sin embargo, se puede asumir que el financiamiento proviene de fondos públicos destinados a mejorar los servicios de salud y apoyar la investigación en enfermedades huérfanas/raras.
Ministerio de Salud de Francia	2014	Francia	Plan National des Maladies Rares (2011-2014): Une Ambition Renforcée	El documento establece criterios para la clasificación de enfermedades huérfanas/raras, basados en la prevalencia (menos de 1 en 2,000 personas). También se identifican grupos de enfermedades huérfanas/raras y se establecen prioridades para su estudio y tratamiento, teniendo en cuenta el impacto en la vida de los pacientes y la disponibilidad de tratamientos.	No Reporta
Ministerio Federal de Salud de Alemania(48)	2013	Alemania	National Plan of Action for Rare Diseases – Fields of Action,	El documento utiliza la prevalencia (menos de 1 en 2,000 personas) para la clasificación de	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
			Recommendations, and Proposed Actions	enfermedades huérfanas/raras. Además, establece criterios específicos para identificar y priorizar enfermedades huérfanas/raras en función de su impacto en los pacientes y la disponibilidad de recursos para su manejo.	
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG) (96)	2018	Alemania	Neonatal Screening for 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy: Preliminary Report	El documento utiliza criterios basados en la prevalencia y el impacto de la SMA para definir la necesidad de cribado neonatal. La clasificación de la enfermedad y su gravedad se basa en la progresividad el impacto en la funcionalidad motora y respiratoria.	No Reporta
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG) (97)	2015	Alemania	Newborn Screening for Tyrosinemia Type I Using Tandem Mass Spectrometry: Final Report	La clasificación de tirosinemia tipo I se basa en criterios de prevalencia y en el impacto clínico de la enfermedad. Se utilizan pruebas de detección basadas en espectrometría de masas para identificar la enfermedad en etapas tempranas, con el objetivo de permitir intervenciones tempranas que mejoren los resultados de salud.	No Reporta
EURORDIS (Organización Europea para las Enfermedades Raras)	2013	Europa	NeurOmics: proyecto europeo integrado de investigación ómica para el diagnóstico y la terapia de enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas raras	El documento detalla la utilización de técnicas ómicas para clasificar las enfermedades, pero no especifica en detalle los criterios exactos de clasificación. La metodología se basa en la integración de datos ómicos para una comprensión más profunda de las enfermedades.	El proyecto está financiado por la Unión Europea dentro del programa de investigación. No se menciona ningún conflicto de interés específico en el documento.
Comisión Europea, específicamente la Dirección General de Salud y	2020	Unión Europea	EVALUACIÓN CONJUNTA DEL REGLAMENTO (CE) Nº 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO	La metodología de evaluación incluye una revisión de documentos, encuestas a partes interesadas y análisis de datos	El documento es financiado y producido por la Comisión Europea, por lo que está diseñado para

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Seguridad Alimentaria (98)			DE 12 DE DICIEMBRE DE 2006 SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO Y REGLAMENTO (CE) Nº 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 16 DE DICIEMBRE DE 1999, SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	sobre el impacto de los reglamentos. No se detalla un sistema específico de clasificación en el informe.	proporcionar una evaluación imparcial de las políticas sin conflictos de interés específicos. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el informe.
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (99)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Sohonos (Setmelanotide) for the Treatment of Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency	Los criterios de clasificación para la evaluación de Setmelanotide incluyen la revisión de la eficacia clínica, seguridad del tratamiento y comparación con otras opciones de tratamiento disponibles. Se emplean metodologías basadas en la evidencia para definir el impacto y la relevancia clínica del medicamento.	El financiamiento para la revisión proviene de fondos públicos destinados a la evaluación de tecnologías sanitarias.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (100)	2020	Estados Unidos	Spinraza y Zolgensma para la Atrofia Muscular Espinal: Eficacia y Valor	Se utilizan criterios basados en la eficacia clínica, la seguridad, y la calidad de vida mejorada en la clasificación de los tratamientos. El informe compara Spinraza y Zolgensma con tratamientos existentes y entre sí para evaluar su valor relativo en el manejo de la AME.	El financiamiento del informe proviene de fondos públicos y donaciones, y el ICER busca mantener la imparcialidad en sus evaluaciones.
Rare-X (101)	2022	Estados Unidos	EL PODER DE SER CONTADO: UN RECUENTO MÁS PRECISO DE ENFERMEDADES RARAS Y PASOS PARA CONTARLAS	El informe sugiere metodologías para mejorar la precisión en la clasificación y conteo de enfermedades huérfanas/raras, pero no detalla criterios específicos. En cambio, se enfoca en la necesidad de estandarizar métodos y datos para una mejor comparación y análisis.	No se mencionan conflictos de interés en el documento. Rare-X, la organización responsable, es una entidad sin fines de lucro que busca mejorar la situación de las enfermedades huérfanas/raras mediante la promoción de datos más

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
					precisos y la colaboración internacional.
Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2011	Alemania	Informes IQWiG – Año: 2011 No. 83 ¿Para qué hay evidencia? ¿Se están elaborando actualmente directrices para las enfermedades raras?	El informe revisa la evidencia científica existente y analiza cómo se utiliza esta evidencia para desarrollar directrices para enfermedades huérfanas/raras. No detalla un sistema específico de clasificación, sino que evalúa la calidad y disponibilidad de la evidencia.	El informe es elaborado por IQWiG, una institución pública financiada por el gobierno alemán. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el documento, y se asume que el financiamiento proviene de recursos públicos para la evaluación y mejora de la atención sanitaria.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (102)	2020	Estados Unidos	Valoctocogén Roxaparvovec y Emicizumab para la hemofilia A sin inhibidores: Eficacia y valor	El informe utiliza una metodología basada en la revisión de la literatura científica existente sobre los tratamientos Valoctocogén Roxaparvovec y Emicizumab. La evaluación incluye la revisión de ensayos clínicos y estudios de eficacia para definir cómo se clasifican estos tratamientos en comparación con las opciones existentes.	El ICER es una organización independiente que financia sus actividades a través de subvenciones y contratos. El informe se basa en una evaluación imparcial de la evidencia. No se mencionan conflictos de interés específicos en el documento, y el ICER se esfuerza por mantener la transparencia y la imparcialidad en sus informes.
European Reference Network (ERN). (103)	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El documento describe metodologías para la priorización, evaluación, adopción y adaptación de CPGs y CDSTs existentes, así como para el desarrollo de nuevas guías y herramientas, aplicando criterios como la calidad metodológica, la relevancia clínica y la viabilidadde	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				implementación en entornos clínicos europeos.	
European Reference Network (ERN). (103)	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El documento describe métodos formales de consenso como Delphi, Técnica de Grupo Nominal (NGT) y Conferencias de Desarrollo de Consenso (CDC) para la formulación de declaraciones de consenso clínico en situaciones donde la evidencia es limitada o inexistente.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN). (103)	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El documento presenta criterios de priorización organizados en cuatro dominios principales: Carga social, Interés de los actores involucrados, Provisión de servicios de salud, y Salud pública. Estos dominios se subdividen en ítems específicos que guían la priorización de temas.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Networks (ERNs), coordinado por Health Services and Medical Care of the European Commission	2020	Unión Europea	Methodological Handbooks & Toolkit for Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools for Rare Diseases Handbook #6: Methodology for the Elaboration of Evidence Reports for Rare Diseases	Se detalla una metodología estructurada para la clasificación de evidencia y la elaboración de informes, incluyendo la evaluación de la calidad de la evidencia, la aplicabilidad de los resultados y la formulación de recomendaciones basadas en la evidencia.	El documento no menciona específicamente conflictos de interés. Se entiende que el financiamiento y la gestión del proyecto provienen de la Comisión Europea y está alineado con los objetivos de los European Reference Networks (ERNs) para mejorar el manejo de enfermedades huérfanas/raras en la UE.
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El documento establece criterios basados en la evidencia para la clasificación de enfermedades y el desarrollo de directrices clínicas. Estas metodologías se desarrollan en colaboración con expertos en diferentes áreas de	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento. Se asume que el desarrollo de las directrices y herramientas

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				especialización y se basan en prácticas clínicas aceptadas a nivel europeo.	es financiado por fondos de la Unión Europea y está destinado a mejorar la atención en el ámbito de la red ERN sin influencia externa indebida.
National Health Service (NHS) de Inglaterra. (104)	2018	Reino Unido	National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease.	El documento utiliza un enfoque basado en la evidencia para definir los criterios de elegibilidad. Los criterios están diseñados para garantizar que las pruebas se realicen en contextos clínicos apropiados y para enfermedades que cumplen con criterios específicos de gravedad y necesidad.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento, lo que es común en documentos de directrices institucionales. Se asume que el documento es una publicación oficial del NHS y se basa en la evidencia científica y consenso profesional en el área de la genética.
Consejo de Salubridad General (68)	2023	México	Acuerdo por el que se reconocen las enfermedades huérfanas/raras	Se Reconoce formalmente las enfermedades huérfanas/raras en México, alineadas con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, para mejorar la atención de salud y garantizar acceso a servicios médicos de calidad.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento.
Consejo de Salubridad General (14)	2017	México	Reglamento Interior de la Comisión para el Análisis, Evaluación, Registro y Seguimiento de las Enfermedades Raras.	Se describe la estructura organizativa, las funciones de sus integrantes y el procedimiento para la inclusión o exclusión de enfermedades en el registro oficial.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento.
Congreso de la Nación Argentina (15)	2011	Argentina	Ley 26.689: Cuidado Integral de la Salud de las Personas con Enfermedades Poco Frecuentes	Si el diagnóstico está en la lista, dentro del alcance de la Ley Nacional 26.689 que promueve el cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes, se establece el alcance de la cobertura asistencial que debe brindarse a las personas que tienen las Personas con	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				Enfermedades Poco Frecuentes. Además, esta lista mantiene la nomenclatura Orphanet de enfermedades poco frecuentes, esencial para mejorar la visibilidad de estas enfermedades en los sistemas de información sanitaria y para la investigación	
Gobierno de Chile	2015	Chile	Ley Nº 20.850: Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo	Conocida como Ley Ricarte Soto, establece un sistema de protección financiera para el diagnóstico y tratamiento de alto costo de enfermedades en Chile, incluyendo las enfermedades huérfanas/raras.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la determinación de las especialidades involucradas en los procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Comisión Europea, Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH)	2018	Unión Europea	Application of the ERN Model in European Cross-Border Healthcare Cooperation Outside the Rare Diseases Area	Los especialistas son seleccionados en función de su experiencia y conocimientos en áreas específicas dentro de la red de referencia, con la participación de múltiples disciplinas médicas	Comisión Europea
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Belzutifan (Welireg)	Los especialistas son seleccionados basados en su experiencia en oncología y en el manejo de tumores relacionados con la enfermedad de VHL, con énfasis en el tratamiento en centros de referencia especializados.	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del patrocinador Merck Canada Inc.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2023	Reino Unido	Clinical Evidence Review of Chenodeoxycholic Acid for Treating Cerebrotendinous Xanthomatosis	La revisión incluye la consulta a expertos en enfermedades genéticas raras y neurología para evaluar los resultados de los	Financiado por NICE en nombre de la Comisión Especializada del NHS Inglaterra.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				estudios y la efectividad del tratamiento.	
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2018	Estados Unidos	Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value	Los especialistas consultados fueron seleccionados por su experiencia en el tratamiento de la hemofilia y su participación en ensayos clínicos relevantes.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation, junto con otros fondos de fundaciones sin fines de lucro.
CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)	2022	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)	Los especialistas fueron seleccionados en función de su experiencia en hematología y en el manejo de ITP, con la inclusión de expertos en diversos contextos clínicos de Canadá.	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del patrocinador Medison Pharma Canada Inc.
Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia, Ministerio de Educación Superior, Investigación e Innovación	2018	Francia	French National Plan for Rare Diseases 2018-2022: Sharing Innovation, a Diagnosis and a Treatment for All	Los especialistas son seleccionados y organizados en redes clínicas especializadas, asegurando un enfoque multidisciplinario y colaborativoen el diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras.	Gobierno francés
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2022	Estados Unidos	Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value	Los especialistas en hematología y terapias génicas fueron seleccionados en función de su experiencia en el manejo de la hemofilia y su participación en ensayos clínicos relevantes.	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2018	Estados Unidos	Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value	Los especialistas consultados fueron seleccionados en función de su experiencia en el tratamiento de la hATTR y su participación en ensayos clínicos relevantes, incluyendo expertos en neurología, cardiología y genética.	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
National Organization for	2023	Estados Unidos	Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States	NORD sugiere que ICER se asocie con grupos de pacientes y aplique las mejores prácticas para	No reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Rare Disorders (NORD)				la participación efectiva de pacientes, capturando la diversidad de voces de los pacientes.	
Anil N. Makam, junto con colaboradores del Institute for Clinical and Economic Review (ICER).	2024	Estados Unidos	Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value	Los especialistas involucrados incluyen expertos en hematología con experiencia en el manejo de la PNH y la terapia con inhibidores del complemento.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation y otras fundaciones sin fines de lucro.
Domenica Taruscio y equipo del Istituto Superiore di Sanità, Roma.	2011 (actualización en 2014)	Italia	Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie	Participación de un grupo multidisciplinario de expertos en dermatología, genética, pediatría, y otras disciplinas relacionadas, utilizando un enfoque integral para la elaboración de la guía.	Financiado por el programa de investigación Italia-Estados Unidos "Malattie Rare" y coordinado por el Centro Nacional de Enfermedades Raras del Istituto Superiore di Sanità.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2017	Reino Unido	Mitochondrial disorders in children: Co-enzyme Q10	No reporta	No reporta
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2017	Reino Unido	Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant	No reporta	No reporta
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia en el síndrome de Bardet-Biedl o el síndrome de Alström	Aunque el documento no detalla específicamente los criterios para la elección de especialistas, la evaluación generalmente requiere la participación de expertos en endocrinología, genética, y manejo de enfermedades huérfanas/raras para proporcionar una evaluación completa del tratamiento.	No Reporta
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad causada por deficiencia del receptor de leptina (LEPR) o	El documento no especifica los criterios exactos para la elección de especialistas, pero implica la participación de expertos en endocrinología, genética, y	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
			deficiente de proopiomelanocortina (POMC)	manejo de obesidad para proporcionar una evaluación exhaustiva del tratamiento y su impacto en las condiciones específicas.	
Ministerio de Recursos Humanos de Hungría (Ministry of Human Resources, Hungary)	2014	Hungría	National Plan for Rare Diseases: Health Policy Strategy for Rare Diseases until 2020	Aunque el documento no especifica detalladamente los criterios de selección de especialistas, se implica que la elección de especialistas debe basarse en la experiencia clínica, la formación en enfermedades huérfanas/raras y la capacidad para proporcionar atención especializada. La coordinación entre especialistas y centros de referencia es clave para la implementación del plan.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés o detalles de financiamiento. Sin embargo, se puede asumir que el financiamiento proviene de fondos públicos destinados a mejorar los servicios de salud y apoyar la investigación en enfermedades huérfanas/raras.
Ministerio de Salud de Francia	2014	Francia	Plan National des Maladies Rares (2011-2014): Une Ambition Renforcée	Se promueve la creación de centros de referencia y unidades especializadas que deben cumplir con criterios específicos de experiencia y capacidad. Los especialistas en enfermedades huérfanas/raras deben tener experiencia clínica y estar capacitados en el manejo de estas enfermedades. Los centros especializados deben tener equipos multidisciplinarios y acceso a tecnología avanzada.	No Reporta
Ministerio Federal de Salud de Alemania	2013	Alemania	National Plan of Action for Rare Diseases – Fields of Action, Recommendations, and Proposed Actions	Se promueve la creación y el fortalecimiento de centros de referencia para enfermedades huérfanas/raras. Los criterios para la elección de especialistas incluyen la experiencia clínica en enfermedades huérfanas/raras, la capacidad de colaborar en redes multidisciplinarias y el acceso a tecnologías avanzadas.	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2018	Alemania	Neonatal Screening for 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy: Preliminary Report	Aunque el documento no especifica directamente los criterios para la elección de especialistas, implica la necesidad de contar con expertos en genética y enfermedades neuromusculares para el manejo de la SMA. Los especialistas deben estar capacitados en diagnóstico y tratamiento de enfermedades huérfanas/raras y neuromusculares.	No Reporta
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2015	Alemania	Newborn Screening for Tyrosinemia Type I Using Tandem Mass Spectrometry: Final Report	Aunque el informe no especifica directamente los criterios para la elección de especialistas, implica que los Profesionales de salud deben tener experiencia en el manejo de enfermedades metabólicas raras y estar capacitados en la interpretación de los resultados del cribado neonatal y el tratamiento de tirosinemia tipo I.	No Reporta
EURORDIS (Organización Europea para las Enfermedades Raras)	2013	Europa	NeurOmics: proyecto europeo integrado de investigación ómica para el diagnóstico y la terapia de enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas raras	No se detalla específicamente en el documento cómo se eligen los especialistas. Se asume que los especialistas involucrados son líderes en sus respectivos campos de investigación ómica y enfermedades huérfanas/raras.	El proyecto está financiado por la Unión Europea dentro del programa de investigación. No se menciona ningún conflicto de interés específico en el documento.
Comisión Europea, específicamente la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria	2020	Unión Europea	EVALUACIÓN CONJUNTA DEL REGLAMENTO (CE) Nº 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO DE 12 DE DICIEMBRE DE 2006 SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO Y REGLAMENTO (CE) Nº 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 16 DE DICIEMBRE DE 1999,	El informe se basa en aportaciones de expertos y partes interesadas a través de consultas y encuestas. Los especialistas seleccionados son profesionales del sector regulador, investigadores y representantes de la industria farmacéutica.	El documento es financiado y producido por la Comisión Europea, por lo que está diseñado para proporcionar una evaluación imparcial de las políticas sin conflictos de interés específicos. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el informe.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
			SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS		
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Sohonos (Setmelanotide) for the Treatment of Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency	La elección de especialistas para la evaluación se basa en la experiencia clínica relevante en endocrinología, genética, y manejo de obesidad. Se busca la participación de expertos que tengan experiencia específica en el tratamiento de las deficiencias LEPR y POMC.	El financiamiento para la revisión proviene de fondos públicos destinados a la evaluación de tecnologías sanitarias.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2020	Estados Unidos	Spinraza y Zolgensma para la Atrofia Muscular Espinal: Eficacia y Valor	La evaluación incluye la consulta con especialistas en neurología y enfermedades huérfanas/raras que tienen experiencia en el tratamiento de la AME. Estos expertos proporcionan información sobre la eficacia de los tratamientos y sus implicaciones clínicas.	El financiamiento del informe proviene de fondos públicos y donaciones, y el ICER busca mantener la imparcialidad en sus evaluaciones.
Rare-X	2022	Estados Unidos	EL PODER DE SER CONTADO: UN RECUENTO MÁS PRECISO DE ENFERMEDADES RARAS Y PASOS PARA CONTARLAS	No se especifica un proceso detallado para la elección de especialistas en el documento. El enfoque está en la colaboración con expertos en el campo de las enfermedades huérfanas/raras para mejorar la calidad de los datos.	No se mencionan conflictos de interés en el documento. Rare-X, la organización responsable, es una entidad sin fines de lucro que busca mejorar la situación de las enfermedades huérfanas/raras mediante la promoción de datos más precisos y la colaboración internacional.
Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2011	Alemania	Informes IQWiG – Año: 2011 No. 83 ¿Para qué hay evidencia? ¿Se están elaborando actualmente directrices para las enfermedades raras?	El documento no especifica el proceso exacto para la selección de especialistas. En general, el informe considera la evidencia proporcionada por expertos en el campo,	El informe es elaborado por IQWiG, una institución pública financiada por el gobierno alemán. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				pero no detalla un proceso formal de selección.	documento, y se asume que el financiamiento proviene de recursos públicos para la evaluación y mejora de la atención sanitaria.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2020	Estados Unidos	Valoctocogén Roxaparvovec y Emicizumab para la hemofilia A sin inhibidores: Eficacia y valor	La elección de expertos para el informe se basa en la revisión y análisis de datos clínicos realizados por especialistas en hemofilia y farmacoeconomía. El informe no detalla un proceso específico de selección de especialistas, pero se basa en la experiencia y la evidencia científica disponible.	El ICER es una organización independiente que financia sus actividades a través de subvenciones y contratos. El informe se basa en una evaluación imparcial de la evidencia. No se mencionan conflictos de interés específicos en el documento, y el ICER se esfuerza por mantener la transparencia y la imparcialidad en sus informes.
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	Se enfatiza la importancia de la composición de grupos de desarrollo multidisciplinarios, incluyendo expertos clínicos, metodólogos, y representantes de pacientes para asegurar la calidad y aplicabilidad de las guías y herramientas desarrolladas.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN).	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	Se enfatiza la importancia de incluir expertos en el tema, profesionales de la salud relevantes, gestores de salud, y representantes de pacientes en el panel de consenso para asegurar la validez y aplicabilidad de las declaraciones de consenso.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN).	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	Se enfatiza la participación de expertos en enfermedades huérfanas/raras, profesionales de la salud, gestores y	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				representantes de pacientes en los paneles de priorización, asegurando que la experiencia y el conocimiento especializado se reflejen en las decisiones tomadas.	específicamente conflictos de interés
European Reference Networks (ERNs), coordinado por Health Services and Medical Care of the European Commission	2020	Unión Europea	Methodological Handbooks & Toolkit for Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools for Rare Diseases Handbook #6: Methodology for the Elaboration of Evidence Reports for Rare Diseases	El documento describe la inclusión de expertos en el proceso de elaboración de informes, asegurando que los especialistas sean seleccionados en base a su experiencia y conocimientos relevantes en enfermedades huérfanas/raras.	El documento no menciona específicamente conflictos de interés. Se entiende que el financiamiento y la gestión del proyecto provienen de la Comisión Europea y está alineado con los objetivos de los European Reference Networks (ERNs) para mejorar el manejo de enfermedades huérfanas/raras en la UE.
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	Aunque no se detalla explícitamente en el documento, se entiende que la selección de especialistas se basa en la experiencia y competencia en el manejo de enfermedades huérfanas/raras y complejas, en el contexto de la red ERN.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento. Se asume que el desarrollo de las directrices y herramientas es financiado por fondos de la Unión Europea y está destinado a mejorar la atención en el ámbito de la red ERN sin influencia externa indebida.
National Health Service (NHS) de Inglaterra.	2018	Reino Unido	National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease.		El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento, lo que es común en documentos de directrices institucionales. Se asume que el documento es una publicación oficial del NHS

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
					y se basa en la evidencia científica y consenso profesional en el áreade la genética.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para la selección de los métodos o procesos de diagnóstico de enfermedad huérfana/rara

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Comisión Europea, Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH)	2018	Unión Europea	Application of the ERN Model in European Cross-Border Healthcare Cooperation Outside the Rare Diseases Area	Se menciona el uso de sistemas como el Clinical Patient Management System (CPMS) para gestionar la atención de los pacientes a través de consultas virtuales y compartir diagnósticos entre especialistas.	Comisión Europea
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Belzutifan (Welireg)	Se utiliza el análisis genético para confirmar la mutación en el gen VHL como criterio diagnóstico fundamental antes de iniciar el tratamiento con belzutifan.	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del patrocinador Merck Canada Inc.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2023	Reino Unido	Clinical Evidence Review of Chenodeoxycholic Acid for Treating Cerebrotendinous Xanthomatosis	Se utiliza la medición de los niveles de colesterol en suero y alcoholes biliares urinarios como indicadores clave en el diagnóstico y monitoreo de la respuesta al tratamiento	Financiado por NICE en nombre de la Comisión Especializada del NHS Inglaterra.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2018	Estados Unidos	Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value	El diagnóstico de hemofilia A y la identificación de inhibidores del factor VIII fueron confirmados mediante pruebas de laboratorio específicas.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation, junto con otros fondos de fundaciones sin fines de lucro.
CADTH Reimbursement Review:	2022	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)	El diagnóstico de ITP se basa en la exclusión de otras causas de trombocitopenia mediante	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Fostamatinib (Tavalisse)				un examen físico, historial médico y pruebas de laboratorio, incluyendo un hemograma completo y un frotis de sangre periférica.	patrocinador Medison Pharma Canada Inc.
Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia, Ministerio de Educación Superior, Investigación e Innovación	2018	Francia	French National Plan for Rare Diseases 2018-2022: Sharing Innovation, a Diagnosis and a Treatment for All	Se prioriza la integración de técnicas avanzadas como la secuenciación de alto rendimiento (NGS) y la colaboración entre laboratorios genéticos y centros de referencia para optimizar el diagnóstico.	Gobierno francés
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2022	Estados Unidos	Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value	Las pruebas de diagnóstico se basaron en la medición de los niveles de factores VIII y IX en sangre, junto con la historia clínica del paciente y su historial de tratamiento previo con profilaxis.	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2018	Estados Unidos	Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value	El diagnóstico de hATTR se basa en la confirmación genética de mutaciones en el gen TTR y la evaluación clínica de los síntomas, con el uso de biomarcadores como NT-proBNP en pacientes con afectación cardíaca.	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
National Organization for Rare Disorders (NORD)	2023	Estados Unidos	Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States	No reporta	No reporta
Anil N. Makam, junto con colaboradores del Institute for Clinical and Economic Review (ICER).	2024	Estados Unidos	Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value	El diagnóstico de PNH se confirma mediante citometría de flujo para contar el tamaño del clon de células afectadas y la gravedad de la hemólisis. Además, se recomienda una biopsia de médula ósea para descartar fallos medulares.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation y otras fundaciones sin fines de lucro.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Domenica Taruscio y equipo del Istituto Superiore di Sanità, Roma.	2011 (actualización en 2014)	Italia	Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie	Se recomienda el uso de técnicas avanzadas como inmunofluorescencia, microscopía electrónica, y análisis genético para confirmar el diagnóstico y clasificar los subtipos de EB.	Financiado por el programa de investigación Italia-Estados Unidos "Malattie Rare" y coordinado por el Centro Nacional de Enfermedades Raras del Istituto Superiore di Sanità.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2017	Reino Unido	Mitochondrial disorders in children: Co-enzyme Q10	No reporta	No reporta
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2017	Reino Unido	Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant	No reporta	No reporta
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia en el síndrome de Bardet-Biedl o el síndrome de Alström	La elección de pruebas diagnósticas se basa en la capacidad de las pruebas para identificar eficazmente las enfermedades subyacentes y monitorear la respuesta al tratamiento con Setmelanotide. Las pruebas deben ser precisas y adecuadas para la evaluación del impacto del tratamiento en los síntomas y la progresión de la enfermedad.	No Reporta
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad causada por deficiencia del receptor de leptina (LEPR) o deficiente de proopiomelanocortina (POMC)	La evaluación considera el uso de pruebas diagnósticas para confirmar las deficiencias genéticas en LEPR y POMC y para evaluar la eficacia del tratamiento con Setmelanotide. Las pruebas deben ser precisas y adecuadas para diagnosticar estas condiciones y monitorear la respuesta al tratamiento.	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Ministerio de Recursos Humanos de Hungría (Ministry of Human Resources, Hungary)	2014	Hungría	National Plan for Rare Diseases: Health Policy Strategy for Rare Diseases until 2020	El plan sugiere la implementación de pruebas diagnósticas basadas en las mejores prácticas y la evidencia disponible. Las pruebas deben ser adecuadas para confirmar el diagnóstico de enfermedades huérfanas/raras y permitir el acceso a tratamientos específicos.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés o detalles de financiamiento. Sin embargo, se puede asumir que el financiamiento proviene de fondos públicos destinados a mejorar los servicios de salud y apoyar la investigación en enfermedades huérfanas/raras.
Ministerio de Salud de Francia	2014	Francia	Plan National des Maladies Rares (2011-2014): Une Ambition Renforcée	Las pruebas diagnósticas deben seguir guías y recomendaciones basadas en evidencia. Se fomenta el uso de tecnologías avanzadas y pruebas especializadas, particularmente para enfermedades huérfanas/raras que requieren diagnósticos precisos y a menudo complejos.	No Reporta
Ministerio Federal de Salud de Alemania	2013	Alemania	National Plan of Action for Rare Diseases – Fields of Action, Recommendations, and Proposed Actions	El plan sugiere seguir guías clínicas basadas en evidencia para la selección de pruebas diagnósticas. Se fomenta el uso de pruebas especializadas y la implementación de tecnologías avanzadas para garantizar diagnósticos precisos y oportunos.	No Reporta
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2018	Alemania	Neonatal Screening for 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy: Preliminary Report	El informe evalúa la viabilidad del cribado neonatal mediante pruebas genéticas específicas para detectar la SMA. Las pruebas deben ser precisas y confiables, capaces de identificar la enfermedad en etapas tempranas y permitir	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				una intervención temprana para mejorar los resultados de salud.	
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2015	Alemania	Newborn Screening for Tyrosinemia Type I Using Tandem Mass Spectrometry: Final Report	El informe evalúa el uso de espectrometría de masas en tándem como la prueba diagnóstica para la detección de tirosinemia tipo I. Se considera la precisión, sensibilidad y especificidad de la prueba para identificar la enfermedad y permitir intervenciones tempranas.	No Reporta
EURORDIS (Organización Europea para las Enfermedades Raras)	2013	Europa	NeurOmics: proyecto europeo integrado de investigación ómica para el diagnóstico y la terapia de enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas raras	El enfoque está en el desarrollo y la aplicación de técnicas ómicas para el diagnóstico, aunque no se describen exhaustivamente los criterios para elegir pruebas específicas. Se centra en mejorar las técnicas existentes y desarrollar nuevas.	El proyecto está financiado por la Unión Europea dentro del programa de investigación. No se menciona ningún conflicto de interés específico en el documento.
Comisión Europea, específicamente la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria	2020	Unión Europea	EVALUACIÓN CONJUNTA DEL REGLAMENTO (CE) Nº 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO DE 12 DE DICIEMBRE DE 2006 SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO Y REGLAMENTO (CE) Nº 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 16 DE DICIEMBRE DE 1999, SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	No se abordan pruebas diagnósticas específicas en el informe, ya que su enfoque es la evaluación de la eficacia de las regulaciones en lugar de la evaluación de pruebas diagnósticas.	El documento es financiado y producido por la Comisión Europea, por lo que está diseñado para proporcionar una evaluación imparcial de las políticas sin conflictos de interés específicos. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el informe.
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Sohonos (Setmelanotide) for the Treatment of Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency	La evaluación de pruebas diagnósticas se centra en su capacidad para confirmar las deficiencias genéticas en LEPR y POMC y evaluar la respuesta al tratamiento con Setmelanotide. Las pruebas	El financiamiento para la revisión proviene de fondos públicos destinados a la evaluación de tecnologías sanitarias.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				deben ser precisas y adecuadas para la identificación y monitoreo de estas condiciones raras.	
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2020	Estados Unidos	Spinraza y Zolgensma para la Atrofia Muscular Espinal: Eficacia y Valor	Se consideran pruebas diagnósticas específicas para confirmar el diagnóstico de AME y monitorear la eficacia de los tratamientos. Las pruebas deben ser precisas y adecuadas para el diagnóstico temprano y la evaluación continua de la enfermedad.	El financiamiento del informe proviene de fondos públicos y donaciones, y el ICER busca mantener la imparcialidad en sus evaluaciones.
Rare-X	2022	Estados Unidos	EL PODER DE SER CONTADO: UN RECUENTO MÁS PRECISO DE ENFERMEDADES RARAS Y PASOS PARA CONTARLAS	El informe no aborda directamente la elección de pruebas diagnósticas. Su enfoque principal es la mejora de la recopilación y el análisis de datos sobre la prevalencia y la clasificación de enfermedades huérfanas/raras.	No se mencionan conflictos de interés en el documento. Rare-X, la organización responsable, es una entidad sin fines de lucro que busca mejorar la situación de las enfermedades huérfanas/raras mediante la promoción de datos más precisos y la colaboración internacional.
Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2011	Alemania	Informes IQWiG – Año: 2011 No. 83 ¿Para qué hay evidencia? ¿Se están elaborando actualmente directrices para las enfermedades raras?	No se aborda la elección de pruebas diagnósticas en el informe. El enfoque principal es en la evidencia para la elaboración de directrices y la calidad de esta evidencia.	El informe es elaborado por IQWiG, una institución pública financiada por el gobiemo alemán. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el documento, y se asume que el financiamiento proviene de recursos públicos para la evaluación y mejora de la atención sanitaria.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2020	Estados Unidos	Valoctocogén Roxaparvovec y Emicizumab para la hemofilia A sin inhibidores: Eficacia y valor	El informe no aborda la elección de pruebas diagnósticas específicas para la hemofilia A. Su enfoque principal está en la evaluación de tratamientos y su impacto en la salud y costos.	El ICER es una organización independiente que financia sus actividades a través de subvenciones y contratos. El informe se basa en una evaluación imparcial de la evidencia. No se mencionan conflictos de interés específicos en el documento, y el ICER se esfuerza por mantener la transparencia y la imparcialidad en sus informes.
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	No reporta	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN).	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	No reporta	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN).	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	No reporta	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Networks (ERNs), coordinado por Health Services and Medical Care of the European Commission	2020	Unión Europea	Methodological Handbooks & Toolkit for Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools for Rare Diseases Handbook #6: Methodology for the Elaboration of Evidence Reports for Rare Diseases	Aunque el documento se centra en la metodología para elaborar informes basados en evidencia, se sugieren criterios para la evaluación de pruebas diagnósticas dentro de los informes, basados en la robustez de la evidencia y la relevancia clínica.	El documento no menciona específicamente conflictos de interés. Se entiende que el financiamiento y la gestión del proyecto provienen de la Comisión Europea y está alineado con los objetivos de los European Reference Networks (ERNs) para mejorar el manejo de enfermedades huérfanas/raras en la UE.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	Se utilizan metodologías basadas en la evidencia para seleccionar y recomendar pruebas diagnósticas. Estas metodologías consideran la eficacia, la relevancia clínica y el contexto de la enfermedad.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento. Se asume que el desarrollo de las directrices y herramientas es financiado por fondos de la Unión Europea y está destinado a mejorar la atención en el ámbito de la red ERN sin influencia externa indebida.
National Health Service (NHS) de Inglaterra.	2018	Reino Unido	National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease.	El documento establece criterios claros sobre qué pruebas genómicas se deben realizar basadas en la necesidad clínica y el contexto de la enfermedad. Esto incluye una evaluación de la relevancia clínica y científica de las pruebas.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento, lo que es común en documentos de directrices institucionales. Se asume que el documento es una publicación oficial del NHS y se basa en la evidencia científica y consenso profesional en el área de la genética.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10. Metodología(s) y/o criterios descritos y/o propuestos para el mapeo de actores involucrados y metodologías de acuerdos o consensos con relación a enfermedad huérfana/rara

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Comisión Europea, Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH)	2018	Unión Europea	Application of the ERN Model in European Cross-Border Healthcare Cooperation Outside the Rare Diseases Area	La coordinación y el consenso se logran a través de la colaboración entre expertos de diversas disciplinas médicas, utilizando herramientas de telemedicina y plataformas de TI.	Comisión Europea
CADTH (Canadian Agency for Drugs	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Belzutifan (Welireg)	Se recopilan los aportes de expertos clínicos, grupos de pacientes, y programas de	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
and Technologies in Health)				medicamentos para guiar la revisión y recomendaciones de reembolso de belzutifan.	con apoyo del patrocinador Merck Canada Inc.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2023	Reino Unido	Clinical Evidence Review of Chenodeoxycholic Acid for Treating Cerebrotendinous Xanthomatosis	La revisión se basa en la consulta con especialistas y la revisión de la literatura existente, además de informes regulatorios de la Agencia Europea de Medicamentos.	Financiado por NICE en nombre de la Comisión Especializada del NHS Inglaterra.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2018	Estados Unidos	Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value	Se consultó a grupos de pacientes, expertos clínicos, y fabricantes para desarrollar recomendaciones de política sobre el acceso y la financiación de Emicizumab.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation, junto con otros fondos de fundaciones sin fines de lucro.
CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)	2022	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Fostamatinib (Tavalisse)	CADTH recopiló las perspectivas de grupos de pacientes, expertos clínicos, y programas de medicamentos para guiar la revisión y las recomendaciones sobre el reembolso de fostamatinib.	CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), con apoyo del patrocinador Medison Pharma Canada Inc.
Ministerio de Solidaridad y Salud de Francia, Ministerio de Educación Superior, Investigación e Innovación	2018	Francia	French National Plan for Rare Diseases 2018-2022: Sharing Innovation, a Diagnosis and a Treatment for All	El plan fomenta la cooperación entre redes clínicas, laboratorios, centros de referencia y otros actores clave, utilizando herramientas de telemedicina y bases de datos interoperables para asegurar la coherencia y efectividad en la toma de decisiones.	Gobierno francés
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2022	Estados Unidos	Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value	ICER consultó con expertos clínicos, pacientes, y fabricantes para desarrollar recomendaciones de política sobre el acceso y la financiación de las terapias génicas para la hemofilia A y B.	La financiación de este informe proviene de subvenciones gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2018	Estados Unidos	Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin	ICER consultó con expertos clínicos, pacientes y fabricantes para desarrollar un marco de	La financiación de este informe proviene de subvenciones

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
			Amyloidosis: Effectiveness and Value	evaluación del valor y para guiar las recomendaciones sobre el acceso y la financiación de Inotersen y Patisiran.	gubernamentales y fundaciones sin fines de lucro, siendo Arnold Ventures el mayor financiador individual.
National Organization for Rare Disorders (NORD)	2023	Estados Unidos	Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States	NORD recomienda que ICER se asocie con comunidades de pacientes para pilotear las opciones de accesibilidad propuestas y asegurar la representación adecuada de pacientes con enfermedades huérfanas/raras en los procesos de toma de decisiones.	No reporta
Anil N. Makam, junto con colaboradores del Institute for Clinical and Economic Review (ICER).	2024	Estados Unidos	Iptacopan and Danicopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Effectiveness and Value	ICER consultó con expertos clínicos, pacientes, y fabricantes para desarrollar recomendaciones de política sobre el acceso y la financiación de Iptacopan y Danicopan.	El informe fue financiado principalmente por la Laura and John Arnold Foundation y otras fundaciones sin fines de lucro.
Domenica Taruscio y equipo del Istituto Superiore di Sanità, Roma.	2011 (actualización en 2014)	Italia	Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie	Se utilizó el método Delphi para alcanzar el consenso entre los expertos, asegurando que las recomendaciones reflejen las mejores prácticas clínicas actuales.	Financiado por el programa de investigación Italia-Estados Unidos "Malattie Rare" y coordinado por el Centro Nacional de Enfermedades Raras del Istituto Superiore di Sanità.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2017	Reino Unido	Mitochondrial disorders in children: Co-enzyme Q10	No reporta	No reporta
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	2017	Reino Unido	Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant	No reporta	No reporta
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y la hiperfagia en el síndrome de Bardet-Biedl o el síndrome de Alström	Se considera la participación de diversos actores, incluidos especialistas en las enfermedades, organizaciones de pacientes, y responsables de políticas de salud, para obtener	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				un consenso sobre la eficaciay la integración de Setmelanotide en el NHS. Esto incluye la consulta con grupos de interés para asegurar que todas las perspectivas sean consideradas.	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	Reino Unido	Setmelanotida para el tratamiento de la obesidad causada por deficiencia del receptor de leptina (LEPR) o deficiente de proopiomelanocortina (POMC)	El documento implica la consulta con diversos actores, incluidos expertos clínicos, organizaciones de pacientes, y responsables de políticas de salud, para obtener un consenso sobre la evaluación de Setmelanotide. Esto incluye considerar múltiples perspectivas para asegurar que la evaluación sea integral y representativa.	No Reporta
Ministerio de Recursos Humanos de Hungría (Ministry of Human Resources, Hungary)	2014	Hungría	National Plan for Rare Diseases: Health Policy Strategy for Rare Diseases until 2020	El documento menciona la importancia de coordinarse con diversos actores, incluidos profesionales de salud, organizaciones de pacientes, y autoridades de salud. Se busca obtener consenso entre estos grupos para garantizar que el plan sea integral y refleje las necesidades y prioridades de todos los interesados.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés o detalles de financiamiento. Sin embargo, se puede asumir que el financiamiento proviene de fondos públicos destinados a mejorar los servicios de salud y apoyar la investigación en enfermedades huérfanas/raras.
Ministerio de Salud de Francia	2014	Francia	Plan National des Maladies Rares (2011-2014): Une Ambition Renforcée	El plan destaca la importancia de identificar y coordinar a actores clave, incluidos profesionales de la salud, investigadores, organizaciones de pacientes y autoridades sanitarias. Se establecen redes de colaboración y se busca un consenso entre estas partes para desarrollar	No Reporta

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
				políticas y estrategias efectivas para el manejo de enfermedades huérfanas/raras.	
Ministerio Federal de Salud de Alemania	2013	Alemania	National Plan of Action for Rare Diseases – Fields of Action, Recommendations, and Proposed Actions	El documento destaca la importancia de identificar y coordinar a los actores clave en el campo de las enfermedades huérfanas/raras, incluidos profesionales de salud, investigadores, organizaciones de pacientes y autoridades sanitarias. Se establecen redes y mecanismos de consenso para desarrollar políticas y estrategias efectivas.	No Reporta
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2018	Alemania	Neonatal Screening for 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy: Preliminary Report	El informe considera la colaboración de diferentes actores en la evaluación del cribado neonatal, incluidos expertos en enfermedades huérfanas/raras, genetistas, y profesionales de salud pública. También se menciona la consulta con grupos de interés y organizaciones de pacientes para obtener una visión integral sobre la implementación del cribado.	No Reporta
Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2015	Alemania	Newborn Screening for Tyrosinemia Type I Using Tandem Mass Spectrometry: Final Report	El informe implica la consulta con expertos en el campo, así como con grupos de interés y organizaciones de pacientes para obtener un consenso sobre la implementación del cribado neonatal. La coordinación entre diferentes actores en el sistema de salud es fundamental para desarrollar políticas efectivas y prácticas basadas en la evidencia.	No Reporta
EURORDIS (Organización	2013	Europa	NeurOmics: proyecto europeo integrado de investigación ómica	El documento no proporciona detalles explícitos sobre la	El proyecto está financiado por la Unión Europea

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
Europea para las Enfermedades Raras)			para el diagnóstico y la terapia de enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas raras	metodología para el mapeo de actores de consenso. Se trata de un proyecto colaborativo en el que diferentes actores y expertos europeos trabajan juntos para avanzar en la investigación.	dentro del programa de investigación. No se menciona ningún conflicto de interés específico en el documento.
Comisión Europea, específicamente la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria	2020	Unión Europea	EVALUACIÓN CONJUNTA DEL REGLAMENTO (CE) Nº 1901/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO DE 12 DE DICIEMBRE DE 2006 SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO PEDIÁTRICO Y REGLAMENTO (CE) Nº 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, DE 16 DE DICIEMBRE DE 1999, SOBRE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	La evaluación incluye un mapeo de actores clave mediante encuestas y consultas, recogiendo opiniones de diversos grupos de interés en la industria farmacéutica, instituciones de investigación y asociaciones de pacientes.	El documento es financiado y producido por la Comisión Europea, por lo que está diseñado para proporcionar una evaluación imparcial de las políticas sin conflictos de interés específicos. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el informe.
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	2023	Canadá	CADTH Reimbursement Review: Sohonos (Setmelanotide) for the Treatment of Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency	El documento implica la consulta con diversos actores, incluidos expertos clínicos, organizaciones de pacientes, y responsables de políticas de salud. Se busca obtener un consenso sobre la evaluación de Setmelanotide para asegurar que la revisión cubra múltiples perspectivas y necesidades.	El financiamiento para la revisión proviene de fondos públicos destinados a la evaluación de tecnologías sanitarias.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2020	Estados Unidos	Spinraza y Zolgensma para la Atrofia Muscular Espinal: Eficacia y Valor	El informe involucra la consulta con una variedad de actores, incluidos profesionales de la salud, pacientes, y responsables de políticas de salud. Se busca un consenso entre estos grupos para asegurar que la evaluación de los tratamientos refleje diversas perspectivas y necesidades.	El financiamiento del informe proviene de fondos públicos y donaciones, y el ICER busca mantener la imparcialidad en sus evaluaciones.
Rare-X	2022	Estados Unidos	EL PODER DE SER CONTADO: UN RECUENTO MÁS PRECISO	El documento no proporciona una metodología específica para el mapeo de actores de	No se mencionan conflictos de interés en el documento. Rare-X, la

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
			DE ENFERMEDADES RARAS Y PASOS PARA CONTARLAS	consenso, pero destaca la importancia de la colaboración entre diferentes actores, incluidos investigadores, organizaciones de pacientes y entidades gubernamentales.	organización responsable, es una entidad sin fines de lucro que busca mejorar la situación de las enfermedades huérfanas/raras mediante la promoción de datos más precisos y la colaboración internacional.
Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG)	2011	Alemania	Informes IQWiG – Año: 2011 No. 83 ¿Para qué hay evidencia? ¿Se están elaborando actualmente directrices para las enfermedades raras?	El informe no proporciona detalles específicos sobre el mapeo de actores de consenso. Se enfoca en la revisión de la evidencia y cómo esta se utiliza para desarrollar directrices	El informe es elaborado por IQWiG, una institución pública financiada por el gobiemo alemán. No se mencionan conflictos de interés adicionales en el documento, y se asume que el financiamiento proviene de recursos públicos para la evaluación y mejora de la atención sanitaria.
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	2020	Estados Unidos	Valoctocogén Roxaparvovec y Emicizumab para la hemofilia A sin inhibidores: Eficacia y valor	I documento incluye un análisis basado en la evidencia científica y consulta con expertos en la materia, pero no detalla un proceso específico de mapeo de actores de consenso. Se enfoca en la integración de datos y estudios para formar una evaluación integral.	El ICER es una organización independiente que financia sus actividades a través de subvenciones y contratos. El informe se basa en una evaluación imparcial de la evidencia. No se mencionan conflictos de interés específicos en el documento, y el ICER se esfuerza por mantener la transparencia y la imparcialidad en sus informes.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El documento resalta la consulta y colaboración con actores relevantes, incluyendo expertos en ERNs, instituciones de salud, y grupos de pacientes para asegurar un consenso amplioy la integración de diversas perspectivas en las CPGs y CDSTs.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN).	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	La metodología destaca la importancia de un equipo de coordinación que lidere el proceso de consenso, y se propone un enfoque estructurado para la gestión del consenso, incluyendo la selección de métodos, desarrollo de preguntas y edición de las declaraciones finales.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Network (ERN).	2020	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El manual describe un proceso de consulta con expertos de las Redes Europeas de Referencia (ERNs), utilizando herramientas como encuestas en línea para ajustar y validar los criterios de priorización. También se menciona la importancia de alcanzar un consenso dentro del panel de priorización.	Financiado por la Comisión Europea. El documento no menciona específicamente conflictos de interés
European Reference Networks (ERNs), coordinado por Health Services and Medical Care of the European Commission	2020	Unión Europea	Methodological Handbooks & Toolkit for Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools for Rare Diseases Handbook #6: Methodology for the Elaboration of Evidence Reports for Rare Diseases	Se incluye una metodología para el mapeo y la inclusión de actores clave en el proceso de desarrollo de informes, garantizando que se consideren las perspectivas y el consenso de diversos expertos y partes interesadas.	El documento no menciona específicamente conflictos de interés. Se entiende que el financiamiento y la gestión del proyecto provienen de la Comisión Europea y está alineado con los objetivos de los European Reference Networks (ERNs) para mejorar el manejo de enfermedades huérfanas/raras en la UE.

Autor	Año	País/Región	Título	Metodologías/Criterios	Conflicto de interes y/o financiamiento
European Reference Network (ERN).	2023	Unión Europea	European Reference Network: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools	El documento no detalla explícitamente el proceso de mapeo de actores de consenso, pero implica la colaboración entre diversos expertos y organizaciones dentro de la red ERN para desarrollar directrices y herramientas de soporte.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento. Se asume que el desarrollo de las directrices y herramientas es financiado por fondos de la Unión Europea y está destinado a mejorar la atención en el ámbito de la red ERN sin influencia externa indebida.
National Health Service (NHS) de Inglaterra.	2018	Reino Unido	National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease.	El documento no detalla explícitamente el proceso de mapeo de actores de consenso, pero se basa en la colaboración con expertos en genética y enfermedades huérfanas/raras para desarrollar los criterios.	El documento no menciona explícitamente conflictos de interés ni detalles de financiamiento, lo que es común en documentos de directrices institucionales. Se asume que el documento es una publicación oficial del NHS y se basa en la evidencia científica y consenso profesional en el área de la genética.

Fuente: elaboración propia.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Producto 4

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Nominaciones de medicamentos a listado UNIRS que hacen parte de las recomendaciones de las GPC de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes

Informe de avance: identificación de los medicamentos con usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS)

28 de agosto de 2024



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva - IETS

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones IETS

Kelly Estrada Orozco
Gerente Técnica – IETS

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

César Huérfano Herrera
Líder Técnico Producto – IETS



Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud - MSPS
Supervisor designado

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. 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 (MINSALUD), 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

Huérfano Herrera, César Ricardo. Químico Farmacéutico, M.Sc. en Farmacología, Mag.en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López-Romero, Luis Alberto. Enfermero, Magister en Epidemiología. Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud- IETS.

Revisores (si aplica)

Avellaneda Lozada, Paola Astrid. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

D'Pino Franco, María Cristina. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

Agradecimientos (sociedades o personas naturales si aplica)

No aplica.

Fuerza ampliada (si aplica)

Murcia Galindo Claudia Patricia. Enfermera, Especialización en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Urieles-Sierra, Katterine Isabel. Médica, Especialista en Epidemiología, Magister en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Conflictos de interés

Los autores de este documento declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera: *Nominaciones de medicamentos a listado UNIRS que hacen parte de las recomendaciones de las GPC de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social; 2024*.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1271 de 2024, los derechos patrimoniales de autor 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).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

Confidencialidad (si aplica)

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 (si aplica)

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia mediante el contrato No. MSPS-1271-2024, el cual fue suscrito entre esta Institución y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Abreviaturas 1

Alcance 3

1. Objetivo general 3

2. Identificación de medicamentos con usos no aprobados en registros sanitarios INVIMA o Lista UNIRS contenidos en las guías de práctica clínica (GPC) del objetivo general 7
   2.1. GPC Leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos 7
   2.2. GPC leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes pediátricos 8
   2.3. GPC Linfoma Hodgkin (LH) niños niñas adolescentes 8
   2.4. GPC Linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes pediátricos 10

3. Descripción de los medicamentos a evaluar. 12

4. Historial de autorización del uso propuesto 13
   4.1. Historial de aprobación en el INVIMA 13
   4.2. Historial de aprobación de medicamentos postulados en agencias regulatorias internacionales 15

5. Búsqueda de evidencia clínica 25
   5.1. Definición de preguntas clínicas para cada uno de los medicamentos a nominar en la Lista UNIRS 25
   Pregunta PICO para dasatinib 25
   Pregunta PICO para sorafenib 25
   Pregunta PICO para brentuximab 26
   Pregunta PICO para vinorelbina 26
   5.2. Búsqueda de evidencia clínica de efectividad y seguridad de los medicamentos propuestos para nominación a la Lista UNIRS 27
   5.3. Tamización y de referencias y selección de estudios 27

6. Bibliografía 32

Anexo 1. Estrategias de búsqueda 37

Anexo 2. Tamización de referencias y selección de estudios 41

Anexo 3. Registros sanitarios de los medicamentos nominados a ser incluidos en la Lista UNIRS 45

Anexo 4. Indicaciones aprobadas en la Lista UNIRS de la DMTS del MSPS (versión marzo de 2024) 47

Listado de tablas

Tabla 1. Guía de Práctica Clínica (GPC) tenidas en cuenta en el objetivo general. 3
Tabla 2. Medicamentos identificados en las recomendaciones de la GPC de Leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos. 7
Tabla 3. Medicamentos identificados en las recomendaciones de la GPC de Leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes pediátricos. 8
Tabla 4. Esquemas de quimioterapia que hacen parte de las recomendaciones de la GPC de Linfoma Hodgkin (LH) en pacientes pediátricos. 9
Tabla 5. Esquemas de quimioterapia y medicamentos que hacen parte de las recomendaciones de la GPC de Linfoma NO Hodgkin (LNH) en pacientes pediátricos. .. 10
Tabla 6. Propuesta de usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS). 11
Tabla 7. Brentuximab: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024). 13
Tabla 8. Dasatinib: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024). 14
Tabla 9. Sorafenib: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024). 14
Tabla 10. Vinorelbina: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024). 15
Tabla 11. Brentuximab – indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024. 16
Tabla 12. Dasatinib – indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024. 19
Tabla 13. Sorafenib – indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024. 22
Tabla 14. Vinorelbina - indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024. 23
Tabla 15. Brentuximab en Linfoma Hodking pediátrico – estudios primarios identificados. 28
Tabla 16.Dasatinib en leucemia linfoide agudo (LLA) pediátrico – estudios primarios identificados. 28
Tabla 17. Sorafenib en leucemia linfoide agudo (LLA) pediátrico – estudios primarios identificados. 29
Tabla 18. Vinorelbina en Linfoma Hodking pediátrico – estudios primarios identificados. 29
Tabla 19. Brentuximab y vinorelbina – Guías de práctica clínica identificadas. 30
Tabla 20. Dasatinib – Guías de práctica clínica identificadas. 30
Tabla 21. Sorafenib – Guías de práctica clínica identificadas. 31
Tabla 22. Estrategia de búsqueda: brentuximab en Linfoma de Hodgkin en pacientes pediátricos. 37
Tabla 23. Dasatinib en leucemia linfoide aguda - Estrategia de búsqueda. 37
Tabla 24. Sorafenib en Leucemia Mieloide Aguda - Estrategia de búsqueda. 38

Tabla 25. Vinorelbina en linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos - Estrategia de búsqueda. 39
Tabla 26. Brentuximab: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia 45
Tabla 27. Dasatinib: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia 45
Tabla 28. Sorafenib: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia 46
Tabla 29. Vinorelbina: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia 46

Listado de figuras

Figura 1. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda del dasatinib en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes 41
Figura 2. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda del Sorafenib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en niños y adolescentes. 42
Figura 3. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda del Brentuximab en el tratamiento de Linfoma Hodgkin en niños y adolescentes 43
Figura 4. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda de vinorelbina en el tratamiento de Linfoma Hodgkin en niños y adolescentes 44

Abreviaturas

ABVD	Esquema de quimioterapia que contiene: Bleomicina, dacarbazina, doxorrubicina y vinblastina
ABVE-PC	Esquema de quimioterapia que contiene: bleomicina, ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, prednisona y vincristina
ACSC	Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil, en español
ASCOFAME	Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
AVPC	Esquema de quimioterapia que contiene: ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina
B-AL	Linfoma de células B maduras y leucemia aguda de células B maduras
BEACOPP	Esquema de quimioterapia que contiene bleomicina, ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, prednisona, procarbazina y vincristina
CAC	Cuenta de Alto Costo
CFDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de China, en español
CHIP	Cobertura médica a personas de bajos ingresos y el programa de seguro médico para niños
CMS	Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, en español
DMTS-MSPS	Dirección de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud y Protección Social
EMA	Agencia Europea de Medicamentos, en español
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., es español
GPC	Guía de práctica Clínica
HPFB	Subdivisión de Productos Sanitarios y Alimentos de Canadá, en español
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LNH	Linfoma no Hodgkin
LH	Linfoma Hodgkin
MINCIENCIAS	Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación antes Colciencias
MINSALUD/ MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NHL-BFM 90	Esquema de quimioterapia que contiene: daunorubicina, L-asparaginasa, metotrexato, etopósido, folinato de calcio (leucovorina), ifosfamida, adriamicina, ciclofosfamida y vincristina

NHL-BFM 90 (basado en ALCL 99)	Esquema de quimioterapia que contiene: ciclfosfamida, metotrexato, ifosfamida, citarabina, etopósido, vinblastina, doxorubicina y vinblastina
NHL-BFM 95	esquema de quimioterapia que contiene: vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina, metotrexato y folinato de calcio (leucovorina)
OEPA	Esquema de quimioterapia que contiene: etopósido, doxorrubicina, prednisona y vincristina
OEPA-COPDac	Esquema de quimioterapia que contiene: ciclofosfamida, dacarbazina, doxorrubicina, etopósido, prednisona y vincristina
PCNR	Proporción de casos nuevos reportados
PMDA	Agencia de productos farmacéuticos y dispositivos médicos de Japón, en español
PH+	Cromosoma Philadelphia Positivo
Protocolo M	Esquema de quimioterapia que contiene: 6-mercaptopurina (oral), metotrexato (IV) y metotrexato (IT)
TGA	Administración de Bienes Terapéuticos de Australia, en español
TNF	Factor de necrosis tumoral alfa
UNIRS	Uso No Incluido en Registro Sanitario
VAMP	Esquema de quimioterapia que contiene doxorrubicina, metotrexato, vinblastina y prednisona

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

Alcance

Revisar las intervenciones farmacológicas de las GPC de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin para seleccionar aquellas que no cuentan con autorización para el uso recomendado en las GPC, evaluar y actualizar la evidencia de efectividad y seguridad y completar las fichas para proponer su evaluación como UNIRS para esas moléculas.

1. Objetivo general

Identificar los medicamentos recomendados en las guías de práctica clínica (GPC) colombianas vigentes de cáncer infantil (leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin) para los cuales su uso no se encuentra aprobado por el INVIMA para estas condiciones, ya sea mediante registro sanitario o en la lista UNIRS, recolectar la evidencia que justifica su uso en estas patologías y diligenciar el formato de presentación de la evaluación farmacológica de usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS) ASS-RSA-FM130.

Tabla 1. Guía de Práctica Clínica (GPC) tenidas en cuenta en el objetivo general.

Pacientes	Título de la guía	Año de publicación	No. de la Guía
Leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes (1)	2023	No. 9-2
Leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes pediátricos	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes (2)	2023	No. 9-1
Linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes (3)	2022	10-1
Linfoma No Hodgkin en pacientes pediátricos	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes (4)	2023	10-3

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

Contextualización

Leucemia Linfoide Aguada (LLA)

La leucemia linfoide aguda (LLA) es el tipo más común de leucemia representado el 80% de los casos en pediatría y se presenta con la proliferación de células linfoides inmaduras que invaden la médula ósea (MO), sangre u otros sitios extramedulares(5,6). Este tipo de leucemia puede ser de linaje precursor de células B (LLA-B) que representa alrededor del 85 % de los casos o, con menor frecuencia, de linaje precursor de células T (LLA-T) y otros subtipos que pueden alterar el riesgo de recaída (5,7).

La LLA puede ser causada por factores genéticos o ambientales. En el caso de los primeros podemos encontrar los síndromes congénitos como el Síndrome de Down, la presencia de variantes genéticas heredadas, la traslocación constitucional Robertsoniana entre cromosomas 15 y 21, y los polimorfismos en nucleótidos simples; mientras que en caso de los segundos podemos enumerar la exposición a pesticidas, radiación ionizante e infecciones virales, como el virus Epstein Barr y el virus Linfotrópico de células humanas T-HTLV (6)

La identificación de las alteraciones genéticas presentes en los pacientes con LLA es esencial para iniciar el tratamiento antileucémico adecuado y pueden cambiar ostensiblemente el curso de la enfermedad (6,8). El cáncer más frecuente en niños de 0 a 14 años en todo el mundo fue la leucemia(9). La incidencia anual de LLA es de aproximadamente 3-4 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años(10).

En Colombia de acuerdo con el último reporte de la Cuenta de Alto Costo entre el 2 de enero de 2021 y 1 de enero de 2022 se reportaron 362 casos nuevos de LLA, 2.603 casos prevalentes y 138 muertes. La proporción de casos nuevos reportados fue de 25 casos nuevos (IC 95%: 22,7-28,0) por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años (11). La prevalencia y mortalidad ajustada por 1.000.000 habitantes menores de 18 años fue de 183,55 (IC 95%:176,57-190,74) y 9,69 (IC 95%:8,14-11,45) respectivamente (11).

Leucemia Mieloide Aguada (LMA)

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es tipo de cáncer hematopoyético que se originan en las células madre de la médula ósea y presenta una proliferación de blastos inmaduros de la línea mieloide con diferenciación anormal (12).

Entre los factores que causan la LMA está el antecedente de quimioterapia o radioterapia para otros tipos de cánceres primarios, sexo masculino, edad avanzada, consumo de tabaco, estar expuesto a radiación en el ambiente, tener antecedentes personales de un trastorno de la sangre, como un síndrome mielodisplásico y tener ciertos síndromes o trastornos hereditarios (13).

El diagnostico se realiza con base en pruebas que examinan la sangre como el frotis de sangre periférica, citometría de flujo y de la médula ósea como aspirado y biopsia, entre otras.

Entre los factores pronósticos es la edad del paciente, diseminación al SNC, infección sistémica en el momento del diagnóstico, recuento de glóbulos blancos muy alto en el momento del diagnóstico, antecedentes de un trastorno de la sangre, como un síndrome mielodisplásico (13).

La leucemia es la causa más común de enfermedad en infantes en todo el mundo (9). Esta patología es particularmente poco común y representa aproximadamente el 20% de las leucemias pediátricas, siendo más común con el aumento de la edad sobre todo adultos en donde represente el 80% de los casos (14,15). En niños menore de un año la incidencia es aproximadamente 1.5 por 100,000 en infantes, luego disminuye a 0.4 por 100,000 de 5 y 9 años, inmediatamente aumenta gradualmente a aproximadamente 1 por cada 100,000 personas a los 25 años, finalmente puede alcanzar 25 por 100,000 personas en personas mayores de 80 años (14).

En Colombia de acuerdo con el último reporte de la Cuenta de Alto Costo (CAC) entre el 2 de enero de 2021 y 1 de enero de 2022 la proporción de casos nuevos reportados de LMA fue de 2 casos nuevos (IC 95%: 2,7-4,7) por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años (11). La prevalencia y mortalidad ajustada por 1.000.000 habitantes menores de 18 años fue de 22,08 (IC 95%:19,71-24,76), y 2,24 (IC 95%:1,53-3,16) respectivamente (11).

Linfoma Hodgkin (LH)

Tumor sólido hematológico del sistema inmunitario que se caracteriza por la presencia de un tipo de célula llamada célula de Reed-Sternberg en el sistema linfático y puede ser de crecimiento lento o de crecimiento rápido (16). Después de las leucemias y los tumores del sistema nervioso central, ocupan el tercer lugar en incidencia de cánceres infantiles (17).

Los factores de riesgo para la aparición de la enfermedad son ser adulto joven de 20 a 39 años o adulto mayor de 65 años o más, ser hombre, antecedentes de infección por el virus de Epstein-Barr en la adolescencia o durante la infancia y familiar de primer grado con LH (18).

Por otra parte, entre los factores pronósticos que pueden cambiar el curso de la enfermedad son la presencia o ausencia de síntomas B sistémicos, estadio de la enfermedad, presencia de masas voluminosas y calidad y conveniencia del tratamiento administrado. Así mismo, otros factores como la edad, sexo, velocidad de sedimentación de eritrocitos, extensión del compromiso abdominal y número absoluto de sitios con compromiso ganglionar (18).

En estados unidos para este año se sabe que el Linfoma de Hodgkin (LH) cobrara la vida de 910 (550 hombres, 360 mujeres) personas y se presentaron 8.570 (4,630 hombres y 3,940 mujeres) casos nuevos (19). En Colombia de acuerdo con el último reporte de la

Cuenta de Alto Costo entre el 2 de enero de 2021 y 1 de enero de 2022 la proporción de casos nuevos reportados fue de 4 casos nuevos (IC 95%: 3,2 a 5,5) por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años (11). La prevalencia y mortalidad ajustada por 1.000.000 habitantes menores de 18 años fue de 31,02 (IC 95%:28,18-34,06) y 0,56 (IC 95%:0,24-1,11), respectivamente (11).

Linfoma No Hodgkin (LNH)

El Linfoma No Hodgkin (LNH) es un tipo de cáncer que se desarrolla en el sistema linfático. También se conoce como linfoma no hodgkiniano, que puede ser de crecimiento lento o de crecimiento rápido (16) y se caracteriza por una diversidad de proliferaciones de células B y T (20). El LNH se diferencia del linfoma de Hodgkin por sus diferentes características clínicas y la ausencia de células de Reed-Sternberg y de tinción Cd15 y Cd30 en la histología; existen más de 40 subtipos principales de este Linfoma, sin embargo, los más frecuentes son el linfoma folicular indolente (LF) y el linfoma difuso de células B grandes agresivo (20), cada uno de estos asociados a traslocaciones genéticas diferentes. Los ganglios linfáticos hinchados, fiebre, sudores nocturnos excesivos, pérdida de peso y fatiga son síntomas y síntomas más frecuentes del linfoma no Hodgkin (16).

Los factores de riesgo para LNH se han clasificado como modificables y no modificables. Entre los primeros encontramos la edad avanzada, el sexo masculino, antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes e inmunosupresión; mientras que entre los modificables esta la radiación, exposición química, obesidad, tabaco y alcohol, implantes mamarios y deficiencia de vitaminas (21).

La incidencia global y la frecuencia de los diferentes subgrupos histológicos de LNH varían acorde con la edad en el momento del diagnóstico (22). La tasa anual de incidencia por millón de habitantes en estados unidos varía entre el 5,9 para niños menores de 5 años, el 10,9 para niños de 5 a 14 años y el 15,9 para adolescentes (23). Mientras que, en Colombia según datos de la cuenta de alto costo para el periodo del 2 de enero de 2021 al 1º de enero de 2022, se encontró que la proporción de casos nuevos reportados (PCNR) fue de 5,23 casos nuevos (IC 95%: 4,19 - 6,66), prevalencia de 45,21 (IC 95%: 41,78 – 48,85) y mortalidad de 2,09 (IC 95%: 1,41 - 2,98) por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años (11).

2. Identificación de medicamentos con usos no aprobados en registros sanitarios INVIMA o Lista UNIRS contenidos en las guías de práctica clínica (GPC) del objetivo general

2.1. GPC Leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos

Se procedió a identificar la totalidad de los medicamentos que conforman las recomendaciones de la GPC de leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos en su versión 2023. El listado de todos los medicamentos se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Medicamentos identificados en las recomendaciones de la GPC de Leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos.

No.	Medicamento	Fase	Indicacion en GPC
1	Prednisolona	Inducción	Recomendación No. 19
2	Dexametasona	Inducción	Recomendación No. 19
3	Asparaginasa pegilada	Inducción	Recomendación No. 20
4	Vincristina	Inducción	Recomendación No. 20
5	Daunorrubicina	Inducción	Recomendación No. 20
6	Doxorrubicina	Inducción	Recomendación No. 20
7	Asparaginasa Erwinia	Inducción	Recomendación No. 20
8	Citarabina	Inducción	Recomendación No. 24
9	Ciclofosfamida	Consolidación	Recomendación No. 24
10	Metotrexato	Consolidación	Recomendación No. 27
11	Citarabina	Consolidación	Recomendación No. 29
12	Metotrexato	Consolidación	Recomendación No. 29
13	Mercaptopurina	Mantenimiento	Recomendación No. 32
14	Inhibidor de tirosin kinasa	Mantenimiento	Recomendación No. 33
15	Imatinib	Mantenimiento	Recomendación No. 33
16	Dasatinib	Mantenimiento	Recomendación No. 33
17	Nilotinib	Mantenimiento	Recomendación No. 33

2.2. GPC leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes pediátricos

Se identificaron la totalidad de los medicamentos que conforman las recomendaciones de la GPC de leucemia mieloide aguda (LLA) en pacientes pediátricos en su versión 2023. El listado de todos los medicamentos se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Medicamentos identificados en las recomendaciones de la GPC de Leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes pediátricos.

No.	Medicamento	Fase	Indicacion en GPC
1	Citarabina	Inducción	Recomendación 21
2	Daunorubicina	Inducción	Recomendación 22
3	Idarubicina	Inducción	Recomendación 23
4	Mitoxantrona	Inducción	Recomendación 23
5	Sorafenib	Inducción	Recomendación 24
6	Midostaurina	Inducción	Recomendación 25
7	Gentuzumab ozogamicina	Inducción	Recomendación 26
8	Gentozumab-ozogamicina	Consolidación	Recomendación 32
9	Sorafenib	Consolidación	Recomendación 33
10	Midostaurina	Consolidación	Recomendación 34
11	Mitoxantrona	Consolidación	Recomendación 43
12	Ácido Trans Retinoico (Tretinoína)	Consolidación y Mantenimiento	Recomendación 58
13	Metotrexato	Consolidación y Mantenimiento	Recomendación 58
14	Trióxido de arsénico (ATO)	Mantenimiento	Recomendación 65
15	Rasburicasa	Mantenimiento	Recomendación 74

2.3. GPC Linfoma Hodgkin (LH) niños niñas adolescentes

Se identificaron la totalidad de los medicamentos que conforman las recomendaciones de la GPC de Linfoma Hodgkin (LH) en pacientes pediátricos en su versión 2023. En esta GPC tiene la particularidad de que recomiendan diferentes esquemas de quimioterapia, cada uno con medicamentos, dosificaciones y frecuencias específicos, tal como se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia que hacen parte de las recomendaciones de la GPC de Linfoma Hodgkin (LH) en pacientes pediátricos.

No.	Esquemas de quimioterapia	Medicamentos que componen cada esquema	Indicacion en GPC
1	OEPA	• Etopósido • Doxorrubicina • Prednisona • Vincristina	Recomendación 9
2	ABVD	• Bleomicina • Dacarbazina • Doxorrubicina • Vinblastina	Recomendación 10
3	AVPC	• Ciclofosfamida • Doxorrubicina • Prednisona • Vincristina	Recomendación 11
4	VAMP	• Doxorrubicina • Metotrexato • Vinblastina • Prednisona	Recomendación 12
5	ABVE-PC	• Doxorrubicina • Bleomicina (en la recomendación 18 de la GPC se sugiere su reemplazo por brentuximab) • Vincristina • Etopósido • Prednisona • Ciclofosfamida • G-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos) • Ifosfamida • Vinorelbina	Recomendación 13
6	OEPA-COPDac	• Ciclofosfamida, • Dacarbazina • Doxorrubicina • Etopósido • Prednisona • Vincristina	Recomendación 16
7	BEACOPP	• Bleomicina • Ciclofosfamida • Doxorrubicina, • Etopósido, • Prednisona • Procarbazina • Vincristina	Recomendación 19
8	Brentuximab	NA	Recomendación 18

2.4. GPC Linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes pediátricos

Se identificaron la totalidad de los medicamentos que conforman las recomendaciones de la GPC de NO Linfoma Hodgkin (LNH) en pacientes pediátricos en su versión 2023. En esta GPC también se recomiendan diferentes esquemas de quimioterapia, cada uno con medicamentos, dosificaciones y frecuencias específicos, tal como se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia y medicamentos que hacen parte de las recomendaciones de la GPC de Linfoma NO Hodgkin (LNH) en pacientes pediátricos.

No.	Esquemas de quimioterapia	Medicamentos que componen cada esquema	Indicacion en GPC
1	NHL-BFM 90	• Daunorubicina • L-asparaginasa • metotrexate. • Etopósido • Leucovorin • Ifosfamida • Adriamicina • Ciclofosfamida • Vincristina	Recomendación 12
2	NHL-BFM 90 (basado en ALCL 99)	• Ciclfosfamida • Metotrexato • Ifosfamida • Citarabina • Etopósido • Vinblastina • Doxorubicina • Vinblastina	Recomendación 21
3	NHL-BFM 95	• Vincristina • Daunorrubicina • L-Asparaginasa • Ciclofosfamida • Citarabina • 6-mercaptopurina • Metotrexato • Folinato de calcio (leucovorina)	Recomendación 12 / 22
4	Protocolo M	• 6-Mercaptopurina (oral) • Metotrexato (IV) • Metotrexato (IT)	Recomendación 16
5	Rituximab	NA	Recomendación 13

No.	Esquemas de quimioterapia	Medicamentos que componen cada esquema	Indicacion en GPC
6	Metotrexato	NA	Recomendación 17

Criterios para evaluación farmacológica de usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS)

Se podrá solicitar al INVIMA la aprobación de un uso no incluido en registro sanitario (UNIRS) para un medicamento, cuando se cumplan las siguientes condiciones (24):

- El medicamento en cuestión debe contar con registro sanitario vigente, en trámite de renovación y/o temporalmente no comercializado.
- El uso o indicación solicitado no debe estar ya aprobado en ninguno de los registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación y/o temporalmente comercializados.
- El uso o indicación solicitado no debe estar ya incluido en la Lista UNIRS (última versión de marzo de 2024).

Se procedió a verificar estas condiciones para cada uno de los medicamentos que hacen parte de las GPC's de LLA, LMA, LH y LNH en niños y adolescentes. Como resultado se determinó que 4 (cuatro) medicamentos tienen usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS) y además cumplen las condiciones anteriormente enunciadas, los cuales se pude observar en la Tabla 6.

Tabla 6. Propuesta de usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS).

No.	Medicamento	uso no incluido en registro sanitario (UNIRS)	GPC en la que se recomienda su uso
1	Brentuximab	Tratamiento de menores de 18 años con Linfoma Hodgkin	GPC de Linfoma Hodgkin (LH) en pacientes pediátricos
2	Dasatinib	Tratamiento de menores de 18 años con leucemia linfoide aguda (LLA)	GPC de leucemia linfoide aguda (LLA) en pacientes pediátricos.

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

No.	Medicamento	uso no incluido en registro sanitario (UNIRS)	GPC en la que se recomienda su uso
3	Sorafenib	Tratamiento de menores de 18 años con leucemia mieloide aguda (LMA)	GPC de Leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes pediátricos.
4	Vinorelbina	Tratamiento de menores de 18 años con Linfoma Hodgkin	GPC de Linfoma Hodgkin (LH) en pacientes pediátricos

3. Descripción de los medicamentos a evaluar.

Brentuximab vedotina

Es un medicamento anticuerpo monoclonal que se une a una proteína conocida como CD30 para tratar adultos y niños con ciertos tipos de linfoma anaplásico de células grandes cutáneas o sistémicos, linfoma de células T periféricas, linfoma de Hodgkin clásico o micosis fungoide que se administra solo o en combinación con otros quimioterapéuticos (25).

Las reacciones adversas más comunes del brentuximab (con una frecuencia que puede afectar más de 1 de cada 10 personas) son: reducción del número de glóbulos blancos, infección del tracto respiratorio superior, pérdida de peso, infección, náuseas, dolor abdominal, picor dolor muscular, dolor articular o articulaciones hinchadas y dolorosas (26).

Dasatinib

El dasatinib es un inhibidor de la tirosin-quinasa (TKI por su siglas en inglés) a que se administra solo o en combinación con otros medicamentos para tratar adultos y niños de 1 año o más con ciertos tipos de leucemia mieloide crónica o leucemia linfoblástica aguda positivas para el cromosoma Filadelfia (Ph1) (27).

Dentro de las reacciones adversas más frecuencias producidas por el dasatinib están (28): infecciones/inflamación del tracto respiratorio superior, erupción cutánea, alopecia, dermatitis (incluyendo eczema), prurito, acné, dolor musculo esquelético, artralgia, mialgia, debilidad muscular.

Sorafenib

El sorafenib también es un inhibidor de la tirosin-quinasa (TKI por su siglas en inglés) a través de ayudar a evitar la formación y multiplicación de células cancerosas bloqueando ciertas proteínas. Este medicamento se usa en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células renales y el cáncer de tiroides. Es posible que también impida la creación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para el crecimiento de los tumores (29).

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes del sorafenib están la diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie y exantema(30). Como reacciones adversas serias se han reportado infarto de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia y crisis hipertensiva (30).

Vinorelbina

La vinorelbina es un tipo de alcaloide de vinca que detiene el crecimiento y la multiplicación de las células cancerosas y en consecuencia lleva a su destrucción. Es un medicamento que se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio localmente avanzado o que se ha propagado a otras partes del cuerpo, se emplea solo o con cisplatino. Además, se está investigando para tratar otros tipos de cáncer (31).

Las reacciones adversas más frecuentemente generadas por la vinorelbina son neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y estreñimiento, aumentos transitorios de las pruebas de función hepática, alopecia y flebitis local (32).

4. Historial de autorización del uso propuesto

4.1. Historial de aprobación en el INVIMA

En las Tablas 7, 8, 9 y 10 se citan las indicaciones aprobadas actualmente en los registros sanitarios expedidos por el INVIMA para brentuximab, dasatinib, sorafenib y vinorelbina. Estas fueron revisadas en el sitio web del INVIMA durante el mes de agosto del 2024.

Tabla 7. Brentuximab: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024).

Indicaciones aprobadas para brentuximab en registros sanitarios INVIMA
- Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Indicaciones aprobadas para brentuximab en registros sanitarios INVIMA
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico - Tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM). - Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico - En combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado. - En combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado.

Tabla 8. Dasatinib: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024).

Indicaciones aprobadas para dasatinib en registros sanitarios INVIMA
Dasatinib está indicado para el tratamiento de adultos con: • Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (PH+) en fase crónica de diagnóstico reciente. • LMC PH+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib. • Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelfia positivo (LLA PH+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo

Tabla 9. Sorafenib: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024).

Indicaciones aprobadas para sorafenib en registros sanitarios INVIMA
• Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo. • Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular: avanzado, intermedio que no pueda ser manejado con quemoembolización arterial (TACE).

Tabla 10. Vinorelbina: indicaciones aprobadas en registros sanitarios INVIMA (corte a agosto de 2024).

Indicaciones aprobadas para vinorelbina en registros sanitarios INVIMA
La indicación del único registro sanitarios vigente (INVIMA 2016M-0004790-R1) es la siguiente: • Carcinoma pulmonar de células pequeñas y carcinoma mamario.

4.2. Historial de aprobación de medicamentos postulados en agencias regulatorias internacionales

Como parte de los soportes que se debe presentar en la evaluación farmacológica de usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS), se debe identificar si las nuevas indicaciones a proponer ya fueron aprobadas en alguna de las agencias sanitarias de referencia.

Las agencias sanitarias que se consultaron fueron las enunciadas en el documento del INVIMA titulado “Guía para la presentación de evaluación farmacológica para usos no incluidos en registro sanitario (UNIRS)”(24), como puede verse a continuación:

- Estados Unidos - FDA (U.S. Food and Drug Administration): https://www.fda.gov/
- Unión Europea - EMA (European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu/en
- Canadá - Health Canada y HPFB (Health Products and Food Branch of Health): https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate
- Reino Unido - MHRA (Medicines *Healthcare products Regulatory* Agency - Reino Unido: https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
- Francia - ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*): https://ansm.sante.fr/
- Suiza - Swissmedic (Swiss Agency for Therapeutics Products – Suiza): https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home.html
- Países Bajos - College to Beoordeling van Geneesmiddelen (Países Bajos): https://english.cbg-meb.nl/
- Alemania: Instituto Federal para los Fármacos y los Productos Sanitarios (BfArM): https://www.bfarm.de/EN/Home/_node.html
- Dinamarca - Agencia Danesa del Medicamento (Dinamarca): https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/
- Suecia - Agencia de Productos Médicos: https://www.lakemedelsverket.se/en
- Noruega – Norwegian Medical Products Agency (NOMA): https://www.dmp.no/en
- Japón: PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency): https://www.pmda.go.jp/index.html

Las indicaciones identificadas para cada uno de los 4 medicamentos de intereses (brentuximab, dasatinib, sorafenib y vinorelbina) se describen en las Tablas 11, 12, 13 y 14.

Tabla 11. Brentuximab – indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024.

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para brentuximab
FDA (Estados Unidos)	• Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) en estadio III o IV no tratado previamente, en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina. • Pacientes pediátricos de 2 años o más con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) de alto riesgo no tratado previamente, en combinación con doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida. • Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) con alto riesgo de recaída o progresión como consolidación posterior al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT). • Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL) después del fracaso del auto-HSCT o después del fracaso de al menos dos regímenes de quimioterapia con múltiples agentes previos en pacientes que no son candidatos al auto-HSCT. • Pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (sALCL) no tratado previamente u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30 (PTCL), incluido el linfoma angioinmunoblástico de células T y el PTCL no especificado de otra manera, en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona. • Pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (sALCL) después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia con múltiples agentes previo. • Pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (pcALCL) o micosis fungoide (MF) que expresa CD30 que han recibido terapia sistémica previa.
EMA (Unión Europea)	Linfoma de Hodgkin • Brentuximab está indicado para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina • Brentuximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM).

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para brentuximab
	• Brentuximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. Linfoma anaplásico de células grandes sistémico • Brentuximab en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Brentuximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. Linfoma cutáneo de células T • Brentuximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo
Health Canada y HPFB (Canadá)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
MHRA (Reino Unido)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
ANSM (Francia)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
Swissmedic (Suiza)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para brentuximab
College to Beoordeling van Geneesmiddelen (Países Bajos)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
BfArM (Alemania)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
Agencia Danesa del Medicamento (Dinamarca)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
Agencia de Productos Médicos (Suecia)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
NOMA (Noruega)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.
PMDA (Japón)	• Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina. • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). • Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1. después de TACM, o 2. después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. • En combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo. • Tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario. • Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.

Tabla 12. Dasatinib – indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024.

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para dasatinib
FDA (Estados Unidos)	Dasatinib es un inhibidor de la cinasa indicado para el tratamiento de: • Adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) positiva al cromosoma Filadelfia (Ph+) en fase crónica. • Adultos con LMC Ph+ crónica, acelerada o en fase blástica mieloide o linfoide con resistencia o intolerancia a terapias previas, incluido imatinib. • Adultos con leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a terapias previas. • Pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con LMC Ph+ en fase crónica. • Pacientes pediátricos de 1 año de edad o más con LLA Ph+ de diagnóstico reciente en combinación con quimioterapia.
EMA (Unión Europea)	Dasatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: • Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. Dasatinib está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con: • Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
Health Canada y HPFB (Canadá)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
MHRA (Reino Unido)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para dasatinib
	(LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
ANSM (Francia)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
Swissmedic (Suiza)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
College to Beoordeling van Geneesmiddelen (Países Bajos)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
BfArM (Alemania)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para dasatinib
	(LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
Agencia Danesa del Medicamento (Dinamarca)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
Agencia de Productos Médicos (Suecia)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
NOMA (Noruega)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.
PMDA (Japón)	• Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+). • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfoide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. • Tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) de pacientes pediátricos en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o leucemia mieloide crónica

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para dasatinib
	(LMC) en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.

Tabla 13. Sorafenib – indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024.

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para sorafenib
FDA (Estados Unidos)	• Carcinoma hepatocelular irresecable. • Carcinoma avanzado de células renales. • Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) progresivo, metastásico o localmente recurrente, refractario al tratamiento con yodo radiactivo.
EMA (Unión Europea)	• Sorafenib está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
Health Canada y HPFB (Canadá)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
MHRA (Reino Unido)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
ANSM (Francia)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
Swissmedic (Suiza)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para sorafenib
College to Beoordeling van Geneesmiddelen (Países Bajos)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
BfArM (Alemania)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
Agencia Danesa del Medicamento (Dinamarca)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
Agencia de Productos Médicos (Suecia)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
NOMA (Noruega)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
PMDA (Japón)	• Tratamiento del carcinoma hepatocelular. • Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. • Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Tabla 14. Vinorelbina - indicaciones aprobadas en agencias sanitarias de referencia con corte a agosto de 2024.

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para vinorelbina
FDA (Estados Unidos)	Vinorelbina es un alcaloide de la vinca indicado: • En combinación con cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico. • Como agente único para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP metastásico.
EMA (Unión Europea)	

Agencia Sanitaria	Indicaciones aprobadas para vinorelbina
	Vinorelbina está indicada en adultos en el tratamiento de: • Cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
Health Canada y HPFB (Canadá)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
MHRA (Reino Unido)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
ANSM (Francia)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
Swissmedic (Suiza)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
College to Beoordeling van Geneesmiddelen (Países Bajos)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
BfArM (Alemania)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
Agencia Danesa del Medicamento (Dinamarca)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
Agencia de Productos Médicos (Suecia)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
NOMA (Noruega)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.
PMDA (Japón)	• Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4). • Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.

5. Búsqueda de evidencia clínica

5.1. Definición de preguntas clínicas para cada uno de los medicamentos a nominar en la Lista UNIRS

Para cada uno de los 4 (cuatro) medicamentos identificados con usos no aprobados en registros sanitarios (UNIRS), se procedió a construir una pregunta PICO (participantes, intervención, comparadores, outcomes) para orientar las respectivas búsquedas de evidencia clínica que permitiera servir como soporte para su presentación para evaluación farmacológica ante el INVIMA.

Pregunta PICO para dasatinib

¿Cuál es la efectividad y seguridad del dasatinib en niños y adolescentes años con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) desde la fase de inducción, consolidación y mantenimiento de acuerdo con el protocolo pediátrico inicialmente seleccionado?

Población	Pacientes menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+)
Intervención	Adición de dasatinib
Comparadores	Protocolo de quimioterapia estándar seleccionado según la fase
Desenlaces	Efectividad y seguridad del Dasatinib

Pregunta PICO para sorafenib

¿Cuál es la efectividad y seguridad del sorafenib en niños y adolescentes con leucemia mieloide aguda FLT3/ITD+ en el esquema de quimioterapia como terapia de inducción?

Población	Pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda FLT3/ITD+ en esquema de quimioterapia como terapia de inducción.
Intervención	Adición de sorafenib
Comparadores	Protocolo de quimioterapia estándar seleccionado según la fase
Desenlaces	Efectividad y seguridad del sorafenib

Pregunta PICO para brentuximab

¿Cuál es la efectividad y seguridad del Brentuximab en polvo para concentrado para solución para perfusión vía endovenosa en niños y adolescentes menores de 18 años con linfoma Hodgkin clásico en estados tempranos (IA, IIA, IB sin enfermedad voluminosa o extensión extranodal) de la enfermedad?

Población	Pacientes menores de 18 años con linfoma Hodgkin clásico en estados tempranos (IA, IIA, IB sin enfermedad voluminosa o extensión extranodal) de la enfermedad
Intervención	Adición de Brentuximab
Comparadores	Protocolo de quimioterapia estándar seleccionado para el tratamiento
Desenlaces	Efectividad y seguridad del medicamento

Pregunta PICO para vinorelbina

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la vinorelbina en solución inyectable para administración Intravenosa en niños y adolescentes menores de 18 años con linfoma Hodgkin clásico en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad?

Población	Pacientes menores de 18 años diagnosticados con linfoma Hodgkin clásico en estados avanzados (IIB, IIIB, IV) de la enfermedad
Intervención	Esquema ABVE-PC que contiene Vinorelbina
Comparadores	Protocolo de quimioterapia estándar seleccionado para el tratamiento
Desenlaces	Efectividad y seguridad del medicamento

5.2. Búsqueda de evidencia clínica de efectividad y seguridad de los medicamentos propuestos para nominación a la Lista UNIRS

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. Se consultaron las siguientes bases de datos:

1) MEDLINE
2) EMBASE
3) Scopus
4) Reactions Pharmacovigilance Insight (via OVID)
5) Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
6) MetaRegister of Current Clinical Trials (mRCT)
7) Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (LILACS)
8) Scientific Electronic Library Online (SciELO)

Para la realización de las búsquedas inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de las preguntas; posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos y variaciones ortográficas. Se hizo uso de los truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos adecuados según la fuente de información.

Se realizó una búsqueda adicional en Google y TRIPdatabase para GPC, y sitios de sociedades científicas relevantes para el problema.

5.3. Tamización y de referencias y selección de estudios

Los resultados obtenidos hasta el momento de los procesos de búsqueda y tamización en bases de datos especializadas para cada una de las indicaciones propuestas por el equipo desarrollador se encuentran consignados en las Tablas 15, 16, 17 y 18 (estudios primarios identificados). El proceso de tamización y selección especifico en cada caso, se pueden ver el Anexo 1 y Anexo 2.

También se realizado una búsqueda de guías de práctica clínica, en las cuales se recomendará los usos no incluidos en registros sanitarios (UNIRS) para brentuximab, dasatinib, sorafenib y vinorelbina. Los resultados obtenidos se pueden ver en las Tablas 19, 20 y 21.

Tabla 15. Brentuximab en Linfoma Hodking pediátrico – estudios primarios identificados.

No.	Título	Autores	Año de Publicación	Tipo de Estudio	Participantes
1	Exposure–Response and Subgroup Analyses to Support Body Weight–Based Dosing of Brentuximab Vedotin in Children and Young Adults with Newly Diagnosed High-risk Classical Hodgkin Lymphoma	Zhang Z. et al (33).	2024	Estudio farmacocinético-farmacodinámico (realizado con la muestra de pacientes del estudio de fase III AHOD1331)	296 pacientes con una mediana de edad al inicio del estudio de 15 (3 a 21) años
2	Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults	Harker-Murray P. et al (34).	2023	Ensayo abierto de fase II	44 pacientes, niños y adultos entre 5 y 30 años, con una mediana de edad de 16 años
3	Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma	Castellino S.M. et al (35).	2022	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, de fase 3	587 niños y adolescentes de 2 a 21 años de edad con diagnóstico reciente de linfoma de Hodgkin clásico de Ann Arbor en estadio IIB con tumor a granel o en estadio IIIB, IVA o IVB.
4	Combination brentuximab vedotin and bendamustine for pediatric patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma	Forlenza CJ. et al (36).	2021	Análisis retrospectivo multicéntrico	Veintinueve pacientes con una mediana de edad de 16 años (rango, 10-20)

Tabla 16.Dasatinib en leucemia linfoide agudo (LLA) pediátrico – estudios primarios identificados.

No.	Título	Autores	Año de Publicación	Tipo de Estudio	Participantes
1	Dasatinib with intensive chemotherapy in de novo paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre, phase 2 trial	Hunger P. et al (37).	2023	Ensayo clínico de fase 2, multicéntrico de un solo brazo	109 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica positiva recién diagnosticada con edades entre mayor de 1 año y menor de 18 años.
2	Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622	Slayton WB. et al (38).	2018	Ensayo clínico	60 pacientes con diagnóstico de LLA Ph-positivo con edades entre 1 y 30 años.

Tabla 17. Sorafenib en leucemia linfoide agudo (LLA) pediátrico – estudios primarios identificados.

No.	Título	Autores	Año de Publicación	Tipo de Estudio	Participantes
1	*Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD1 Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031*	Pollard J. et al (39).	2023	Ensayo clínico fase I de un solo brazo sin aleatorización o cegamiento, que evalúa la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia del sorafenib en combinación con clofarabina y citarabina	11 niños de ambos sexos con edades de entre 6 a 18 años con leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria con y sin FLT3-ITD positivo
2	*Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Multikinase Inhibitor Sorafenib in Combination With Clofarabine and Cytarabine in Pediatric Relapsed/Refractory Leukemia*	Inaba H. et al (40).	2021	Ensayo clínico fase III, aleatorizado de grupo paralelos de etiqueta abierta	148 niños y adultos jóvenes menores de 30 años de ambos sexos recién con leucemia mieloide aguda de Novo
3	*Sorafenib Treatment Following Hematopoietic Stem Cel ITransplantin Pediatric FLT3/ITD Acute Myeloid Leukemia*	Tarlock K. et al(41).	2015	Cohorte retrospectiva multicéntrica entre el 1 de marzo de 2008 y el 1 de marzo de 2014 que reviso el uso de etiqueta abierta durante 18 meses en 15 pacientes	15 pacientes pediátricos menores de 21 años de ambos sexos con LMA FLT3/ITD positivo tratados con sorafenib en los 18 meses siguientes a recibir un Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Tabla 18. Vinorelbina en Linfoma Hodking pediátrico – estudios primarios identificados.

No.	Título	Autores	Año de Publicación	Tipo de Estudio	Participantes
1	Ifosfamide and Vinorelbine Is an Effective Reinduction Regimen in Children With Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma, AHOD00P1: A Children's Oncology Group Report	Trippett T. et al (42).	2015	Estudio piloto de fase II, multicéntrico, abierto y no aleatorizado.	66 niños y adultos jóvenes menores de 30 años de ambos sexos con linfoma de Hodgkin refractario/recidivante
2	Phase II Study of Weekly Gemcitabine and Vinorelbine for Children With Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease: AChildren's Oncology Group Report	Cole P. et al (43).	2009	Estudio fase II no aleatorizado, de un solo brazo	30 pacientes niños y adultos jóvenes de ambos sexos con una mediana de edad de 17,7 años (rango, 10,7 a 29,4 años) con enfermedad de Hodgkin recidivante/refractaria

Tabla 19. Brentuximab y vinorelbina – Guías de práctica clínica identificadas.

No.	Título de la GPC internacional identificada – uso de brentuximab y vinorelbina	Institución que la desarrollo	País de publicación	Año de publicación
1	Pediatric Hodgkin Lymphoma. NCCN Guidelines(44).	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)	Estados Unidos	2024
2	Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults(45)	NA	Estados Unidos	2023
3	Guía de Práctica Clínica Linfomas y Tumores Sólidos Pediátricos(46)	Ministerio de Salud de Chile	Chile	2023
4	Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version(47)	National Cancer Institute (NCI)	Estados Unidos	2022
5	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes (3)	Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS)	Colombia	2023
6	Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(48)	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)	Estados Unidos	2021
7	Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making(49)	ASCO American Society of Clinical Oncology	Estados Unidos	2020
8	Brentuximab Vedotin. Recommandation Rendue dans le Cadre de la Procédure de Prise en Charge Dérogatoire Prévue Aux Articles L.162-17-2-1 Et R.163-26 et Suivants du Code de la Sécurité Sociale (CSS)(50)	Haute Autorité de santé (HAS)	Francia	2020
9	Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group (51)	European Hematology Association (EHA)	Unión Europea	2019

Tabla 20. Dasatinib – Guías de práctica clínica identificadas.

No.	Título de la GPC internacional identificada – uso de dasatinib	Institución que la desarrollo	País de publicación	Año de publicación
1	Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (52)	National Cancer Institute (NCI)	Estados Unidos	2024

No.	Título de la GPC internacional identificada – uso de dasatinib	Institución que la desarrollo	País de publicación	Año de publicación
2	A Review of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in the Pediatric Population: Evaluating Current Trends and Changes in Guidelines in the Past Decade (53)	NA	Estados Unidos	2023
3	Guía de manejo para leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica: adaptada a la Ciudad de Asunción – Paraguay (54)	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social	Paraguay	2023
4	Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021(55)	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)	Estados Unidos	2021
5	Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda (adultos y niños) (56)	Ministerio de Salud Perú	Perú	2021
6	Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population (57)	NA	Italia	2020
7	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020 (58)	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)	Estados Unidos	2020
8	Guía De Manejo Para El Diagnóstico, Tratamiento Y Seguimiento De La Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica, Adaptada A La Ciudad De Santiago De Cali – Colombia (59)	ProPacifico. Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca	Colombia	2020

Tabla 21. Sorafenib – Guías de práctica clínica identificadas.

No.	Título de la GPC internacional identificada – uso de sorafenib	Institución que la desarrollo	País de publicación	Año de publicación
1	Childhood Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (60)	National Cancer Institute (NCI)	Estados Unidos	2024
2	A Review of Childhood Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Novel Treatment (61)	NA	Estados Unidos	2023
3	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes.Guía completa 2023. Guía N° 9-1 (2)	Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS)	Colombia	2023
4	Leucemia mieloide aguda en niños y adolescentes(62)	The Leukemia & Lymphoma Society	Estados Unidos y Canadá	2021
5	Guideline For Acute Myeloid Leukaemia In Children And Young Adults (63)	Childhood Leukaemia Clinicians Network (CLCN)	Estados Unidos	2016

6. Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes Guía 9-2. Guía completa. 2023;
2. Ministerio de Salud y de Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía completa 2023. Guía N° 9-1. Actualización parcial. 2023;1–736.
3. Ministerio de Salud y Protección Soc. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Guía completa 2022. Guía N° 10-1 Segunda edición. Actualización parcial. 2023;(10):1–342.
4. Ministerio de Salud y Protección S. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. Guía completa 2023. Guía N° 10-2. Actualización parcial. 2023;(10):1–342.
5. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Int J Mol Sci. 2022 Mar;23(5).
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020 Apr;395(10230):1146–62.
7. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020 Nov;105(11):2524–39.
8. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Mar;35(9):975–83.
9. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):719–31.
10. Bader P, Locatelli F, Peters C. Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [Internet]. 2022 Feb 7 [cited 2024 Aug 23];57–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584156/
11. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2022. 2024;54–67.
12. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2018 Aug;392(10147):593–606.
13. National Cancer Institute. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002 [cited 2024 Aug 21]. Available from: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq
14. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. Williams Hematology, 9e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. Available from: http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1147671277

15. National Cancer Institute. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. PDQ Cancer Information Summaries. 2002 [cited 2024 Aug 21]. Available from: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq
16. Sociedad Americana de Cáncer. Tratamiento del linfoma no Hodgkin. American Cancer Society [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 3];1–52. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/paciente/tratamiento-lnh-adultos-pdq
17. Organization WH. International Agency for research. 2020 [cited 2024 Aug 23]. p. 2 Cancer Today. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en
18. Intituto nacional del cáncer. Tratamiento del linfoma de Hodgkin. 1989 [cited 2024 Aug 23];117(4):392–400. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-adultos-pdq#cit/section_1.1
19. American Cancer Society. 2024-Cancer-Facts-and-Figures-Acs [Internet]. Cancer Facts and Figures. 2024. p. 4–5. Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acs.pdf
20. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. Cancer J. 2020;26(3):176–85.
21. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Med Sci (Basel). 2021 Jan;9(1).
22. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. J Clin Oncol. 2015 Sep;33(27):2963–74.
23. Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999;179 pp.
24. INVIMA. Guía para la presentación de evaluación farmacológica para usos no incluidos en registro sanitario (UNIRS). 2020. p. 1–6.
25. Instituto nacional del cáncer. Definición de brentuximab vedotina - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 9]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/brentuximab-vedotina
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. 2022. [cited 2024 Aug 22]. Ficha tecnica brentuximab vedotina 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/112794001/P_112794001.html
27. National Cancer Institution. Diccionario de cáncer del NCI: dasatinib [Internet]. National Cancer Institution. 2023 [cited 2024 Aug 9]. p. 4–6. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/dasatinib
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ficha técnica. Dasatinib Stada 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 2016;19(5):1–23.
29. Instituto Nacional del Cancer. Definición de tosilato de sorafenib - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [cited 2024 Aug 9]. Available from:

https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tosilato-de-sorafenib

30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ficha Técnica Sorafenib Sandoz 200 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película Efg. 2022;1–16. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85250/FT_85250.html
31. Instituto Nacional del Cancer (NIH). Definición de tartrato de vinorelbina - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [cited 2024 Aug 15]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tartrato-de-vinorelbina
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Ficha Técnica. Vinorelbina Aurovitas 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG. 2013;1–15.
33. Zhang Z, Zhang D, Guo W, Fenton K, Narayanan S, Jain S, et al. Exposure-Response and Subgroup Analyses to Support Body Weight-Based Dosing of Brentuximab Vedotin in Children and Young Adults with Newly Diagnosed High-risk Classical Hodgkin Lymphoma. Clin Cancer Res. 2024 Aug;30(15):3273–81.
34. Harker-Murray P, Mauz-Körholz C, Leblanc T, Mascarin M, Michel G, Cooper S, et al. Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. Blood. 2023 Apr;141(17):2075–84.
35. Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, Hodgson D, McCarten K, Horton T, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Nov;387(18):1649–60.
36. Forlenza CJ, Gulati N, Mauguen A, Absalon MJ, Castellino SM, Franklin A, et al. Combination brentuximab vedotin and bendamustine for pediatric patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2021 Dec;5(24):5519–24.
37. Hunger SP, Tran TH, Saha V, Devidas M, Valsecchi MG, Gastier-Foster JM, et al. Dasatinib with intensive chemotherapy in de novo paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023 Jul;10(7):e510–20.
38. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, Devidas M, Mi X, Pulsipher MA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. J Clin Oncol. 2018 Aug;36(22):2306–14.
39. Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, Brown P, Fox E, Choi J, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. J Clin Oncol. 2022 Jun;40(18):2023–35.
40. Inaba H, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Li L, Furmanski BD, Mascara GP, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. J Clin Oncol. 2011 Aug;29(24):3293–300.
41. Tarlock K, Chang B, Cooper T, Gross T, Gupta S, Neudorf S, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jun;62(6):1048–54.

42. Trippett TM, Schwartz CL, Guillerman RP, Gamis AS, Gardner S, Hogan S, et al. Ifosfamide and vinorelbine is an effective reinduction regimen in children with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma, AHOD00P1: a children's oncology group report. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jan;62(1):60–4.
43. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. J Clin Oncol. 2009 Mar;27(9):1456–61.
44. (NCCN) NCCN. Pediatric Hodgkin Lymphoma - Guidelines Detail [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 31]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1498
45. Belsky JA, Hochberg J, Giulino-Roth L. Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. Best Pract Res Clin Haematol. 2023 Mar;36(1):101445.
46. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Linfoma y Tumores Sólidos Pediátricos. 2023;
47. Instituto Nacional del Cáncer. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®). PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board [Internet]. 2021 [cited 2024 Aug 31];1–73. Available from: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq
48. Flerlage JE, Hiniker SM, Armenian S, Benya EC, Bobbey AJ, Chang V, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Jun;19(6):733–54.
49. Kahn JM, Mauz-Korholz C, Hernandez T, Milgrom SA, Castellino SM. Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024 Jun;44(3):e432420.
50. Haute Autorité de santé (HAS). Brentuximab Vedotin. Recommandation Rendue dans le Cadre de la Procédure de Prise en Charge Dérogatoire Prévue Aux Articles L.162-17-2-1 Et R.163-26 et Suivants du Code de la Sécurité Sociale (CSS). 2020.
51. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernández-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. Vol. 4, HemaSphere. United States; 2020. p. e329.
52. National Cancer Institute (NCI). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 31]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389206
53. Ekpa QL, Akahara PC, Anderson AM, Adekoya OO, Ajayi OO, Alabi PO, et al. A Review of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in the Pediatric Population: Evaluating Current Trends and Changes in Guidelines in the Past Decade. Cureus. 2023 Dec;15(12):e49930.
54. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía De Manejo Para Leucemia Linfoblástica Aguda En Población Pediatrica. Adaptada A La Ciudad De Asunción – Paraguay. 2023; Available from: https://incan.mspbs.gov.py/guias/04_guia_leucemia_pediatrica_090324_digital.pdf

55. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Sep;19(9):1079–109.
56. Instituto Nacional de Salud del Niño. Ministerio de Salud Perú. Guía De Práctica Clínica De Diagnóstico Y Tratamiento De Leucemia Linfoblástica Aguda. 2021;1–132.
57. Carobolante F, Chiaretti S, Skert C, Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720903531.
58. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Jan;18(1):81–112.
59. ProPacifico. Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca. Guía de manejo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. 2020;1–90.
60. National Cancer Institute (NCI). Childhood Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) - NCI [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 31]. Available from: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq
61. Tseng S, Lee ME, Lin PC. A Review of Childhood Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Novel Treatment. Pharmaceuticals (Basel). 2023 Nov;16(11).
62. The Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia mieloide aguda en niños y adolescentes. Leukemia & Lymphoma Society [Internet]. 2021;7. Available from: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/acute-myeloid-leukemia-in-children-and-adolescents?search=leucemia mieloide aguda &source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4 #H449859826
63. Leukaemia C, Network C. Guideline for Acute Myeloid Leukaemia. Children's Cancer and Leukaemia Group. 2016;(February):2–33.

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Tabla 22. Estrategia de búsqueda: brentuximab en Linfoma de Hodgkin en pacientes pediátricos.

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	01-08-2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas.
Estrategia de búsqueda	#1. brentuximab:ti 1,729 #2. sgn35:ab,ti 181 #3. (sgn NEAR/5 35):ab,ti 146 #4. adcetris:ab,ti 211 #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 1,918 #6. (hodgkin NEAR/5 lymphoma):ab,ti 77,459 #7. (hodgkin NEAR/5 disease):ab,ti 23,857 #8. (granuloma NEAR/5 hodgkin):ab,ti 85 #9. #6 OR #7 OR #8 95,645 #10. pediatric*:ab,ti 621,938 #11. children:ab,ti 1,758,064 #12. teenager*:ab,ti 25,302 #13. adolescent*:ab,ti 447,586 #14. childhood:ab,ti 402,119 #15. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 2,508,169 #16. #5 AND #9 AND #15 127
Referencias identificadas	127 referencias

Tabla 23. Dasatinib en leucemia linfoide aguda - Estrategia de búsqueda.

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier

Característica	Reporte
Fecha de búsqueda	01-08-2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas.
Estrategia de búsqueda	#1. dasatinib:ti 3,085 #2. sprycel:ti 23 #3. 'bms 354825':ti 31 #4. bms354825:ti 31 #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 3,097 #6. (leukemia* NEAR/5 lymphoid):ab,ti 5,524 #7. (lymphocytic NEAR/5 leukemia*):ab,ti 41,610 #8. (leukemias NEAR/5 lymphocytic):ab,ti 798 #9. #6 OR #7 OR #8 46,520 #10. pediatric*:ti 289,826 #11. children:ti 826,239 12. teenager*:ti 7,487 #13. adolescent*:ti 254,399 #14. childhood:ti 157,976 #15. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 1,448,022 #16. #5 AND #9 AND #15 1 #17. #5 AND #9 64
Referencias identificadas	64 referencias

Tabla 24. Sorafenib en Leucemia Mieloide Aguda - Estrategia de búsqueda.

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	01-08-2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas.

Característica	Reporte
Estrategia de búsqueda	#1. sorafenib:ti 9,407 #2. nexavar:ti 33 #3. (bay NEAR/5 439006):ti 47 #4. #1 OR #2 OR #3 9,445 #5. (myeloid NEAR/5 leukemia*):ab,ti 104,883 #6. (leukemia* NEAR/5 granulocytic):ab,ti 1,659 #7. (leukemia* NEAR/5 myelocytic):ab,ti 3,052 #8. (leukemia* NEAR/5 myelogenous):ab,ti 19,220 #9. (granulocytic NEAR/5 leukemia*):ab,ti 1,659 #10. (leukemia* NEAR/5 monocytic):ab,ti 3,564 #11. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 128,125 #12. pediatric*:ab,ti 622,019 #13. children:ab,ti 1,758,295 #14. teenager*:ab,ti 25,305 #15. adolescent*:ab,ti 447,650 #16. childhood:ab,ti 402,173 #17. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 2,508,502 #18. #4 AND #11 AND #17 21
Referencias identificadas	21 referencias

Tabla 25. Vinorelbina en linfoma Hodgkin en pacientes pediátricos - Estrategia de búsqueda.

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE / MEDLINE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	01-08-2024
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Estudios Controlados Aleatorizados, Guías de práctica clínica, Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas.

Característica	Reporte
Estrategia de búsqueda	#1. vinorelbine:ti #2. navelbine:ti #3. (sgn NEAR/5 35):ab,ti #4. adcetris:ab,ti #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6. (hodgkin NEAR/5 lymphoma):ab,ti #7. (hodgkin NEAR/5 disease):ab,ti #8. (granuloma NEAR/5 hodgkin):ab,ti #9. #6 OR #7 OR #8 #10. pediatric*:ab,ti #11. children:ab,ti #12. teenager*:ab,ti #13. adolescent*:ab,ti #14. childhood:ab,ti #15. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 #16. #5 AND #9 AND #15
Referencias identificadas	45

Anexo 2. Tamización de referencias y selección de estudios

Figura 1. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda del dasatinib en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes

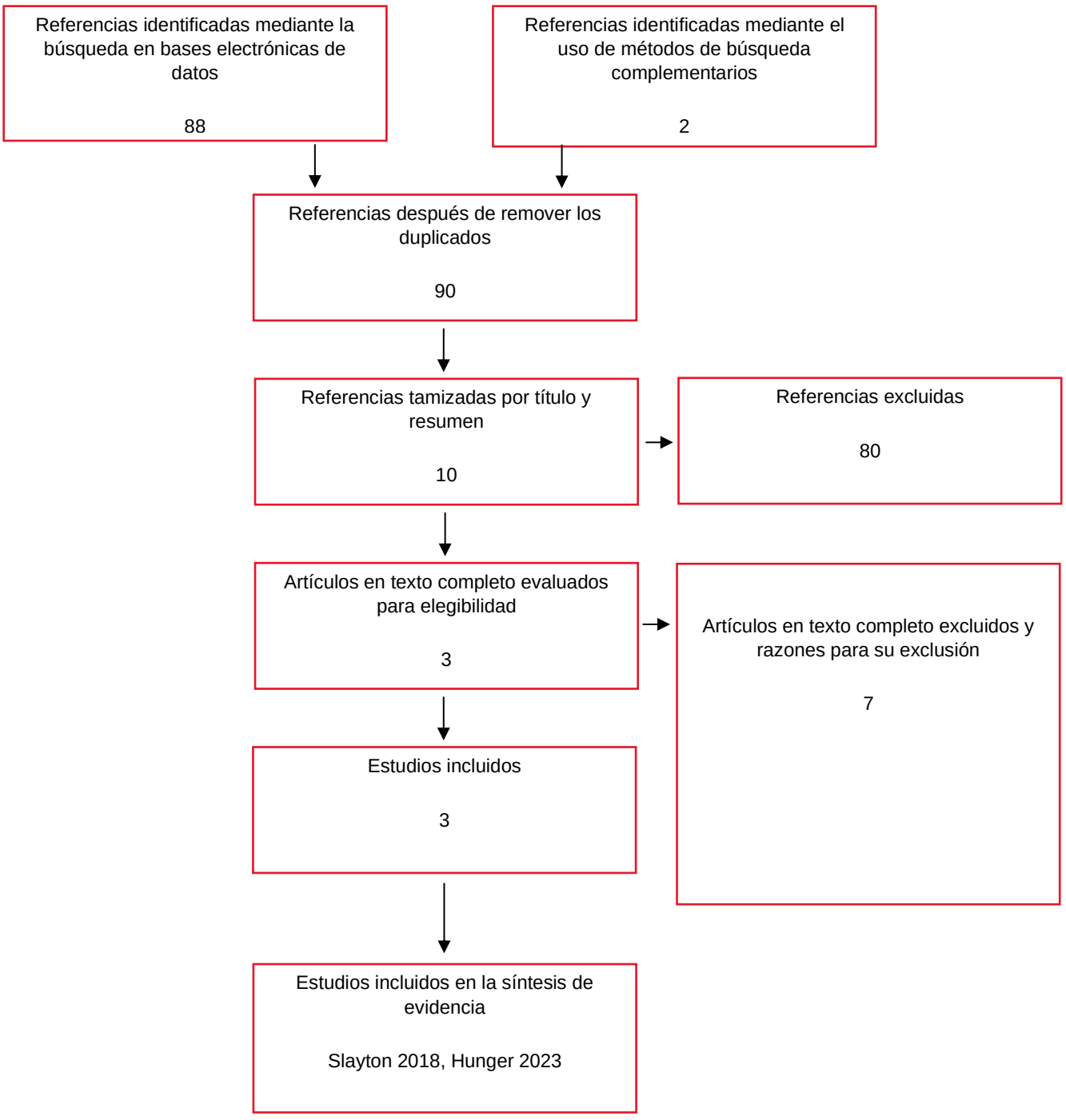


Figura 2. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda del Sorafenib en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en niños y adolescentes

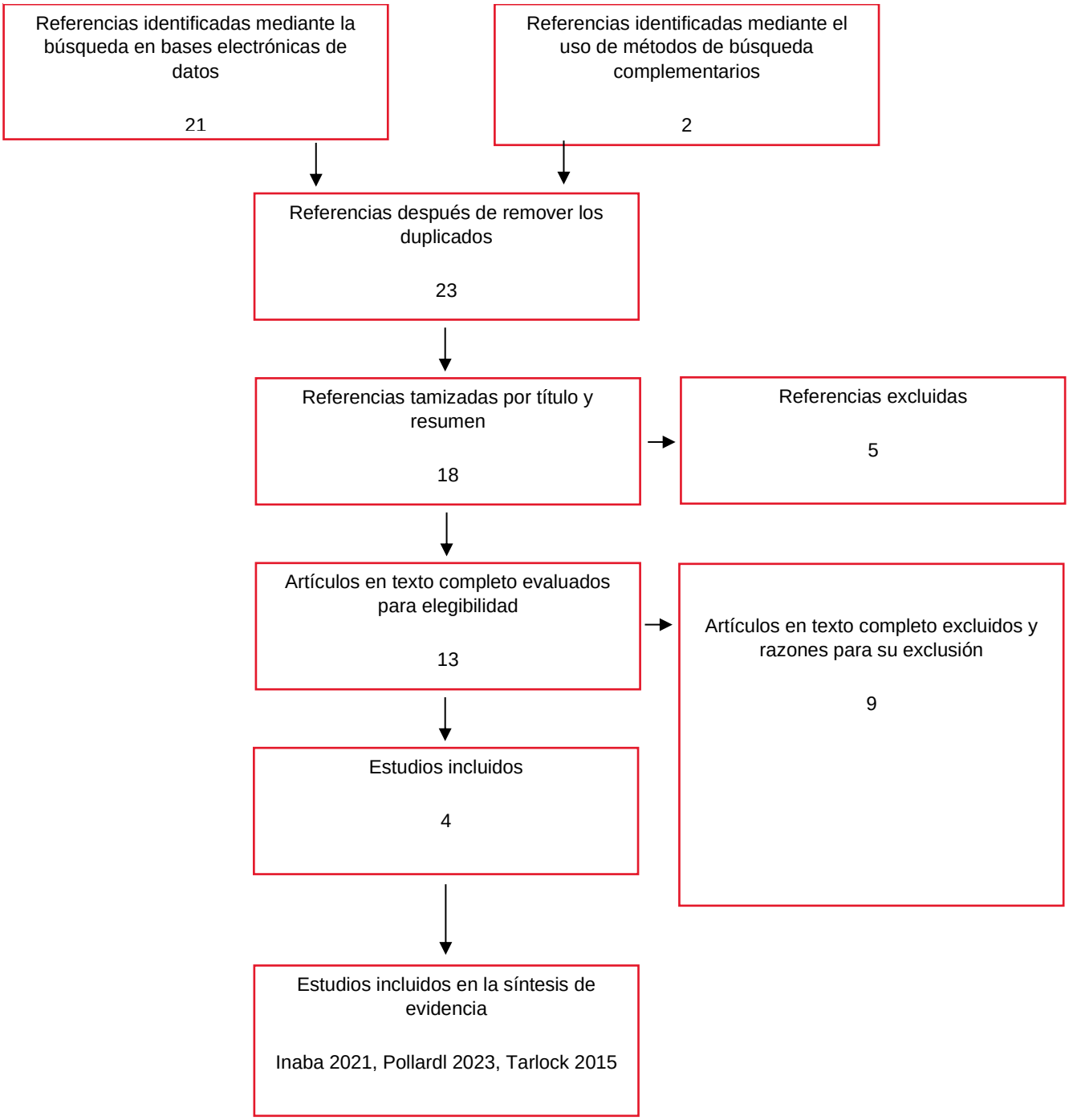


Figura 3. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda del Brentuximab en el tratamiento de Linfoma Hodgkin en niños y adolescentes

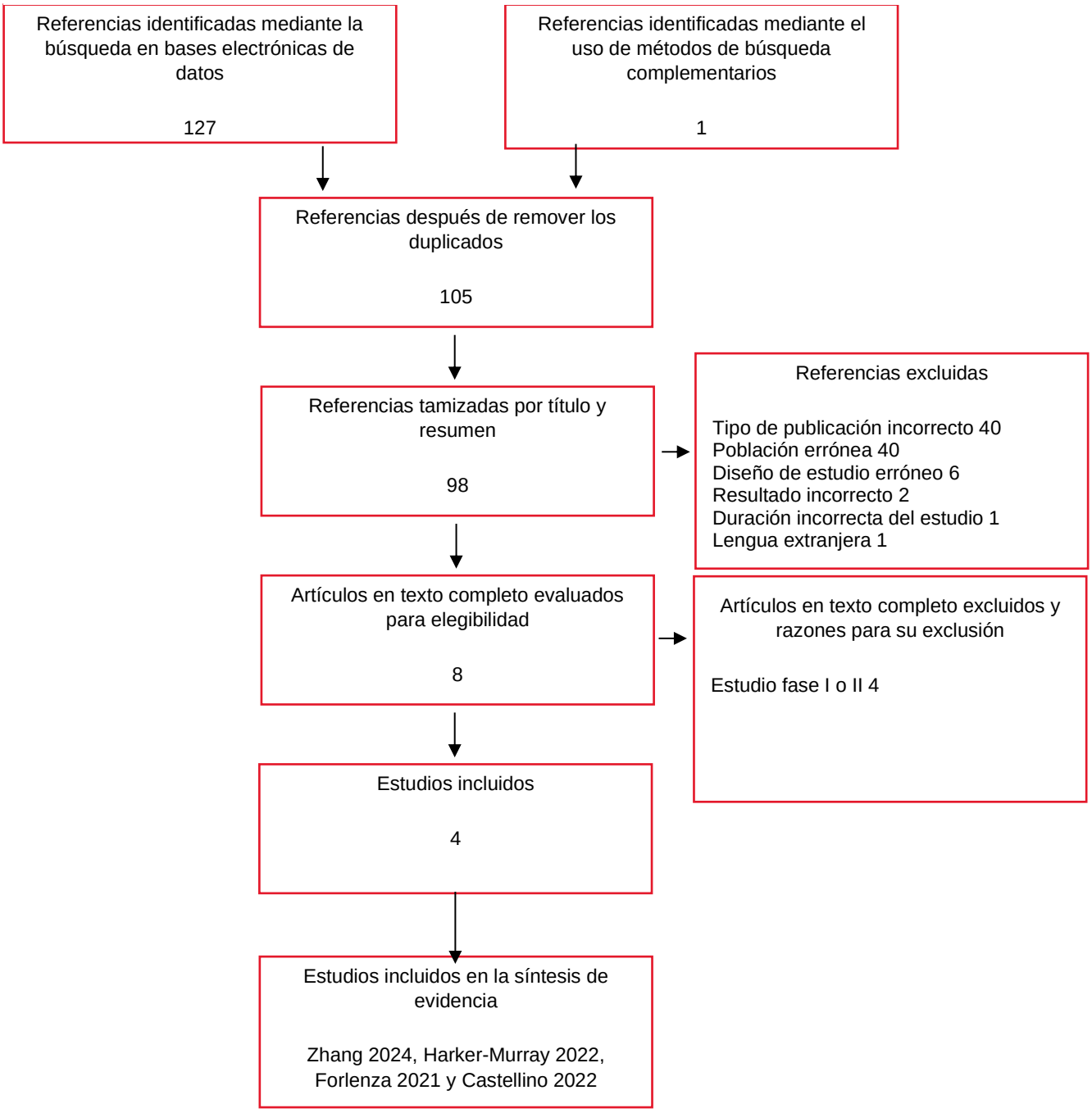
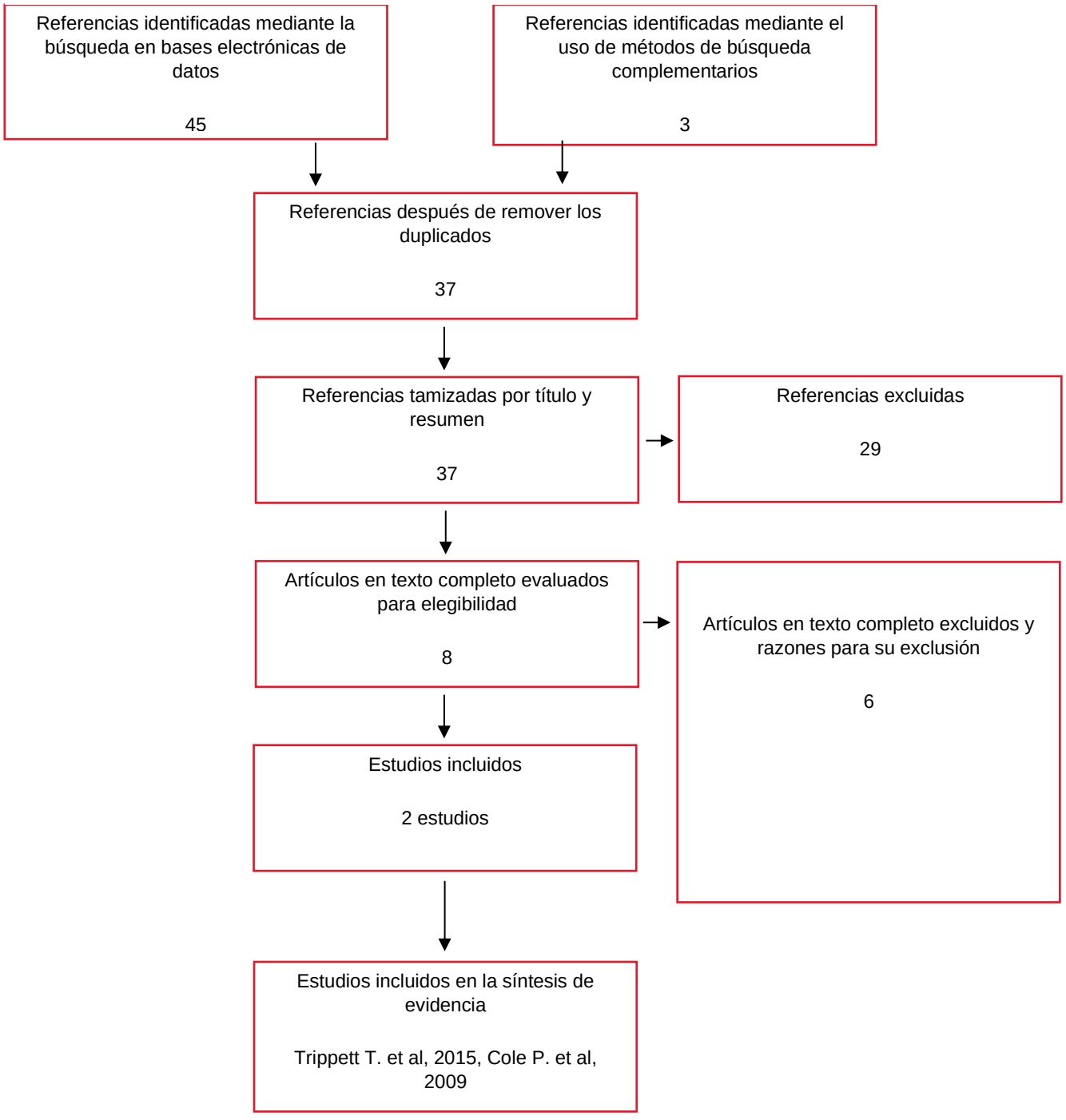


Figura 4. Tamización de referencias y selección de estudios: Diagrama PRISMA búsqueda de vinorelbina en el tratamiento de Linfoma Hodgkin en niños y adolescentes



Anexo 3. Registros sanitarios de los medicamentos nominados a ser incluidos en la Lista UNIRS

Tabla 26. Brentuximab: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia

No.	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro Sanitario	Estado Registro
1	BRENTUXIMAB VEDOTIN	ADCETRIS®	INVIMA 2014MBT-0015492	Vigente

Tabla 27. Dasatinib: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia

No.	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro Sanitario	Estado Registro
1	DASATINIB	DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 70 MG	INVIMA 2023M-0020996	Vigente
2	DASATINIB	DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 100 MG	INVIMA 2023M-0020995	Vigente
3	DASATINIB	DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 50 MG	INVIMA 2023M-0020994	Vigente
4	DASATINIB ANHÍDRIDO	DASINIB® 140MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2022M-0020825	Vigente
5	DASATINIB ANHÍDRIDO	DASINIB® 70MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2022M-0020823	Vigente
6	DASATINIB ANHÍDRIDO	DASINIB® 50MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2022M-0020822	Vigente
7	DASATINIB ANHÍDRIDO	DASINIB® 100MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2022M-0020821	Vigente
8	DASINIB® 20MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2022M-0020824	DASINIB® 20MG TABLETAS RECUBIERTAS	Temp. no comercializado - En Trámite Renov
9	DASATINIB MONOHIDRATO EQUIVALENTE A DASATINIB	ETERSA® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2015M-0015774	Temp. no comercializado - En Trámite Renov
10	103.69 MG DE DASATINIB MONOHIDRATO, EQUIVALENTE A DASATINIB BASE	ETERSA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS	INVIMA 2015M-0015684	Temp. no comercializado - En Trámite Renov
11	DASATINIB	SPRYCEL ® 140 MG TABLETA RECUBIERTA	INVIMA 2023M-0012729-R2	Temp. no comerc - Vigente
12	DASATINIB	SPRYCEL ® 100 MG TABLETA RECUBIERTA	INVIMA 2019M-0009577-R1	Temp. no comerc - Vigente

No.	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro Sanitario	Estado Registro
13	DASATINIB	SPRYCEL® 20 MG TABLETA RECUBIERTA	INVIMA 2020M-0007268-R1	Temp. no comerc - Vigente
14	DASATINIB	SPRYCEL® 50 MG TABLETA RECUBIERTA	INVIMA 2020M-0007269-R1	Temp. no comerc - Vigente
15	DASATINIB	SPRYCEL® 70 MG TABLETA RECUBIERTA	INVIMA 2020M-0007265-R1	Temp. no comerc - Vigente

Tabla 28. Sorafenib: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia

No.	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro Sanitario	Estado Registro
1	Tosilato de sorafenib 274,00 mg equivalente a sorafenib base	Zorafred ® 200 mg	INVIMA 2024M-0021282	Vigente
2	Tosilato de sorafenib micronizado equivalente a 200 mg sorafenib	Nexavar ® 200mg	INVIMA 2023M-0006585-R2	Vigente

Tabla 29. Vinorelbina: registros sanitarios (vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados) en Colombia

No.	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro Sanitario	Estado Registro
1	Vinorelbina ditartrato equivalente a vinorelbina base	Vinorelbina solución inyectable 50 mg / 5 ml	INVIMA 2016M-0004790-R1	Vigente

Anexo 4. Indicaciones aprobadas en la Lista UNIRS de la DMTS del MSPS (versión marzo de 2024)

Tabla 30. Dasatinib - indicaciones aprobadas en la Lista UNIRS de la DMTS del MSPS (versión marzo de 2024)

No.	DCI Concentración	Forma Farmacéutica	Indicaciones	Fecha Modificación Indicaciones
1	[DASATINIB] 100mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
2	[DASATINIB] 100mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
3	[DASATINIB] 140mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
4	[DASATINIB] 140mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
5	[DASATINIB] 20mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
6	[DASATINIB] 20mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
7	[DASATINIB] 50mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
8	[DASATINIB] 50mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
9	[DASATINIB] 70mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017
10	[DASATINIB] 70mg/1U	TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA	TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN PRIMERA LÍNEA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS	4/09/2017

Tabla 31. Vinorelbina - indicaciones aprobadas en la Lista UNIRS de la DMTS del MSPS (versión marzo de 2024)

No.	DCI Concentración	Forma Farmacéutica	Indicaciones	Fecha Modificación Indicaciones
1	[VINORELBINA] 10mg/1ml	OTRAS SOLUCIONES	LINFOMAS EN ADULTOS	1/06/2017

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Producto 5

Revisión sistemática de alcance sobre biomarcadores en cáncer y el estado de arte en la medicina personalizada en la práctica clínica

Informe de avance:
Definición de grupo desarrollador, definición de pregunta de investigación y estrategia de búsqueda, búsqueda sistemática de la evidencia, tamización y selección de documentos por título y resumen.

Agosto 28 de 2024



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

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

Sandra Johanna Echeverry Coral
Líder del proyecto



Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud

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. 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 (MINSALUD), 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

Bermúdez Acosta, Irma Susana. Bacterióloga. Esp. en Epidemiología. Esp. en Gerencia de la Calidad y Auditoria en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Díaz, Berlly Lucia. Médica Cirujana. Esp. en Patología. Fellow en Patología de la Mujer. Mgtr.en Salud Pública. Docente de la Universidad de los Andes.

Díaz Báez, David. Odontólogo, Mgtr. en Epidemiología. Candidato a Ph. D. en Gestión de la Tecnología y la Innovación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Esp. en Bioquímica Clínica. Mgtr. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Gil Hoyos, Raúl. Médico Cirujano. Máster en Biomedicina. Doctor en Biomedicina. Docente Universidad de los Andes. Investigador principal del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS).

Giraldo Castrillón, Yéssica María. Médica. MSc. en Ciencias Clínicas. Candidata a Ph. D. en Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Guevara Romero, Edwin. Microbiólogo y Bioanalista. Mgtr. en Epidemiología. Candidato a Ph. D. en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Parra Medina Rafael. Médico cirujano. Esp. en Epidemiología. Esp. en Patología. Doctor en Ciencias Biomédicas y Biológicas. Fellow en Patología Oncológica y Medicina Traslacional. Jefe del servicio de patología del INC.

Silva, Carolina. Química farmacéutica. Mgtr. en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS).

Grupo técnico revisor del financiador

Bonilla Forero, Ximena Marcela. Química Farmacéutica, Doctora en Fisiología y Farmacología. Contratista, Profesional Especializado. Dirección de Medicamentos y Tecnología Sanitarias Ministerios de Salud y Protección Social.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Médica Cirujana. Esp. en Epidemiología. Contratista, Profesional Especializado. Dirección de Medicamentos y Tecnología Sanitarias Ministerios de Salud y Protección Social.

Gómez Sánchez, Andrés Alfonso. Enfermero. Mgtr. en Gestión y Políticas en Salud. Contratista, Profesional Especializado. Dirección de Medicamentos y Tecnología Sanitarias Ministerios de Salud y Protección Social.

Fuerza ampliada

Lara Sánchez, Andrea. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este(a) [informe, documento, guía, etc.] declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Revisión sistemática de alcance sobre biomarcadores en cáncer y el estado de arte en la medicina personalizada en la práctica clínica. 1a edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social; 2024.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1271 de 2024, 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).

Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa

nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

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 1271 de 2024, el cual fue suscrito entre la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

Abreviaciones 1

Glosario 3

1. Introducción y antecedentes 1

2. Objetivos 4
   - 2.1. Objetivo general 4
   - 2.2. Objetivos específicos 4

3. Preguntas de la revisión 4

4. Metodología 5
   - 4.1. Criterios de elegibilidad de la literatura 5
     - 4.1.1. Tipos de participantes 5
     - 4.1.2. Conceptos 5
     - 4.1.3. Contexto 6
     - 4.1.4. Tipos de fuentes de la evidencia 7
   - 4.2. Métodos de la búsqueda 7
     - 4.2.1. Términos y estrategias de búsqueda 8
     - 4.2.2. Búsqueda en las agencias reguladoras y centros de referencia de atención o investigación en cáncer 8
     - 4.2.3. Búsqueda en bases de datos de biomarcadores 9
   - 4.3. Selección de Información 10
   - 4.4. Extracción de resultados 10

5. Resultados 10
   - 5.1. Búsqueda, tamización y selección de documentos 10
     - 5.1.1. Bases de datos de literatura científica 10
     - 5.1.2. Agencias reguladoras 11
     - 5.1.3. Resultados de sitios de investigación o atención en cáncer 15
     - 5.1.4. Bases de datos de biomarcadores 19
   - 5.2. Extracción y mapa de resultados 20
   - 5.3. Características de los documentos incluidos 20

6. Discusión 20

7. Conclusiones 21

8. Referencias 21

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores, contacto con partes interesadas 29

Anexo 2. Términos de búsqueda en bases de datos electrónicas 35

Anexo 3. Reporte estrategias de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas 41

Anexo 4. Estrategia para mapeo de agencias y sitios de atención o investigación en cáncer 54

Anexo 5. Diagrama PRISMA 63

Listado de tablas

Tabla 1. Expertos clínicos del grupo desarrollador 30
Tabla 2. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS 30
Tabla 3. Categorías de participación. 32
Tabla 4. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés. 32

Listado de figuras

Figura 1. Nombre de la figura .....**¡Error! Marcador no definido.**

Abreviaciones

AACR	American Association for Cancer Research
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ARN	Ácido ribonucleico
ASCO	American Society Clinical Oncology
BEST	Biomarkers, endpoints and other tools
CAC	Cuenta de Alto Costo
CDI	Comité de conflicto de intereses
CG	Cáncer gástrico
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COG	Children Oncology Group
CTC	Células tumorales circulantes
CtDNA	ADN tumoral circulante (del inglés Circulating tumor DNA)
EDRN	Early Detection Research Network
EMA	European Medicines Agency
Emtree	Embase subject heading
ERD	Examen rectal digital
ESPO	European Society for Pediatric Oncology
ESPM	European Society of Personalized Medicine
ESMO	European Society for Medical Oncology
eVA	Estrategia de vigilancia anticipada
FDA	Food & Drug Administration
GCO	Global Cancer Observatory o GLOBOCAN
GD	Grupo desarrollador
GDPR	General Data Protection Regulation
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICCR	International Collaboration of Cancer Reporting
IDCBIS	Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IMSS	Instituto Mexicano de Seguridad Social
Inmegen	Instituto Nacional de Medicina Genómica
Invima	Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos
IVD	In vitro diagnostics
JBI	Joanna Brigss Institute
PCNR	Proporción de casos nuevos reportados
LLA	Leucemia linfoide o linfoblástica aguda
LLA-B	Leucemia linfoide o linfoblástica aguda – tipo B
LLA-T	Leucemia linfoide o linfoblástica aguda – tipo T

LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
LMA	Leucemia mieloide aguda
NIH	National Institutes of Health
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequence
PMRN	Personalized Medicine Research Network
MeSH	Medical subject heading
MSK	Memorial Sloan Kettering Center Cancer
OMS	Organización Mundial de la Salud
POGO	Pediatric Oncology Group of Ontario
PMC	Personalized Medicine Coalition
PSA	Antígeno Prostático específico (del inglés Prostatic Specific Antígen)
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SIOPE	Sociedad Europea de Oncología Pediátrica
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
UE	Unión Europea
URLs	Uniform resource locations
VPH	Virus del papilloma humano
WES	Whole exome sequence

Glosario

Astrocitoma: neoplasia maligna derivada de los gliomas, comprendiendo un grupo complejo de tumores cerebrales que afectan el parénquima encefálico, originándose en los astrocitos (células pequeñas en forma de estrella) y en menor proporción la médula espinal (1). Hay seis subgrupos de astrocitomas algunos con mejor pronóstico (2), pero todos con una importante morbi-mortalidad (1). No se cuenta aún con datos exactos sobre la prevalecía de cada subgrupo por lo reciente de la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2021 de los tumores del sistema nervioso central (SNC) por la creación de nuevas categorías diagnósticas que para su diagnóstico o categorización se requieren estudios moleculares, como por ej: todos los tumores astrocíticos difusos con mutación de IDH se consideran un solo tipo (astrocitoma, con mutación de IDH) y se clasifican como grado 2, 3 o 4 de la OMS para el SNC; el hallazgo de la deleción homocigótica de CDKN2A y/o CDKN2B da como resultado un grado 4 de la OMS para el SNC incluso en ausencia de proliferación o necrosis microvascular. Por lo que, hoy en día la clasificación ya no es completamente histológica (2).

Cáncer de cérvix: también conocido como cáncer cervical, cáncer cervicouterino, cáncer del cuello del útero (3). Es una neoplasia maligna originada en el epitelio del cuello uterino y que infiltra el estroma, contamos con dos grandes grupos: el carcinoma escamo-celular y adenocarcinoma endocervical, ya que el cérvix presenta dos tipos de revestimiento epitelial (La parte más externa epitelio escamoso estratificado no queratinizado y la parte más interna por epitelio glandular simple de tipo endocervical), el más frecuente es el primero (85%) y ambos se desarrollan a partir de una lesión precursora (forma in situ, es decir que no infiltra el estroma del cuello uterino) llamada lesión escamosa intraepitelial y adenocarcinoma in situ respectivamente (4), Casi todos los tumores antes mencionados son causados por virus del papiloma humano (VPH) genotipos de alto riesgo (dentro de los que se encuentran el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59). Por lo que según la 5ta edición de la clasificación de la OMS 2020 se subdividen en asociados al VPH o independientes al VPH, esto aplica tanto para carcinomas escamocelulares como los adenocarcinomas (5). El tiempo de progresión puede tomar entre 2 a 10 años según la epigenética de cada paciente (4). Por su lento crecimiento no siempre presenta síntomas (3), para el tamizaje en Colombia se siguen los lineamientos de la guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino (6).

Cáncer de colon y recto: el adenocarcinoma colorrectal es un tumor epitelial maligno que se origina en el intestino grueso y muestra diferenciación glandular o mucinosa (7). los carcinomas colorrectales se dividen en tres grupos según su localización: carcinomas de colon proximal o del lado derecho (incluidos los del ciego, colon ascendente y colon transverso), carcinomas de colon del lado izquierdo (ubicados en cualquier lugar desde la flexura esplénica hasta el sigmoides) y carcinomas rectales. La mayoría de los cánceres colorrectales son del lado izquierdo o rectales (7). La predisposición genética es un factor de riesgo importante para el cáncer colorrectal, según el tipo de mutación. El riesgo puede aumentar hasta el 100 % a lo largo de la vida en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (7,8).

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

Cáncer de estómago: también llamado cáncer gástrico (CG). El adenocarcinoma de estómago es una neoplasia epitelial maligna de la mucosa gástrica, con diferenciación glandular, con más de 10 subtipos histológicos (8,9). El CG es una enfermedad multifactorial; el 90% de los casos son esporádicos y el 10% restante se desarrolla en un entorno familiar/hereditario. Los factores ambientales incluyen la infección por *Helicobacter pylori*, la infección por virus del Epstein Barr, el tabaquismo y los factores dietéticos (9) . El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más comunes en todo el mundo y es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer. La tasa de incidencia del este tipo de cáncer aumenta progresivamente con la edad; y la edad media en el momento del diagnóstico es de 70 años. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los carcinomas gástricos se detectan a la edad de 45 años o menos (10).

Cáncer de mama: es una neoplasia maligna originada del epitelio glandular o del estroma del parénquima mamario, siendo la forma más frecuente el tumor de la mama originado en el epitelio glandular de tipo ductal, que corresponde al revestimiento de los conductos que llevan la leche desde los (acinos) lobulillos de la mama hasta el pezón (11). Otro tipo de cáncer de mama es el carcinoma lobulillar originado en los lobulillos (glándulas lácteas) de la mama, a estos por su origen histológico se les denominan carcinomas (12). Existe las forma precursoras: carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar in situ, los cuales al romper la membrana basal se designan como carcinomas infiltrantes comprometiendo el tejido normal que los rodea (12,13).

Cáncer de próstata: Cáncer de próstata: el adenocarcinoma acinar es una neoplasia epitelial maligna que se origina del epitelio de la próstata con diferenciación secretora, sin otro componente y se caracteriza por la ausencia de células basales. El adenocarcinoma acinar representa aproximadamente el 95% de los casos de cáncer de próstata, y en el 70% de los casos se origina en la zona periférica de la glándula a nivel posterior (palpable en el examen rectal) (14). Los factores de riesgo datan de una interacción epigenética, de los antecedentes familiares, la genética y la raza, lo que contribuye a las sorprendentes diferencias en la incidencia del cáncer de próstata en las distintas zonas geográficas. El comportamiento biológico del cáncer de próstata es muy variable y va desde de la histología tumoral, pasando por tumores clínicamente insignificantes hasta llegar a tumores agresivos con una alta mortalidad (15). Según la última edición de la clasificación de la OMS el término “subtipos” se utiliza para sustituir el término de “variantes” para el caso de categorías clínicas o morfológicas de un tipo de tumor que tiene importancia pronóstica. El término “variante” se reserva para alteraciones genómicas en lugar de morfológicas (14).

Este tipo de cáncer progresa lentamente y tiene una fase preclínica prolongada. Tradicionalmente, el diagnóstico y la estadificación se han basado en el nivel de antígeno prostático específico (PSA), el examen rectal digital (ERD) y la biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal (16). Sin embargo, el elevado nivel de falsos positivos de estas formas de detección, pueden llevar a un sobrediagnóstico y en este sentido la Asociación Urológica Europea recomienda el uso de herramientas de estratificación de riesgo, imágenes por resonancia magnética (IRM) y pruebas de biomarcadores (16).

La adopción generalizada de la detección del PSA y su impacto en el diagnóstico temprano han afectado profundamente los estudios sobre la etiología de la enfermedad. Recientemente, los esfuerzos se han centrado principalmente en estudiar las exposiciones relacionadas con la enfermedad metastásica localizada agresiva y letal, considerando factores genéticos de la línea germinal y los antecedentes familiares, que implican un aumento significativo (1,5 a 2,5 veces) en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (14).

Cáncer de pulmón: es un tipo de tumor maligno de origen epitelial (17), de las células que recubren las vías respiratorias (18). Los tipos histológicos predominantes son el adenocarcinoma, el carcinoma escamocelular, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma de células grandes (19). En esta neoplasia también se cuenta con componente preinvasores, es decir tumores precursores in situ como el adenocarcinoma in situ, y para el carcinomas de células escamosas (escamocelular) suele ser precedidos por metaplasia escamosa, luego displasia en el epitelio bronquial, que luego se transforma en carcinoma escamocelular in situ, esta fase que puede durar años (20).

Estos tipos de cáncer se clasifican con base en el aspecto (tamaño y diferenciación celular) que tengan las células bajo un microscopio. El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, lo que refleja las características epidémicas globales de la causa de la mayoría de los casos: el tabaquismo (19). A lo largo de décadas de investigación, se han identificado muchos otros factores de riesgo causales del cáncer de pulmón, entre ellos los productos de tabaco, combustibles, la exposición al radón en ambientes interiores y minas, otros agentes ocupacionales (por ejemplo, el amianto) y la contaminación del aire exterior (19).

Leucemia linfoide aguda (LLA): también llamada leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia agresiva que comprende la leucemia linfoblástica aguda B y T (LLA-B; LLA-T) (21). La leucemia linfoblástica aguda se presenta tanto en niños como en adultos, con una incidencia máxima entre 1 y 4 años. La mayoría de los casos de leucemia linfoblástica aguda se presentan en individuos sanos y solo en unos pocos pacientes se han identificado factores predisponentes, como la susceptibilidad genética hereditaria o la exposición ambiental. Se caracteriza por anomalías cromosómicas y alteraciones genéticas implicadas en la diferenciación y proliferación de células precursoras linfoides (22).

Leucemia mieloide crónica (LMC): es una neoplasia hematológica mieloproliferativa clonal adquirida que se origina a partir de una célula madre pluripotente de la médula ósea que alberga el gen de fusión *BCR* :: *ABL1* y caracterizada por granulocitosis neutrofílica (23).

Al igual que otras neoplasias malignas, se debe a variaciones genéticas que conducen a cambios neoplásicos y proliferación clonal (24). El gen *ABL1* en el cromosoma 9q34 contiene una gran región de punto de ruptura, mientras que se han encontrado tres regiones de punto de ruptura en el gen *BCR* en el cromosoma 22q11. La gran mayoría se agrupa en una pequeña región del punto de ruptura principal del gen *BCR*. Las regiones de puntos de ruptura mayor, menor y micro *de BCR* están asociadas con las proteínas de fusión p210, p190 y p230 BCR:ABL1, respectivamente (23).

Linfoma Hodgkin (LH): es una neoplasia derivada de las células B del centro germinal, caracterizada por una fracción baja de células tumorales embebidas en un microambiente reactivo rico en células inmunitarias. Las células neoplásicas de Hodgkin y Reed-Sternberg de gran tamaño muestran un programa de expresión de células B defectuoso (25).

Linfoma no Hodgkin (LNH): grupo grande de cánceres de los linfocitos que se presentan a cualquier edad y a menudo se caracterizan por ganglios linfáticos más grandes que lo normal, fiebre y pérdida de peso. Hay muchos tipos diferentes de linfomas no Hodgkin. Por lo general se dividen en linfomas de crecimiento rápido (agresivos o de gran malignidad) y linfomas de crecimiento lento (indolentes o de escasa malignidad), y están formados por células B o células T. Los linfomas no Hodgkin de células B incluyen el linfoma de Burkitt, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma folicular, el linfoma inmunoblástico de células grandes, el linfoma linfoblástico de células B precursoras y el linfoma de células de manto. Los linfomas no Hodgkin de células T incluyen la micosis fungoide, el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma linfoblástico de células T precursoras (26).

Meduloblastoma: Es el segundo tumor maligno del sistema nervioso central más común en la infancia, después del glioma de alto grado, y representa aproximadamente el 20% de todas las neoplasias intracraneales en este grupo de edad, puede aparecer a cualquier edad, pero es más común en la infancia. La incidencia general anual del meduloblastoma es de 1,8 casos por cada millón de habitantes, mientras que la incidencia anual en la infancia es de 6 casos por cada millón. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de meduloblastoma es de 9 años, con picos de incidencia a los 3 y 7 años de edad. Hasta una cuarta parte de todos los meduloblastomas se producen en adultos, pero < 1% de los tumores intracraneales adultos son meduloblastomas. El tumor tiene una relación H:M general de 1,7:1 (27).

Osteosarcoma: Es un grupo de tumores malignos mesenquimales, donde el (20%) tienen una distribución bimodal, el 75% ocurre en joven de menos de 20 años y un segundo pico en adultos mayores, en quienes se asocia frecuentemente con condiciones predisponentes como la enfermedad de Paget, la enfermedad ósea, infator óseo o radioterapia (denominados osteosarcomas secundarios). Pueden manifestarse con dolor (28). El tumor se presenta con mayor frecuencia en la placa de crecimiento de los huesos de crecimiento rápido, en donde la mayor proliferación puede predisponer a alteraciones y mutaciones que impulsan la oncogénesis, el 70% de los osteosarcomas han adquirido anomalías genéticas, incluidas aberraciones cromosómicas asociadas a mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes, como: mutaciones de RB (70% de los osteosarcomas esporádico); TP53 (comunes en los osteosarcomas esporádicos); CDKN2A (también conocido como INK4a), que codifica dos supresores tumorales, p16 y p14, se inactiva en muchos osteosarcomas; y el MDM2 y CDK4, que inhiben la función de p53 y RB, respectivamente, se sobreexpresan en muchos osteosarcomas de bajo grado, a menudo a través de la amplificación cromosómica de la región 12q13–q15. Los osteosarcomas se dividen en 3 subtipos: Osteosarcoma convencional; osteosarcoma telangiectásico y osteosarcoma de células pequeñas (29).

Los osteosarcomas convencionales suelen originarse en los huesos largos de las extremidades, que contienen las placas de crecimiento más proliferativas. Aproximadamente la mitad de los casos surgen de la zona de la rodilla, específicamente del fémur distal (30%) y la tibia proximal (15%), y el 15% surgen del húmero proximal. Aunque los osteosarcomas pueden originarse en cualquier hueso, rara vez afectan a los huesos pequeños de las extremidades. En los huesos largos, los osteosarcomas se centran con frecuencia en la metáfisis (90%), con poca frecuencia en la diáfisis (9%) y rara vez en la epífisis (30).

Cra. 45 #108a-50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contacto@iets.org.co • www.iets.org.co

1. Introducción y antecedentes

El cáncer es una enfermedad que resulta de la alteración en el estado y la expresión de varios genes que confieren beneficios únicos de supervivencia a la proliferación celular sin restricciones (31).

El más reciente informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2022 sobre el cáncer a nivel mundial muestra que hay cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer y 9.7 millones de muertes a nivel mundial, siendo el cáncer de pulmón y de mama los más comunes. Factores de estilo de vida, como el tabaquismo y la dieta, contribuyen al aumento de los casos de cáncer. Las medidas preventivas y la detección temprana pueden ser efectivas, pero no son ampliamente accesibles, lo que lleva a disparidades en las tasas de supervivencia, especialmente en algunos tipos de cáncer como el de mama (32).

Los datos reportados por GLOBOCAN para el año 2022 en Colombia muestran que los casos incidentes de cáncer en población masculina fueron de 56.224, y se desglosan en el siguiente orden: próstata (16.479 casos, 29.3%), colon y recto – colorrectal (5.455 casos, 9,7%), estómago (5.437 casos. 9,7%), pulmón (4.178 casos, 7,4%), Linfoma no Hodgkin – LNH (2.229 casos, 4,0%), leucemia (1.823 casos, 3,2%) y otras causas (20.623 casos, 36,7%) (33). Por otro lado, para población femenina los casos incidentes fueron 61.396 y mostraron la siguiente distribución: mama: (17.018 casos, 27,7%), colorrectal (5.708 casos, 9.,%), cuello uterino – cérvix (4.570 casos, (7,4%), tiroides (4.029 casos, 6,6%), estómago (3.501 casos, 5,7%), cuerpo del útero (3.045 casos, 5,0%) y otras causas (23.525 casos, 38,3%) (34). En términos de mortalidad, GLOBOCAN reporta como principales causas de muertes por cáncer en población masculina el cáncer de próstata (4.304 muertes,15,5%), estómago (4.198 muertes, 15,1%), pulmón (3.532 muertes,12,7%), colon y recto (2.765 muertes, 9,9%) y en población femenina el cáncer de mama (4.752 casos,16,4%), colon y recto (2.877 casos, 10,0%), estómago (2.703 casos, 9,4%), pulmón (2.592 casos, 9,0%) y cuello uterino (2.435 casos, 8,4%) (35).

Por otro lado, para el año 2022 según datos de la Cuenta de Alto Costo (CAC), el registro de cáncer alcanzó un total de 462.857 casos prevalentes en población adulta. En el periodo comprendido entre el 2 de enero de 2021 y el 1 de enero de 2022 se notificaron 46.870 nuevos casos, de los cuales el 94,7% (n=44.376) fueron invasivos y el 91,8% fueron tumores sólidos (36).

La proporción de casos nuevos reportados (PCNR) estandarizada del cáncer general invasivo fue de 84 casos nuevos (IC95% de 83,2 – 84,8), observándose una mayor PCNR en el cáncer de mama, de próstata y de colon y recto con 27, 16 y 7 nuevos casos por 100.000 personas. Los tipos de cáncer más frecuentes en mujeres para el año 2022 fueron: mama (29,2%), cérvix (9,4%) y colon y recto (7,6 %); mientras que en hombres fueron: próstata (21,6%), colon y recto (9,5%) y estómago (7,4%) (36). Con relación a la mortalidad se informaron 32.734 fallecimientos, el 97,65% (n=31.964) ocurrieron en personas con cáncer invasivo. La mortalidad general estandarizada más alta se presentó en el cáncer de

mama, próstata y cérvix con 16, 13 y 6 muertes. La distribución de las muertes en hombres fue de 23,5% por cáncer de próstata, de 10,42% por cáncer de estómago y de 9,50% por cáncer de colon y recto, y en mujeres de 25,53% por cáncer de mama, 9,44% por cáncer de cérvix y 8,69 por cáncer de colon y recto (36).

En población pediátrica, para el año 2022 GLOBOCAN reporta 1471 casos incidentes de cáncer siendo las principales causas de muerte la leucemia (656 casos, 44,6%), tumores del sistema nervioso central (167 casos, 11,4%) y linfoma no Hodgkin (85 casos, 5,8%) (37); mientras que la Cuenta de Alto Costo informa que el registro de cáncer en el 2022 ascendió a 7.748 casos prevalentes de los cuales 995 fueron diagnosticados en el periodo comprendido entre el 2 de enero de 2021 y el 1 de enero de 2022 y un 55,3% correspondieron neoplasias hematológicas y los 44,6 restantes fueron tumores sólidos. Los tipos de cáncer más frecuentes en esta población fueron la leucemia linfoide aguda (LLA) (36,4%), los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) (12,6%) y el linfoma no Hodgkin (LNH) (7,6%) (38). La PCNR estandarizada más alta se estimó en estos mismos tipos de cáncer y fue de 25,3 (LLA), 8,8 (tumores malignos del SNC y 5,3 (LNH) casos nuevos por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años. La mortalidad general estandarizada fue de 9,7 defunciones para LLA, 4,9 defunciones para neoplasias del SNC y de 2,1 defunciones para LNH por 1.000.0000 de habitantes menores de 18 años (38).

La IARC advierte que se proyecta que los casos de cáncer aumenten a 35 millones para 2050 y que 1 de cada 9 hombres y 1 de cada 12 mujeres mueran de cáncer. Por lo tanto, el tamizaje de la población de alto riesgo es esencial para el diagnóstico temprano (32). Actualmente, el cáncer se diagnostica principalmente mediante modalidades de imagen y biopsia y lamentablemente las técnicas de imagen no son lo suficientemente sensibles para detectar esta enfermedad en etapas tempranas. Por otro lado, la biopsia, aunque es el estándar de oro, es invasiva, presenta variabilidad en el muestreo y tiene una baja aceptación por parte de los pacientes, lo cual genera retos y desafíos en el proceso diagnóstico (39). Como respuesta a esto, la biopsia líquida un procedimiento mínimamente invasivo se está empleando para identificar células y biomarcadores/biomacromoléculas en fluidos biológicos producidos ya sea por células tumorales (derivados del tumor) o generados en respuesta (asociados al tumor) (40).

El entendimiento de las bases moleculares del cáncer, de cómo se lleva a cabo la progresión del tumor y como es la respuesta a la terapia farmacológica ha permitido que se hayan identificado varios biomarcadores en diferentes tipos de cáncer (31). Los biomarcadores fueron definidos en 1988 por el NIH (por su sigla en inglés, National Institutes of Health) como "*una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica*" (41). Años después, en 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definió como "*cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda medirse en el cuerpo o sus productos, influye o predice la incidencia de un resultado o enfermedad*" (42,43). Más recientemente, el Instituto Nacional del Cáncer lo definió como "*Una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos*

corporales o tejidos y que es un signo de un proceso normal o anormal o de una condición o enfermedad" (31).

A la fecha, se han identificado diferentes tipos de marcadores, tales como: genéticos, transcriptómicos, proteómicos, enzimáticos y epigenéticos, cuya presencia en niveles anormales en los fluidos corporales los ha convertido en herramientas significativamente útiles en la investigación del cáncer, incluida la detección, la evaluación de riesgos, el diagnóstico, la determinación del pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento (44). De igual manera, se ha avanzado continuamente en la exploración y descubrimiento de nuevos biomarcadores tumorales que sean sensibles, específicos y precisos, lo que ha promovido mejores resultados en los pacientes con diferentes tipos de cáncer, todo ello, especialmente gracias a los avances en tecnologías de biología molecular desarrolladas para la detección de biomarcadores tumorales y a su uso en el desarrollo y aprobación de fármacos, así como en medicina personalizada (45).

La medicina personalizada surgió como un enfoque revolucionario en la atención médica y a primera vista parece sencillo definirla y trazar sus orígenes, sin embargo existe aún incertidumbre sobre el alcance del concepto y cierta controversia respecto a sus verdaderos inicios (46) . Según la literatura, la medicina personalizada se define generalmente como la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, permitiendo establecer estrategias de identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivo (47). No obstante, algunas voces en las comunidades científicas, asistenciales y éticas argumentan que este enfoque ha sido una práctica médica tradicional durante muchos años y que no se trata de una novedad, sino de un nuevo enfoque semántico para promover una nueva era de la tecnología biomédica (48).

En este contexto, también surge el término "medicina de precisión", que se refiere a la inclusión del estudio de biomarcadores, especialmente aquellos de origen molecular y genético. Se atribuye su aparición a la década de los 90 con el Proyecto Genoma Humano y, posteriormente, a los años 2000 con los primeros descubrimientos sobre la relación entre los genes y diversas enfermedades. Por ello, La Academia Nacional de Ciencias, en su informe "Hacia la Medicina de Precisión", ha reconocido que estamos presenciando un cambio de paradigma en el estudio y alcance del conocimiento biomédico, el cual está ocurriendo a una escala exponencial (49). Este cambio implica desafíos y resistencias que dificultan la fluidez de la información entre los diferentes actores involucrados. Además, se requiere un proceso transformador de la taxonomía, no solo de las enfermedades, sino también de los diferentes campos de estudio que las abordan. Áreas como la medicina personalizada y la medicina de precisión necesitan ser repensadas y contextualizadas, estableciendo sus verdaderos límites y alcances para poder hablar un lenguaje común y evitar interpretaciones o aplicaciones incorrectas (49).

Según diversos expertos, los puntos críticos que deben ser abordados incluyen: la información y los datos, la capacidad diagnóstica y terapéutica, las cuestiones éticas, la relación médico-paciente y la educación tanto de los profesionales como de los pacientes

(50). Es necesario abandonar el paternalismo y permitir que el paciente sea protagonista, considerando sus necesidades, valores y preferencias, y consensuando las decisiones en un proceso de toma de decisiones compartidas (49). Solo de esta manera se podrá alcanzar el objetivo de la medicina personalizada: diagnósticos y tratamientos hechos a la medida, reconociendo la variabilidad individual y optimizando los resultados en salud, centrados en las personas para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, un aspecto de gran relevancia bioética y la gestión de la salud colectiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, un abordaje desde la revisión de la literatura de alcance es esencial para conocer el estado de desarrollo en materia de biomarcadores disponibles para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tipos de cáncer más prevalentes en la población colombiana, y las herramientas y avances que ayuden a establecer el estado del arte de un campo en constante desarrollo como lo es la medicina personalizada. Aunque para muchos es un área que está comenzando, es importante tener en cuenta la velocidad del progreso actual, y por ello es urgente estudiarlo, comprenderlo y dimensionarlo, así como repensarlo a la luz de sus implicaciones, no solo para la salud y los sistemas de salud, sino, sobre todo, para las personas y la sociedad en general.

2. Objetivos

El objetivo general y los objetivos de esta revisión de alcance son:

2.1. Objetivo general

Llevar a cabo una revisión sistemática de literatura (RSL) de alcance sobre los biomarcadores en los tipos de cáncer de mayor incidencia y/o prevalencia en el país en población adulta y pediátrica y realizar un estado del arte de la medicina personalizada en la práctica clínica.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar y describir cuales son los biomarcadores que cuentan con información en la literatura para uso en diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tipos de cáncer más frecuentes y/o prevalentes en la población colombiana adulta y pediátrica.

- Elaborar el estado del arte de la medicina personalizada, definiendo qué es, cómo se ha desarrollado a nivel internacional, bajo que estándares se ha llevado a cabo su implementación en otros países, el grado de penetración y en qué condiciones de salud ha sido empleada.

3. Preguntas de la revisión

Preguntas para biomarcadores

- ¿Cuáles son los biomarcadores que están siendo empleados para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de colon y recto, cáncer de pulmón y cáncer hematolinfoide (Leucemia Linfoide Aguda (LLA), Leucemia Mieloide aguda (LMA), ¿Linfoma No Hodgkin (LNH) y Linfoma Hodgkin (LH)) en población adulta?

- ¿Cuáles son los principales biomarcadores que están siendo empleados para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda (LLA), tumores del sistema nervioso central (SNC) (astrocitoma, meduloblastoma), osteosarcoma, y Linfoma No Hodgkin (LNH) en población pediátrica?

Pregunta para medicina personalizada

- ¿Cuál es el estado del arte de la medicina personalizada a nivel internacional?

4. Metodología

Esta revisión de alcance se llevará cabo siguiendo la metodología del Joanna Briggs Institute (JBI) y será conducida por un grupo desarrollador (GD) conformado por un equipo técnico y especialistas clínicos expertos con conocimiento en diagnóstico de cáncer. Los detalles de conformación del GD se pueden consultar en el Anexo 1,

4.1. Criterios de elegibilidad de la literatura

4.1.1. Tipos de participantes

- Estudios que evalúen biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y seguimiento en cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de colon y recto, cáncer de pulmón y cáncer hematolinfoide (LLA, LMA, LNH, LH).
- Estudios que evalúen biomarcadores para diagnóstico, pronóstico y seguimiento en Leucemia Linfoide Aguda (LLA), tumores del sistema nervioso central (SNC) (astrocitoma, meduloblastoma), Linfoma No Hodgkin (LNH) y osteosarcoma.
- Estudios o documentos en donde se aborde el tema de medicina personalizada que den respuesta a la pregunta según los objetivos específicos planteados.

4.1.2. Conceptos

Biomarcador: es una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos y que indica un proceso normal o anormal, una condición o una enfermedad (51). Los biomarcadores pueden ser de diferentes tipos, como genéticos (relacionados con las variaciones y mutaciones en el ADN), transcriptómicos (involucran cambios en la expresión de ARN), proteómicos (proteínas y sus niveles en el cuerpo),

enzimáticos (enfocados en las enzimas y sus actividades) y epigenéticos (relacionados con modificaciones en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia de ADN) (51,52). Estos biomarcadores pueden detectarse en la circulación (sangre completa, suero o plasma) y en excreciones o secreciones (por ejemplo, en heces, orina, esputo o secreción del pezón), lo que permite su evaluación de manera no invasiva y repetitiva. Además, pueden ser derivados de tejidos, requiriendo biopsias o imágenes especiales para su evaluación.

Biomarcador de diagnóstico: es una molécula biológica que ayuda a identificar la presencia de cáncer. Estos biomarcadores se encuentran en niveles anormales en fluidos corporales y pueden indicar la existencia de un tumor antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Ejemplos incluyen mutaciones genéticas específicas o proteínas producidas por células tumorales (52).

Biomarcador de pronóstico: proporciona información sobre el probable curso y resultado de la enfermedad en un paciente con cáncer. Este tipo de biomarcador puede ayudar a predecir la agresividad del cáncer y la probabilidad de recurrencia. Ejemplos son las alteraciones genéticas y epigenéticas que están asociadas con un peor pronóstico (52).

Biomarcador de seguimiento: se utiliza para monitorear la progresión del cáncer y la respuesta al tratamiento. Estos biomarcadores permiten evaluar la efectividad del tratamiento y detectar recurrencias tempranas de la enfermedad. Ejemplos incluyen el ADN tumoral circulante (ctDNA) y las células tumorales circulantes (CTCs) (52).

Medicina personalizada: se define generalmente como la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, permitiendo establecer estrategias de identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivo (47). También se define como una práctica emergente de la medicina que utiliza el perfil genético de un individuo para guiar las decisiones tomadas en relación con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. En esta, el conocimiento del perfil genético de un paciente puede ayudar al personal médico a seleccionar la medicina o la terapia adecuada, así como administrar la dosis o el régimen de tratamiento adecuados (53).

Medicina de precisión: considerada, generalmente, análoga de la medicina personalizada o medicina individualizada, es un enfoque innovador que utiliza información sobre características genómicas, ambientales y del estilo de vida de una persona para guiar la toma de decisiones relacionadas a su atención médica (53). El objetivo de la medicina de precisión es proporcionar un enfoque más preciso para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

4.1.3. Contexto

- En esta revisión de alcance, para el tema de biomarcadores, el contexto será el de ámbitos de atención relacionados con diagnóstico, pronóstico, seguimiento de la población con los tipos de cáncer más prevalentes en Colombia, que en el caso de

la población adulta son: cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de próstata, cáncer de estómago, y cáncer de colon y recto, cáncer de pulmón y cáncer hematolinfoide (LLA, LMA, LNH, LH)) y para la población pediátrica son: Leucemia Linfoide Aguda (LLA), tumores del sistema nerviosos central (SNC) específicamente (astrocitoma y meduloblastoma), Linfoma No Hodgkin (LNH) y osteosarcoma.

- El contexto para medicina personalizada, serán escenarios donde los pacientes con unas características específicas de enfermedad se puedan beneficiar del uso de la medicina personalizada, teniendo en cuenta los aspectos requeridos para su implementación.

4.1.4. Tipos de fuentes de la evidencia

Esta revisión de alcance consideró estudios como scoping review, revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones narrativas, estudios de cohorte, estudios preclínicos, publicados en los últimos 5 años preferiblemente en inglés, español y portugués que incluyan información sobre biomarcadores usados en diagnóstico, pronóstico o seguimiento de los tipos de cáncer previamente definidos según la prevalencia/incidencia en Colombia, así como estudios que incluyan información sobre la definición, implementación, manejo, aplicaciones clínicas y casos de uso de la medicina personalizada.

Adicionalmente se tuvieron en cuenta listas de biomarcadores o documentos que aborden el tema de biomarcadores y medicina personalizada provenientes de sitios web de instituciones de investigación en cáncer, agencias reguladoras y bases de datos de biomarcadores que permitan dar respuesta a las preguntas planteadas.

4.2. Métodos de la búsqueda

El proceso inició realizando una búsqueda exploratoria en PubMed y en el buscador de Google para identificar términos exactos y reproducibles en todas las bases de datos para llevar a cabo la búsqueda de información relacionada con biomarcadores y medicina personalizada. Posteriormente, se procedió a validar términos MeSH y Emtree (ver Anexo 2) con los cuales se estructuró la ecuación de búsqueda en las siguientes bases de electrónicas:

- Embase a través de la plataforma Elsevier
- PubMed a través de la plataforma del National Library of Medicine
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - EBM Reviews a través de Ovid

Dada la naturaleza de la revisión, adicionalmente se consultó información en bases de datos de registro de biomarcadores como Onco- KB y My Cancer Genome, así como en centros de referencia para atención y/o investigación de cáncer, repositorios de agencias reguladoras como la FDA (por su sigla en inglés, Food & Drugs Agency, la EMA (por su

sigla en inglés, European Medicines Agency, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Con el objeto de conocer el estado del avance normativo de agencias reguladoras de referencia latinoamericanas, se revisó en los sitios web oficial de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios –(COFEPRIS) del gobierno de México, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina y por parte de Brasil la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Finalmente, se realizó consulta en la entidad reguladora nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) con el objeto de conocer el estado actual de la regulación en los temas abordado en esta revisión.

4.2.1. Términos y estrategias de búsqueda

Se diseñó una estrategia de búsqueda biomarcadores y otra para medicina personalizada, compuestas por vocabulario controlado como términos MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, así como variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, y operadores boléanos y se restringió la búsqueda a los últimos 5 años.

La estrategia de búsqueda para biomarcadores se basó en tres bloques distribuidos de la siguiente manera: 1) términos y sinónimos para biomarcadores, 2) términos y sinónimos para cada tipo de cáncer y 3) términos y sinónimos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Para el caso de medicina personalizada se emplearon los términos validados y términos adicionales combinados en un solo bloque y se aplicaron filtros de estudios. La estructura final de búsqueda se obtuvo como resultado de múltiples iteraciones ajustadas para tener equilibrio entre sensibilidad y especificidad de la búsqueda. Las estrategias de búsqueda empleadas pueden verse en el Anexo 3.

4.2.2. Búsqueda en las agencias reguladoras y centros de referencia de atención o investigación en cáncer

La búsqueda en las principales agencias reguladoras se llevó a cabo mediante un mapeo global de sus sitios web oficiales, centrándose en la FDA y la EMA, ambas considerados pilares en la regulación farmacéutica. Para focalizar la búsqueda, también se utilizaron herramientas específicas dentro de sus páginas web, utilizando términos clave como "Biomarkers" y "Precision Medicine." Se priorizaron resultados relacionados con guías, rutas de acción, documentos temáticos, y bases de datos informativas.

En el sitio web oficial de la FDA, se utilizó la sección de búsqueda ("Search") para filtrar por la palabra "Biomarkers", limitando los resultados a los últimos cinco años, lo que arrojó un total de 446 resultados. El mismo procedimiento se aplicó a temas relacionados con la medicina de precisión, utilizando "Precision medicine" como término clave, obteniendo un total de 201 resultados. En el caso de la EMA, ninguno de los términos arrojó resultados.

Sin embargo, se encontró un comunicado de la agencia que describe el marco normativo relacionado con la medicina de precisión para los países de la Unión Europea (54).

La exploración en centros de referencia para atención y/o investigación de cáncer y agencias de investigación en medicina personalizada se llevó a cabo accediendo a la página web de cada sitio, y mediante el uso de términos específicos en el buscador de la página se procedió a navegar por los documentos o enlaces identificados con el objeto de recuperar información que permita dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas.

El Anexo 4 resume los enlaces de acceso a cada uno de los sitios consultados, los términos de búsqueda, el número de recursos identificados, así como el número de documentos seleccionados como resultado de la exploración en las agencias reguladoras y otros sitios de interés.

4.2.3. Búsqueda en bases de datos de biomarcadores

La consulta en bases de datos de biomarcadores como Onco KB™ (55–57) se desarrolló mediante un bot automatizado diseñado en phyton para extraer información detallada sobre diferentes tipos de cáncer desde la plataforma 'https://www.oncokb.org/companion-diagnostic-devices'.

La búsqueda de información relevante para dar respuesta a las preguntas de investigación se realizó mediante el diseño de un bot, cuyo objetivo principal fue navegar por el sitio web, localizar datos relevantes, extraerlos y organizarlos de manera comprensible para su posterior análisis. El proceso comenzó con la definición clara de las tareas que debe realizar el bot. En este caso, se estableció que debía buscar información sobre diferentes tipos de cáncer en la plataforma, centrarse en las tablas que contienen datos sobre genes y alteraciones genéticas, y organizar la información de forma estructurada.

El bot se diseñó para imitar el comportamiento humano en la web. Accedió automáticamente al sitio, realizó clics en menús y campos de búsqueda, y escribió los términos específicos para cada tipo de cáncer, como por ejemplo "breast cancer", para iniciar la búsqueda. Una vez que la página cargó la información, el bot identificó y extrajo los datos de las tablas presentadas, organizando la información en columnas que incluyeron el tipo de cáncer, el gen afectado y las alteraciones genéticas. Además, cuando encontró hipervínculos en las tablas, el bot los extrajo y los almacenó en una columna separada denominada "Información adicional". De este modo, el bot facilitó el acceso a fuentes adicionales relevantes para la investigación.

Para obtener una descripción más detallada, el bot construyó URLs basadas en la información extraída, como los genes y sus alteraciones asociadas. Estas URLs dirigieron a páginas que contenían información más específica, como "nivel de evidencia" y "descripción", que luego fueron extraídas y organizadas por el bot. El proceso incluyó

manejar la complejidad de la información, identificando patrones específicos en el texto, como los puntos "·", para dividir y categorizar la información correctamente.

4.3. Selección de Información

Las referencias recuperadas mediante la búsqueda en las bases de datos (PubMed, Embase y Cochrane) se exportaron al software Endnote X9® para eliminar duplicados y posteriormente se cargaron al software Rayyan® donde nuevamente se realizó un proceso de eliminación duplicados que no fueron detectados por Endnote X9®. Posteriormente las referencias fueron evaluadas por título y resumen por dos revisores de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre los revisores. En una fase posterior se recuperarán los textos completos de las referencias incluidas y se revisarán de manera independiente, resolviendo las discrepancias en la decisión por medio de consenso entre los revisores.

Los documentos recuperados a través de las agencias reguladoras, y sitios para atención o investigación en cáncer fueron descargados en versión PDF y almacenados en carpetas con el nombre de cada sitio consultado y serán posteriormente revisadas para extracción de información por parte de los miembros del equipo técnico del IETS.

La información obtenida de las bases de datos de biomarcadores, mediante el uso de bot, fueron descargadas en un archivo elaborado en el programa Microsoft Excel® (una hoja para cada tipo de cáncer) y será organizada y revisada por parte del equipo técnico del IETS con el objeto de entregar una matriz con toda la información relevante.

4.4. Extracción de resultados

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de documentos

A continuación, se describen los resultados de la búsqueda inicial realizada en bases de datos, agencias reguladoras y sitios de investigación o atención en cáncer. Los documentos recuperados mediante esta búsqueda serán revisados en texto completo por los miembros del equipo técnico del IETS para inclusión definitiva y extracción de información, la cual se realizará en la siguiente fase.

5.1.1. Bases de datos de literatura científica

Resultados para biomarcadores

La búsqueda sistemática realizada en las bases de datos seleccionadas identificó 3.920 referencias y se incluyeron 4 referencias entregadas por experto clínico para un total de 3.924. Después de eliminar 479 registros duplicados, 3.445 referencias fueron tamizadas por título y resumen, de los cuales 2.277 fueron incluidos para revisión y 1.172 fueron excluidas. Los resultados parciales de la tamización por título y resumen se observan en el Anexo 5a.

Resultados para medicina personalizada

La búsqueda sistemática realizada en las bases de datos seleccionadas identificó 15.744 referencias y se incluyeron 6 referencias identificadas por otras fuentes para un total de 15750. Después de eliminar 4.088 registros duplicados, 11.662 referencias fueron tamizadas por título y resumen, de las cuales 1.239 fueron incluidas para revisión y 10.423 fueron excluidas. Los resultados parciales de la tamización por título y resumen se observan en el Anexo 5b.

5.1.2. Agencias reguladoras

Invima

En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), como agencia reguladora, es responsable de expedir registros sanitarios de los reactivos de diagnóstico in vitro para exámenes de especímenes de origen humano, según lo establecido en el Decreto 3770 de 2004 (58). Como resultado del ejercicio exploratorio en la página web del Invima, no se obtuvieron resultados al buscar las palabras clave "medicina de precisión" a través de la herramienta de búsqueda. Sin embargo, al buscar el término "biomarcador", se identificó el documento titulado ASS-RSA-GU039 Guía para la Evaluación y Seguimiento de Protocolos de Investigación. Este documento aclara que, en caso de realizar análisis de muestras biológicas distintas a las de la práctica habitual, como biomarcadores o análisis genéticos, es necesario anexar los consentimientos informados y la carta de aprobación del Comité de Ética.

Con el objeto de identificar información sobre los biomarcadores aprobados en el país, se llevó a cabo una búsqueda en la página web del Invima, específicamente en la sección de dispositivos médicos y equipos médicos, bajo la premisa que para la detección de biomarcadores se emplean reactivos de diagnóstico in vitro. La búsqueda solo identificó una infografía sobre trámite regulatorios de registros sanitarios y temas asociados.

Teniendo en cuenta lo anterior, la información sobre la comercialización de dispositivos médicos y medicamentos registrados en el Invima se descargó de la base pública de Datos Abiertos de Colombia (59). La matriz obtenida lista los dispositivos médicos con fecha de actualización al 12 de agosto de 2024, según expediente. Para cada uno de estos registros sanitarios, se describe su estado de registro, fecha de vencimiento, nombre del producto, marca, presentación comercial, tiempo de vida útil, nivel de riesgo, usos, observaciones, rol, e información del titular del registro. Sin embargo, la información disponible, no permitió recuperar información relacionada con la descripción del uso o el tipo de analito

(biomarcador) que estos detectan, ni el área del laboratorio donde se emplea, ni el tipo de enfermedad que ayuda a diagnosticar por lo tanto con la información consultada no es posible identificar biomarcadores que estén siendo empleados en cáncer. Teniendo en cuenta lo anterior, se procedió a realizar una solicitud formal, a la directora de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías del Invima, sobre la información actual disponible sobre biomarcadores o reactivos para la detección de biomarcadores aprobados en el país para su uso en cáncer. Adicionalmente, se realizó solicitud a través de la plataforma dispuesta por el Invima con la intención número 110534.

Con respecto a dicha solicitud la Directora de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías del Invima informó "*que se realizó la búsqueda en la **base de datos de registros sanitarios para reactivos de diagnóstico In vitro,** con corte a agosto de 2024, generando la base de datos en Excel adjunta, no obstante, es necesario aclarar que se realizó la búsqueda con las palabras clave como: cáncer, tumor, leucemia, onco y similares; así mismo se buscó de manera específica los nombres de algunos marcadores tumorales que pudieran estar relacionados con el nombre o la detección de la molécula en cuestión, por cuanto nuestra base de datos **no** cuenta con el uso especifico indicado en su consulta "para su uso en el tratamiento del cáncer", teniendo presente que en la base de datos puede encontrarse aprobada su indicación de uso de manera **general** así: "DETERMINACIÓN DE LOS ANALITOS RELACIONADOS CON MUESTRAS PROCEDENTES DEL ORGANISMO HUMANO"*. La base entregada por el Invima será revisada por el equipo técnico del IETS dentro del proceso estipulado en busca de información que nos permita ayudar a dar respuesta a la pregunta planteada.

Adicional a la búsqueda previamente descrita, se realizó consulta en de la base de medicamentos dispuesta por el Invima y con fecha de actualización al 26 de agosto de 2024, la cual proporcionó información detallada para cada registro sanitario. Esto incluye el grupo al que pertenece el medicamento (de síntesis o biológico), su estado de registro, principio activo, unidad y cantidad de medida, forma farmacéutica, vía de administración, código y descripción ATC, indicaciones y contraindicaciones del producto, fecha de vencimiento del registro, nombre del producto, marca, presentación comercial, rol e información del titular del registro.

Para identificar los medicamentos indicados para el tratamiento del cáncer, se marcaron aquellos principios activos categorizados bajo la letra "L" en la clasificación ATC, que agrupa las preparaciones utilizadas en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y agentes inmunomoduladores. Posteriormente, se revisaron las indicaciones aprobadas en sus registros sanitarios, identificando los biomarcadores descritos en cada una de ellas.

FDA

Como parte de los esfuerzos hacia la implementación de la medicina de precisión en EE.UU., la FDA publicó en 2013 un documento titulado "Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development" que define los desafíos y la ruta regulatoria de la agencia para apoyar el desarrollo de la medicina personalizada. Además, en abril de 2018, la FDA publicó dos directrices finales con recomendaciones para agilizar la presentación y revisión de datos que respalden la validez

clínica y analítica de las pruebas basadas en secuenciación de nueva generación (NGS) (60).

La primera guía, titulada “Uso de bases de datos públicas de variantes genéticas humanas para respaldar la validez clínica de los diagnósticos in vitro basados en la genética y la genómica,” establece un mecanismo para que los desarrolladores de pruebas utilicen bases de datos públicas de variantes genéticas humanas en el proceso de revisión regulatoria de la FDA. Este enfoque busca incentivar a los administradores de bases de datos a compartir información sobre variantes genéticas en plataformas de acceso público, reduciendo así las cargas regulatorias para los desarrolladores y fomentando el avance en la medicina de precisión (61). La segunda guía, enfocada en la validación analítica y titulada "Consideraciones para el diseño, desarrollo y validación analítica de pruebas de diagnóstico in vitro (IVD, in vitro diagnostics) basadas en secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés Next Generation Sequence) para el diagnóstico de enfermedades de la línea germinal," ofrece recomendaciones para el diseño, desarrollo y validación de pruebas NGS. Además, promueve la colaboración de la comunidad en el desarrollo de estándares a través de organizaciones de desarrollo de estándares, permitiendo que estos se adapten rápidamente a los avances tecnológicos y de conocimiento (62).

Por otra parte, en la página oficial de la FDA se encuentra disponible una tabla titulada “Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling,” que enumera los productos terapéuticos de Drugs@FDA con información farmacogenómica incluida en el prospecto del medicamento. Aunque algunos prospectos especifican acciones que deben tomarse según la información del biomarcador, no todos los productos contienen estas directrices (63).

Los biomarcadores calificados tienen el potencial de aportar información valiosa que puede impulsar la innovación y reducir la incertidumbre en las decisiones regulatorias durante el desarrollo de medicamentos. Para la evaluación de estos biomarcadores, la FDA cuenta con un programa de calificación que tiene como objetivo garantizar una comprensión clara de cómo se puede aplicar un biomarcador en un contexto de uso específico. Este programa asegura que la Agencia pueda confiar en la interpretación y aplicación del biomarcador en el desarrollo de productos médicos y en la revisión regulatoria, siempre dentro del contexto de uso establecido. Por ello, la Agencia ha establecido una serie de directrices para los interesados que describen el proceso de calificación de herramientas de desarrollo de fármacos, como los biomarcadores, con el objetivo de que puedan ser utilizados en múltiples programas de desarrollo de fármacos a lo largo del tiempo (64).

Otro recurso clave de la FDA relacionado con el uso de biomarcadores es el documento dinámico BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Desarrollado en colaboración con los Institutos Nacionales de Salud (NIH), este documento tiene como objetivo promover el uso coherente de los términos y conceptos relacionados con los biomarcadores, contribuyendo así al avance de la ciencia en este campo (65).

EMA

El marco regulatorio de la Unión Europea (UE) para los productos farmacéuticos ofrece una serie de herramientas y procedimientos para garantizar que los medicamentos comercializados sean de alta calidad, seguridad y eficacia. Estas herramientas, complementadas con directrices científicas y evaluación de expertos, han funcionado bien para productos innovadores, incluidas terapias relevantes para la medicina personalizada.

La UE dispone de una serie de instrumentos clave para fomentar el desarrollo de la medicina personalizada. Entre estos se encuentra la legislación sobre diagnóstico in vitro y productos sanitarios, que busca adaptar la normativa de la UE a los avances tecnológicos y científicos recientes, mejorando el proceso de consulta para diagnósticos complementarios. Además, el Reglamento General de Protección de Datos (GDPR, del inglés General Data Protection Regulation) actualiza el marco jurídico de la UE para integrar nuevos conceptos científicos y asegurar la protección de datos personales en el ámbito de la medicina personalizada. Por otro lado, la regulación de ensayos clínicos tiene como objetivo simplificar el proceso de realización de ensayos, facilitando así la investigación y el desarrollo de nuevas terapias personalizadas (66).

AEMPS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en febrero de 2024 un comunicado sobre los retos y las oportunidades que plantea la implementación clínica de la farmacogenética en los sistemas nacionales de salud. Frente a esto, mencionan como un gran logro la publicación de un catálogo de biomarcadores farmacogenéticos que busca hacer un uso más efectivo y seguro de los medicamentos. Este catálogo, denominado Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del Sistema Nacional de Salud (SNS), tiene como objetivo facilitar el acceso a la información contenida en las fichas técnicas y promover la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica. Para ello, la AEMPS ha publicado una base de datos de biomarcadores farmacogenómicos. Esta herramienta es un hito para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto sanitario como son las enfermedades raras y oncológicas, que permitirá mejorar el acceso a la medicina personalizada (67).

Agencias latinoamericanas

Al iniciar la revisión en la página principal de la agencia mexicana, se encontraron tres comunicados en los que las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) informan sobre los avances en la implementación de la medicina de precisión para pacientes pediátricos con cáncer. Esta iniciativa consiste en trasladar el conocimiento derivado de la investigación básica a su aplicación clínica, beneficiando a los menores atendidos en las unidades médicas oncológicas de las 35 representaciones estatales. Además, el IMSS está impulsando la investigación traslacional para acercar los beneficios de la medicina de precisión y la innovación en tratamientos oncológicos. Por otro lado, el Instituto Nacional de Medicina Genómica (Inmegen) de la Secretaría de Salud implementa la Estrategia de Vigilancia Anticipada (eVA), que utiliza la medicina de precisión para identificar variantes genéticas que predisponen al cáncer de ovario y mama en la población

general. En 2023, se realizaron 1,178 asesoramientos genéticos, de los cuales más del 40% cumplió con los criterios de riesgo. (68–70)

Como resultado de la búsqueda de trámites e información en la página web de COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), se identificó que, de acuerdo con el artículo 262 de la Ley General de Salud, los dispositivos médicos en México se dividen en grupos basados en su función y finalidad de uso. Los biomarcadores, al ser considerados dispositivos médicos como agentes de diagnóstico, se clasifican en el Grupo III. Este grupo incluye todos los insumos, como antígenos, anticuerpos, calibradores, verificadores, reactivos, equipos de reactivos, medios de cultivo y de contraste, así como cualquier otro elemento similar que pueda utilizarse como auxiliar en procedimientos clínicos o paraclínicos.

Por su parte, en la página principal de la agencia argentina ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnologías), se encontró un enlace relacionado con la medicina de precisión, que destaca cinco convocatorias del Gobierno argentino para fortalecer su implementación. Estas convocatorias incluyen áreas como genética forense, software GENis, biobanco nacional de muestras biológicas, genómica clínica de enfermedades pediátricas, mapa de accionabilidad genómica tumoral argentina, medicina de precisión en cáncer y enfermedades poco frecuentes. (71)

Finalmente, tras realizar una búsqueda exhaustiva en la página principal de ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria), no se identificó información, documentación o guías relevantes para este ejercicio.

5.1.3. Resultados de sitios de investigación o atención en cáncer

World Health Organization

El proyecto EpiMARKS+ es un proyecto de la OMS liderado por la División de Epigenómica y Mecanismos con el objetivo de probar la hipótesis de que los cambios epigenéticos específicos pueden estar asociados con, o ser causados por, factores dietéticos o de estilo de vida. Además, busca determinar si estos patrones epigenéticos pueden servir como biomarcadores sensibles para evaluar los resultados del cáncer de mama y monitorear el impacto de intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de cáncer, tanto en la prevención primaria como en la terciaria (72). Como resultado de la búsqueda exploratoria en la página oficial del Proyecto se referencian artículos científicos con los datos obtenidos hasta la fecha del proyecto.

International Agency for Research on Cancer

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: International Agency for Research on Cancer) es un organismo intergubernamental que forma parte de la OMS desde 1965, con la misión de liderar y coordinar investigaciones sobre las causas del cáncer. También realiza estudios epidemiológicos sobre la incidencia

de esta enfermedad a nivel mundial. Entre los recursos que ofrece se incluyen evaluaciones sobre riesgos cancerígenos para humanos, basadas en una serie de agentes, compuestos y exposiciones, así como manuales de prevención del cáncer, resúmenes de evidencia, e informes globales sobre la enfermedad (73).

Observatorio Mundial del Cáncer

El Observatorio Mundial del Cáncer (GCO, del inglés Global Cancer Observatory) es una plataforma web interactiva que presenta estadísticas mundiales sobre el cáncer para informar sobre el control y la investigación del cáncer. La plataforma se centra en la visualización de indicadores del cáncer utilizando datos de la División de Vigilancia del Cáncer del IARC, incluidos GLOBOCAN; la Incidencia del Cáncer en los Cinco Continentes; la Incidencia Internacional del Cáncer Infantil ; y varios proyectos de evaluación comparativa de la supervivencia del cáncer (SurvCan y SURVMARK) (74).

My Cancer Genome

My Cancer Genome es un recurso de conocimiento en medicina de precisión enfocado en la prevención y tratamiento del cáncer. Ofrece información actualizada sobre las mutaciones que impulsan el crecimiento de los tumores y sus implicaciones terapéuticas, incluidos los ensayos clínicos disponibles. Como herramienta integral, tipo dashboard, conecta las mutaciones tumorales con las opciones de tratamiento, proporcionando a los profesionales de la salud un acceso conveniente y fácil a esta información. En la sección de biomarcadores, se proporciona una descripción detallada de cada tipo, grupo de alteración, enfermedad asociada, ensayos clínicos relacionados y categoría de medicamentos (75).

Biomarkers — Early Detection Research Network

El proyecto Early Detection Research Network (EDRN) del Instituto Nacional del Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo descubrir, desarrollar y validar biomarcadores y métodos de diagnóstico por imagen para la detección temprana de cánceres, así como para evaluar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, busca traducir estos biomarcadores y métodos en pruebas clínicas. El proyecto presenta los resultados del total de biomarcadores evaluados por esta comunidad científica mediante una herramienta tipo dashboard, que utiliza gráficos para visualizar la información (76).

American Association for Cancer Research

La Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (American Association for Cancer Research, AACR) es una organización profesional dedicada a la investigación del cáncer. Uno de sus proyectos más destacados es el AACR Project GENIE® (Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange), que consiste en un registro público de datos clínico-genómicos del mundo real, recopilados a través de la colaboración entre 19 centros internacionales líderes en investigación oncológica. Este proyecto tiene como objetivo acelerar el descubrimiento de fármacos y mejorar el diseño de ensayos clínicos. Además,

la página oficial de la AACR proporciona acceso a numerosas publicaciones científicas y documentos sobre diversos temas de interés en el ámbito del cáncer (77).

European Society for Pediatric Oncology (ESPO)

SIOPE, la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (78), se dedica a mejorar la atención y los resultados de los niños y adolescentes con cáncer en Europa. Su enfoque incluye apoyar la educación y formación de profesionales de la salud, integrar a pacientes y familias, optimizar la información y los ensayos clínicos, promover mejores políticas en la UE y elevar los estándares de cuidado. Después de hacer la búsqueda con "Cancer Biomarker", se encontraron 6 items; sin embargo sólo se seleccionó el item que daba cuenta al proyecto PRIMAGE (79). A través del proyecto PRIMAGE (79), SIOPE se centra en el análisis computacional de imágenes médicas aplicadas al cáncer infantil. PRIMAGE desarrollará una plataforma en la nube para apoyar la toma de decisiones en el manejo clínico de tumores sólidos malignos, utilizando herramientas predictivas basadas en biomarcadores de imágenes, simulación del crecimiento tumoral y aprendizaje automático. Estos modelos y biomarcadores serán validados en el contexto de dos cánceres pediátricos: el neuroblastoma y el glioma pontino intrínseco difuso.

International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)

International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (80) es una organización internacional que trabaja para estandarizar los informes de patología del cáncer a nivel mundial. Su objetivo principal es reducir la duplicación de esfuerzos y crear conjuntos de datos estandarizados para la notificación del cáncer, lo que facilita la comparación internacional y mejora la calidad de la atención al paciente. Después de realizar la búsqueda con "Cancer Biomarker", se encontró un registro que está relacionado con el ICCR datasets o conjunto de datos del ICCR. El ICCR desarrolla conjuntos de datos basados en evidencia que definen de manera consistente cómo se debe reportar la información sobre diferentes tipos de cáncer. Esto ayuda a asegurar que los informes de patología sean completos y precisos, lo que a su vez mejora la toma de decisiones clínicas y el manejo del cáncer. Además, proporciona acceso a estos datos a países en desarrollo que no tienen los recursos para crear sus propios conjuntos de datos, promoviendo así una práctica médica más uniforme a nivel global.

St. Jude Children's Research Hospital

St. Jude Children's Research Hospital (81) se destaca por su enfoque en la ciencia fundamental y el cáncer infantil, combinando recursos de primer nivel con un equipo de científicos y médicos de renombre mundial. Su entorno facilita la colaboración entre investigadores de laboratorio y clínicos, permitiendo una integración efectiva de los avances científicos en la práctica clínica. Con 22 departamentos académicos y más de 120 laboratorios de investigación, St. Jude fomenta una cultura de innovación y creatividad, respaldada por recursos excepcionales, lo que asegura que los descubrimientos en biomarcadores se traduzcan en tratamientos efectivos y beneficiosos para los pacientes. Después de realizar la búsqueda con "Cancer Biomarker" se encontraron 336 registros; de los cuales sólo 12 daban cuenta de biomarcadores en cáncer. Esto registros hacen

referencia a conferencias y documentos de investigación en biomarcadores que sirven como valioso respaldo para complementar el uso de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de los cánceres infantiles.

Otros sitios

La consulta en las páginas del Pediatric Cancer Genome Project, la International Society of Pediatric Oncology (SIOP), el Children's Oncology Group (COG), el Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO), y la European Society for Medical Oncology (ESMO). Se utilizarón términos específicos relacionados con biomarcadores, tales como "Biomarker", "Biomarkers", Molecular diagnostics" y "Cancer biomarker".

En el Pediatric Cancer Genome Project, la búsqueda inicial en la página principal arrojó un total de 427 documentos, de los cuales se seleccionaron 3. Una búsqueda complementaria vía Google direccionada al siteweb identificó 331 documentos adicionales, de los cuales uno fue considerado 1 relevante para la revisión.

Los cuatro documentos del *Pediatric Cancer Genome Project* exploran diferentes aspectos de la genética y la epigenética en el contexto del cáncer infantil. Im C et al., 2022 estudio evalúa las variantes genéticas "accionables" y su relación con los riesgos de efectos tardíos y la mortalidad en sobrevivientes a largo plazo, utilizando secuenciación del exoma completo (WES, del inglés whole exome sequencing) (82). Brady S .,et al 2021 se centra en el riesgo de neoplasias malignas secundarias en sobrevivientes con Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), analizando el impacto de las exposiciones terapéuticas y biomarcadores genéticos (83). El estudio de TC Chang 2024 investigó cómo factores epigenéticos, como la metilación del ADN, influyen en los resultados a largo plazo, buscando patrones asociados con complicaciones tardías (84). Finalmente, Bathia S et al, 2021 aborda las variantes genómicas relacionadas con la resistencia al tratamiento, identificando mutaciones que pueden predecir la respuesta a las terapias y guiar el desarrollo de tratamientos personalizados (85).

En contraste, las búsquedas en la SIOP resultaron en 14 documentos, ninguno de los cuales fue seleccionado tras una revisión preliminar. Resultados similares se observaron en el COG, donde se identificaron 22, sin que ninguno cumpliera con los criterios de selección.

La búsqueda en la ESMO mostró una gran cantidad de documentos potencialmente relevantes, con 1878 identificados bajo los términos "Biomarker" y "Biomarkers", 1101 bajo "Molecular diagnostics" y 1170 de la búsqueda dirigida en Google site. Sin embargo, tras una revisión más detallada, ninguno de estos documentos fue seleccionado para el análisis final, dado que principalmente corresponden a presentaciones en formato de diapositivas, resúmenes de congresos, o materiales que no cumplen con los estándares necesarios para ser considerados documentos técnicos o artículos académicos en esta revisión.

En POGO la búsqueda identificó 6 documentos, se seleccionó un documento que pertenece al Atlas of Childhood Cancer in Ontario (1985-2004**)**, específicamente al capítulo 9, que se centra en el neuroblastoma. Este capítulo ofrece un análisis detallado de la epidemiología,

presentación clínica, diagnóstico, y factores pronósticos del neuroblastoma, incluidos factores moleculares y genéticos que influyen en el pronóstico del neuroblastoma como la amplificación del oncogén MYCN, la ploidía del tumor, y otras alteraciones cromosómicas segmentales (86).

Adicionalmente, se realizó consulta sobre medicina personalizada en los siguientes sitios: National Center for Biotechnology Information (NCBI), ClinicalTrials, Personalized Medicine Coalition (PMC), European Society of Personalized Medicine (ESPM), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI) y The Personalized Medicine Research Network (PMRN), utilizando los términos de "Precision medicine", personalized medicine, Predictive Medicine, Individualized Medicine o P-Health y un límite de 5 años.

La búsqueda en Personalized Medicine Coalition (PMC) se llevó a cabo en recursos de multimedia seleccionando los temas de: planes estratégicos para la medicina personalizada, avances en la medicina personalizada, medicina personalizada para pacientes con enfermedades raras/con enfermedad del páncreas/para pacientes con cáncer, diversidad, equidad e inclusión en la medicina personalizada, política e investigación, obteniéndose 16 documentos que serán revisados para definir su inclusión (87). Finalmente, la búsqueda en ClinicalTrials con los términos seleccionados se encontraron 176 estudios (88).

La búsqueda adicional realizada en agencia y otros sitios arrojó un total de 574 documentos adicionales para revisión, los cuales serán revisados y cotejados con los obtenidos en la búsqueda realizada en bases de datos para evitar duplicidad de la información.

5.1.4. Bases de datos de biomarcadores

Onco – KB

OncoKB, es una base de conocimientos de oncología de precisión integral y curada, ofrece información detallada y basada en evidencia sobre mutaciones somáticas individuales y alteraciones estructurales presentes en los tumores de los pacientes con el objetivo de respaldar decisiones de tratamiento óptimas (56). OncoKB menciona el efecto biológico y oncogénico y la importancia pronóstica y predictiva de las alteraciones moleculares somáticas (56). Las posibles implicaciones del tratamiento se estratifican según el nivel de evidencia de que una alteración molecular específica predice la respuesta al fármaco según el etiquetado de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), las recomendaciones de grupos de expertos centrados en la enfermedad y la literatura científica (56).

OncoKB comunica información sobre el uso guiado por biomarcadores de terapias aprobadas por la FDA y agentes en investigación que se encuentran bajo evaluación en ensayos clínicos y destaca los resultados clínicos negativos para desalentar el uso no autorizado de terapias dirigidas costosas que han demostrado ser ineficaces en contextos mutacionales específicos (56).

En octubre de 2021, OncoKB™ se convirtió en la primera base de datos de variantes humanas somáticas reconocida por la FDA. El reconocimiento de OncoKB™ por parte de la FDA es "parcial" y se limita a la información proporcionada en la pestaña "Contenido reconocido por la FDA", que se puede encontrar en la página de genes procesables y en la página de cada gen individual dentro de OncoKB™ (55–57)

La automatización del proceso de extracción de información desde Onco-KB (57), mediante el desarrollo del bot (como se describió en la metodología), permitió recopilar datos de manera eficiente y precisa, permitiendo analizar un volumen importante de información sobre cáncer. Este enfoque aseguró que la información extraída sea completa y utilizable para dar respuesta a las preguntas planteadas, facilitando la toma de decisiones basadas en datos confiables. Cabe aclarar que se deben tener en cuenta los términos de uso de la información estipulados en la página web de Onco-Kb, los cuales se pueden leer en la nota al pie de página [1]

5.2. Extracción y mapa de resultados

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

5.3. Características de los documentos incluidos

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

6. Discusión

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

[1] OncoKB™ es una base de conocimientos de oncología de precisión mantenida por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK). MSK puede, de vez en cuando, actualizar el contenido de https://www.oncokb.org ("Contenido"). MSK no ofrece garantías ni declaraciones, expresas o implícitas, con respecto a ninguno de los Contenidos, incluida la precisión, integridad, puntualidad, adecuación o utilidad actuales de cualquiera de los Contenidos. Al utilizar este sitio web, usted acepta que MSK no será responsable de ninguna pérdida o daño que surja de su uso o confianza en el Contenido u otros sitios web o información a los que este sitio web pueda estar vinculado. El Contenido no pretende sustituir la ayuda, el criterio o el asesoramiento médico profesional. Siempre se debe consultar a un médico u otro proveedor de salud calificado para cualquier problema de salud o condición médica. Las consultas sobre el Contenido deben dirigirse a contact@oncokb.org . Usted acepta utilizar OncoKB™ de conformidad con todos los estatutos y reglamentos aplicables, incluidas, entre otras, todas las leyes y reglamentos de control de exportaciones de los EE. UU. Puede ver el Contenido únicamente para su propia referencia personal o para su uso en investigaciones en un entorno académico, siempre que todo uso del Contenido para investigaciones académicas deba reconocer a OncoKB™ como la fuente del Contenido y hacer referencia a estos Términos de uso; fuera de la publicación científica, no puede redistribuir ni compartir el Contenido con ningún tercero, en parte o en su totalidad, para ningún propósito, sin el permiso expreso de MSK.
A menos que haya firmado un acuerdo de licencia con MSK, no podrá utilizar ninguna parte del Contenido para ningún otro propósito, incluido:

1. uso o incorporación en un producto comercial o para la prestación de un servicio comercial;
2. uso de investigación en un entorno comercial;
3. utilizar para servicios a pacientes; o
4. Generación de informes en un hospital u otro entorno de atención al paciente.

7. Conclusiones

Esta sección no está contemplada para la entrega del 28 de agosto de 2024

8. Referencias

1. Kapoor M, Gupta V. Astrocytoma. [Internet]. 2024 [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559042/

2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Gliomas, glioneuronal tumours, and neuronal tumour [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021.: International Agency for Research on Cancer; 2021 [citado 8 de septiembre de 2024]. (Chapter 2- 2.; vol. 6). Disponible en: https://publications.iarc.fr/601.

3. Diccionario de cáncer del NCI. Diccionario de cáncer del NCI. Cáncer de cuello uterino. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/c%C3%A1ncer%20de%20cuello%20uterino/?searchMode=Begins

4. Vinay K, Abbas, AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. Chapter 22: The Female Genital Tract. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 996-1001 p.

5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Tumours of the uterine cervix: Introduction. [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 8 de septiembre de 2024]. (Chapter 9; vol. 4). Disponible en: https://publications.iarc.fr/592.

6. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. Colombia 2014. [Internet]. 2014 [citado 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-lesiones-precancerosas-cuello-uterino-completa.pdf

7. Nagtegaal ID. WHO Clasification of Tumors online. Digestive System Tumours (5th ed.). Tumours of the colon and rectum. Epithelial tumours. Malignant epithelial tumours . Colorectal adenocarcinoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/62

8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours2019. (WHO classification of tumours series. Tumours of the colon and rectum [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado 8 de septiembre de 2024]. (Chaper 6; vol. 1). Disponible en: https://publications.iarc.fr/579.

9. Carneiro F. WHO Clasification of Tumors online. Digestive System Tumours (5th ed.). Tumours of the stomach. Epithelial tumours. Malignant epithelial tumours. Gastric adenocarcinoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/29

10. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 4 de junio de 2020;21(11):4012.

11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. WHO classification of tumours Epithelial tumours of the breast. Invasive breast carcinoma: General overview [Internet]. series, 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (Chapter2; vol. 2). Disponible en: https://publications.iarc.fr/581

12. Vinay K, Abbas, AK, Aster. JC. Patología estructural y funcional. Chapter23- The Breast,. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 1046-1061 p.

13. Diccionario de cáncer del NCI. Diccionario de Cáncer del NCI. Cáncer de mama. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/cancer%20de%20mama/?searchMode=Begins

14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. WHO classification of tumours series. Tumours of the prostate: Introduction, Epithelial tumours of the prostate. [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [citado 6 de septiembre de 2024]. (Chapter 4; vol. 8). Disponible en: https://publications.iarc.fr/610.

15. Vinay K, Abbas AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. Chapter 21 The Lower Urinary Tract and Male Genital System. Robbins y Cotran. 953 p. (Chapter 21 The Lower Urinary Tract and Male Genital System).

16. Del Pino-Sedeño T, Infante-Ventura D, De Armas Castellano A, De Pablos-Rodríguez P, Rueda-Domínguez A, Serrano-Aguilar P, et al. Molecular Biomarkers for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Open Sci. diciembre de 2022;46:105-27.

17. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. WHO classification of tumours series. Tumours of the lung [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [citado 6 de septiembre de 2024]. (Chapter 2; vol. 5). Disponible en: https://publications.iarc.fr/595

18. Instituto Nacional de Cáncer -NCI. Diccionario de cáncer del NCI. Cáncer de pulmón [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/c%C3%A1ncer%20de%20pulmon/?searchMode=Begins

19. Ming Tsao S. WHO Clasification of Tumors online. Thoracic Tumours (5th ed.) //Tumours of the lung //Tumours of the lung: Introduction [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/2

20. Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. K Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster, Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. K Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster, Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. K Vinay, Abul K Abbas, and Jon C Aster. Patología estructural y funcional. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 715-720 p. (Chapter 15 The lung).

21. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Arch. enero de 2023;482(1):11-26.

22. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. abril de 2020;395(10230):1146-62.

23. Hochhaus A. WHO Clasification of Tumors online.Tumores hematolinfoides (5ª ed.). Proliferaciones mieloides y neoplasias. Neoplasias mieloproliferativas. Neoplasias mieloproliferativas. Leucemia mieloide crónica. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/10

24. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. R I Med J 2013. 1 de abril de 2020;103(3):38-40.

25. Borges AM. WHO Clatsification of Tumors online. Haematolymphoid Tumours (5th Edition). B-cell lymphoid proliferations and lymphomas. Hodgkin lymphoma. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/146

26. Diccionario de cáncer del NCI. Diccionario de cáncer del NCI. Linfoma no Hodgkin [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/linfoma%20no%20hodgkin/?searchMode=Begins

27. Taylor MD. WHO Clasification of Tumors online. Paediatric Tumours (5th ed.). Chapter 3: CNS tumours. CNS embryonal tumours. Medulloblastoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/476

28. Vinay K, Abbas AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. Chapter 26 Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors. Robbins y Cotran. Elsevier Health Sciences; 2021. 1188-1189 p. (Chapter 26 Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors).

29. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumours series. Soft Tissue and Bone Tumours. Bone tumours. Osteogenic tumours. Osteosarcoma. [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 6 de septiembre de 2024]. (Chapter 4; vol. 3). Disponible en: https://publications.iarc.fr/588.

30. Bahrami A. WHO Clatsification of Tumors online. Paediatric Tumours (5th ed.) Chapter 6: Soft tissue and bone tumours. Bone tumours. Osteogenic tumours. Osteosarcoma [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/44/215

31. Ahmad E, Ali A, Nimisha, Kumar Sharma A, Apurva, Kumar A, et al. Molecular markers in cancer. Clin Chim Acta. julio de 2022;532:95-114.

32. Union for International Cancer Control (UICC. GLOBOCAN 2022: Latest global cancer data shows rising incidence and stark inequitiess. [Internet]. 2024 feb [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.uicc.org/news/globocan-2022-latest-global-

cancer-data-shows-rising-incidence-and-stark-inequities#:~:text=HIGHLIGHTS,development%20index%20(HDI)%20countries.

33. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Incidencia de cáncer en hombres (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&sexes=1

34. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Incidencia de cáncer en mujeres (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&sexes=2

35. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Mortalidad por cáncer (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 30 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&sexes=1_2&types=1&sort_by=value0&key=total&age_end=17

36. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022. [Internet]. Bogota, D.C.; 2024. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/

37. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer TODAY. Globocan 2022. Incidencia de cáncer en población pediátrica (Colombia) [Internet]. 2024 [citado 31 de julio de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=170&age_end=2&sexes=0

38. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2022. [Internet]. Bogotá, D.C; 2024 [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/libro-de-cancer-en-la-poblacion-pediatrica/

39. De Lartigue J. Liquid gold: Blood-based biopsies make headway. J Community Support Oncol. enero de 2017;15(1):49-54.

40. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. agosto de 2013;10(8):472-84.

41. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. marzo de 2001;69(3):89-95.

42. Lassere MN. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional

hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. Stat Methods Med Res. junio de 2008;17(3):303-40.

43. World Health Organization. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. [Internet]. 2001. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9241572221

44. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. abril de 2012;6(2):140-6.

45. Zhou Y, Tao L, Qiu J, Xu J, Yang X, Zhang Y, et al. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024/05/20 ed. 20 de mayo de 2024;9(1):132.

46. es_editorial.pdf.

47. Sacristán JA. Medicina centrada en el paciente, medicina personalizada y medicina de precisión: ¿de qué estamos hablando? N Book Med CENTRADA EN EL PACIENTE. 2018;(1):33-40.

48. Ledo V. Educación Médica Superior, Vol. 34, No.

49. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponible en: http://www.nap.edu/catalog/13284

50. MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN ESPAÑAMAPA DE COMUNIDADES.pdf.

51. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. 1 de abril de 2012;6(2):140-6.

52. Ahmad E, Ali A, Nimisha, Kumar Sharma A, Apurva, Kumar A, et al. Molecular markers in cancer. Clin Chim Acta. 1 de julio de 2022;532:95-114.

53. National Human Genome Research Institute. Glosario parlante de términos genómicos y genéticos [Internet]. Disponible en: https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/

54. Food and Drug Administration (FDA). Focus Area: Biomarkers [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/focus-area-biomarkers

55. Suehnholz SP, Nissan MH, Zhang H, Kundra R, Nandakumar S, Lu C, et al. Quantifying the Expanding Landscape of Clinical Actionability for Patients with Cancer. Cancer Discov. 12 de enero de 2024;14(1):49-65.

56. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol. noviembre de 2017;(1):1-16.

57. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. OncoKB™ [Internet]. [citado 2 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.oncokb.org/

58. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 3370 de 2004 [Internet]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%203770%20DE%202004.PDF

59. Ministerio de Tecnologías de la Información y Comunicaciones de Colombia. Datos Abiertos de Colombia [Internet]. Disponible en: https://datos.gov.co/en/

60. Food and Drug Administration (FDA). Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development [Internet]. Disponible en: https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf

61. Food and Drug Administration (FDA). Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Genetic and Genomic-Based In Vitro Diagnostics. Guidance for Stakeholders and Food and Drug Administration Staff [Internet]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-public-human-genetic-variant-databases-support-clinical-validity-genetic-and-genomic-based-vitro

62. Food and Drug Administration (FDA). Considerations for Design, Development, and Analytical Validation of Next Generation Sequencing [Internet]. Disponible en: https://www.federalregister.gov/documents/2018/04/13/2018-07687/considerations-for-design-development-and-analytical-validation-of-next-generation-sequencing-based

63. Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling

64. Food and Drug Administration (FDA). More About Biomarkers & Qualification [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/more-about-biomarkers-qualification

65. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 23 de agosto de 2024]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/

66. European Union. Public Health. Medicinal products. Personalised medicine. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/personalised-medicine_en

67. De Lartigue J. Liquid gold: Blood-based biopsies make headway. J Community Support Oncol. enero de 2017;15(1):49-54.

68. Cofepris. Búsqueda de trámites, información y participación ciudadana [Internet]. Disponible en: https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%93#gsc.tab=0&gsc.sort=&gsc.q=biomarcador

69. Cofepris. Guía para la obtención del registro sanitari de dispositivos médicos clase I, II y III [Internet]. Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/910280/Gu_a_para_la_obtenci_n_del_Registro_Sanitario_de_Dispositivos_M_dicos.pdf

70. Cofepris. 067. Inmegen aplica iniciativa eVA para identificar riesgo genético de cáncer [Internet]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/prensa/067-inmegen-aplica-protocolo-eva-para-identificar-riesgo-genetico-de-cancer?idiom=es

71. ANMAT. Medicina de Precisión [Internet]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/ciencia/dnpe/proyectos/medicina-precision

72. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. EpiMARKS+ Identifying epigenetic biomarkers of breast cancer risk and their environmental/lifestyle determinants [Internet]. 2024. Disponible en: https://epimarks.iarc.who.int/

73. Cancer Topics [Internet]. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: IARC.who.int/cancer-topics/

74. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/en

75. Vanderbilt-Ingram Cancer Center. My Cancer Genome [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.mycancergenome.org/

76. National Cancer Institute (NCI). Biomarkers — Early Detection Research Network [Internet]. Disponible en: https://edrn.nci.nih.gov/data-and-resources/biomarkers/

77. American Association for Cancer Research. AACR Project GENIE®: Powering Precision Medicine [Internet]. Disponible en: https://www.aacr.org/professionals/research/aacr-project-genie/

78. European Society for Paediatric Oncology. European Society for Pediatric Oncology (ESPO) [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://siope.eu/

79. European Society for Paediatric Oncology. PRIMAGE Project :: SIOP Europe [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://siope.eu/news/primage/

80. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). ICCR. [citado 27 de agosto de 2024]. ICCR - standardising cancer pathology reporting. Disponible en: https://www.iccr-cancer.org/about/how-iccr-started/

81. St. Jude Children's Research Hospital. St. Jude Children's Research Hospital [Internet]. [citado 27 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.stjude.org/

82. Im C, Neupane A, Hasan H, Turcotte LM, Chow EJ, Mulrooney DA, et al. Actionable genetic variants and their associations with late effects risks and mortality among long-term survivors of childhood cancer SJLIFE Working Groups: Genomics/Genetics. 2022;

83. Brady S, Armstrong G, Arnold M, Conces M, Neglia J, Turcotte L. The Genomic Landscape of Subsequent Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. Pediatric Cancer Genome Project. 2021;

84. Chang TC, Chen W, Qu C, Cheng Z, Hedges D, Elsayed A, et al. Genomic Determinants of Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 9 de agosto de 2024;JCO.23.02238.

85. Bhatia S, Singh P, Wong L, Fisher M, Korf B, Neglia J. Secondary Cancers among NF1 Cancer Survivors. Pediatric Cancer Genome Project. 2021;

86. Gibson P, Agha M, Irwin M. Atlas of Childhood Cancer in Ontario: 1985-2004 | Chapter 9: Neuroblastoma. Pediatric Oncology Group of Ontario; 2015.

87. Personalized Medicine Coalition (PMC) [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.personalizedmedicinecoalition.org/news-and-resources/publications-resources/

88. ClinicalTrials [Internet]. 2024. Disponible en: https://clinicaltrials.gov

89. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf

90. 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 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf

91. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinión in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. enero de 2016;32(3):131-9.

92. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf

93. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf

94. 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.

95. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/

Anexos

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores, contacto con partes interesadas

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 afectan a la comunidad (89).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores interesados 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 de los procesos y que no son necesariamente identificables en la literatura (90). En términos generales, se espera que los actores aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (91), y que permitan orientar los procesos de toma de decisiones en salud (90). Es por esto por lo que se busca que quienes participen sean expertos en el tema: los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (90).

Para el caso específico de la revisión sistemática de alcance sobre biomarcadores en cáncer y el estado de arte en la medicina personalizada en la práctica clínica, se requiere de la participación de especialistas clínicos expertos que tengan conocimiento en el diagnóstico de cáncer y que acompañen al grupo desarrollador (GD) o al grupo técnico que lidera el desarrollo de la revisión.

A continuación, se describe con más detalle la gestión adelantada en el involucramiento de expertos para el GD.

Metodología de convocatoria

Identificación 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 (EUnetHAT, European Network for Health Technology Assesssment, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a 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 (92).

En este contexto, para la revisión sistemática de alcance, el mapeo o identificación de los actores clave se desarrolló conforme el objetivo y alcance del involucramiento y la temática. Dada la necesidad de contar con expertos en biomarcadores, también se buscaron expertos independientes y se acogió la recomendación de parte del Ministerio de Salud y Protección Social de expertos en el tema. A continuación, se relacionan los expertos que hacen parte del GD:

Tabla 1. Expertos clínicos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Instituto Nacional de Cancerología	Rafael Parra Medina	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en patología. Doctor en ciencias biomédicas y biológicas. Fellow en patología oncológica y medicina traslacional. Jefe del servicio de patología del INC.
Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud	Raúl Gil Hoyos	Médico y cirujano. Máster en biomedicina. Doctor en biomedicina. Líder de la Unidad de terapias avanzadas y del Programa de inmunoterapia del cáncer del IDCBIS.
Experto independiente	Berlly Lucía Díaz Gómez	Médica y cirujana. Especialista en patología. Fellow en patología de la mujer. Magíster en salud pública. Docente de la Universidad de los Andes.

Fuente: elaboración propia

Acompañan a este grupo los siguientes expertos metodólogos:

Tabla 2. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS

Nombre	Perfil
Sandra Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
David Díaz Báez	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Irma Susana Bermúdez	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Yéssica Giraldo	Epidemióloga de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Edwin Guevara Romero	Epidemiólogo de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Carolina Silva	Química farmacéutica de la Jefatura de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

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" (93). 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 (94).

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 (95).

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 (94).

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 (94).

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.

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 3. Categorías de participación.

Alcance de la participación	Definición	Implicación
Participación	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.
Limitación parcial	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.
Exclusión	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 (5).

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 (94), 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 participantes en el proceso:

Tabla 4. 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 Conflictos de Interés
Rafael Parra Medina	Experto del GD	Asistencia a eventos académicos y presentación en congresos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en patología. Doctor en ciencias biomédicas y biológicas. Fellow en patología oncológica y medicina traslacional. Jefe del	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
			servicio de patología del INC.		tanto, se le da aval de participación.
Raúl Gil Hoyos	Experto del GD	Está vinculado como investigador principal del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud.	Médico y cirujano. Máster en biomedicina. Doctor en biomedicina. Docente de la Universidad de Los Andes. Investigador principal del Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud (IDCBIS).	Conflicto de interés personal, no financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Berlly Lucía Díaz Gómez	Experta del GD	Asistencia a eventos académicos y presentación en congresos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en patología. Fellow en patología de la mujer. Magíster en salud pública. Docente de la Universidad de los Andes.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Sandra Johanna Echeverry Coral	Experta metodóloga	Ninguno	Bacterióloga y laboratorista clínica. Especialista en bioquímica clínica. Magíster en epidemiología.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
David Díaz Báez	Experto metodólogo	Financiación de investigación por universidad privada. Socio de empresa consultora de análisis de datos.	Odontólogo. Magíster en epidemiología. Candidato a doctor en gestión de la tecnología y la innovación.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Irma Susana Bermúdez	Experta metodóloga	Fue empleada de una ESE hasta principios de 2024.	Bacterióloga. Magíster en epidemiología. Candidata a magíster en administración de las organizaciones.	Conflicto de interés personal, financiero e inespecífico.	En el análisis realizado entre la experiencia del experto, el potencial conflicto y el alcance del proceso en el que va a participar se concluye que su potencial conflicto no se materializará. Por tanto, se le da aval de participación.
Yessica Giraldo	Experta metodóloga	Ninguno	Médica y cirujana. Magíster en ciencias clínicas. Candidata a doctora en epidemiología y bioestadística	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Edwin Guevara Romero	Experto metodólogo	Ninguno	Profesional en microbiología y bioanálisis. Magíster en epidemiología. Candidato a Doctor en salud pública y promoción de la salud y el comportamiento.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Carolina Silva Carrillo	Experta metodóloga	Ninguno	Profesional en farmacia. Magíster en salud pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación	Ninguno	Especialista de participación el IETS. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Fuente: elaboración propia

Anexo 2. Términos de búsqueda en bases de datos electrónicas

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
Biomarcadores	Genetic Markers	Genetic Marker*		Genetic Markers	Genetic Marker*	
		Marker*, Genetic			Marker*, Genetic	
		Chromosome Marker*			Chromosome Marker*	
		Marker*, Chromosome			Marker*, Chromosome	
		Marker*, DNA			Marker*, DNA	
		DNA Marker*			DNA Marker*	
	Biomarkers, Tumor	Cancer Biomarker	Molecular marker*	Biomarkers, Tumor	Cancer Biomarker	Molecular marker*
		Biomarker, Cancer	molecular biomarker*		Biomarker, Cancer	molecular biomarker*
		Biomarkers, Cancer			Biomarkers, Cancer	
		Cancer Biomarkers			Cancer Biomarkers	
Cáncer de próstata	Prostatic Neoplasms	Neoplasm*, Prostatic		Prostate tumor	neoplastic prostate	
		Prostatic Neoplasm*				
		Neoplasm*, Prostate				
		Prostate Cancer				
		Prostatic Cancer*				
		Cancer of Prostate				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
Cáncer de mama	Breast Neoplasms	Breast Neoplasm*		Breast Neoplasms		
		Breast Tumor*				
		Cancer, Breast				
		Mammary Cancer				
		Carcinoma*, Breast				
Cáncer de cérvix	Uterine Cervical Neoplasms	Cervical Neoplasm, Uterine		uterine cervix tumor		
		Cervix Neoplasm*				
		Cervical Neoplasm*				
		Uterine Cervical Cancer*				
		Cervical Cancer*				
Cáncer de estómago	Stomach Neoplasms	Neoplasm, Stomach		Stomach tumor		
		Gastric Neoplasm*				
		Cancer of Stomach				
		Stomach Cancer*				
		Gastric Cancer*				
Cáncer colorectal	Colorectal Neoplasms	Colorectal Neoplasm*		Colorectal tumor		
		Colorectal Tumor*				
		Colorectal Cancer*				
		Colorectal Carcinoma*				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
Cáncer de pulmón	Lung Neoplasms	Neoplasm*, Pulmonary		Lung Neoplasms		
		Neoplasm*, Lung				
		Lung Cancer				
		Cancer*, Lung				
		Cancer*, Pulmonary				
Leucemia linfoide aguda	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	Lymphoblastic Leukemia		acute lymphoblastic leukemia		
		Acute Lymphocytic Leukemia				
		Acute Lymphoblastic Leukemia				
		ALL				
		Acute Lymphoid Leukemia				
Leucemia mieloide aguda	Leukemia, Myeloid, Acute	Leukemia, Acute Myeloid		acute myeloid leukemia		
		Leukemia*, Acute Myelogenous				
		Myeloblastic Leukemias, Acute				
		Leukemia, Acute Myelocytic				
		Myeloid Leukemia*, Acute				
		Acute Myeloid Leukemia*				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
		Leukemia*, Myeloblastic, Acute				
Linfoma no Hodgkin	Lymphoma, Non-Hodgkin	Lymphoma, Non Hodgkin*		non-Hodgkin lymphoma		
		Lymphoma, Nonhodgkin*				
		Lymphoma, Non-Hodgkin's				
		Nonhodgkin's Lymphoma				
		Non-Hodgkin Lymphoma*				
Linfoma de Hodgkin	Hodgkin Disease	Hodgkin* Disease*		Hodgkin Disease		
		Disease, Hodgkin*				
		Hodgkin* Lymphoma*				
		Lymphoma, Hodgkin*				
Tumores del sistema nervioso central						
Astrocitoma	Astrocytoma	Astrocytoma*		Astrocytoma		
		Glioma*, Astrocytic				
		Astrocytic Glioma*				
		Astroglioma*				
		Cerebral Astrocytoma*				
		Childhood Cerebral Astrocytoma*				

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
		Astrocytoma, Childhood Cerebral				
		Cerebral Astrocytoma, Childhood				
Meduloblastoma	Medulloblastoma	Medulloblastoma*		Medulloblastoma		
		Medullomyoblastoma*				
		Medulloblastoma*, Childhood				
		Childhood Medulloblastoma*				
Osteosarcoma	Osteosarcoma	Osteosarcoma*		Osteosarcoma		
		Osteogenic Sarcoma				
		Osteosarcoma Tumor*				
		Tumor*, Osteosarcoma				
		Sarcoma*, Osteogenic				
Diagnóstico	Diagnosis	Diagnos*				
	Diagnostic Test Approval	Approval*, Diagnostic Test*		Diagnosis	Diagnos*	
	Molecular Diagnostic Techniques	Diagnostic Technique*, Molecular		Diagnostic Test Approval	Approval*, Diagnostic Test*	
		Diagnostic Test Approval		Molecular Diagnostic Techniques	Diagnostic Technique*, Molecular	

Término para	Base de datos	Pubmed y Cochrane		Embase		
	Término Mesh	Término Entry	Otros términos	Termino emtree	Sinónimos	Otros términos
					Diagnostic Test Approval	
Pronóstico	Prognosis	Prognoses		Prognosis	Prognoses	
Seguimiento		Follow-up			Follow-up	
		Follow up			Follow up	
		monitoring			monitoring	
Medicina personalizada	Precision medicine	Precisión medicine		Personalized medicine	Individualized medicine	Predictive medicine
		P Health, P-Health			Personalized medicine	P-health
		Individualized Medicine			Precisión medicine	
		Medicine, personalized				

Fuente: elaboración propia

Anexo 3. Reporte estrategias de búsqueda de la literatura en bases de datos electrónicas

Estrategia de búsqueda para biomarcadores en PubMed

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Avanzado		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	National Library of Medicine		
Fecha de búsqueda	05/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Registros
	#1	((((((((((Biomarker*, Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancer Biomarker*[Title/Abstract])) OR (Genetic Markers[MeSH Terms])) OR (Genetic Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Genetic[Title/Abstract])) OR (Chromosome Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Chromosome[Title/Abstract])) OR (Marker*, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Marker*[Title/Abstract])) OR (Molecular marker*[Title/Abstract])) OR (molecular biomarker*[Title/Abstract])	124.809
	#2	((((Follow-up[Title/Abstract]) OR (Follow up[Title/Abstract])) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[MeSH Terms])) OR (Approval*, Diagnostic Test*[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Diagnostic Technique*, Molecular[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[Title/Abstract]))) OR (((Prognosis[MeSH Terms]) OR (Prognosis[Title/Abstract])) OR (Prognoses[Title/Abstract]))	11.709.626
	#3	((((((((((((((((((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostatic[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostate[Title/Abstract])) OR (Prostate Cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Prostate[Title/Abstract])) OR ((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Breast Tumor*[Title/Abstract])) OR (Cancer, Breast[Title/Abstract])) OR (Mammary Cancer[Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Breast[Title/Abstract]))) OR (((((((Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title/Abstract])) OR (Cervix Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cervical Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((((Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm,	1.764.584

Característica	Reporte
	Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancer*[Title/Abstract])) OR (Gastric Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Tumor*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Cancer*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((((((Lung Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Lung Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Lung[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Pulmonary[Title/Abstract]))) OR (((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (ALL[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]))) OR ((((((((Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms]) OR (Leukemia*, Myeloid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myeloid[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Acute Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myelocytic[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia*, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Myeloid Leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Myeloblastic, Acute[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract])) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Non-Hodgkin Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR (((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR (Hodgkin* Disease*[Title/Abstract])) OR (Disease, Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Hodgkin* Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Hodgkin*[Title/Abstract]))) OR (((((((((Astrocytoma[MeSH Terms]) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma, Childhood Cerebral[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma, Childhood[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Glioma*, Astrocytic[Title/Abstract])) OR (Astrocytic Glioma*[Title/Abstract])) OR (Astroglioma*[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract]))) OR (((((medulloblastoma[MeSH Terms]) OR (Medulloblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medullomyoblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medulloblastoma*, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood Medulloblastoma*[Title/Abstract]))) OR

Característica	Reporte		
		((((((Osteosarcoma[MeSH Terms]) OR (Osteosarcoma*[Title/Abstract])) OR (Osteogenic Sarcoma[Title/Abstract])) OR (Osteosarcoma Tumor*[Title/Abstract])) OR (Tumor*, Osteosarcoma[Title/Abstract])) OR (Sarcoma*, Osteogenic[Title/Abstract]))	
	#4	((((((((((((((((((((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostatic[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostate[Title/Abstract])) OR (Prostate Cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Prostate[Title/Abstract])) OR ((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Breast Tumor*[Title/Abstract])) OR (Cancer, Breast[Title/Abstract])) OR (Mammary Cancer[Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Breast[Title/Abstract]))) OR (((((((Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title/Abstract])) OR (Cervix Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cervical Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((((Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancer*[Title/Abstract])) OR (Gastric Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Tumor*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Cancer*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((((((Lung Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Lung Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Lung[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Pulmonary[Title/Abstract]))) OR (((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (ALL[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]))) OR (((((((((Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms]) OR (Leukemia*, Myeloid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myeloid[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Acute Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute	10.202

Característica	Reporte		
		Myelocytic[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia*, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Myeloid Leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Myeloblastic, Acute[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract])) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Non-Hodgkin Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR (((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR (Hodgkin* Disease*[Title/Abstract])) OR (Disease, Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Hodgkin* Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Hodgkin*[Title/Abstract]))) OR (((((((((Astrocytoma[MeSH Terms]) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma, Childhood Cerebral[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma, Childhood[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Glioma*, Astrocytic[Title/Abstract])) OR (Astrocytic Glioma*[Title/Abstract])) OR (Astroglioma*[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract]))) OR (((((medulloblastoma[MeSH Terms]) OR (Medulloblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medullomyoblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medulloblastoma*, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood Medulloblastoma*[Title/Abstract]))) OR ((((((Osteosarcoma[MeSH Terms]) OR (Osteosarcoma*[Title/Abstract])) OR (Osteogenic Sarcoma[Title/Abstract])) OR (Osteosarcoma Tumor*[Title/Abstract])) OR (Tumor*, Osteosarcoma[Title/Abstract])) OR (Sarcoma*, Osteogenic[Title/Abstract]))) AND ((((((((((Biomarker*, Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancer Biomarker*[Title/Abstract])) OR (Genetic Markers[MeSH Terms])) OR (Genetic Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Genetic[Title/Abstract])) OR (Chromosome Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Chromosome[Title/Abstract])) OR (Marker*, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Marker*[Title/Abstract])) OR (Molecular marker*[Title/Abstract])) OR (molecular biomarker*[Title/Abstract]))) AND (((((Follow-up[Title/Abstract]) OR (Follow up[Title/Abstract])) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[MeSH Terms])) OR (Approval*, Diagnostic Test*[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Diagnostic Technique*, Molecular[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[Title/Abstract]))) OR (((Prognosis[MeSH Terms]) OR (Prognosis[Title/Abstract])) OR (Prognoses[Title/Abstract])))	
	#5	((((((((((((((((((((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*,	2.517

Característica	Reporte
	Prostatic[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Prostate[Title/Abstract])) OR (Prostate Cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Prostate[Title/Abstract])) OR ((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Breast Tumor*[Title/Abstract])) OR (Cancer, Breast[Title/Abstract])) OR (Mammary Cancer[Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Breast[Title/Abstract]))) OR (((((((Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title/Abstract])) OR (Cervix Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cervical Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Uterine Cervical Cancer*[Title/Abstract])) OR (Cervical Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((((Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Stomach Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Neoplasm, Stomach[Title/Abstract])) OR (Gastric Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Cancer of Stomach[Title/Abstract])) OR (Stomach Cancer*[Title/Abstract])) OR (Gastric Cancer*[Title/Abstract]))) OR (((((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Tumor*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Cancer*[Title/Abstract])) OR (Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract]))) OR (((((((Lung Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Lung Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Pulmonary[Title/Abstract])) OR (Neoplasm*, Lung[Title/Abstract])) OR (Lung Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Lung[Title/Abstract])) OR (Cancer*, Pulmonary[Title/Abstract]))) OR (((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (ALL[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]))) OR ((((((((((Leukemia, Myeloid, Acute[MeSH Terms]) OR (Leukemia*, Myeloid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myeloid[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Acute Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Myelocytic[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia*, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Myeloid Leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia*, Myeloblastic, Acute[Title/Abstract]))) OR ((((((Lymphoma, Non-Hodgkin[MeSH Terms]) OR (Lymphoma, Non Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Nonhodgkin*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's[Title/Abstract])) OR (Nonhodgkin's Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Non-Hodgkin

Característica	Reporte
	Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR (((((Hodgkin Disease[MeSH Terms]) OR (Hodgkin* Disease*[Title/Abstract])) OR (Disease, Hodgkin*[Title/Abstract])) OR (Hodgkin* Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Hodgkin*[Title/Abstract]))) OR (((((((((Astrocytoma[MeSH Terms]) OR (Childhood Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma, Childhood Cerebral[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma, Childhood[Title/Abstract])) OR (Astrocytoma*[Title/Abstract])) OR (Glioma*, Astrocytic[Title/Abstract])) OR (Astrocytic Glioma*[Title/Abstract])) OR (Astroglioma*[Title/Abstract])) OR (Cerebral Astrocytoma*[Title/Abstract]))) OR (((((medulloblastoma[MeSH Terms]) OR (Medulloblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medullomyoblastoma*[Title/Abstract])) OR (Medulloblastoma*, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood Medulloblastoma*[Title/Abstract]))) OR ((((((Osteosarcoma[MeSH Terms]) OR (Osteosarcoma*[Title/Abstract])) OR (Osteogenic Sarcoma[Title/Abstract])) OR (Osteosarcoma Tumor*[Title/Abstract])) OR (Tumor*, Osteosarcoma[Title/Abstract])) OR (Sarcoma*, Osteogenic[Title/Abstract]))) AND ((((((((((Biomarker*, Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancer Biomarker*[Title/Abstract])) OR (Genetic Markers[MeSH Terms])) OR (Genetic Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Genetic[Title/Abstract])) OR (Chromosome Marker*[Title/Abstract])) OR (Marker*, Chromosome[Title/Abstract])) OR (Marker*, DNA[Title/Abstract])) OR (DNA Marker*[Title/Abstract])) OR (Molecular marker*[Title/Abstract])) OR (molecular biomarker*[Title/Abstract]))) AND (((((Follow-up[Title/Abstract]) OR (Follow up[Title/Abstract])) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (((((((Diagnosis[MeSH Terms]) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[MeSH Terms])) OR (Approval*, Diagnostic Test*[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Diagnostic Technique*, Molecular[Title/Abstract])) OR (Diagnostic Test Approval[Title/Abstract]))) OR (((Prognosis[MeSH Terms]) OR (Prognosis[Title/Abstract])) OR (Prognoses[Title/Abstract]))) Filters: in the last 5 years
Referencias identificadas	2.517

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para biomarcadores en Embase

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Avanzado
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Característica	05/08/2024
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024

Característica	Reporte		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Registros
	#1	'genetic marker':ab,kw,ti	6.910
	#2	'chromosome marker*':ab,kw,ti	987
	#3	'marker chromosome':ab,kw,ti	1.879
	#4	'marker dna':ab,kw,ti	172
	#5	'dna marker':ab,kw,ti	1.716
	#6	'tumor marker':ab,kw,ti	15.316
	#7	'cancer marker':ab,kw,ti	1.265
	#8	'molecular marker'/exp OR 'molecular marker'	25.972
	#9	'molecular marker*':ab,kw,ti	43.699
	#10	'molecular biomarker*':ab,kw,ti	9.148
	#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	83.702
	#12	'tumor diagnosis*':ab,kw,ti	5.629
	#13	'diagnostic test approval'	148
	#14	'diagnosis':ab,kw,ti	2.995.722
	#15	#12 OR #13 OR #14	2.995.840
	#16	'prognosis':ab,kw,ti	877.557
	#17	'follow up':ab,kw,ti	2.062.438
	#18	'follow-up':ab,kw,ti	2.062.852
	#19	'monitoring':ab,kw,ti	956.239
	#20	'prognosis marker':ab,kw,ti	837
	#21	#16 OR #20	877.557
	#22	#17 OR #18 OR #19	2937..490
	#23	#15 OR #21 OR #22	6.000.338
	#24	'prostate tumor':ab,kw,ti	5.764
	#25	'neoplastic prostate*':ab,kw,ti	364
	#26	'prostatic tumor*':ab,kw,ti	1.171
	#27	'prostate neoplasm':ab,kw,ti	508
	#28	'prostate neoplasia':ab,kw,ti	138
	#29	'neoplas* of the prostate':ab,kw,ti	73
	#30	'neoplasia of the prostate':ab,kw,ti	12
	#31	'neoplasm of the prostate':ab,kw,ti	21
	#32	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	7.874
	#33	'breast cancer':ab,kw,ti	530.759
	#34	'breast tumor':ab,kw,ti	18.320
	#35	'breast neoplasm*':ab,kw,ti	15.718
	#36	'mammary neoplasm*':ab,kw,ti	437
	#37	'mammary tumor*':ab,kw,ti	17.592
	#38	'neoplasia of the breast*':ab,kw,ti	76
	#39	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	551.149
	#40	'uterine cervix tumor*':ab,kw,ti	32
	#41	'cervix tumor*':ab,kw,ti	163
	#42	'cervi* tumor*':ab,kw,ti	2.812
	#43	'cervi* neoplas*':ab,kw,ti	6.901
	#44	'neoplasia of cervix*':ab,kw,ti	9
	#45	'uterine cervix neoplas*':ab,kw,ti	47
	#46	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	9.607
	#47	'stomach tumor':ab,kw,ti	301
	#48	'stomach tumour':ab,kw,ti	37
	#49	'stomach neoplas*':ab,kw,ti	5.318

Característica	Reporte		
	#50	'stomach cancer*':ab,kw,ti	10.272
	#51	'gastric tumor*':ab,kw,ti	5.795
	#52	'gastric neoplas*':ab,kw,ti	3.352
	#53	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	24.254
	#54	'colorectal tumor*':ab,kw,ti	9.913
	#55	'colorectal neoplas*':ab,kw,ti	12.740
	#56	'neoplastic colorectal':ab,kw,ti	340
	#57	'tumor colorectal':ab,kw,ti	97
	#58	#54 OR #55 OR #56 OR #57	22.467
	#59	'lung tumor':ab,kw,ti	11.640
	#60	'lung neoplas*':ab,kw,ti	10.299
	#61	'pulmonary neoplas*':ab,kw,ti	1.618
	#62	'neoplasia of the lung':ab,kw,ti	28
	#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	23.157
	#64	'acute lymphoblastic leukemia':ab,kw,ti	52.754
	#65	'acute lymph* leukemia':ab,kw,ti	5.9801
	#66	'acute lymph* leukaemia':ab,kw,ti	8.870
	#67	#64 OR #65 OR #66	67.802
	#68	'acute myeloid leukemia':ab,kw,ti	73707
	#69	'acute myelo* leukemia':ab,kw,ti	86.390
	#70	'acute granulocytic leukemia':ab,kw,ti	177
	#71	'acute myelo* leukaemia':ab,kw,ti	10.715
	#72	#68 OR #69 OR #70 OR #71	96.344
	#73	'non-hodgkin lymphoma':ab,kw,ti	27.780
	#74	'non-hodgkin* lymphoma':ab,kw,ti	28.858
	#75	'lymphoma, non-hodgkin':ab,kw,ti	715
	#76	'lymphoma, non-hodgkin*':ab,kw,ti	731
	#77	'lymphoma, non hodgkin*':ab,kw,ti	731
	#78	#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	29.309
	#79	'hodgkin* disease*':ab,kw,ti	2.929
	#80	'disease, hodgkin':ab,kw,ti	70
	#81	'hodgkin lymphoma':ab,kw,ti	43.687
	#82	'hodgkin* lymphoma':ab,kw,ti	45.031
	#83	'lymphoma, hodgkin':ab,kw,ti	628
	#84	#79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83	47.466
	#85	'astrocytoma':ab,kw,ti	20.883
	#86	'astroglioma':ab,kw,ti	287
	#87	'oligoastrocytoma':ab,kw,ti	1.170
	#88	#85 OR #86 OR #87	21.611
	#89	'medulloblastoma':ab,kw,ti	15.543
	#90	'medullo blastoma':ab,kw,ti	33
	#91	#89 OR #90	15.546
	#92	'osteo*sarcoma':ab,kw,ti	37.736
	#93	'osteosarcoma':ab,kw,ti	37.644
	#94	'osteoid sarcoma':ab,kw,ti	14
	#95	'osteo chondrosarcoma':ab,kw,ti	9
	#96	#92 OR #93 OR #94 OR #95	37..754
	#97	#32 OR #39 OR #46 OR #53 OR #58 OR #63 OR #67 OR #72 OR #78 OR #84 OR #88 OR #91 OR #96	901455
	#98	#11 AND #23 AND #97	4.151
	#99	#11 AND #23 AND #97 AND [embase]/lim AND [2019-2024]/py	1.106
Referencias identificadas	**1106**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para biomarcadores en Cochrane

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Avanzado		
Bases de datos	Cochrane		
Plataforma	OVID		
Característica	05/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	2019 a 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Registros
	1	Genetic Markers.ti,kw,ab.	384
	2	"Genetic Marker*".ti,kw,ab.	2.220
	3	"Marker*, Genetic".ti,kw,ab.	506
	4	"Chromosome Marker*".ti,kw,ab.	0
	5	"DNA Marker*".ti,kw,ab.	36
	6	"Molecular marker*".ti,kw,ab.	850
	7	"molecular biomarker*".ti,kw,ab.	283
	8	"Biomarker*, Cancer".ti,kw,ab.	2
	9	"Cancer Biomarker*".ti,kw,ab.	123
	10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3.411
	11	"diagnosis".ti,kw,ab.	129.415
	12	"Diagnos*".ti,kw,ab.	235.336
	13	Diagnostic Test Approval.ti,kw,ab.	2
	14	"Approval*, Diagnostic Test*".ti,kw,ab.	0
	15	11 or 12 or 13 or 14	235.336
	16	"prognosis".ti,kw,ab.	30.301
	17	prognoses.ti,kw,ab.	520
	18	16 or 17	30.542
	19	Follow-up.ti,kw,ab.	281.448
	20	follow-up.ti,kw,ab.	281.448
	21	Follow up.ti,kw,ab.	281.448
	22	monitoring.ti,kw,ab.	77.160
	23	19 or 20 or 21 or 22	343.644
	24	Prostatic Neoplasms.ti,kw,ab.	170
	25	"Neoplasm*, Prostat*".ti,kw,ab.	22
	26	"Prostatic Neoplasm*".ti,kw,ab.	171
	27	"Prostat* Cancer".ti,kw,ab.	16.263
	28	Cancer of Prostate.ti,kw,ab.	665
	29	24 or 25 or 26 or 27 or 28	16.352
	30	Breast Neoplasms.ti,kw,ab.	652
	31	"Breast Tumor*".ti,kw,ab.	1.730
	32	"Carcinoma*, Breast".ti,kw,ab.	182
	33	Mammary Cancer.ti,kw,ab.	57
	34	breast cancer.ti,kw,ab.	43.099
	35	30 or 31 or 32 or 33 or 34	43.769
	36	Uterine Cervical Neoplasms.ti,kw,ab.	16
	37	Cervical Neoplasm, Uterine.ti,kw,ab.	0
	38	"Cervi* Neoplasm*".ti,kw,ab.	92
	39	"Uterine Cervical Cancer*".ti,kw,ab.	113
	40	"Cervical Cancer*".ti,kw,ab.	4.809
	41	36 or 37 or 38 or 39 or 40	4.851
	42	stomach Neoplasms.ti,kw,ab.	48
	43	Neoplasm, Stomach.ti,kw,ab.	33

Característica	Reporte		
	44	"Gastric Neoplasm*".ti,kw,ab.	204
	45	Cancer of Stomach.ti,kw,ab.	78
	46	"Stomach Cancer*".ti,kw,ab.	3.063
	47	"Gastric Cancer*".ti,kw,ab.	7.352
	48	42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	8.254
	49	Colorectal Neoplasms.ti,kw,ab.	307
	50	"Colorectal Neoplasm*".ti,kw,ab.	364
	51	"Colorectal Tumor*".ti,kw,ab.	796
	52	"Colorectal Cancer*".ti,kw,ab.	16.234
	53	"Colorectal Carcinoma*".ti,kw,ab.	1.242
	54	49 or 50 or 51 or 52 or 53	17.442
	55	Lung Neoplasms.ti,kw,ab.	122
	56	"Neoplasm*, Pulmonary".ti,kw,ab.	2
	57	"Neoplasm*, Lung".ti,kw,ab.	28
	58	"Cancer*, Pulmonary".ti,kw,ab.	26
	59	lung cancer.ti,kw,ab.	25.041
	60	cancer, lung.ti,kw,ab.	694
	61	55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60	25.178
	62	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.ti,kw,ab.	3
	63	lymphoblastic leukemia.ti,kw,ab.	2.920
	64	acute lymphocytic leukemia.ti,kw,ab.	255
	65	acute lymphoblastic leukemia.ti,kw,ab.	2.871
	66	Acute Lymphoid Leukemia.ti,kw,ab.	39
	67	62 or 63 or 64 or 65 or 66	3.129
	68	Leukemia, Myeloid, Acute.ti,kw,ab.	9
	69	"Leukemia, Acute Myelo*".ti,kw,ab.	130
	70	"Myelo* Leukemias, Acute".ti,kw,ab.	0
	71	"Acute Myeloid Leukemia*".ti,kw,ab.	4.295
	72	"Leukemia*, Myeloblastic, Acute".ti,kw,ab.	1
	73	68 or 69 or 70 or 71 or 72	4.315
	74	Lymphoma, Non-Hodgkin.ti,kw,ab.	30
	75	"Lymphoma, Non Hodgkin*".ti,kw,ab.	104
	76	"Lymphoma, Non*hodgkin*".ti,kw,ab.	5
	77	"nonHodgkin's lymphoma".ti,kw,ab.	8
	78	"Non-Hodgkin Lymphoma*".ti,kw,ab.	1.475
	79	74 or 75 or 76 or 77 or 78	1.552
	80	Hodgkin disease.ti,kw,ab.	723
	81	"Hodgkin* Disease*".ti,kw,ab.	1.782
	82	"Disease, Hodgkin*".ti,kw,ab.	11
	83	"Hodgkin* Lymphoma*".ti,kw,ab.	4.726
	84	"Lymphoma, Hodgkin*".ti,kw,ab.	59
	85	80 or 81 or 82 or 83 or 84	5.771
	86	astrocytoma.ti,kw,ab.	493
	87	"Glioma*, Astrocytic".ti,kw,ab.	0
	88	"Astrocytic Glioma*".ti,kw,ab.	12
	89	"Astroglioma*".ti,kw,ab.	0
	90	"Childhood Cerebral Astrocytoma*".ti,kw,ab.	0
	91	"Cerebral Astrocytoma*".ti,kw,ab.	4
	92	Astrocytoma, Childhood Cerebral.ti,kw,ab.	0
	93	86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92	498
	94	medulloblastoma.ti,kw,ab.	287
	95	"Medulloblastoma*".ti,kw,ab.	294
	96	"Medullomyoblastoma*".ti,kw,ab.	2

Característica	Reporte		
	97	"Medulloblastoma*, Childhood".ti,kw,ab.	0
	98	"Childhood Medulloblastoma*".ti,kw,ab.	8
	99	94 or 95 or 96 or 97 or 98	294
	100	osteosarcoma.ti,kw,ab.	554
	101	"Osteosarcoma*".ti,kw,ab.	567
	102	osteogenic sarcoma.ti,kw,ab.	41
	103	"Osteosarcoma Tumor*".ti,kw,ab.	1
	104	"Tumor*, Osteosarcoma".ti,kw,ab.	6
	105	"Sarcoma*, Osteogenic".ti,kw,ab.	1
	106	100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105	600
	107	15 or 18 or 23	540.475
	108	29 or 35 or 41 or 48 or 54 or 61 or 67 or 73 or 79 or 85 or 93 or 99 or 106	125.034
	109	10 and 107 and 108	548
	110	limit 109 to yr="2019 - 2024"	297
Referencias identificadas	**297**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para medicina personalizada en PubMed

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	PubMed		
Plataforma	Plataforma del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI)		
Fecha de búsqueda	09/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Agosto de 2019 – agosto de 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Estudios solo en humanos, realizados en los últimos 5 años. Se filtró por tipo de estudio: libros, documentos, estudios clínicos, estudios de evaluación, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, guías, artículos históricos, guías de práctica clínica, revisiones narrativas, revisiones integrativas y revisiones sistemáticas.		
Estrategia de búsqueda	**No**	**Estrategia**	**Resultados**
	1	("precision medicine"[MeSH Terms] OR "precision medicine"[Text Word] OR "precision medicine"[Title/Abstract]) OR (personalized medicine[MeSH Terms] OR personalized medicine[Text Word] OR personalized medicine [Title/Abstract]) OR (predictive medicine[MeSH Terms] OR predictive medicine[Text Word] OR predictive medicine[Title/Abstract]) OR ((individualized medicine [MeSH Terms] OR individualized medicine [Text Word] OR individualized medicine [Title/Abstract]) OR (P-Health [MeSH Terms] OR P-Health[Text Word] OR P-Health[Title/Abstract])) NOT (("genomic medicine"[MeSH Terms]) NOT ("genomic medicine"[Title/Abstract]) NOT ("genomic medicine"[Text Word])) Filters: Books and Documents, Clinical Trial, Evaluation Study, Guideline, Historical Article, Observational Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Scientific Integrity Review, Systematic Review, in the last 5 years, Humans	9603
Referencias identificadas	**9603**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para medicina personalizada en Embase

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	ElSevier		
Fecha de búsqueda	09/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	2019 – 2024		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Se filtraron los documentos a documentos tipo artículos. La búsqueda se restringió a estudios en humanos, incluyendo diseños tipo ensayos clínicos, estudios analíticos observacionales, revisiones, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas.		
Estrategia de búsqueda	**N.**	**Estrategia**	**Resultados**
	#1	('precision medicine':ti,ab OR 'personalized medicine':ti,ab OR 'predictive medicine':ti,ab OR 'individualized medicine':ti,ab OR 'p-health':ti,ab) NOT ('genomic medicine'/exp OR 'genomic medicine' OR 'genomic medicine':ti,ab)	49.037
	#2	#1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	18.278
	#3	#2 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'computer simulation'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'human experiment'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'pilot study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR 'review'/de)	9.334
	#4	#3 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	6.568
	#5	#4 AND 'human'/de	6.096
Referencias identificadas	**6.096**		

Fuente: elaboración propia

Estrategia de búsqueda para medicina personalizada en Cochrane

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Avanzada		
Bases de datos	Cochrane		
Plataforma	OVID		
Fecha de búsqueda	09/08/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda	**N.**	**Estrategia**	**Registros**
	1	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	25

Característica	Reporte		
	2	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).ti,ab.	0
	3	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).ti,ab,tw.	25
	4	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).ti,ab,tw.	25
	1	("precision medicine" or Personalized medicine or individualized medicine or predictive medicine or P-Health or P health).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	25
Referencias identificadas	**25**		

Fuente: elaboración propia

Anexo 4. Estrategia para mapeo de agencias y sitios de atención o investigación en cáncer

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
Fecha de búsqueda			**20 – 26 de agosto de 2024**		
N.	**Recursos**	**Link**	**Término de búsqueda**	**Recursos identificados**	**Recursos seleccionados**
1	Food & Drug Administration (FDA)	https://www.fda.gov/	"Biomarkers" "Precision medicine" Dispositivos medicos	647	9
2	European Medicines Agency - European Union (EMA -UE)	https://www.ema.europa.eu/en/	"Biomarkers" "Precision medicine"	1	1
3	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	https://www.aemps.gob.es/	"Biomarcador" "Medicina precision"	1	1
4	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima)	https://www.invima.gov.co/	"Biomarcador" "Medicina precision"	0	0
5	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%9 =0	"Biomarcador" "Medicina precision" "Dispositivos medicos"	91	4
6	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	https://www.argentina.gob.ar/buscar	"Biomarcador" "Medicina precision" "Dispositivos medicos"	358	1
7	la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)	https://www.gov.br/anvisa/pt-br	"Biomarcador" "Medicina precision" "Dispositivos medicos"	118	0
8	EpiMARKS+	https://epimarks.iarc.who.int/	Biomarkers	0	0
9	Cancer Topics	IARC.who.int/cancer-topics/	Biomarkers	0	0
10	Global Cancer Observatory	https://gco.iarc.fr/en	Biomarkers	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
11	My Cancer Genome	https://www.mycancergenome.org/	Biomarkers	1	1
12	Biomarkers — Early Detection Research Network	https://edrn.nci.nih.gov/data-and-resources/bio	Biomarkers	1	1
13	American Association for Cancer Research (AACR)	https://www.aacr.org/	Biomarkers	2	0
14	European Society of Personalised Medicine (ESPM)	https://euapm.eu/	Personalised medicine	29	1
15	American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Personalized medicine as a model of care to ir patient outcomes, communication, and reduce Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)	Personalised medicine	1069	6
16	National Cancer Institute (NCI): Sección de medicina personalizada.	NCI Search Results - NCI (cancer.gov)	Personalised medicine	597	1
17	The Personalised Medicine Research Network (PMRN)	The German Network for Personalized Medicir enhance patient care and translational researc Medicine	Personalised medicine	3	1
18	American Association for Cancer Research (AACR)	https://www.aacr.org/	Cancer Biomarker [1]	1389	532 [1]
18	European Society for Pediatric Oncology (ESPO)	https://siope.eu/	Cancer Biomarker	6	0
20	European Society of Personalised Medicine (ESPM)	https://euapm.eu/	Personalised medicine	29	1
21	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/ news-and-resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: planes estratégicos para la medicina personalizada Se excluyen videos y artículos de opinión	4	2
22	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: Avances en la medicina personalizada Se excluyen videos y artículos de opinión	4	2

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
23	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: Medicina personalizada para pacientes con enfermedades raras/con enfermedad del pancreas/para pacientes con cancer Se excluyen videos y artículos de opinión	0	0
24	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org resources/publications-resources/	Noticias y recursos/Recursos Multimedia Filtro: Diversidad, equidad e inclusión en la medicina personalizada Se excluyen videos y artículos de opinión	0	0
25	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/ e-policy/	Politica	0	0
26	Personalized Medicine Coalition (PMC)	https://www.personalizedmedicinecoalition.org/ d=f03e9c8&pag=1	Investigación	8	4
27	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22precis icine%22&firstPost=2019-08-01_&aggFilters=results:with25/08/2024	"precision medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	4	0
28	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22perso nalized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_&aggFilters=results:with 25/08/2024	"personalized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	24	0
29	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%E2%80 %9CP-Health%E2%80%9D&firstPost=2019-	“P-Health” Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	124	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
		08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with&page=2 25/08/2024			
30	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22Genomic%20Medicine%22&firstPost=2019-08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with 25/08/2024	"Genomic Medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	1	0
31	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22individualized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_2024-08-01&aggFilters=results:with 25/08/2024	"individualized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	23	0
32	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ 25/08/2024	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])	1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596300/	1
33	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22personalized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_&aggFilters=results:with 25/08/2024	"personalized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	24	0
34	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov	“P-Health”	124	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
		https://clinicaltrials.gov/search?term=%E2%80%9CP-Health%E2%80%9D&firstPost=2019-08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with&page=2 25/08/2024	Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019		
35	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22Genomic%20Medicine%22&firstPost=2019-08-01_2024-08-25&aggFilters=results:with 25/08/2024	"Genomic Medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	1	0
36	ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/search?term=%22individualized%20medicine%22&resFirstPost=2019-08-01_2024-08-01&aggFilters=results:with 25/08/2024	"individualized medicine" Filtros: con resultados, publicados desde 1 agosto de 2019	23	0
37	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ 25/08/2024	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])	1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596300/	1
38	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD]	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
			OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])		
39	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType]) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND ("Report"[ResourceType] OR "Book"[ResourceType] OR "Collection"[ResourceType] OR "Documentation"[ResourceType] OR "Database"[ResourceType]))	0	0
40	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
			"medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])		
41	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType]) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND ("Report"[ResourceType] OR "Book"[ResourceType] OR "Collection"[ResourceType] OR "Documentation"[ResourceType] OR "Database"[ResourceType]))	0	0
42	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision	0	0

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
			medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType])		
43	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/	(("precision medicine"[MeSH Terms] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]) OR ("precision medicine"[KYWD] OR ("precision"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "precision medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields])) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND "Documentation"[ResourceType]) AND ("2019/08/28"[Pubdate] : "2024/08/25"[Pubdate] AND ("Report"[ResourceType] OR "Book"[ResourceType] OR "Collection"[ResourceType] OR "Documentation"[ResourceType] OR "Database"[ResourceType]))	0	0
44	Pediatric Cancer Genome Project	https://www.stjude.org/about-st-jude.html	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	336	2
45	Pediatric Cancer Genome Project	https://www.stjude.org/research/translational-innovation/pediatric-cancer-genome-project.ht	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**91**	**1**
46	International Society of Pediatric Oncology (SIOP)	https://siop-online.org/#	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**5**	**0**
47	Children's Oncology Group (COG)	https://childrensoncologygroup.org/	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**19**	**0**

Repositorios de Agencias reguladoras y otros sitios de interés					
48	Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)	https://www.pogo.ca/	Biomarker / Biomarkers / Cancer biomarker	**0**	**0**
49	European Society for Medical Oncology (ESMO)	https://www.esmo.org/	Biomarker / Biomarkers	**1878**	**0**
50	European Society for Medical Oncology (ESMO)	https://www.esmo.org/	Molecular diagnostics	**1101**	**0**
51	Pediatric Cancer Genome Project	site:stjude.org filetype:pdf "biomarkers" OR "ca biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker"	**331**	**3**
52	International Society of Pediatric Oncology (SIOP)	site:siop-online.org filetype:pdf "biomarkers" O biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	**9**	**0**
53	Children's Oncology Group (COG)	site:childrensoncologygroup.org filetype:pdf "b OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	**3**	**0**
44	Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)	site:pogo.ca filetype:pdf "biomarkers" OR "can biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	**6**	**1**
55	European Society for Medical Oncology (ESMO)	site:esmo.org filetype:pdf "biomarkers" OR "ca biomarker" OR "biomarker"	"biomarkers" OR "cancer biomarker" OR "biomarker"	1070	1

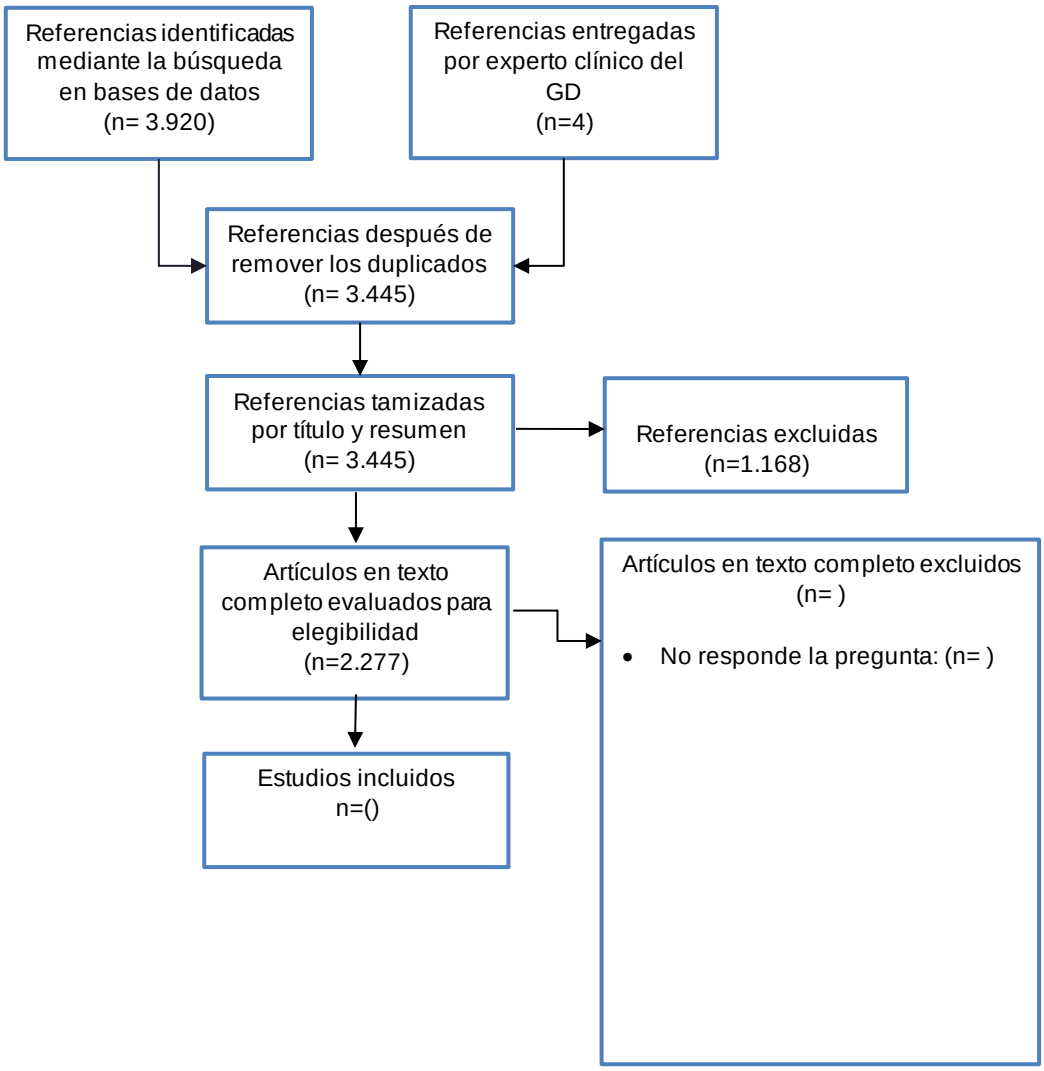
Notas:

1. Se hizo una búsqueda con este término. Desde el 01/01/2019 al 23/08/2024. Se hará un cotejo con los artículos encontrados en la búsqueda sistemática.

Fuente: elaboración propia

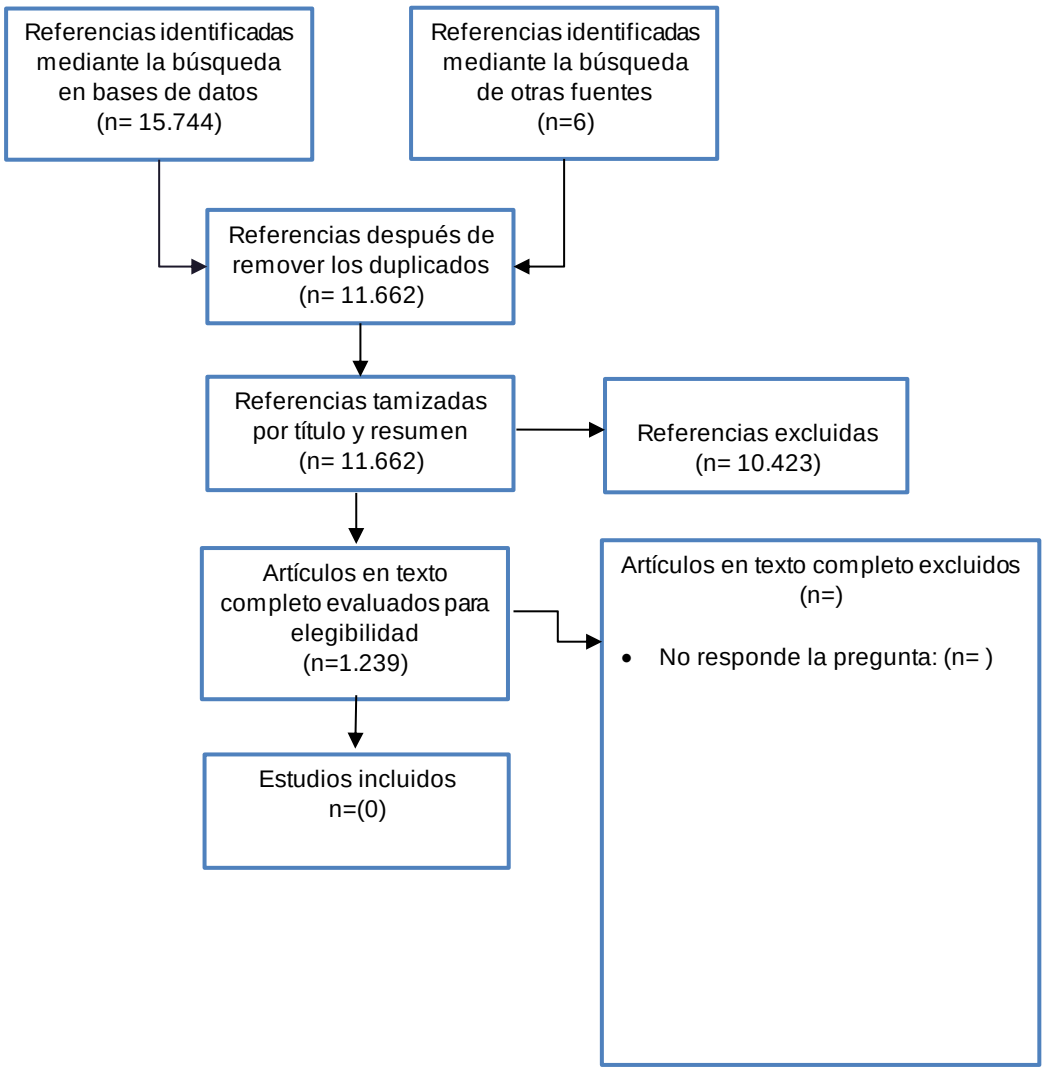
Anexo 5. Diagrama PRISMA

Anexo 5 a. Diagrama PRISMA para biomarcadores



Fuente: elaboración propia

Anexo 5b. Diagrama PRISMA para medicina personalizada



Fuente: elaboración propia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Producto 7

Experiencia de implementación del modelo de gestión de tiempos y listas de espera (MGTE)

Informe de avance de configuración del caso tipo según priorización y avance de descripción del proceso de atención según caso.

28 de Agosto de 2024

Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Lorena Mesa Melgarejo
Jefe métodos cualitativos e investigación social

Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora
Dirección de Medicamentos

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. 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

Mesa-Melgarejo, Lorena. Enfermera. Magíster en Salud Pública. Magíster en economía de la salud. Doctora en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Barón-Velasco, Eliana. Odontóloga. Especialista en Gerencia en Salud. Especialista en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Lara-Sánchez, Andrea Johanna. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a magíster en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sánchez-Mayorga, Mónica Lucía. Odontóloga. Especialista en Gerencia de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, Especialista en Auditoría en Salud. Magíster en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Romano Gómez, Giancarlo. Economista. MSc Economía. Unidad de Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisores

Vergel, Julio César. Profesional especializado. Dirección de prestación de servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Galiano, Lucia Catalina. Profesional especializado. Dirección de prestación de servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflictos de interés

Los autores de este informe declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Mesa-Melgarejo, L. Barón-Velasco, E. Lara-Sánchez, A. Sánchez-Mayorga, M. Romano Gómez, G. Informe de avance de configuración del caso tipo según priorización y avance de descripción del proceso de atención según caso. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Ministerio de Salud y Protección Social; 2024.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1271 de 2024, 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 del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

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 No. 1271-2024, el cual fue suscrito entre la Dirección de Medicamentos del Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Tabla de contenido

Siglas 7

1. Introducción 8

2. Objetivo 11

3. El Modelo 11

4. Metodología 14

4.1 Conceptualización e identificación de patrones de representación del caso 14

4.2 Revisión de insumos para configuración de caso y acuerdos del GD 15

4.3 Diseño de instrumentos para la recolección de datos empíricos en función del caso tipo y de las necesidades de accesibilidad. 17

4.4 Contexto geográfico 19

4.5 Actores involucrados 20

5. Descripción general y características clave del caso propuesto 21

5.1 Proceso de atención 22

5.1.1. PRIMER MOMENTO 22

5.1.2. SEGUNDO MOMENTO 29

5.1.3. TERCER MOMENTO 32

5.1.4. CUARTO MOMENTO 41

5.1.5. QUINTO MOMENTO 45

1.2 Listado de variables para el monitoreo de los tiempos de espera 50

6. Referencias 58

7. Anexos 60

Anexo 1. Matriz de análisis de los autos de seguimiento 60

Siglas

BDUA	Base de Datos Única de Afiliados
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
CUM	Código Único de Medicamentos
EAPB	Entidad Administradora de Planes de Beneficios
EPS	Entidad Promotora de Salud
IPS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LEC	Listas de Espera Centralizadas
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
MGTE	Modelo de Gestión de los Tiempo de Espera
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPL	Población Privada de la Libertad
REPS	Registro de Prestadores de Servicios de Salud
RIA	Ruta Integral de Atención
RS	Régimen Subsidiado
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISPRO	Sistema Integrado de Información de la Protección Social

1. Introducción

La emisión de la Sentencia T-760 de 2008 por parte de la Corte Constitucional, ha significado la implementación y desarrollo de acciones y estrategias para la garantía del goce efectivo del Derecho a la Salud por parte del Estado en cabeza de la autoridad sanitaria, que buscan superar los problemas estructurales en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)[1]. Para ello, la Corte impartió 16 Ordenes de naturaleza correctiva y estructural que implicaron una "intervención judicial excepcional en el diseño y/o implementación de la política pública en salud"[2].

El más reciente auto de seguimiento a las órdenes de la Corte, el Auto 005 de 2024, ha referido que sigue siendo imperante el trabajo y compromiso para poder sortear los bajos cumplimientos en acciones relacionadas con plan de beneficios, exclusiones y tiempos de espera[3]. Sobre este último tema, la Corte insiste en que es vital "brindar las garantías necesarias y suficientes para que los habitantes del territorio del país puedan recibir de manera oportuna los servicios de salud requeridos para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las enfermedades[86], pues persiste la falta de lineamientos sobre los tiempos máximos en virtud de los cuales estos deben ser proveídos, lo cual impide parametrizar de manera objetiva los incumplimientos por parte de las entidades encargadas de prestar dicha demanda de salud y tomar las medidas correctivas al respecto en caso de ser necesario"[3].

Desde el Ministerio de Salud y Protección Social, y en consecuencia de lo establecido en el Auto 584 de 2022 de seguimiento a la Sentencia T-760 de 2008, se inició un proceso de construcción de un Modelo Gestión de los Tiempos de Espera (MGTE)[4] con el fin de favorecer la gestión y el desempeño en la asignación de citas en el sistema de salud como uno de los mecanismos para responder a las fallas sobre los tiempos de espera y sobre el cual se documentará una experiencia de implementación. Esta experiencia parte de la configuración de un caso tipo que toma como soporte las reflexiones, argumentos y decisiones que la Sala especial de seguimiento a la Sentencia T-760 de 2008 ha realizado

en los autos de seguimiento al cumplimiento de las diferentes ordenes proferidas[1] (Anexo 1). Los elementos que soportan el caso y el proceso de configuración se detallan en el presente informe.

Es importante mencionar que el asunto de los tiempos de espera debe ser visto como uno de los múltiples aspectos relacionados con la accesibilidad y la oportunidad, como conceptos amplios relacionados con la calidad de la atención en salud, y que se determinan a partir de la confluencia de diversos factores presenten en los niveles macro, meso y micro del sistema. En términos generales, la accesibilidad es la posibilidad que tiene el Usuario para utilizar los servicios de salud y la oportunidad, la posibilidad de obtenerlos sin que se presenten retrasos que pongan en riesgo su vida o su salud. Las dos dimensiones reflejan el acceso efectivo a los servicios de salud y su medición o valoración implica un componente de percepción de los usuarios y otros relacionados con la capacidad, gestión y en general la oferta y estructura de los servicios. Los aspectos que impiden un acceso efectivo se reconocen como barreras que generan dilaciones o la no prestación del servicio de salud de manera adecuada y oportuna[5].

Específicamente en los autos de seguimiento de las órdenes 16, 20, 23, 24 y 25 de la Corte Constitucional se evidencian los diferentes factores y barreras en el acceso a los servicios de salud, tales como: la oportunidad en la asignación de citas médicas generales, oportunidad en la asignación de citas con especialistas bien sea por no disponibilidad de agenda o déficit de profesionales especializados, aplazamiento de citas médicas, tiempo de espera prolongado en la atención, no entrega oportuna de medicamentos y/o interrupción en la entrega de estos, negación por parte de las EPS en autorización de exámenes, demora en la remisión a especialistas, negativas en la prestación de algún servicio de salud, cobro de copago en pacientes subsidiados que pasaron de nivel 2 a 1 y no deben pagar, fallas de regulación en planes de beneficios y aseguramiento, incumplimiento de principios de calidad, eficiencia y oportunidad, libertad de escogencia de EPS, aspectos de la contratación de la red de prestación, recobros y medidas financieras,

[1] El listado de autos por orden puede ser revisado en el siguiente link: https://www.corteconstitucional.gov.co/T-760-08/

manejo del flujo de recursos, costo de los no afiliados y reconocimiento de derechos de las EPS (Anexo 1).

El estudio de Campaz, en 2019, mostró que las principales barreras de acceso a los servicios de salud que se presentan en Colombia están relacionadas con la oportunidad en la prestación del servicio, la escases de oferta de estos en los niveles de mediana y alta complejidad, de manera especial en los municipios que se encuentran apartados adicionándole además el factor económico del paciente, lo cual afecta el acceso oportuno, retrasa el diagnóstico y por ende, el tratamiento[6]. En cuanto a las barreras de tipo administrativo que se presentan por parte de las EPS, se ve afectada la oportunidad en la prestación de servicios especializados. No menos importantes, también se encuentran las barreras sociales y culturales las cuales dificultan el acceso a los servicios de salud, principalmente en comunidades de escasos recursos o ubicadas en zonas rurales[7]; de igual manera afecta a niños, personas desempleadas o en condiciones de empleo informal y afrodescendientes; quienes pueden verse mayormente vulnerados en cuanto al acceso a pruebas diagnósticas y atención en consultas con especialistas [8].

Lo anterior es esencial como punto de partida para desarrollar una experiencia de implementación de un modelo de gestión de los tiempos de espera en el sistema de salud colombiano, ya que da cuenta de las circunstancias que se presentan en la realidad de la atención en salud y que deben ser considerados como parte del contexto de la materialización de los servicios de salud. En este punto, es relevante diferenciar el concepto de tiempo de espera y de lista de espera; de acuerdo con estudio sobre políticas de listas de espera en los sistemas de salud de los países de la OCDE, el tiempo de espera se refiere "al intervalo de tiempo que transcurre desde que un paciente es colocado en la lista de espera hasta que recibe el servicio de salud necesario. Este período puede variar considerablemente dependiendo de la demanda del servicio, la disponibilidad de recursos, la urgencia del caso, y la eficiencia del sistema de salud. El tiempo de espera es un indicador clave de la accesibilidad y eficacia de los sistemas de salud, ya que tiempos prolongados pueden afectar negativamente los resultados en salud y la satisfacción del paciente.", por su parte, la lista de espera, es un registro ordenado y actualizado de pacientes que requieren un servicio médico específico, pero que no pueden ser atendidos

de inmediato debido factores como: la disponibilidad de recursos, como especialistas, equipos médicos, o instalaciones hospitalarias y se determinan según criterios de urgencia médica, fecha de solicitud, y en algunos casos, la prioridad clínica basada en el impacto potencial en la salud del paciente[9].

A continuación, se desarrolla la metodología y se configura el caso tipo para el desarrollo de experiencia de implementación del MGTE.

2. Objetivo

Configurar un "caso tipo" que posibilite llevar a cabo una prueba en el contexto real de los pilares propuestos en el Modelo de Gestión de Tiempos de Espera[10] para su ajuste y adecuación, incluido los aspectos operativos para la recolección de información requerida para el monitoreo, seguimiento y en general, el sistema de información.

3. El Modelo

El Modelo de Gestión de Tiempos de Espera (MGTE) propuesto se define como un marco para facilitar la gestión de los tiempos y listas de espera de las atenciones en salud en el sistema de salud colombiano y encaminado a dotar al SGSSS de los estrategias y métricas para administrar y tramitar la asignación de citas y listas de esperas que se dan en la atención de servicios de salud, desde una perspectiva de priorización, pertinencia, calidad y adecuación. De acuerdo referentes internacionales, los tiempos de espera son un desafío común en la mayoría de los sistemas de salud en todo el mundo y tienen sus raíces en varias circunstancias y dinámicas, en factores estructurales, demográficos y operativos, asociados a la demanda de servicios de atención médica que a menudo supera la capacidad de los sistemas de salud para ofrecer atención oportuna. Entre los factores que contribuyan a explicar la brecha entre la capacidad de atención y resolución de los sistemas de salud y la demanda se encuentran[11]:

- Desarrollo tecnológico en salud: tener a disposición nuevas tecnologías médicas permite tratar condiciones de salud y pacientes que antes no podían tratarse y, cuando la tecnología se introduce en la atención estándar, es habitual que se amplíen sus indicaciones y se expanda la demanda.

- Incremento en la cronicidad de condiciones de salud: es cada vez mayor el número de personas que sobreviven a enfermedades agudas pero que a su vez se convierten en pacientes crónicos.
- Cambios demográficos: el envejecimiento de la población induce a incrementos en el consumo de la asistencia en salud.
- Cambios epidemiológicos: el incremento de la prevalencia en condiciones de salud que requieren de mayores recursos como la diabetes, la obesidad, los cánceres de inicio temprano que se diagnostican antes de los 50 años, entre otras.
- La medicalización de la salud: condiciones, situaciones o problemas se definen como condiciones de salud que antes no habrían dado lugar a demandas de asistencia sanitaria.

El MGTE propuesto se construyó sobre tres pilares:

1. Pilar de gobernanza del MGTE: hace referencia a todos los procesos de gobierno, instituciones, procedimientos y prácticas mediante los que se decide y regula el funcionamiento del MGTE, cuya cabeza se encuentra en el Ministerio de Salud y Protección Social. La gobernanza del MGTE se rige por los principios de:
    a. Capacidad de respuesta a las necesidades de la población, en función de los tiempos de espera para la atención médica.
    b. Participación ciudadana.
    c. Claridad, en el sentido de que cuenta con una definición de los procesos de representación, toma de decisiones y ejecución de funciones, actividades y tareas.
    d. Responsabilidad (*accountability*).
    e. Trasparencia.

2. Pilar de monitoreo, seguimiento, evaluación y control del MGTE: establece el análisis sistemático de todos los procesos en su conjunto para así verificar si estos se encuentran en el rumbo correcto con el propósito de evaluar si el resultado obtenido corresponde con el buscado por la política de regulación de los tiempos de espera en el SGSSS. Este pilar incluye los componentes de:
    a. Mecanismos de monitorización, seguimiento y control de la gestión de los tiempos de espera sanitarios.
    b. Mecanismos de métricas de rendimiento para la gestión de los tiempos de espera de los servicios sanitarios.

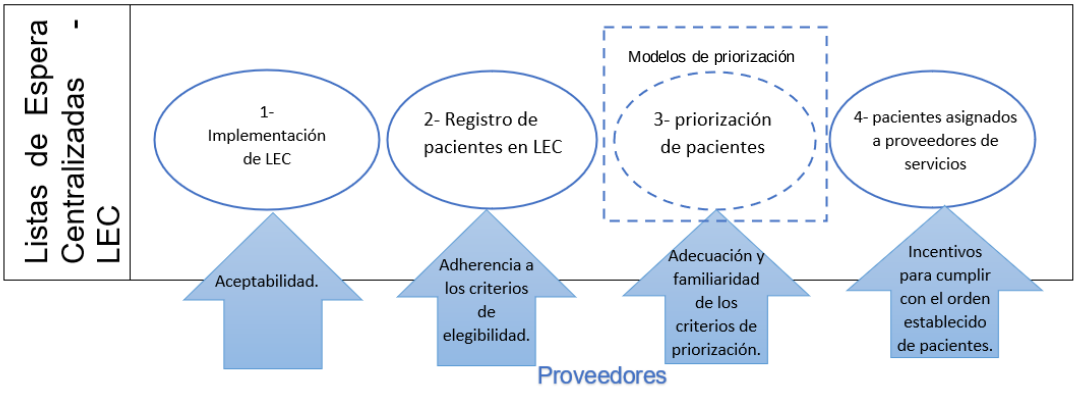
3. Pilar de sistemas de información: se orienta a recopilar, almacenar, analizar y evaluar datos relacionados con los tiempos y listas de espera en el sistema de salud; proporciona informes, analítica de datos y visualizaciones que facilitan la toma de decisiones en la gestión del MGTE.

El alcance de estos pilares es la de favorecer el acceso a través de la optimización en la asignación de citas, con base en la estrategia conocida como Listas de Espera Centralizadas (LEC)[12], usada en sectores comerciales, y que tiene como objetivo mejorar la accesibilidad al abordar el desequilibrio entre la oferta y la demanda de servicios. En el

sector de la salud, las LEC organizan a los pacientes en una cola a través de un punto de entrada central, asignándolos al próximo servicio disponible de un grupo de prestadores. Estas listas consolidan las listas de espera individuales de diversos proveedores de servicios u organizaciones en una "lista de espera centralizada" unificada, con el propósito de mejorar la gestión y eficiencia del acceso a los servicios[13]. Comunes en el ámbito de la salud, las LEC se han utilizado para supervisar el acceso a cirugías electivas, trasplantes, atención primaria, terapia ocupacional, servicios de salud mental y derivaciones a especialistas. Estas se pueden configurar por medio de un mecanismo de priorización de los pacientes que implica una gestión activa de la lista de espera para evaluar las necesidades de los pacientes, priorizar el acceso para aquellos con mayores necesidades y garantizar un acceso equitativo para casos similares.

La siguiente figura muestra la estructura de una LEC.

Figura 1. Teoría de rango medio informada por la literatura sobre el diseño e implementación de las Listas de Espera Centralizadas



Fuente: Tomado de MGTE[4]

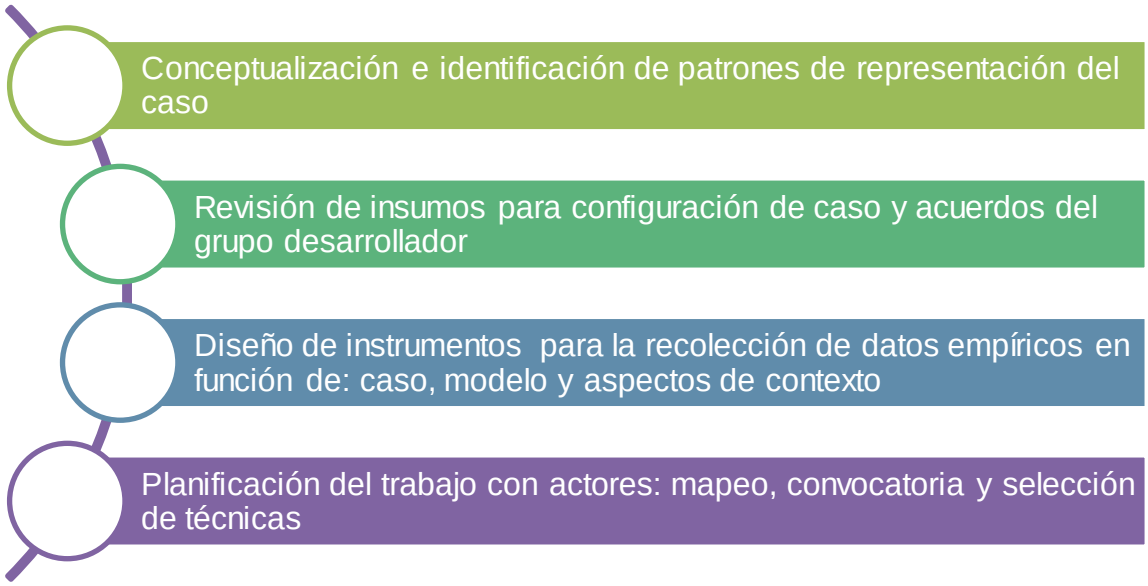
En síntesis, se formuló un MGTE cuyo propósito es administrar y tramitar las demoras y listas de esperas que se suceden en la atención de servicios de salud en Colombia. En la construcción del modelo se tuvieron en cuenta la experiencia internacional de los sistemas de salud que tienen este tipo de mecanismos para regular los desfaces entre la demanda y la oferta de servicios de salud; lo que plante la normatividad colombiana acerca de los tiempos de espera de servicios en salud desde una óptica de respeto y garantía de derechos; y, finalmente una estimación empírica de los tiempos de espera en salud en

Colombia que sirva de referencia para la toma de decisiones en esa área. El MGTE se pondrá a prueba en un contexto real orientado por el caso tipo que se desarrolla a continuación.

4. Metodología

La configuración del caso tipo se desarrolló en 4 momentos:

Figura 2. Etapas para la configuración del caso tipo



Fuente; elaboración propia.

4.1 Conceptualización e identificación de patrones de representación del caso

Un "caso tipo" es un ejemplo representativo que se utiliza para ilustrar una situación, fenómeno o problema en un contexto específico. Sirve como un modelo o patrón que se emplea para entender características, comportamientos o procesos de manera más clara y detallada[14]. Para la experiencia de implementación del MGTE, el caso tipo es representativo de los patrones recurrentes en los casos usados por la Corte para ilustrar el *estado de cosas inconstitucionales* que en parte derivaron la emisión de la Sentencia T-760 en 2008

y los posteriores autos de seguimiento. Al respecto, es importante mencionar que la propia Corte, establece que si bien estos casos no dan cuenta del cumplimiento total de los mandatos y que por sí solo son insuficientes "para evidenciar el funcionamiento integral de una gestión estatal sobre un aspecto determinado del sistema… deben apreciarse como mecanismo para determinar si las políticas públicas están garantizando el goce efectivo del derecho a la salud."[15]

A partir de lo anteriormente enunciado, se procedió a una revisión de aspectos que son descritos en la Sentencia T-760 de 2008 y sus autos de seguimiento sobre las fallas en el acceso y sobre las características comunes posibles en los casos a los que se alude en esta jurisprudencia. Frente a las fallas, el Auto 584 de 2022, enuncia 15 factores que afectaban la oportunidad en asignación de citas por las EPS, dentro de las que se encuentran: la baja oferta en las zonas rurales, déficit de profesionales, desbordamiento de la capacidad instalada en servicios de medicina especializada, dificultades en la integración de los sistemas de información, baja resolutividad, la portabilidad, entre otros[16]Respecto de las características comunes a los casos, fue posible identificar son recurrentes aspectos como: población vulnerable en términos socio-económicos, pertinencia al régimen subsidiado, condiciones de salud diversas pero con tendencia a la cronicidad en las cuales hay demora en identificar un diagnóstico certero (de allí que los procesos puedan durar hasta dos años) y es también común la conexión de cosas con la necesidad de servicios sociales complementarios relacionados con salud y que se piden cubrir desde el sistema.

Los anteriores aspectos fueron insumos clave para la construcción de ese representativo para la experiencia de implementación del modelo de gestión de tiempos de espera.

4.2 Revisión de insumos para configuración de caso y acuerdos del GD

Este apartado describe los elementos claves que permitieron la configuración del caso, partiendo como ya se ha mencionado, de la lectura critica de la sentencia T76O de 2008, sus órdenes, autos, artículos y demás jurisprudencia en la que se ha tratado la misma sentencia y de donde se identificaron barreras estructurales de acceso a la prestación de servicios en salud y algunas descripciones precisas de itinerarios burocráticos analizadas

y con alguna Orden precisa de la Corte donde pretende y orienta la eliminación de las mismas. En este orden y durante la configuración del caso, se describen elementos que permitan evidenciar los comportamientos y respuestas de los actores del SGSSS sobre el mismo.

Así las cosas, y con estas precisiones se narra un caso particular con un diagnóstico especifico que subyace el estado de salud de la paciente, describiendo de manera cronológica la evolución del mismo así como las situaciones socio sanitarias evidenciadas en toda la ruta, donde la familia se concentra en la búsqueda de la oportuna prestación de servicios en salud a la menor, así como también los resultados de una exploración física propia del entorno médico - ambulatorio, las pruebas diagnósticas, el tratamiento requerido y el desenlace final visto desde la curación, la mejoría, la falta de respuesta del sistema de salud o incluso la muerte. Para la descripción de los detalles del caso, se realizó una exploración de literatura focalizada que permitiera una construcción adecuada y plausible al comportamiento fisiopatológico de la condición de salud y que respondiera a la vez al contexto de la prestación en el país.

La definición y estructura del caso en mención se da a partir de la necesidad de describir un proceso de atención propio del SGSSS y de evidenciar las posibles barreras de acceso a los servicios de salud identificando claramente que necesidades de atención presenta la paciente, la percepción de las necesidades que pueden surgir en toda la ruta y por parte de los actores involucrados, la búsqueda de servicios que el sistema exige para lograr una atención oportuna, el alcance de los servicios, la utilización de los mismos y finalmente las consecuencias de la atención. Todo este proceso bajo la lupa de los principios de calidad en la salud.

Finalmente, y para lograr la narración detallada del caso, recurrimos a dos expertos clínicos que proporcionaron su retroalimentación sobre lo propuesto en el caso, es especial los conceptos y las manifestaciones clínicas que pueden surgir en torno al diagnóstico establecido para la paciente y toda la relación con el curso de la enfermedad. Así como posibles métodos de diagnóstico, tratamientos médicos y farmacológicos, entre otros tópicos propios de sus quehaceres médicos y especializados.

4.3 Diseño de instrumentos para la recolección de datos empíricos en función del caso tipo y de las necesidades de accesibilidad.

Dados los múltiples factores que afectan la asignación de citas y, en general, la accesibilidad se proponen dos niveles de análisis que permitan comprender el contexto de la asignación de citas y estimar los tiempos de espera a partir del caso tipo y, de manera complementaria, una exploración sobre las fallas percibidas y experimentada por los actores clave sobre la accesibilidad en el sistema de salud, en especial las dilaciones y barreras en el acceso a las atención y servicios de salud.

- *Primer nivel de análisis, el cual corresponde a las particularidades del caso tipo configurado.*

De acuerdo con Cuzcano y Mendieves[14], el método de casos tiene implícita la posibilidad de que diversos actores interactúen para que se estudien, analicen y recopilen datos sobre esa situación de la vida real adoptada que se proyecta en el caso. En este sentido, se realizarán mesas de trabajo o sesiones grupales que permitan a la vez recoger información de datos de mundo real, datos de percepciones y análisis de los actores sobre la problemática o reto expresado en el caso.

En este nivel se utilizarán métodos cualitativos y cuantitativos con sus respectivas técnicas e instrumentos, como se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 1. Aproximación metodológica de primer nivel

Objetivo	MÉTODOS	TECNICAS	INSTRUMENTOS
Análisis de la implementabilidad del modelo de gestión de tiempos de espera	Cualitativos	- Mesas de trabajo -Entrevistas (a conveniencia)	- Guion de exploración sobre las barreras y factores que intervienen en la asignación de una cita y el - Guion de exploración de las dimensiones de la implementabilidad del modelo
	Cuantitativos	Medición de indicadores de acuerdo con la propuesta del modelo y acorde con el caso	- Listado preliminar de variables - Ficha de indicadores - Diagrama de Flujo de información - Reporte

Fuente: Elaboración propia

- *Segundo nivel: análisis de necesidades de accesibilidad y aceptabilidad del MGTE en el contexto general del SGSSS*

Teniendo en cuenta que el caso, si bien es representativo de ciertos aspectos de la prestación de los servicios, no podrá contar por si mismo la totalidad de los aspectos relacionados con el acceso, de manera complementaria se realizará un análisis general con actores del sistema de salud sobre sus percepciones sobre el acceso y la aceptación de los elementos propuestos en el MGTE. La exploración para este nivel se basará en el método cualitativo así:

Tabla 2. Aproximación metodológica al segundo nivel de análisis

Objetivo	MÉTODO	TECNICAS	INSTRUMENTOS
Comprensión de las fallas de accesibilidad y aceptabilidad del MGTE	Cualitativo	Grupos focales	Guion semiestructurado por actor

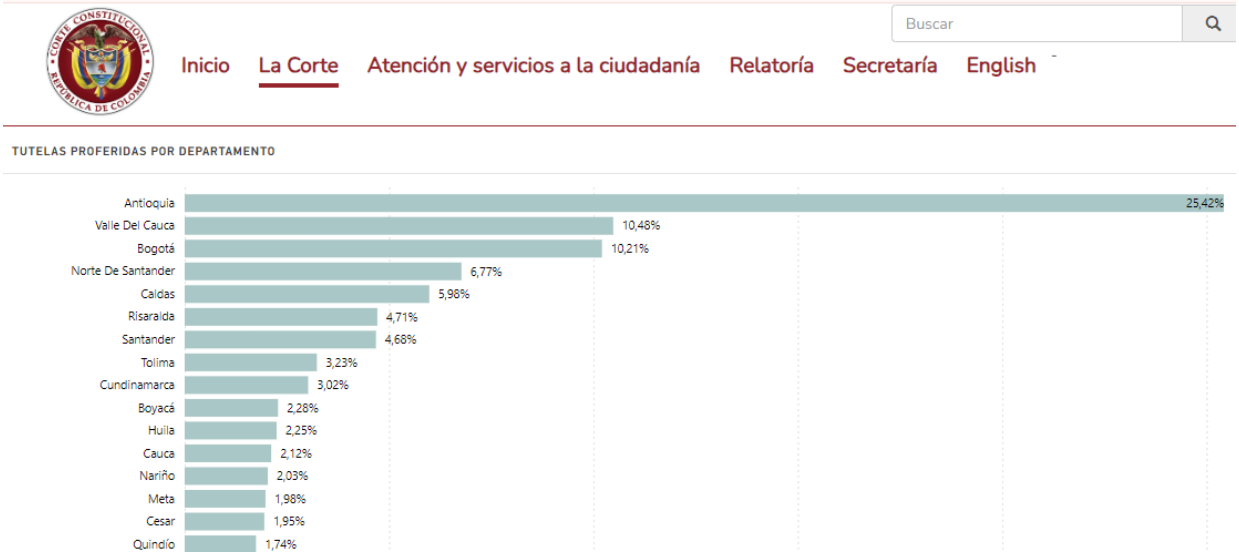
Fuente: Elaboración propia

4.4 Contexto geográfico

Los espacios geográficos seleccionados para la implementación y despliegue del caso tipo incluyen los departamentos de Cauca, Antioquia y Bogotá, y para la exploración general se incluirán Valle del Cauca y Norte de Santander. La elección de estos departamentos se basa en una consulta al tablero de estadísticas de la Corte Constitucional[2], en el módulo de tutelas; allí al realizar un filtro por salud y por el motivo de asignación de citas arroja que históricamente los departamentos en los cuales se interpone el mayor número de tutelas relacionados con el tema de asignación de citas son: Antioquia, Bogotá, Valle del Cauca, Norte de Santander, como se puede observar en la siguiente grafica proveniente del tablero:

[2] Disponible en: https://www.corteconstitucional.gov.co/lacorte/estadisticas.php

Gráfico 1. Histórico de tutelas por departamento debido a asignación de citas, 2024



Fuente: Tablero estadístico, Corte Constitucional. [Consultado Agosto de 2024] Disponible en: https://www.corteconstitucional.gov.co/lacorte/estadisticas.php.

4.5 Actores involucrados

El proceso de mapeo de actores y convocatoria se detalla en el entregable: "Informe de avance de los espacios de participación en las mesas de trabajo con actores, incluye mapeo de actores, metodología de convocatoria y metodología de la mesa de trabajo a desarrollar con el conjunto de actores", entregable conjunto al presente informe. A continuación, se presenta una tabla con los actores identificados para el caso particular del caso tipo:

Tabla 3. Actores identificados caso tipo

Tipo de actor	Actor	Dependencia
Autoridad sanitaria	Ministerio de Salud y Protección Social	Dirección de prestación de servicios Oficina de Calidad Dirección de Talento Humano Dirección de Aseguramiento Oficina de Tecnologías e Información OTIC Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud.

	Direcciones Territoriales de Salud (DTS) – Entidades territoriales de salud	Áreas de aseguramiento y prestación de las DTS de Cauca, Antioquia y Bogotá,
Aseguradores	EPS: EMSSANAR, SAVIA SALUD, COMFENALCO, NUEVA EPS	Direcciones de prestación Atención al usuario Atención al afiliado
Prestadores	IPS baja complejidad, mediana y alta complejidad ESE de primer, segundo y tercer nivel de atención	En función de la Red de EPS.
Ciudadanía	Asociaciones de usuarios	EPS: EMSSANAR, SAVIA SALUD, COFENALCO, NUEVA EPS.
Vigilancia y control	Superintendencia Nacional de Salud	Delegatura de prestación de servicios de salud y Delegatura de protección al usuario

Fuente: elaboración propia.

De cara a la completitud del listado de variables para el sistema de información sobre los tiempos de espera se incorporará información relacionada con regímenes especiales y sistema de salud penitenciario para población privada de la libertad (PPL) en el Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO).

5. Descripción general y características clave del caso propuesto

Niña de 5 años, familia en situación de desplazamiento forzado por conflicto armado, procedente de Cajibío, Cauca. Actualmente, reside con su madre en el municipio de San Pedro de los Milagros (Antioquia). Ha presentado síntomas de alergia respiratoria severa desde hace dos años, con episodios frecuentes de dificultad respiratoria, sibilancias, y tos persistente, especialmente en la noche. Ha tenido varias crisis asmáticas que la han llevado a la sala de urgencias y salas ERA en múltiples ocasiones. De acuerdo con la BDUA, se encuentra afiliada al Régimen Subsidiado (RS) a la EPS SaviaSalud (Luego de portabilidad).

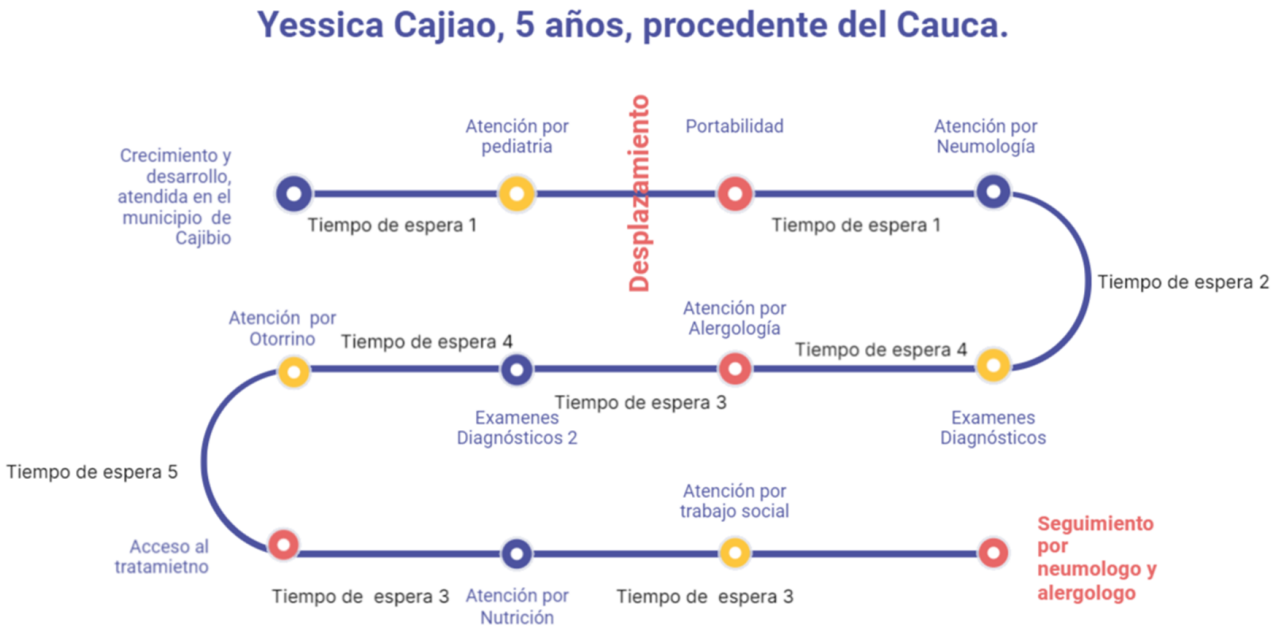
Diagnóstico: *Neumonitis por hipersensibilidad (NH)*

Ámbito: Ambulatorio

5.1 Proceso de atención

El siguiente esquema presenta el proceso de atención que el caso ha requerido:

Figura 3. Proceso de atención del caso tipo



Fuente: Elaboración propia

La paciente YESICA CAJIAO LARGACHA, inicia su proceso de atención en su municipio de procedencia dónde se solicita la primera atención por especialista.

5.1.1. PRIMER MOMENTO

Paciente afiliada a EPS EMSSANAR, asiste a su consulta normal de crecimiento y desarrollo, es atendida en el marco de la RIA de promoción y mantenimiento cobijada por la Resolución 3280 de 2018; es una paciente recurrente de atención en salas de Enfermedad Respiratoria Aguda ERA. Motivo por el cual el médico tratante decide otorgar remisión a consulta especializada con Médico Pediatra. Adicionalmente solicita

- Valoración por Nutrición. CUPS: 890206

- Valoración por trabajo social. CUPS: 890209

Como puede verse en el diagrama en este primer momento se administrarán los siguientes instrumentos:

5.1.1.1. Indicadores cuantitativos

Tiempo de espera 1 - Entrada al sistema de salud:

> **a. Para EAPB: momento en que usuario/paciente solicita al asegurador/gestor cita con el profesional de la salud con el propósito de recibir una atención en medicina general, hasta el momento en el que recibe efectivamente la atención en medicina general. Unidad de medida: días calendario.**

Indicador específico para una EAPB que mide el tiempo entre la solicitud de una cita y la atención en medicina general. Ayuda a medir y gestionar el tiempo de espera en la atención en medicina general, mejorando la satisfacción del paciente y la eficiencia del servicio.

- Indicador: Tiempo de espera para atención en medicina general

Definición: este indicador mide el tiempo en días calendario que transcurre desde que un paciente solicita una cita para atención en medicina general hasta el momento en que recibe esa atención.
Fórmula: Tiempo de espera (días)= Fecha de atención − Fecha de solicitud de cita
Fecha de solicitud de cita: fecha en la que el paciente solicita la cita a través del asegurador o gestor
Fecha de atención: fecha en la que el paciente recibe la atención en medicina general
Unidad de medida: días calendario
Cálculo del indicador: restar la fecha de solicitud de cita de la fecha de atención para obtener el número de días transcurridos
Objetivo: se puede establecer un objetivo específico para el tiempo de espera. Por ejemplo:

- **Objetivo estándar:** la cita debe ser atendida en un máximo de 7 días calendario.

- **Objetivo ajustado:** dependiendo del contexto y de las capacidades del sistema, se puede ajustar el objetivo a 10 días, etc.

Uso del indicador:

- **Monitoreo continuo:** se debe realizar un seguimiento periódico del indicador para evaluar la eficiencia del proceso de asignación de citas y la prestación de atención.
- **Análisis de desempeño:** se deben comparar los tiempos de espera con los objetivos establecidos para identificar áreas de mejora.
- **Implementación de mejoras:** utilizar los datos para tomar decisiones informadas sobre cómo mejorar el proceso, como optimizar la disponibilidad de citas, mejorar la coordinación entre la EAPB y los proveedores de atención, o ajustar los recursos necesarios.

Informes y evaluación:

- Generar informes regulares para evaluar el cumplimiento de los objetivos y compartir los resultados de acuerdo con la información reportada a SISPRO.
- Realizar evaluaciones para identificar las causas de tiempos de espera prolongados y desarrollar estrategias para reducirlos.

b. Para IPS: momento en que usuario/paciente solicita al asegurador/gestor asignar la cita con el prestador con el propósito de recibir una atención en medicina general para un paciente/usuario, hasta el momento en el que recibe efectivamente la atención en medicina general. Unidad de medida: días calendario.

Indicador específico para una IPS que mide el tiempo entre la solicitud de una cita y la atención en medicina general. Útil para medir la eficiencia en la asignación de citas y de gran ayuda para mejorar la experiencia del paciente al reducir los tiempos de espera.

Se deben tener en cuenta los tiempos intermedios definidos así:

- **Solicitud**: se presenta una solicitud para el servicio de salud especializado, que puede hacerla un profesional de salud, el paciente o su representante.
- **Revisión Inicial**: se verifica que la solicitud tenga toda la documentación y la información necesaria.

- **Asignación de cita:** no podrá exceder los tres (3) días hábiles, contados a partir de la solicitud

- Indicador: Tiempo de espera para atención en medicina general

Definición: este indicador mide el tiempo en días calendario entre el momento en que un paciente solicita una cita para recibir atención en medicina general y el momento en que recibe esa atención.

Fórmula: Tiempo de espera (días)= Fecha de atención − Fecha de solicitud de cita

Fecha de solicitud de cita: fecha en la que el paciente solicita la cita con el asegurador o gestor.

Fecha de atención: fecha en la que el paciente recibe la atención en medicina general.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de solicitud de cita de la fecha de atención para obtener el número de días transcurridos.

Objetivo: establecer un objetivo de tiempo para la espera razonable, basado en las normativas de la organización o las expectativas del servicio. Si el objetivo es que la atención se preste en un plazo no mayor de 7 días calendario, este indicador permitirá evaluar el desempeño en relación con este estándar.

Uso del Indicador:

- **Monitoreo:** realizar un seguimiento periódico del indicador para identificar tendencias y posibles áreas de mejora en el proceso de asignación de citas y de prestación de servicios.
- **Mejora continua:** utilizar la información para implementar estrategias que permitan reducir el tiempo de espera, tales como la optimización de procesos o incremento en la disponibilidad de personal médico.

Tiempo de espera 3 - Remisión al especialista por parte de un no especialista:

a. **Momento en que usuario/paciente recibe una remisión a una especialidad por parte de un prescriptor no especialista hasta el momento en el que recibe de manera efectiva la primera atención por parte del médico especialista. Unidad de medida: días calendario.**

Indicador para medir el tiempo que transcurre desde que un paciente recibe una remisión de un médico no especialista hasta que recibe la primera atención de un especialista. Suministra una visión clara sobre la eficiencia del proceso de remisión y el tiempo que los pacientes están esperando para recibir atención especializada, lo cual permite mejorar la calidad del servicio y la experiencia del paciente.

- Indicador: Tiempo de espera para atención especializada

Definición: este indicador mide el tiempo en días calendario que transcurre desde que un paciente recibe una remisión para una especialidad médica por parte de un médico no especialista hasta que recibe efectivamente la primera atención de un médico especialista. Se deben tener en cuenta los tiempos intermedios definidos así:

- **Solicitud**: se presenta una solicitud para el servicio de salud especializado, que puede hacerla un profesional de salud, el paciente o su representante.
- **Revisión Inicial**: se verifica que la solicitud tenga toda la documentación y la información necesaria.
- **Evaluación**: un comité especializado revisa la solicitud y la documentación médica para determinar la necesidad del servicio.
- **Información adicional**: si es necesario, se solicita más información o aclaraciones, lo que puede demorar el proceso.
- **Decisión preliminar**: se toma una decisión preliminar sobre la autorización, que puede ser positiva, negativa o condicional.
- **Notificación**: se comunica la decisión al solicitante y, si es negativa, se explica el motivo y la posibilidad de apelar.
- **Período de apelación**: si se deniega o condiciona la autorización, se puede apelar la decisión.
- **Revisión de apelación**: se revisa la apelación y cualquier información adicional presentada, lo que puede llevar tiempo.
- **Autorización final**: se emite la decisión final sobre la autorización, resolviendo cualquier apelación.

- **Implementación**: con la autorización final, se coordina la prestación del servicio especializado conforme a los términos aprobados.

Fórmula: Tiempo de espera (días)= Fecha de atención del especialista − Fecha de remisión

Fecha de remisión: fecha en la que el médico no especialista remite al paciente a un especialista.

Fecha de atención del especialista: fecha en la que el paciente recibe la primera atención del médico especialista.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de remisión de la fecha de atención del especialista para obtener el número de días transcurridos.

Objetivo: se puede establecer un objetivo para el tiempo de espera basado en normativas internas o expectativas de servicio. A continuación, se estable un ejemplo de cómo el sistema puede establecer en función de las mediciones obtenidas y las realidades del sistema de salud:

- **Objetivo estándar:** el tiempo de espera debe ser de un máximo de 10 días calendario.
- **Objetivo ajustado:** dependiendo del contexto y la disponibilidad de especialistas, se puede ajustar el objetivo a 14 días, etc.

Uso del indicador:

- **Monitoreo continuo:** realizar un seguimiento continuo del indicador para evaluar la eficiencia en el proceso de remisión y la atención especializada.
- **Análisis de desempeño:** comparar los tiempos de espera con los objetivos establecidos para identificar áreas que necesiten mejoras.
- **Implementación de mejoras:** utilizar la información del indicador para optimizar el proceso de remisión, mejorar la coordinación entre médicos no especialistas y especialistas, y ajustar los recursos necesarios.

Informes y evaluación:

- **Generación de informes:** producir informes periódicos para evaluar el cumplimiento de los objetivos y compartir los resultados.

- **Evaluación y ajustes:** analizar los tiempos de espera prolongados para identificar causas y desarrollar estrategias que reduzcan el tiempo de espera y mejoren el acceso a la atención especializada.

b. Momento en que usuario/paciente solicita al asegurador/gestor portabilidad con el propósito de recibir una atención en salud en otro municipio del territorio nacional diferente al de su residencia, hasta el momento en el que recibe efectivamente la notificación de aceptación del proceso. Unidad de medida: días calendario.

Indicador para medir el tiempo que transcurre entre la solicitud de portabilidad de atención en salud y la recepción de la notificación de aceptación del proceso. Este indicador puede ser útil para evaluar la eficiencia del proceso y para identificar posibles áreas de mejora. Proporcionará una medida clara del tiempo que tarda en gestionarse la portabilidad de atención en salud, ayudando a garantizar una respuesta oportuna y eficiente para los usuarios/pacientes.

- Indicador: Tiempo para la contar con la portabilidad

Definición: este indicador mide el número de días calendario que transcurren desde que un usuario o paciente solicita portabilidad para recibir atención en salud en un municipio diferente al de su residencia, hasta que recibe la notificación de aceptación del proceso por parte del asegurador o gestor.
Fórmula: Tiempo de respuesta (días)= Fecha de notificación de aceptación – Fecha de solicitud de portabilidad
Fecha de solicitud de portabilidad: fecha en la que el paciente solicita a su asegurador/gestor la portabilidad.
Fecha de notificación de aceptación: fecha en la que el paciente recibe la respuesta de portabilidad por parte del asegurador/gestor.
Unidad de medida: días calendario
Cálculo del indicador: restar la fecha de solicitud de portabilidad de la fecha de notificación de aceptación para obtener el número total de días transcurridos.

Uso del indicador:

- **Evaluación de eficiencia:** analizar el promedio de días necesarios para la aceptación en diferentes periodos para evaluar si el proceso está mejorando o empeorando.
- **Identificación de problemas:** si el tiempo de respuesta es excesivo, puede indicar problemas en el proceso que necesitan ser abordados.
- **Mejora continua:** utilizar los datos para implementar mejoras en el proceso de portabilidad y reducir el tiempo de espera para los usuarios/pacientes.

5.1.1.2. Guion cualitativo

Para este primer momento de atención los temas a explorar con el conjunto de actores involucrados son:

1. Barreras y facilitadores para la asignación de citas generales y de pediatría. Así como tiempos intermedios dada la naturaleza de la atención.
2. Mecanismos actuales de gestión o superación de las barreras en este momento de atención.
3. Variables, información requerida y fuentes y proceso de información para reporte al sistema de información.
4. Factibilidad de implementar un mecanismo de LEC y criterios de priorización de pacientes posibles.
5. Factibilidad y aceptabilidad de registros de pacientes en espera de asignación de citas.

5.1.2. SEGUNDO MOMENTO

La paciente asiste a consulta con Médico Pediatra quien de acuerdo a su historia clínica y actual sintomatología, decide remitirla a otra especialidad médica, solicitando interconsulta con Neumología con CUPS: 890272. Durante el proceso de solicitud de autorización a la EPS para esta interconsulta, se ven obligados a desplazarse a San Pedro de los Milagros Antioquia. El motivo es el conflicto armado. Ante esta situación la familia debe solicitar cambio de EPS y portabilidad en el municipio que los acoge: San Pedro de los Milagros.

La portabilidad es la garantía que da la EPS al usuario para acceder a los servicios de salud en cualquier lugar del territorio nacional, cuando el afiliado y/o su familia que se va temporalmente a un municipio diferente al que reside y se encuentra afiliado. La portabilidad se aplica a partir del 03 de noviembre de 2013, mediante el Decreto 1683 de 2013.

En términos generales se entiende que la solicitud de portación se puede hacer por escrito, personalmente o a través de línea telefónica de atención al cliente. Para el caso de Saviasalud, para solicitar la portabilidad se debe diligenciar el formulario que se encuentra al final de la página o enviar un correo al buzón de portabilidad@saviasaludeps.com con su nombre completo, tipo y número de documento identidad, departamento y municipio al que se trasladará, fecha de inicio y fecha fin de la portabilidad.

Este momento explorará lo relacionado con la portabilidad a partir de los siguientes instrumentos:

5.1.2.1. Indicadores cuantitativos

Tiempo de espera – Portabilidad

- **Momento en que usuario/paciente solicita al asegurador/gestor portabilidad con el propósito de recibir una atención en salud en otro municipio del territorio nacional diferente al de su residencia, hasta el momento en el que recibe efectivamente la notificación de aceptación o rechazo del proceso. Unidad de medida: días calendario.**

Indicador para medir el tiempo que transcurre entre la solicitud de portabilidad de atención en salud y la recepción de la notificación de aceptación del proceso. Este indicador puede ser útil para evaluar la eficiencia del proceso y para identificar posibles áreas de mejora.

Proporcionará una medida clara del tiempo que tarda en gestionarse la portabilidad de atención en salud, ayudando a garantizar una respuesta oportuna y eficiente para los usuarios/pacientes.

Entendiendo por portabilidad: la garantía de la accesibilidad a los servicios de salud, en cualquier municipio del territorio nacional, para todo afiliado al Sistema General de Seguridad Social en Salud que emigre del municipio domicilio de afiliación o de aquel donde habitualmente recibe los servicios de salud, en el marco del decreto 780 de 2016.

- Indicador: Tiempo de respuesta para la portabilidad de atención en salud

Definición: este indicador mide el número de días calendario que transcurren desde que un usuario o paciente solicita portabilidad para recibir atención en salud en un municipio diferente al de su residencia, hasta que recibe la notificación de aceptación del proceso por parte del asegurador o gestor.

Fórmula: Tiempo de respuesta (días)= Fecha de notificación de aceptación o rechazo – Fecha de solicitud de portabilidad

Fecha de solicitud de portabilidad: fecha en la que el paciente solicita a su asegurador/gestor la portabilidad.

Fecha de notificación de aceptación: fecha en la que el paciente recibe la respuesta de portabilidad por parte del asegurador/gestor.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de solicitud de portabilidad de la fecha de notificación de aceptación para obtener el número total de días transcurridos.

Uso del indicador:

- **Evaluación de eficiencia:** analizar el promedio de días necesarios para la aceptación en diferentes periodos para evaluar si el proceso está mejorando o empeorando.
- **Identificación de problemas:** si el tiempo de respuesta es excesivo, puede indicar problemas en el proceso que necesitan ser abordados.
- **Mejora continua:** utilizar los datos para implementar mejoras en el proceso de portabilidad y reducir el tiempo de espera para los usuarios/pacientes.

- **Momento desde que se ingresa al sistema el formulario de solicitud de portabilidad hasta la fecha en que se hace efectiva la portabilidad. Unidad de medida: días calendario.**

Este indicador mide el intervalo de tiempo desde que se ingresa una solicitud de portabilidad en un sistema hasta que la portabilidad se hace efectiva.

-Indicador: Tiempo de ejecución de portabilidad

Descripción: mide el número de días calendario que transcurren desde el ingreso de la solicitud de portabilidad hasta la fecha en que se efectúa la portabilidad.
Fórmula: Tiempo de ejecución de portabilidad (días)= Fecha en que se hace efectiva la portabilidad – Fecha de ingreso del formulario de solicitud de portabilidad
Fecha de ingreso del formulario: fecha en la que se ingresa al sistema el formulario de solicitud de portabilidad.
Fecha en que se hace efectiva: fecha en la que la portabilidad se hace efectiva y el paciente puede ser atendido por consulta externa.
Unidad de Medida: días calendario
Cálculo del indicador: restar la fecha en que se hace efectiva la portabilidad de la fecha en que se ingresa al sistema el formulario de solicitud.

Uso del indicador: este indicador ayuda a evaluar la eficiencia del proceso de portabilidad y puede ser útil para identificar áreas de mejora en el sistema de gestión de solicitudes.

5.1.2.2. Guion cualitativo

Para la conocer de los factores relacionados con la portabilidad que se presentan en el sistema de salud se exploraran las siguientes temáticas con los actores involucrados:

1. Barreras y faciltiadores para que se de el proceso de portabilidad
2. Información requerida y factible para monitorizar el proceso.

5.1.3. TERCER MOMENTO

Una vez autorizada la interconsulta y con cita en una Institución Prestadora de Servicios de Salud; el Neumólogo atiende a la paciente. Analiza su historia médica, su sintomatología y decide ordenar los siguientes procedimientos:

- Espirometría. Código CUPS: 890703
- Rx de torax. Código CUPS: 871121
- Interconsulta con Alergólogo. Código CUPS: 890225
- Interconsulta con otorrinolaringólogo CUPS 890282
- Electrolitos en sudor CUPS 903612
- Oscilometría de impulso

Ante esta situación, la madre de la paciente junto a una funcionaria del SIAU quien le orienta la tramitología, radica órdenes del Neumólogo para solicitar autorización ante SaviaSalud EPS, para los procedimientos requeridos por el especialista.

5.1.3.1. Indicadores cuantitativos

Tiempo de espera 2: Atención de tipo diagnóstico

a. Momento en que al usuario/paciente se le prescriben pruebas diagnósticas por parte prescriptor no especialista y el momento en el que se realiza efectivamente la última de las pruebas diagnósticas solicitadas. Unidad de medida: días calendario

Indicador para medir el tiempo desde la prescripción de pruebas diagnósticas hasta la realización de la última prueba solicitada. Ayuda a medir la eficiencia en el proceso de pruebas diagnósticas y a mejorar el tiempo que tardan los pacientes en completar todas las pruebas requeridas.

- Indicador: Tiempo para la realización de pruebas diagnósticas

Definición: este indicador mide el tiempo en días calendario que transcurre desde que un médico no especialista prescribe pruebas diagnósticas a un paciente hasta el momento en que se realiza la última de las pruebas diagnósticas prescritas.
Se deben tener en cuenta los tiempos intermedios definidos así:

- **Solicitud de Prueba**: Un profesional de salud ordena la prueba y recopila la información clínica necesaria.
- **Programación**: Se fija la fecha y hora de la prueba, que puede ser inmediata o requerir espera.
- **Preparación del Paciente**: El paciente sigue instrucciones preparatorias específicas, como ayuno o evitar ciertos medicamentos.
- **Realización de la Prueba**: El paciente se presenta y se realiza la prueba, cuyo tiempo varía según el tipo.
- **Procesamiento de Muestras**: Las muestras biológicas se procesan y analizan en el laboratorio, con tiempos que dependen del tipo de prueba.
- **Interpretación de Resultados**: Un profesional calificado interpreta los resultados de la prueba.
- **Generación del Informe**: Se elabora un informe con los resultados y conclusiones relevantes.
- **Comunicación de Resultados**: Los resultados se comunican al paciente o su representante y al médico que ordenó la prueba.
- **Seguimiento**: Basado en los resultados, se pueden requerir pruebas adicionales o seguimiento, dependiendo de la necesidad clínica.
-

Fórmula: Tiempo de realización (días)= Fecha de última prueba − Fecha de prescripción

Fecha de prescripción: fecha en que el médico no especialista prescribe las pruebas diagnósticas.

Fecha de última prueba: fecha en que se realiza la última de las pruebas diagnósticas solicitadas.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de prescripción de la fecha de realización de la última prueba para obtener el número de días transcurridos.

Objetivo: se puede establecer un objetivo para el tiempo de realización basado en estándares internos o expectativas de servicio, por ejemplo:

- **Objetivo estándar:** la realización de la última prueba debe llevarse a cabo en un máximo de 10 días calendario.
- **Objetivo ajustado:** dependiendo de la complejidad y disponibilidad de pruebas, se puede ajustar el objetivo a 14 días, etc.

Uso del indicador:

- **Monitoreo continuo:** realizar un seguimiento regular del indicador para evaluar la eficiencia en la programación y realización de pruebas diagnósticas.

- **Análisis de desempeño:** comparar los tiempos de realización con los objetivos establecidos para identificar posibles áreas de mejora.
- **Implementación de mejoras:** utilizar los datos para optimización del proceso de programación y ejecución de pruebas, coordinar mejor con laboratorios o centros de diagnóstico y ajustar recursos según la necesidad.

Informes y evaluación:

- **Generación de informes:** producir informes periódicos para evaluar el desempeño en relación con los objetivos de tiempo y compartir los resultados con los equipos de trabajo.
- **Evaluación y ajustes:** analizar los retrasos para identificar las causas y desarrollar estrategias para reducir el tiempo de realización de pruebas, mejorando así la eficiencia del proceso diagnóstico y la experiencia del paciente.

b. Momento en que al usuario/paciente se le prescriben pruebas diagnósticas por parte del prescriptor y el momento en el que vuelve a ser atendido por médico prescriptor inicial. Unidad de medida: días calendario.

Indicador que mide el tiempo entre la prescripción de pruebas diagnósticas y la atención de seguimiento por parte del médico que las prescribió. Ayuda a medir y gestionar el tiempo que transcurre desde la prescripción de pruebas diagnósticas hasta la atención de seguimiento, asegurando que los pacientes reciban los resultados y el tratamiento necesario de manera oportuna.

Indicador: Tiempo de seguimiento Post-diagnóstico

Definición: este indicador mide el tiempo en días calendario que transcurre desde que un médico prescriptor prescribe pruebas diagnósticas a un paciente hasta que el paciente es nuevamente atendido por el mismo médico para recibir los resultados y continuar con el plan de tratamiento.

Fórmula: Tiempo de seguimiento (días)= Fecha de atención de seguimiento – Fecha de prescripción de pruebas

Fecha de prescripción de pruebas: fecha en la que el médico prescriptor ordena las pruebas diagnósticas.

Fecha de atención de seguimiento: fecha en la que el paciente es atendido nuevamente por el mismo médico para revisar y discutir los resultados de las pruebas y determinar el siguiente paso en el tratamiento.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de prescripción de pruebas, de la fecha de atención de seguimiento para obtener el número de días transcurridos.

Objetivo: establecer un objetivo para el tiempo de seguimiento que se base en las políticas internas o expectativas de servicio. Por ejemplo:

Objetivo estándar: el seguimiento del paciente debe realizarse en un máximo de 15 días calendario después de la prescripción de pruebas.

Objetivo ajustado: dependiendo del contexto y la complejidad de las pruebas, se puede ajustar el objetivo a 20 días, etc.

Uso del indicador:

- **Monitoreo continuo:** realizar un seguimiento periódico del indicador para evaluar la eficiencia en la programación de citas de seguimiento después de la prescripción de pruebas diagnósticas.
- **Análisis de desempeño:** comparar los tiempos de seguimiento con los objetivos establecidos con el fin de identificar áreas que puedan necesitar mejoras.
- **Implementación de mejoras:** utiliza la información del indicador para mejorar el proceso de seguimiento, por ejemplo, ajustar la programación de citas o mejorar la comunicación entre los equipos de atención.

Informes y evaluación:

- **Generación de informes:** elaborar informes periódicos para evaluar el desempeño en relación con el objetivo de tiempo y comunicar los resultados a los responsables de la atención médica.
- **Evaluación y ajustes:** analizar los casos con tiempos de seguimiento prolongados con el objetivo de identificar causas subyacentes y desarrollar estrategias para que permitan mejorar el tiempo de atención post-diagnóstico, optimizando así la eficiencia del proceso de atención médica y la satisfacción del paciente.

Tiempo de espera 4: Remisión al especialista por parte de un especialista

a. Momento en que usuario/paciente recibe una remisión a una segunda especialidad por parte de un prescriptor especialista hasta el momento en el que recibe de manera efectiva la primera atención por parte del segundo especialista. Unidad de medida: días calendario.

Indicador que mide el tiempo desde que un paciente recibe una remisión de un especialista hasta que recibe la primera atención del segundo especialista al que fue referido. Es útil para evaluar la eficiencia en la transición de cuidados entre especialistas y para identificar oportunidades para mejorar la coordinación y reducir los tiempos de espera para los pacientes.

- Indicador: Tiempo desde la remisión hasta la primera atención especializada

Definición: este indicador mide el número de días calendario transcurridos desde que un paciente recibe una remisión de un prescriptor especialista (primer especialista) hasta que recibe la primera atención del especialista al que fue remitido (segundo especialista).
Fórmula: Tiempo desde la remisión hasta la primera atención (días)= Fecha de la primera atención efectiva – Fecha de remisión
Fecha de remisión: fecha en que el primer especialista emite la remisión al segundo especialista.
Fecha de la primera atención efectiva: fecha en que el paciente recibe la primera atención efectiva del segundo especialista.
Unidad de medida: días calendario
Cálculo del indicador: restar la fecha de remisión, de la fecha de la primera atención efectiva para obtener el tiempo transcurrido en días.
Interpretación:
Menor número de días: indica una menor demora en el acceso a la atención especializada, lo que puede reflejar una gestión eficiente del proceso de remisión y coordinación entre especialistas.

Mayor número de días: puede indicar retrasos en la coordinación o en la disponibilidad del especialista, lo que podría requerir una revisión de los procesos para mejorar los tiempos de atención.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se establece de acuerdo con las metas de la organización y las normativas de tiempo recomendadas para cada especialidad.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares de tiempo en otros sistemas de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer metas de mejora.

a. Momento en que un usuario/paciente recibe una remisión a una segunda especialidad por parte de un prescriptor especialista hasta el momento en el que recibe de manera efectiva una segunda atención por parte del especialista prescriptor. Unidad de medida: días calendario.

Indicador para medir el tiempo desde que un paciente recibe una remisión a una especialidad hasta que recibe una segunda atención por parte del mismo especialista. Este indicador puede ser útil para evaluar la eficacia en la gestión de seguimientos y la continuidad de la atención especializada. Es importante para garantizar que los pacientes reciban la atención adecuada en el tiempo oportuno y para identificar áreas que podrían necesitar optimización en el proceso de coordinación y programación de citas.

- Indicador: Tiempo desde la remisión hasta la segunda atención por el mismo especialista

Definición: este indicador mide el número de días calendario transcurridos desde que un paciente recibe una remisión de un prescriptor especialista (primer especialista) hasta que recibe una segunda atención por parte del mismo especialista.

Fórmula: Tiempo desde la remisión hasta la segunda atención (días)= Fecha de segunda atención – Fecha de remisión

Fecha de remisión: fecha en que el primer especialista emite la remisión al segundo especialista.

Fecha de segunda atención: fecha en que el paciente recibe la segunda atención por parte del mismo especialista que hizo la remisión.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de remisión, de la fecha de la segunda atención para obtener el tiempo transcurrido en días.

Interpretación:

Menor número de días: indica que el tiempo para recibir la segunda atención es breve, lo que puede reflejar una buena coordinación y eficiencia en la gestión de seguimientos y citas.

Mayor número de días: indica las posibles demoras en la programación de citas, disponibilidad del especialista o problemas en la coordinación entre las distintas partes del sistema de salud.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se define según las metas de la organización y las normativas sobre tiempos recomendados para seguimientos en atención especializada.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares de tiempo en otras instituciones de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer metas de mejora.

c. Momento en que al usuario/paciente se le prescriben pruebas diagnósticas por parte del prescriptor especialista y el momento en el que se realiza efectivamente la última de las pruebas diagnósticas solicitadas por el. Unidad de medida: días calendario

Indicador que mide el tiempo que transcurre entre la prescripción de pruebas diagnósticas por parte de un prescriptor especialista y la realización efectiva de la última prueba diagnóstica solicitada. Es importante para garantizar que los pacientes obtengan las pruebas diagnósticas necesarias en un tiempo razonable, facilitando un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

- Indicador: Tiempo desde la prescripción de pruebas hasta la realización de la última prueba diagnóstica

Definición: este indicador mide el número de días calendario transcurridos desde que un prescriptor especialista prescribe pruebas diagnósticas hasta la realización de la última prueba diagnóstica solicitada.

Fórmula: Tiempo desde la prescripción hasta la realización de la última prueba (días)= Fecha de realización de la última prueba – Fecha de prescripción

Fecha de prescripción: fecha en que el prescriptor especialista prescribe las pruebas diagnósticas.

Fecha de realización de la última prueba: fecha en que se realiza efectivamente la última de las pruebas diagnósticas solicitadas.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo: restar la fecha de prescripción, de la fecha de realización de la última prueba diagnóstica para obtener el tiempo transcurrido en días.

Interpretación:

- **Menor número de días:** indica una menor demora en la realización de las pruebas diagnósticas, lo que refleja eficiencia en el proceso de programación y ejecución de las pruebas.
- **Mayor número de días:** puede indicar retrasos en la disponibilidad de pruebas o problemas en la programación que pueden necesitar revisión para mejorar la eficiencia.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se establece de acuerdo con las metas y normas de la organización para tiempos de respuesta en pruebas diagnósticas.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares de tiempo en otros sistemas de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer objetivos de mejora.

5.1.3.2. Guion cualitativo

Se exploran las siguientes temáticas:

1. Mecanismos de asignación y gestión de citas subespecialización actuales implementados
2. Barreras para el acceso a servicios de un segundo especialista y exámenes diagnósticos especializados
3. Identificación de variables, fuentes y proceso de reporte para información sobre tiempos de espera para atenciones por un segundo especialista.

5.1.4. CUARTO MOMENTO

Una vez se obtienen las autorizaciones para procedimientos y especialista, la madre de la menor inicia el proceso de solicitud y agendamiento de citas. Una vez valorada por el Alergólogo, este solicita:

- Inmunoglobulinas G, I, M. CUPS 906837
- Prueba intraepidérmica de alergia con escarificación o puntura (aeroalergenos alimentos venenos de insectos o medicamentos) CUPS 860203

Para este momento de atención se implementarán los siguientes instrumentos:

5.1.4.1. Indicadores cuantitativos

Tiempo de espera 4: Remisión a un segundo especialista por parte de un especialista

b. Momento en que un usuario/paciente recibe una remisión a una segunda especialidad por parte de un prescriptor especialista hasta el momento en el que recibe de manera efectiva una segunda atención por parte del mismo especialista. Unidad de medida: días calendario.

Indicador para medir el tiempo desde que un paciente recibe una remisión a una especialidad hasta que recibe una segunda atención por parte del mismo especialista. Este indicador puede ser útil para evaluar la eficacia en la gestión de seguimientos y la continuidad de la atención especializada. Es importante para garantizar que los pacientes reciban la atención adecuada en el tiempo oportuno y para identificar áreas que podrían necesitar optimización en el proceso de coordinación y programación de citas.

- Indicador: Tiempo desde la remisión hasta la segunda atención por el mismo especialista

Definición: este indicador mide el número de días calendario transcurridos desde que un paciente recibe una remisión de un prescriptor especialista (primer especialista) hasta que recibe una segunda atención por parte del mismo especialista.

Fórmula: Tiempo desde la remisión hasta la segunda atención (días)= Fecha de segunda atención – Fecha de remisión

Fecha de remisión: fecha en que el primer especialista emite la remisión al segundo especialista.

Fecha de segunda atención: fecha en que el paciente recibe la segunda atención por parte del mismo especialista que hizo la remisión.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de remisión, de la fecha de la segunda atención para obtener el tiempo transcurrido en días.

Interpretación:

Menor número de días: indica que el tiempo para recibir la segunda atención es breve, lo que puede reflejar una buena coordinación y eficiencia en la gestión de seguimientos y citas.

Mayor número de días: indica las posibles demoras en la programación de citas, disponibilidad del especialista o problemas en la coordinación entre las distintas partes del sistema de salud.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se define según las metas de la organización y las normativas sobre tiempos recomendados para seguimientos en atención especializada.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares de tiempo en otras instituciones de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer metas de mejora.

b. Momento en que usuario/paciente recibe una remisión a una segunda especialidad por parte de un prescriptor especialista hasta el momento en el que recibe de manera efectiva la primera atención por parte de un segundo especialista. Unidad de medida: días calendario.

Indicador que mide el tiempo desde que un paciente recibe una remisión de un especialista hasta que recibe la primera atención del segundo especialista al que fue referido. Es útil para evaluar la eficiencia en la transición de cuidados entre especialistas y para identificar oportunidades para mejorar la coordinación y reducir los tiempos de espera para los pacientes.

- Indicador: Tiempo desde la remisión hasta la primera atención especializada

Definición: este indicador mide el número de días calendario transcurridos desde que un paciente recibe una remisión de un prescriptor especialista (primer especialista) hasta que recibe la primera atención del especialista al que fue remitido (segundo especialista).
Fórmula: Tiempo desde la remisión hasta la primera atención (días)= Fecha de la primera atención efectiva – Fecha de remisión
Fecha de remisión: fecha en que el primer especialista emite la remisión al segundo especialista.
Fecha de la primera atención efectiva: fecha en que el paciente recibe la primera atención efectiva del segundo especialista.
Unidad de medida: días calendario
Cálculo del indicador: restar la fecha de remisión, de la fecha de la primera atención efectiva para obtener el tiempo transcurrido en días.
Interpretación:
Menor número de días: indica una menor demora en el acceso a la atención especializada, lo que puede reflejar una gestión eficiente del proceso de remisión y coordinación entre especialistas.
Mayor número de días: puede indicar retrasos en la coordinación o en la disponibilidad del especialista, lo que podría requerir una revisión de los procesos para mejorar los tiempos de atención.
Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se establece de acuerdo con las metas de la organización y las normativas de tiempo recomendadas para cada especialidad.

- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares de tiempo en otros sistemas de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer metas de mejora.

c. Momento en que al usuario/paciente se le prescriben pruebas diagnósticas por parte del prescriptor especialista y el momento en el que se realiza efectivamente la última de las pruebas diagnósticas solicitadas por el. Unidad de medida: días calendario

Indicador que mide el tiempo que transcurre entre la prescripción de pruebas diagnósticas por parte de un prescriptor especialista y la realización efectiva de la última prueba diagnóstica solicitada. Es importante para garantizar que los pacientes obtengan las pruebas diagnósticas necesarias en un tiempo razonable, facilitando un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

- Indicador: Tiempo desde la prescripción hasta la realización de la última prueba diagnóstica

Definición: este indicador mide el número de días calendario transcurridos desde que un prescriptor especialista prescribe pruebas diagnósticas hasta la realización de la última prueba diagnóstica solicitada.
Fórmula: Tiempo desde la prescripción hasta la realización de la última prueba (días)= Fecha de realización de la última prueba – Fecha de prescripción
Fecha de prescripción: fecha en que el prescriptor especialista prescribe las pruebas diagnósticas.
Fecha de realización de la última prueba: fecha en que se realiza efectivamente la última de las pruebas diagnósticas solicitadas.
Unidad de medida: días calendario
Cálculo: restar la fecha de prescripción, de la fecha de realización de la última prueba diagnóstica para obtener el tiempo transcurrido en días.
Interpretación:

- **Menor número de días:** indica una menor demora en la realización de las pruebas diagnósticas, lo que refleja eficiencia en el proceso de programación y ejecución de las pruebas.
- **Mayor número de días:** puede indicar retrasos en la disponibilidad de pruebas o problemas en la programación que pueden necesitar revisión para mejorar la eficiencia.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se establece de acuerdo con las metas y normas de la organización para tiempos de respuesta en pruebas diagnósticas.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares de tiempo en otros sistemas de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer objetivos de mejora.

5.1.4.2. Guion cualitativo

Se exploran las siguientes temáticas:

1. Mecanismos de asignación y gestión de citas de segunda especialidad actuales implementados
2. Barreras para el acceso a servicios de segunda especialidad y exámenes diagnósticos especializados
3. Identificación de variables, fuentes y proceso de reporte para información sobre tiempos de espera para una segunda especialidad

5.1.5. QUINTO MOMENTO

A la madre de la menor le confirman el diagnóstico y recibe formula médica para iniciar un tratamiento específico. Al realizar la solicitud en la farmacia autorizada por la EPS, le entregan los medicamentos asumidos por el POS.

- Mometasona + furoato 50mcg/dosis (0.05%) susp inh nas
- Fluticasona + propionato 125mcg/dosis susp inh buc

En el proceso de desplazamiento, y ante el Diagnostico principal de la paciente, la madre inicialmente gestionó en Cajibío las valoraciones por nutrición y trabajo social. Al

encontrarse en otro municipio y como consecuencia de su proceso de portabilidad se vió obligada a solicitar nuevamente las interconsultas.

5.1.5.1. Indicadores cuantitativos:

Tiempo de espera 5 – Tratamiento:

a. Momento en que al usuario/paciente se le prescribe un tratamiento por parte del prescriptor no especialista y el momento en el que se realiza efectivamente el tratamiento. Unidad de medida: días calendario.

Indicador para mediar el tiempo transcurrido desde que un prescriptor no especialista prescribe un tratamiento hasta que se realiza efectivamente dicho tratamiento. Es fundamental para evaluar la eficiencia en la implementación de tratamientos y para identificar áreas en las que se puede mejorar la rapidez y la coordinación en la atención a los pacientes.

- Indicador: Tiempo desde la prescripción por no especialista hasta la realización del tratamiento

Definición: para medir el tiempo en días calendario transcurridos desde que un prescriptor no especialista prescribe un tratamiento hasta la realización efectiva del tratamiento por parte del paciente.

Fórmula: Tiempo desde la prescripción por no especialista hasta la realización del tratamiento (días)= Fecha de realización del tratamiento – Fecha de prescripción del tratamiento

Fecha de prescripción del tratamiento: fecha en que el prescriptor no especialista prescribe el tratamiento.

Fecha de realización del tratamiento: fecha en que el paciente efectivamente recibe o comienza el tratamiento.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de prescripción, de la fecha de realización del tratamiento para obtener el tiempo transcurrido en días.

Interpretación:

Menor número de días: indica que el tiempo entre la prescripción y la realización del tratamiento es corto, reflejando una buena coordinación y rapidez en la ejecución del tratamiento.

Mayor número de días: indica las posibles demoras en la disponibilidad del tratamiento, problemas en la coordinación o dificultades que pueden necesitar ser revisadas para mejorar la eficiencia en la atención al paciente.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se define según las metas de la organización y las normativas de tiempo recomendadas para la implementación de tratamientos.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares en otras instituciones de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer objetivos de mejora.

b. Momento en que al usuario/paciente se le prescribe un tratamiento por parte del prescriptor especialista y el momento en el que se realiza efectivamente el tratamiento. Unidad de medida: días calendario.

Indicador para mediar el tiempo transcurrido desde que un prescriptor especialista prescribe un tratamiento hasta que se realiza efectivamente dicho tratamiento. Es fundamental para evaluar la eficiencia en la implementación de tratamientos y para identificar áreas en las que se puede mejorar la rapidez y la coordinación en la atención a los pacientes.

- Indicador: Tiempo desde la prescripción por especialista hasta la realización del tratamiento

Definición: para medir el tiempo en días calendario transcurridos desde que un prescriptor especialista prescribe un tratamiento hasta la realización efectiva del tratamiento por parte del paciente.

Fórmula: Tiempo desde la prescripción por especialista hasta la realización (días)= Fecha de realización del tratamiento – Fecha de prescripción del tratamiento

Fecha de prescripción del tratamiento: fecha en que el prescriptor especialista prescribe el tratamiento.

Fecha de realización del tratamiento: fecha en que el paciente efectivamente recibe o comienza el tratamiento.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de prescripción, de la fecha de realización del tratamiento para obtener el tiempo transcurrido en días.

Interpretación:

- **Menor número de días:** indica que el tiempo entre la prescripción y la realización del tratamiento es corto, reflejando una buena coordinación y rapidez en la ejecución del tratamiento.
- **Mayor número de días:** indica las posibles demoras en la disponibilidad del tratamiento, problemas en la coordinación o dificultades que pueden necesitar ser revisadas para mejorar la eficiencia en la atención al paciente.

Objetivos:

- **Objetivo estándar:** se define según las metas de la organización y las normativas de tiempo recomendadas para la implementación de tratamientos.
- **Objetivo ajustado:** comparar con estándares en otras instituciones de salud o con datos históricos para evaluar el desempeño y establecer objetivos de mejora.

c. **Momento en que al usuario/paciente se le prescribe un tratamiento de rehabilitación por parte del prescriptor especialista y el momento en el que se realiza efectivamente dicho tratamiento. Unidad de medida: días**

Indicador para medir el tiempo desde la prescripción de un tratamiento de rehabilitación hasta la realización del tratamiento.

- Indicador: Tiempo desde la prescripción de tratamiento de rehabilitación por especialista hasta la realización del tratamiento

Definición: este indicador mide el tiempo en días calendario que transcurre desde que un médico especialista prescribe un tratamiento a un paciente hasta el momento en que se realiza dicho tratamiento.

Fórmula: Tiempo desde la prescripción de tratamiento de rehabilitación por especialista hasta la realización del tratamiento (días)= Fecha de tratamiento − Fecha de prescripción

Fecha de prescripción: fecha en que el médico especialista en rehabilitación prescribe el tratamiento.

Fecha de última prueba: fecha en que se realiza el tratamiento.

Unidad de medida: días calendario

Cálculo del indicador: restar la fecha de prescripción del tratamiento, de la fecha de realización del tratamiento para obtener el número de días transcurridos.

Objetivo: se puede establecer un objetivo para el tiempo de realización basado en estándares internos o expectativas de servicio, por ejemplo:

- **Objetivo estándar:** la realización del tratamiento debe llevarse a cabo en un máximo de 10 días calendario.
- **Objetivo ajustado:** dependiendo de la complejidad y disponibilidad del tratamiento, se puede ajustar el objetivo a 14 días, etc.

Uso del indicador:

- **Monitoreo continuo:** realizar un seguimiento regular del indicador para evaluar la eficiencia en la programación y realización de tratamientos.
- **Análisis de desempeño:** comparar los tiempos de realización con los objetivos establecidos para identificar posibles áreas de mejora.
- **Implementación de mejoras:** utilizar los datos para optimización del proceso de programación y ejecución de tratamientos, coordinar mejor con laboratorios o centros de diagnóstico y ajustar recursos según la necesidad.

Informes y evaluación:

- **Generación de informes:** producir informes periódicos para evaluar el desempeño en relación con los objetivos de tiempo y compartir los resultados con los equipos de trabajo.
- **Evaluación y ajustes:** analizar los retrasos para identificar las causas y desarrollar estrategias para reducir el tiempo de realización de tratamientos, mejorando así la eficiencia del proceso diagnóstico y la experiencia del paciente.

5.1.5.2. Guion cualitativo

Se exploran las siguientes temáticas:

1. Mecanismos de asignación y gestión para el acceso al tratamiento prescrito por especialistas y no especialistas.
2. Mecanismos de resolución para las barreras en tiempo y acceso a los diferentes tratamientos

1.2 Listado de variables para el monitoreo de los tiempos de espera

De manera preliminar y de acuerdo con los indicadores establecidos se ha construido la siguiente tabla de variables, la cual será refinada en función de los resultados del proceso de implementación del MGTE.

Tabla 4. Listado de variables preliminares

No. VARIABLE	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
1	**Tipo documento de identidad**	Tipo de documento con el cual la persona esta identificada en el sistema. Registro Civil Tarjeta de identidad Cédula de ciudadanía Cédula de extranjería
2	**Número de identidad**	Número completo del documento de identificación
3	**Régimen de salud**	Régimen contributivo Régimen subsidiado Régimen especial
4	**EPS**	Nombre de la EPS
5	**Vulnerabilidad**	Tipo de persona en condición de vulnerabilidad Registro victimas
6	**Procedencia**	Lugar de procedencia de la persona
7	**Ciudad de atención**	Lugar dónde se brinda la atención
8	**Fecha de solicitud de portabilidad**	Fecha en la que el usuario o paciente presenta la solicitud para recibir atención en salud en otro municipio. **Formato:** fecha (dd/mm/aaaa o yyyy-mm-dd)
9	**Fecha de notificación de aceptación de portabilidad**	Fecha en la que el usuario o paciente recibe la notificación oficial de aceptación del proceso de portabilidad. **Formato:** fecha (dd/mm/aaaa o yyyy-mm-dd)

10	**Identificador del usuario/paciente**	Un identificador único para el usuario o paciente para asegurar que los datos se relacionen con la persona correcta. **Formato:** alfanumérico
11	**Número de solicitud o registro de portabilidad**	Un número único que identifica la solicitud de portabilidad en el sistema del asegurador o gestor. **Formato:** alfanumérico
12	**Estado de la solicitud de portabilidad**	Estado actual de la solicitud ("pendiente", "en revisión", "aprobada", "rechazada"). **Formato:** texto o código
13	**Fecha de recepción de solicitud de portabilidad**	Fecha en la que se registró oficialmente la solicitud en el sistema del asegurador o gestor. **Formato:** fecha (dd/mm/aaaa o yyyy-mm-dd)
14	**Fecha de aprobación interna de portabilidad (opcional)**	Fecha en que el asegurador o gestor realiza una aprobación interna antes de la notificación al usuario/paciente. **Formato:** fecha (dd/mm/aaaa o yyyy-mm-dd)
15	**Fecha de envío de notificación de portabilidad (opcional)**	Fecha en que se envía la notificación de aceptación al usuario/paciente. **Formato:** fecha (dd/mm/aaaa o yyyy-mm-dd)
16	**Fecha y hora de solicitud de cita**	Fecha y hora en la que el paciente solicita la cita para atención en medicina general. **Formato:** fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
16	**Fecha y hora de confirmación de cita**	Fecha y hora en la que se confirma la cita para el paciente (esto puede ser al momento de la solicitud o posteriormente). **Formato:** fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
17	**Fecha y hora de atención**	Fecha y hora en la que el paciente recibe la atención médica efectiva. **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
18	**Número de cita o registro**	Un número único para la cita específica del paciente, útil para rastrear y gestionar citas. **Formato:** alfanumérico
19	**Estado de la Cita**	Estado actual de la cita, ("confirmada", "cancelada", "reprogramada") **Formato:** texto o código
20	**Fecha y hora de reprogramación (si aplica)**	Fecha y hora en que la cita fue reprogramada, si aplicable. **Formato:** fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
21	**Fecha y hora de cancelación (si aplica)**	Fecha y hora en que la cita fue cancelada, si aplicable. **Formato:** fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)

22	**Tiempo de diagnóstico**	Hora y fecha en la que se realiza el diagnóstico final. Este es el punto de partida para medir el tiempo de espera en el seguimiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
23	**Tiempo de comunicación de resultados**	Momento en que se comunica el diagnóstico al paciente o al profesional médico. Esto puede incluir la entrega de informes, resultados de pruebas, o consultas **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
24	**Tiempo para el plan de seguimiento**	Tiempo que toma desarrollar un plan de seguimiento basado en el diagnóstico. Esto puede involucrar la planificación de tratamientos adicionales, pruebas de seguimiento, o visitas de control **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
25	**Tiempo de realización de seguimiento**	Tiempo que lleva realizar las actividades de seguimiento, como exámenes de control, pruebas adicionales, o intervenciones terapéuticas **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
26	**Tiempo de evaluación de resultados de seguimiento**	Tiempo que se tarda en evaluar los resultados de las actividades de seguimiento y determinar si son necesarios ajustes en el plan de tratamiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
27	**Tiempo de implementación de cambios**	Tiempo que se toma para implementar cualquier cambio en el tratamiento o plan de cuidado basado en los resultados de seguimiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
28	**Tiempo de atención a consultas adicionales**	Tiempo que se dedica a responder consultas adicionales del paciente o ajustes en el plan de

		cuidado posterior a la comunicación de resultados **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
29	**Tiempo total de seguimiento**	Tiempo total desde el diagnóstico hasta la resolución final o estabilización del estado del paciente, incluyendo todas las etapas de seguimiento y comunicación **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
30	**Duración total de espera**	Calcular el tiempo total entre la solicitud de atención y la prestación de la misma. Este es el indicador principal del tiempo de espera **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
31	**Tipo de especialidad**	Para segmentar los tiempos de espera por especialidad, ya que diferentes especialidades pueden tener tiempos de espera muy distintos **Formato:** texto o código
32	**Demanda**	Volumen de solicitudes para cada especialidad o para el servicio en general puede impactar en los tiempos de espera **Formato:** texto o código
33	**Características del paciente**	Factores como edad, condiciones de salud previas o cualquier otra característica relevante del paciente pueden influir en el tiempo de espera **Formato:** texto o código
34	**Tipo de solicitud**	Distingue entre solicitudes nuevas y seguimientos para evaluar si hay diferencias en los tiempos de espera según el tipo de solicitud **Formato:** texto o código
35	**Fecha y hora de la remisión**	Momento en que se realiza la remisión del paciente al especialista. Esto marca el inicio del período de espera **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)

36	**Fecha y hora de recepción de la remisión**	Momento en que el especialista o su equipo reciben la remisión. Esto puede diferir de la fecha de remisión si hay intermediarios en el proceso **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
37	**Fecha y hora de programación de la primera cita**	Momento en que se programa la primera cita con el especialista después de recibir la remisión **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
38	**Fecha y hora de la primera atención especializada**	Fecha y hora en la que el paciente tiene la primera consulta con el especialista. Esto es indispensable para calcular el tiempo transcurrido hasta la segunda atención **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
39	**Fecha y hora de programación de la segunda cita especializada**	Momento en que se programa la segunda cita con el mismo especialista, si se planifica durante o después de la primera consulta **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
40	**Fecha y hora de la segunda atención**	Fecha y hora en la que el paciente recibe la segunda consulta con el mismo especialista **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
41	**Tiempo de espera entre la primera y la segunda cita**	La duración entre la primera atención y la segunda atención con el mismo especialista. Esto puede ser relevante para entender las demoras específicas en el seguimiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
42	**Factores administrativos**	Cualquier retraso administrativo en la programación o confirmación de citas que pueda influir en el tiempo total de espera **Formato:** texto o código
43	**Datos del paciente**	Factores personales como disponibilidad para citas, problemas de transporte o dificultades

		para cumplir con las fechas de citas programadas **Formato:** texto o código
44	**Tipo de especialidad requerida**	Algunas especialidades pueden tener tiempos de espera más largos debido a la demanda o la disponibilidad de especialistas **Formato:** texto o código
45	**Prioridad o urgencia de la remisión**	Si la remisión tiene una categoría de urgencia (“urgente”, “preferente”, o “estándar”), esto puede afectar el tiempo de espera **Formato:** texto o código
46	**Ubicación del paciente y del especialista**	Las distancias geográficas y la disponibilidad de servicios en distintas regiones pueden influir en los tiempos de espera **Formato:** texto o código
47	**Disponibilidad de recursos y capacidad del especialista**	La carga de trabajo actual y la disponibilidad de los especialistas pueden afectar el tiempo de espera **Formato:** texto o código
48	**Historial del paciente**	Si el paciente tiene antecedentes médicos que podrían influir en la urgencia o prioridad de la atención, esto podría ser relevante **Formato:** texto o código
49	**Sistema de gestión de citas**	La eficiencia del sistema que se utiliza para gestionar las citas y remisiones puede influir en los tiempos de espera **Formato:** texto o código
50	**Interrupciones o eventos imprevistos**	Factores como cancelaciones, reprogramaciones, o problemas administrativos pueden afectar el tiempo de espera **Formato:** texto o código
51	**Datos demográficos del paciente**	Aunque no siempre es necesario, el conocimiento de variables como la edad, el sexo o el tipo de seguro del paciente puede ayudar a entender mejor los patrones de espera **Formato:** texto o código
52	**Fecha y hora de realización de la última prueba diagnóstica**	Fecha y hora en que se lleva a cabo la última prueba diagnóstica en el proceso

		Formato: Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
53	**Tipo de prueba diagnóstica**	Información sobre la naturaleza de la prueba (análisis de sangre, imagenología, etc.), ya que el tiempo requerido puede variar según el tipo de prueba **Formato:** texto o código
54	**Recursos disponibles**	Disponibilidad de equipos y personal, que puede influir en el tiempo de espera **Formato:** texto o código
55	**Tiempo de procesamiento de la solicitud**	El tiempo que tarda en procesarse la solicitud de la prueba desde que se recibe hasta que se programa **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
56	**Retrasos o problemas**	Cualquier retraso imprevisto o problemas que puedan haber surgido en el proceso **Formato:** texto o código
57	**Regulaciones y políticas**	Normativas y políticas internas que puedan influir en los tiempos de espera, como protocolos de urgencia **Formato:** texto o código
58	**Fecha y hora de prescripción**	Fecha y hora exacta en que el médico no especialista prescribe el tratamiento o la prueba diagnóstica **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
59	**Fecha y hora de recepción o registro de la prescripción**	Fecha y hora en que la prescripción es recibida o registrada en el sistema del centro de tratamiento o la clínica **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
60	**Fecha y hora de aceptación del pedido**	Fecha y hora en que el pedido para el tratamiento o prueba es aceptado o registrado en el sistema por el especialista o el centro de diagnóstico **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)

61	**Fecha y hora de programación**	Fecha y hora en que se programa la prueba diagnóstica o el tratamiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
62	**Fecha y hora de realización del tratamiento**	Fecha y hora en que se lleva a cabo el tratamiento o la última prueba diagnóstica en el proceso **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
63	**Duración total del proceso**	Tiempo total desde la prescripción hasta la realización del tratamiento, calculado a partir de la diferencia entre la fecha de prescripción y la fecha de realización del tratamiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
64	**Tipo de tratamiento o prueba diagnóstica**	Información sobre la naturaleza del tratamiento o la prueba diagnóstica, ya que diferentes tipos pueden tener diferentes tiempos de espera **Formato:** texto o código
65	**Prioridad del tratamiento o prueba**	Si el tratamiento o la prueba tiene una prioridad alta, media o baja, lo que puede influir en el tiempo de espera **Formato:** texto o código
66	**Tiempo de procesamiento entre etapas**	Tiempos de espera entre cada etapa del proceso, como entre la prescripción y la aceptación, entre la aceptación y la programación, y entre la programación y la realización del tratamiento **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
67	**Eficiencia en la coordinación**	Eficiencia en la comunicación y coordinación entre el médico no especialista, el especialista, el centro de diagnóstico y otros servicios involucrados **Formato:** texto o código
68	**Factores del paciente que pueda afectar el tiempo**	Disponibilidad y disposición del paciente para realizarse la prueba o tratamiento, así como cualquier preferencia o restricción personal

		Formato: texto o código
69	**Carga de trabajo del especialista**	La carga de trabajo del especialista y cómo puede afectar el tiempo para coordinar y programar el tratamiento **Formato:** texto o código
70	**Fecha y hora de evaluación inicial**	Fecha y hora en que se realiza la evaluación inicial del paciente para determinar el plan de tratamiento y programar las sesiones **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
71	**Fecha y hora de programación de las sesiones**	Fecha y hora en que se programan las sesiones de rehabilitación, incluyendo la asignación de horarios y recursos **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
72	**Fecha y hora de realización de la primera sesión**	Fecha y hora en que se lleva a cabo la primera sesión del tratamiento de rehabilitación **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
73	**Fecha y hora de realización de las sesiones subsiguientes**	Fechas y horas en que se realizan las sesiones posteriores del tratamiento de rehabilitación **Formato:** Fecha y hora (dd/mm/aaaa hh o yyyy-mm-dd hh)
74	**Tipo de rehabilitación**	Información sobre el tipo de tratamiento de rehabilitación prescrito (por ejemplo, fisioterapia, terapia ocupacional, rehabilitación neurológica), ya que puede influir en los tiempos de espera **Formato:** texto o código

Fuente: Elaboración propia

6. Referencias

1. Corte Constitucional. *Sentencia T-760*. (2008).
2. Corte Constitucional. Sala de Seguimiento Especial. *Auto 410 de Seguimiento a La Sentencia T-76*. https://www.corteconstitucional.gov.co/T-760-

08/autos%20especificos/orden%2017/Auto_410_de_2016_Seguimiento_al_cumplimiento_%C3%B3rdenes_17_y_18.pdf (2016).

3. Corte Constitucional. *Auto 005*. (2024).
4. Instituto de Evaluación de Tecnologica en Salud. *Modelo de Gestión de Los Tiempos de Espera*. (2023).
5. Solano Cristiano, A. & Guerra Niño, N. Retraso en el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben tratamiento en la ciudad de Bogotá. (2020).
6. Campaz, N. & Montaño, S. *Barreras de Acceso al Servicio de Salud En El Contexto de Colombia*. *Auditoria en salud* (2019).
7. Bedoya, C. & Et Al. BARRERAS EN EL ACCESO A SERVICIOS DE SALUD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS EN COLOMBIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA. (2016).
8. Castro, P., Romero, M. & La Rotta, J. Caracterización de las Barreras de Accesibilidad de los Servicios de Salud en los Usuarios de La EPS Asmet salud con Patología Oncológica en el Primer Semestre del 2017 en Florencia Caquetá. (2019).
9. OCDE. *Waiting Time Policies in the Health Sector*. (OECD, 2013). doi:10.1787/9789264179080-en.
10. Instituto de Evaluación de Tecnologica en Salud. *Modelo de Gestión de Los Tiempos de Espera*. (2023).
11. Council of Europe. Health Policy: Report on Criteria for the management of waiting lists and waiting times in health care. *[Internet]. [citado 28 de octubre de 2023]. Disponible en:* .
12. Callejón María, C. C. O. R. V. *Prioritising Health Services or Muddling Through.* (2018).
13. Breton M, S. M. S. M. K. S. S. J. B. M. et al. How the design and implementation of centralized waiting lists influence their use and effect on access to healthcare - A realist review. *Health Policy (New York)* **124**, 787–795 (2020).
14. Cuzcano, A. E., Lizeth, K. & Mendives, A. *El Método de Casos Como Alternativa Pedagógica Para La Enseñanza de La Bibliotecología y Las Ciencias de La Información*. vol. 29 (2015).
15. Corte Constitucional Sala de Seguimiento Especial a la Sentencia T-760 de 2008. *Auto 552A de 2015* . (2015).

16. REPÚBLICA DE COLOMBIA CORTE CONSTITUCIONAL Sala Especial de Seguimiento en Salud. *AUTO 584 de 2022*. (2022).

7. Anexos

Anexo 1. Matriz de análisis de los autos de seguimiento

Documento anexo.

Experiencia de implementación del Modelo de Gestión de Tiempos y Listas de Espera (MGTE)

Informe de avance de los espacios de participación en las mesas de trabajo con actores, incluye mapeo de actores, metodología de convocatoria y metodología de la mesa de trabajo a desarrollar con el conjunto de actores

28 de agosto de 2024

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co



Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Lorena Mesa Melgarejo
Jefe métodos cualitativos e investigación social



Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora
Dirección de Medicamentos

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. 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 (MINSALUD), 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

Mesa-Melgarejo, Lorena. Enfermera. Magíster en Salud Pública. Magíster en economía de la salud. Doctora en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Lara-Sánchez, Andrea Johanna. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a magíster en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Barón-Velasco, Eliana. Odontóloga. Especialista en Gerencia en Salud. Especialista en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sánchez-Mayorga, Mónica Lucía. Odontóloga. Especialista en Gerencia de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, Especialista en Auditoría en Salud. Magíster en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Romano Gómez, Giancarlo. Economista. MSc Economía. Unidad de Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisores

Vergel, Julio César. Profesional especializado. Dirección de prestación de servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Galiano, Lucia Catalina. Profesional especializado. Dirección de prestación de servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflictos de interés

Los autores de este informe declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Mesa-Melgarejo, L. Barón-Velasco, E. Lara-Sánchez, A. Sánchez-Mayorga, M. Romano Gómez, G. Informe de avance de los espacios de participación en las mesas de trabajo con actores, incluye mapeo de actores, metodología de convocatoria y metodología de la mesa de trabajo a desarrollar con el conjunto de actores. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Ministerio de Salud y Protección Social; 2024.

Derechos de autor

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 del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Por tanto, está prohibida su copia, reproducción, fijación, transmisión, circulación o similares. En consecuencia, cualquier modificación, transmisión, divulgación, publicación, copia parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito y sin que medie el consentimiento expreso y por escrito del Ministerio de Salud y Protección Social, constituirá violación a la normativa nacional, convenios y tratados internacionales ratificados por el Estado colombiano aplicables a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar.

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 No. 1271-2024, el cual fue suscrito entre la Dirección de Medicamentos del Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
http://www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.

Contenido

1. Introducción 8
2. Metodología de convocatoria 9
2.1. Mapeo de los actores 9
2.2. Convocatoria de los actores relevantes en la implementación del MGTE 10
2.3. Metodología a desarrollar 10
3. Referencias 11

Cra. 45 # 108a - 50 Oficina 401, Bogotá • Línea IETS: 318 3355525 • contactoiets@iets.org.co • www.iets.org.co

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 afectan a la comunidad (1). Tal como se ha establecido en la Resolución 2063 de 2017 del Ministerio de Salud y Protección Social, este derecho debe ser garantizado a través de mecanismos que posibiliten el involucramiento de las personas en las decisiones del sistema de salud y de acuerdo con las condiciones expresadas en la Ley 1438 de 2011, la Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015 y la Ley Estatuaria de Participación 1757 de 2015 como marco normativo que sustenta este derecho.

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores interesados 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 de los procesos y que no son necesariamente identificables en la literatura (2).

En términos generales, se espera que los actores aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (3), y que permitan orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Es por esto por lo que se busca que quienes participen sean expertos en el tema: los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (2).

Para el caso específico de la experiencia de implementación del Modelo de Gestión de Tiempos y Listas de Espera (MGTE), se requiere de la participación de diversos actores que sean relevantes para el ejercicio y que estén en consonancia con lo establecido en la jurisprudencia de la Corte Constitucional.

A continuación, se describe con más detalle la gestión adelantada hasta el momento.

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 (EUnetHAT, European Network for Health Technology Assesssment, 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 (4).

En este contexto, y dada la aproximación requerida para la experiencia de implementación del MGTE, se ha contemplado dos mapas y dos momentos de involucramiento de actores, un primer momento relacionado con los actores directamente involucrados en el caso tipo diseñado y otro para la exploración ampliada con otros actores del sistema de salud. Los momentos podrán darse de manera simultanea en términos de tiempos.

Tabla 1. Actores identificados caso tipo

Tipo de actor	Actor	Dependencia
Autoridad sanitaria	Ministerio de Salud y Protección Social	Dirección de prestación de servicios Oficina de Calidad Dirección de Talento Humano Dirección de Aseguramiento Oficina de Tecnologías e Información OTIC Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud.
	Direcciones Territoriales de Salud (DTS) – Entidades territoriales de salud	Áreas de aseguramiento y prestación de las DTS de Cauca, Antioquia y Bogotá,
Aseguradores	EPS: EMSSANAR, SAVIA SALUD, COMFENALCO, NUEVA EPS	Direcciones de prestación Atención al usuario Atención al afiliado
Prestadores	IPS baja complejidad, mediana y alta complejidad ESE de primer, segundo y tercer nivel de atención	En función de la Red de EPS.
Ciudadanía	Asociaciones de usuarios	EPS: EMSSANAR, SAVIA SALUD, COFENALCO, NUEVA EPS.
Vigilancia y control	Superintendencia Nacional de Salud	Delegatura de prestación de servicios de salud y Delegatura de protección al usuario

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Mapeo de actores - exploración ampliada

Tipo de actor	Actor	Dependencia
Direcciones territoriales	Direcciones Territoriales de Salud (DTS) – Entidades territoriales de salud	Áreas de aseguramiento y prestación de las DTS de Norte de Santander, Caldas, Atlántico, Santander, Vaupés, Huila, Valle del Cauca y Nariño.
Aseguradores	EAPB del régimen subsidiado, contributivo e indígenas. Representantes de régimenes especiales. Representante del subsistema de prestación de servicios de salud para población privada de la libertad.	ACEMI GESTARSALUD Fondo Nacional de Salud de las personas privadas de la libertad (PPL)/ Unidad de Servicios Penitenciarios y Carcelarios - USPEC EPSI DISAN-Ejercito Nacional
Prestadores	Gremios de IPS Gremio de ESE	ACCH ACESI
Ciudadanía	Asociaciones de pacientes Organizaciones de la sociedad civil	FECOER BIOREDCOL Asociación de Pacientes de Alto Costo Grupo Ferguson
Vigilancia y control	Defensoría del pueblo	Defensoría Delegada para Derecho a la Salud y Seguridad Social

Fuente: Elaboración propia

2.2. Convocatoria de los actores relevantes en la implementación del MGTE

Posterior a la reunión de seguimiento con el Ministerio de Salud y Protección Social el día 23 de agosto de 2024, se procedió con un avance en la convocatoria de los actores para poder gestionar los delegados que participarán en las mesas de trabajo. Se ha enviado convocatoria a los aseguradores, asociaciones de usuarios y ESE de las entidades territoriales priorizadas.

2.3. Metodología a desarrollar

La metodología a implementar en el trabajo con actores se basa en la estructura del caso tipo. Este método implícita la posibilidad de que diversos actores interactúen para que se estudien, analicen y recopilen datos sobre esa situación de la vida real adoptada que se proyecta en el caso. En este sentido, se realizarán mesas de trabajo o sesiones grupales que permitan a la vez recoger información de datos de mundo real, datos de percepciones y análisis de los actores sobre la problemática o reto expresado en el caso. Las sesiones incluyen instrumentos cuantitativos y cualitativos en función de cada uno de los momentos del proceso de atención que caracterizan el caso tipo desarrollado en su totalidad en el "Informe de avance de configuración del caso tipo según priorización y avance de descripción del proceso de atención según caso.

3. Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf
2. 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 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf
3. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinión in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. enero de 2016;32(3):131-9.
4. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf

Experiencia de implementación del Modelo de Gestión de Tiempos y Listas de Espera (MGTE): Configuración caso tipo y Mapa de actores

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

Jefatura de métodos cualitativos e investigación social

23 de agosto de 2024

Equipo

Grupo IETS

Mesa-Melgarejo, Lorena. Enfermera. Magíster en Salud Pública. Magíster en economía de la salud. Doctora en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Barón-Velasco, Eliana. Odontóloga. Especialista en Gerencia en Salud. Especialista en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Lara-Sánchez, Andrea Johanna. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a magíster en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sánchez-Mayorga, Mónica Lucía. Odontóloga. Especialista en Gerencia de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, Especialista en Auditoría en Salud. Magíster en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Romano Gómez, Giancarlo. Economista. MSc Economía. Unidad de Economía de la Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisores, MinSalud

Vergel, Julio César. Profesional especializado. Dirección de prestación de servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Galiano, Lucia Catalina. Profesional especializado. Dirección de prestación de servicios y Atención Primaria en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

COLOMBIA POTENCIA DE LA VIDA

Contenido

1 Contexto y puntos de partida

2 Metodología

3 Caso tipo

4 Abordaje empírico

5 Mapeo de actores

1 Contexto y puntos de partida

Contexto

Sentencia T-760 de 2008 de la Corte Constitucional

- Problemas estructurales
- Tomó 16 medidas para superarlos
- Implementar medidas para superar las fallas de regulación identificadas a partir del análisis de **casos concretos**

Seguimiento a las medidas a partir de diversos autos durante los últimos 15 años

Contexto

Seguimiento a la sentencia T-760 de 2008

"Ha de precisarse que los requerimientos y denuncias presentadas no llevan en principio a definir el cumplimiento total de los mandatos contenidos en la sentencia T-760 de 2008, es decir, por sí solos resultan insuficientes para evidenciar el funcionamiento integral de una gestión estatal sobre un aspecto determinado del sistema (ej. el acceso a las prestaciones de salud a nivel nacional o el flujo de recursos), pero deben apreciarse como factor de contexto para determinar si las políticas públicas están garantizando el goce efectivo del derecho a la salud" (Auto 552A de 2015)

El punto de partida de la Corte

Dimensión específica de análisis

“La Corte en aras de establecer el grado de acceso, analizará si los habitantes del país gozan de una atención en salud sin dilaciones. Para ello se ocupará de estudiar *(i)* la oportunidad, efectividad y eficiencia en la prestación de los servicios; *(ii)* el impacto de las medidas adoptada en las órdenes 17 a 23 en el acceso; *(iii)* la existencia de otras barreras que afectan el acceso oportuno y eficaz; *(iv)* la garantía de portabilidad y, *(v)* el acceso oportuno a los servicios de salud por parte de algunos grupos poblacionales particulares.” (Auto 584 de 2022)

Las respuestas y esfuerzos

Herra

Ministe
emitid
proble
ordene

s frentes y
s o
edidas u

> “Conforme a lo expuesto la Sala considera que no se han brindado verdaderas garantías para asegurar el acceso oportuno en la atención de medicina interna y especializada dado que *(i)* no existen medidas que fijen los tiempos de atención; *(ii)* se carece de un sistema de monitoreo global que refleje los tiempos de espera en la atención respecto de todas las especialidades *(iii)* ha aumentado la presentación de quejas ante la Superintendencia de Salud en prácticamente todas las especialidades y, *(iv)* los usuarios del sistema siguen acudiendo a la acción de amparo para acceder en forma oportuna a la consulta externa especializada.”

Seguimiento, Auto 584 de 2022

Puntos críticos identificados por la Corte

Qué afecta la oportunidad en la asignación de citas

a) Una limitada oferta en áreas rurales. (b) Falta de capacidad instalada de la red de prestadores. (c) Prestadores que suministraban su capacidad instalada a más de un asegurador. (d) Déficit en la disponibilidad de varios profesionales o perfiles de la salud. (e) Inconvenientes para obtener repuestos de los equipos con fallas técnica como, por ejemplo, los de ecografías. (f) Mayor demanda y desbordamiento de la capacidad instalada en particular en los servicios de medicina general, obstetricia, pediatría, entre otros, derivado de la reapertura, toda vez que con ocasión de la pandemia hubo una baja asistencia de usuario de los servicios de salud en las sedes físicas entre los meses de marzo y agosto de 2020. (g) Falta de resolutividad en las consultas de medicina general que ha ocasionado mayor demanda en las citas de servicios especializados. (h) Dificultades en la integración de sistemas de información EPS-IPS o IPS-IPS. (i) Baja resolutividad en el nivel primario, lo que ocasionó congestión en la consulta de subespecialidades. (j) Déficit de capacidad instalada de la red de prestadores para atender servicios de medicina interna, ginecología, cardiología, pediatría, obstetricia, cirugía general y odontología. (k) En medio de la pandemia y en razón a los protocolos de bioseguridad se ha aumentado los tiempos entre citas .... (Auto 584, 2022)

Acciones: El modelo

Modelo de gestión de tiempos de espera

1. Pilar de gobernanza del MGTE.
2. Pilar de monitoreo, seguimiento, evaluación y control del MGTE. Este pilar incluye los componentes de:
    a. Mecanismos de monitorización, seguimiento y control de la gestión de los tiempos de espera sanitarios. (El desempeño del actor en función del TE)
    b. Mecanismos de incentivación y métricas de rendimiento para la gestión de los tiempos de espera de los servicios sanitarios.
    c. Algoritmos de priorización y clasificación de:
        i. Áreas sanitarias críticas para la gestión de los tiempos de espera de los servicios sanitarios.
        ii. Priorización y clasificación de pacientes para la gestión de los tiempos de espera de los servicios sanitarios.
3. Pilar de sistemas de información para la gestión de los tiempos de espera de los servicios sanitarios. Este pilar incluye un componente de:
    a. Procesos de analítica de datos para la gestión de los tiempos de espera sanitaria

2 Metodología

Objetivo y actividades

Objetivo

Desarrollar una experiencia de implementación del MGTE del SGSSS en Colombia, de manera que se fortalezcan los pilares del modelo, conducente a la mejora de la gestión de los tiempos y listas de espera en la atención de servicios de salud en el país en el marco del Auto 584 de 2022 y la Orden 16 de la Sentencia T-760 de 2008.

Actividades 1 y 2

1. Configuración del caso tipo
2. Mapeo de actores y procesos de convocatoria

Metodología

1. Conceptualización e identificación de patrones de representación del caso

2. Revisión de insumos para configuración de caso y acuerdos del GD

3. Diseño de la estructura para la recolección de datos empíricos en función de: caso, modelo y aspectos de contexto.

4. Trabajo con actores: mapeo, convocatoria y selección de técnicas.

Metodología

1. Conceptualización e identificación de patrones de representación del caso

“Un "caso tipo" es un ejemplo representativo que se utiliza para ilustrar una situación, fenómeno o problema en un contexto específico. Sirve como un modelo o patrón que se emplea para entender características, comportamientos o procesos de manera más clara y detallada” (Estrada-Cuzcano, 2015)

Ejemplo representativo de los patrones que la Corte ha identificado a lo largo de los autos de seguimiento a la Sentencia y de la Sentencia misma.

- **Personas con vulnerabilidad socio-económica**
- **Personas del régimen subsidiado**
- **Personas que requirieron en algún momento portabilidad**
- **Condiciones de salud de progresión lenta pero hacia la cronicidad**
- **Requerimientos de servicios sociales complementarios**

Metodología

2. Revisión de insumos para configuración de caso y acuerdos del GD

Exploración de literatura en dos frentes:

- Barreras de acceso e itinerarios burocráticos
- Aspectos clínicos de la condición
- Definición y estructura del caso
- Contacto con expertos clínicos

3. Diseño de la estructura para la recolección de datos empíricos en función de: caso, modelo y aspectos de contexto.

Recolección en dos niveles:

Metodología y abordaje empírico

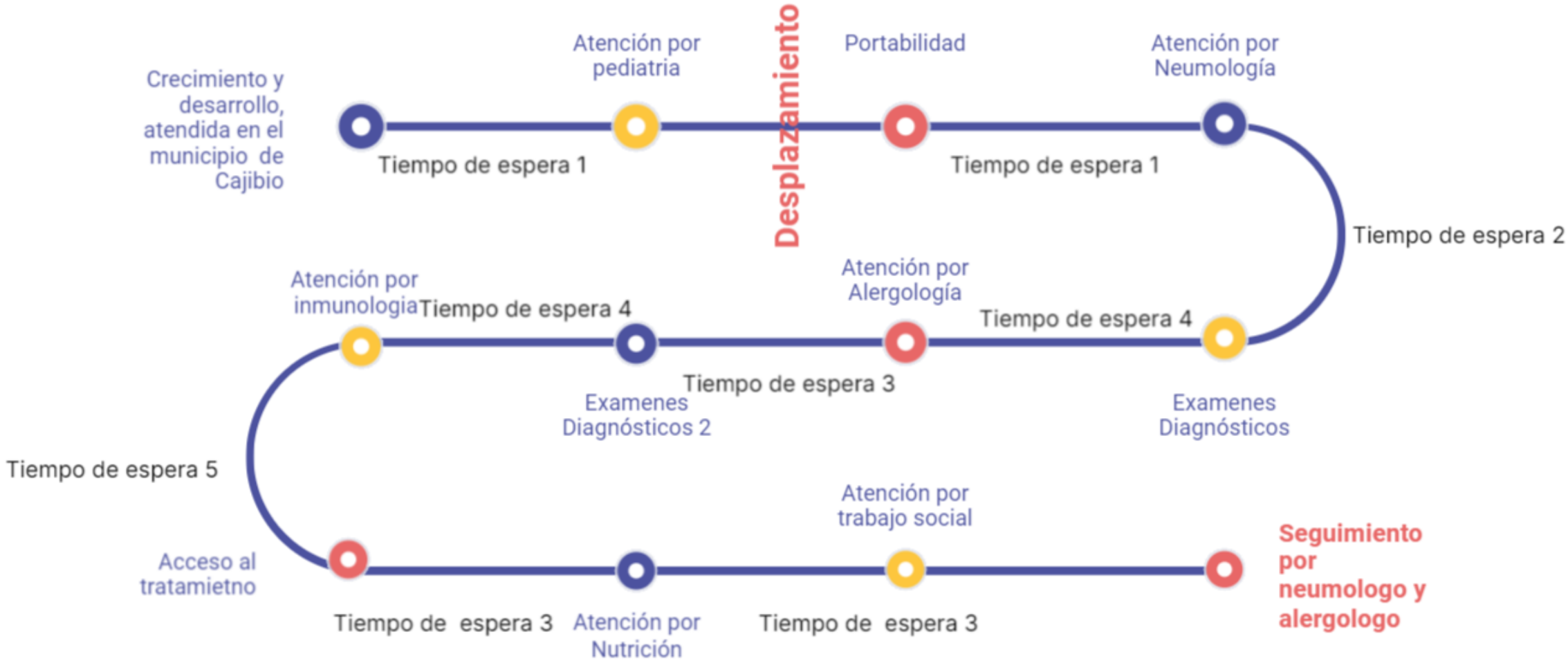
Nivel	Objetivo	Métodos y técnicas	Instrumento
1	Análisis de la implementabilidad del modelo en una experiencia concreta (Caso tipo)	Cualitativos - Mesas de trabajo (Cauca, Antioquia y Bogotá) - Entrevistas (a conveniencia)	- Estructura de la LEC - Guion: Exploración sobre las barreras que puede surgir en el proceso de implementación del modelo - Dimensiones de la implementabilidad del modelo
		Cuantitativo - Medición de indicadores de acuerdo con la propuesta del modelo y acorde con el caso	- Ficha de indicadores (Ver) - Diagrama de Flujo de información - Reporte
2	Análisis de necesidades de accesibilidad y aceptabilidad del MGTE	Cualitativo - Grupos focales (Autoridades Sanitarias, EPS, IPS) (Valle Cauca, Nrte Stdr)	Guion semiestructurado por actor

Configuración del caso y mapa de actores involucrados

Niña de 5 años, familia en situación de desplazamiento forzado por conflicto armado, procedente de Cajibio, Cauca. Ha presentado síntomas de alergia respiratoria severa desde hace dos años, con episodios frecuentes de dificultad respiratoria, sibilancias, y tos persistente, especialmente en la noche. Ha tenido varias crisis asmáticas que la han llevado a la sala de urgencias y salas ERA en múltiples ocasiones.
Diagnóstico de ***Neumonitis por hipersensibilidad (NH)***
Afiliada al RS. EPS SaviaSalud (Luego de portabilidad)
Ámbito: Ambulatorio

PROCESO DE ATENCIÓN

Yessica Cajiao, 5 años, procedente del Cauca.



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IETS
Evidencia que promueve confianza

Configuración del caso y mapa de actores involucrados

Tipo Actor	Actor	Propuesta
Autoridad Sanitaria	Ministerio de salud	Dirección de prestación Oficina de Calidad Talento Humano Aseguramiento; DBCyTAS; OTIC
	DTS - ET	Aseguramiento y prestación de las DTS de Cauca, Antioquia, Bogotá, Nrte Stdr, Valle del Cauca. CRUE
Aseguradores	EPS: EMSSANAR, SAVIA SALUD, COFENALCO, NUEVA EPS, EPSI, PPL? Entrev, RE En términos de variables que permitan id los TE	Direcciones de prestación Atención al Usuario Atención al afiliado
Prestadores	IPS baja complejidad ESE IPS mediana y alta complejidad	En Función de la RED de EPS.
Ciudadanía	Asociaciones de usuarios	EPS: EMSSANAR, SAVIA SALUD, COFENALCO, NUEVA EPS
Vigilancia y control	SuperSalud	Delegatura de prestación de servicios de salud, Delegatura de

COLOMBIA POTENCIA DE LA VIDA

¡Gracias!

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve confianza

www.iets.org.co

318 335 55 25

contacto@iets.org.co

@IETSColombia

Cra. 45 # 108A - 50 Oficina 401
Bogotá, Colombia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud