

Lineamientos técnicos para la atención integral de pacientes con hemofilia

Octubre de 2025



Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez
Ministro de Salud y Protección Social

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

Luis Alberto Martínez Saldarriaga
Viceministro de Protección Social

Rodolfo Enrique Salas Figueroa
Secretario General

Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

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

Julio César Cubillos Álzate
Subdirector de Beneficios en Aseguramiento

Luis Hernando Tocaruncho Ariza
Líder del proyecto MSPS

Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Jefferson Antonio Buendía
Coordinador de la Unidad de Síntesis

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

Luis Ernesto Fandiño
Epidemiólogo líder del proyecto



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

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

Autores

Burgos Cárdenas, Álvaro Javier. Médico y cirujano. Esp. Medicina Interna, MSc. Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

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

Garcés Sterling, Sandra Patricia. Médica y cirujana. Esp. Oncohematología pediátrica, Esp. Epidemiología clínica, MSc. Epidemiología.

Minotta Diaz, Ingrid Liliana. Enfermera, MSc. Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Linares Ballesteros, Adriana. Médica y cirujana. Esp. Pediatría, Esp. Oncohematología Pediátrica, Esp. Bioética.

Ramírez Montaña, Diana Alexandra. Médica y cirujana. Esp. Bioinformática Clínica y Docencia Universitaria, Mg. Genética Humana. Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen).



Restrepo, Catalina. Química Farmacéutica. Unidad de Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Segura, Diana. Química Farmacéutica, Esp. Economía y Gestión de la Salud, MSc. (c) en Farmacología. Unidad de Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Solano, María Helena. Médica y cirujana. Esp. Esp. Medicina Interna, Esp. Hematología. Jefe del Departamento de Hematología Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Expertos participantes

Barros García, Gisella. Médica y cirujana. Esp. Pediatría, Esp. Oncohematología Pediátrica. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica.

Cháves, Walter Gabriel. Médico y cirujano. Esp. Medicina Interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Chica, Olga María. Odontóloga. Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas.

Cuartas Bolívar, David Andrés. Técnico en Sistemas. Estudiante Administración de Negocios Internacionales. Gerente de Liga. Liga Antioqueña de Hemofílicos o Fundación Lihea.

Ladino Cortés, Luz Yaqueline. Médica y cirujana. Esp. Epidemiología. Mg. Genética Humana. Asociación Colombiana de Genética Humana.

Lisman Molina, Raquel Andrea. Técnica en Mercadeo, Ventas y Publicidad. Presidente de Fundación. Fundación FAHES Colombia.

Martínez, Cindy. Médica y cirujana. Esp. Pediatría, Esp. Oncohematología Pediátrica. Clínica Infantil Colsubsidio

Ordóñez, Manuel. Médico y cirujano. Esp. Pediatría, Fellow Infectología. Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas.





Robledo Riaga, Alexandra. Licenciada en Educación. Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas.

Robledo, Sergio. Médico y cirujano. Mg. Administración de Salud. Presidente de la Liga. Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas.

Fuerza ampliada

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

Torres, Fanny. Administradora de empresas. Asistente de participación. Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Agradecimientos

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

- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica
- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
- Asociación Colombiana de Genética Humana
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Clínica Infantil Colsubsidio
- Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas
- Liga Antioqueña de Hemofílicos o Fundación Lihea



- Fundación FAHES Colombia
- Cuenta de Alto Costo (CAC)
- Instituto Nacional de Salud

Revisores del Ministerio de salud y Protección Social

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

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

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

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

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

Saavedra González, Alida Marlén. Médica. Esp. Administración hospitalaria. Esp. Auditoria de la calidad de los servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza, Luis Hernando. Químico Farmacéutico. Magister en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. PhD (c) Modelado de Política y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

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





Conflictos de interés

Los autores declararon sus intereses relacionados con el tema abordado, los cuales fueron evaluados y gestionados por el Comité de Gestión de Conflictos de Interés del IETS, con el fin de mitigar riesgos de conflictos de intereses y garantizar la independencia y objetividad en la formulación de las recomendaciones y conclusiones de este documento técnico.

Citación

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

Derechos de autor

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

Confidencialidad

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

Fuente de financiación

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



Correspondencia

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

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



Contenido

1. Introducción	1
1.1 Justificación	2
2. Objetivo	5
2.1 Objetivo general	5
2.2 Objetivos específicos	5
3. Alcance	6
Población objetivo	6
Usuarios.....	6
Contexto	7
Aspectos abordados en este lineamiento	7
Aspectos no abordados en este lineamiento	7
4. Descripción de la condición de salud	8
4.1 Conceptualización.....	8
Fisiopatología y clasificación de la enfermedad.....	10
Diagnóstico	13
Tratamiento.....	15
4.2 Descripción de los medicamentos para el manejo de la hemofilia en Colombia	18
4.2.1 Ácido tranexámico:	18
4.2.1.1 Identificación y descripción del medicamento.....	19
4.2.1.2 Mecanismo de acción	19
4.2.1.3 Clasificación ATC	19
4.2.1.4 Indicación autorizada en Colombia	20
4.2.1.5 Contraindicaciones:	21
4.2.1.6 Precauciones y advertencias:	21
4.2.1.7 Dosificación:	22
4.2.1.8 Información de comercialización	23
4.2.1.9 Perfil de seguridad	23
4.2.1.10 Vigilancia poscomercialización	23
4.2.2 Factores de coagulación VIII	25
4.2.2.1 Identificación y descripción del medicamento.....	25
4.2.2.2 Mecanismo de acción	27
4.2.2.3 Clasificación ATC	27
4.2.2.4 Indicación autorizada en Colombia ¹	28
4.2.2.5 Contraindicaciones:	29

4.2.2.6	Precauciones y advertencias:	29
4.2.2.7	Dosificación:	30
4.2.2.8	Información de comercialización	30
4.2.2.9	Perfil de seguridad	31
4.2.2.10	Vigilancia poscomercialización	31
4.2.3	Factor VIII inhibidor activado por bypass	32
4.2.3.1	Identificación y descripción del medicamento.....	33
4.2.3.2	Mecanismo de acción	34
4.2.3.3	Clasificación ATC	34
4.2.3.4	Indicación autorizada en Colombia ¹	35
4.2.3.5	Contraindicaciones:	36
4.2.3.6	Precauciones y advertencias:	36
4.2.3.7	Dosificación	37
4.2.3.8	Información de comercialización	37
4.2.3.9	Perfil de seguridad.....	37
4.2.3.10	Vigilancia poscomercialización	37
4.2.4	Factor de coagulación IX.....	39
4.2.4.1	Identificación y descripción del medicamento.....	39
4.2.4.2	Mecanismo de acción	40
4.2.4.3	Clasificación ATC	40
4.2.4.4	Indicación autorizada en Colombia ¹	41
4.2.4.5	Contraindicaciones:	41
4.2.4.6	Precauciones y advertencias:	41
4.2.4.7	Dosificación	43
4.2.4.8	Información de comercialización	44
4.2.4.9	Perfil de seguridad.....	44
4.2.4.10	Vigilancia poscomercialización	45
4.2.5	Factor de coagulación VII activado recombinante - Eptacog alfa (activado)	46
4.2.5.1	Identificación y descripción del medicamento.....	46
4.2.5.2	Mecanismo de acción	47
4.2.5.3	Clasificación ATC	47
4.2.5.4	Indicación autorizada en Colombia ¹	48
4.2.5.5	Contraindicaciones:	49
4.2.5.6	Precauciones y advertencias.....	49
4.2.5.7	Dosificación	51
4.2.5.8	Información de comercialización	52
4.2.5.9	Perfil de seguridad	52

4.2.5.10	Vigilancia poscomercialización	52
4.2.6	Factor von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación	54
4.2.6.1	Identificación y descripción del medicamento.....	54
4.2.6.2	Mecanismo de acción	55
4.2.6.3	Clasificación ATC	55
4.2.6.4	Indicación autorizada en Colombia ¹	56
4.2.6.5	Contraindicaciones:	57
4.2.6.6	Precauciones y advertencias:	57
4.2.6.7	Dosificación	58
4.2.6.8	Información de comercialización	59
4.2.6.9	Perfil de seguridad.....	59
4.2.6.10	Vigilancia poscomercialización	60
4.2.7	Emicizumab	61
4.2.7.1	Identificación y descripción del medicamento.....	62
4.2.7.2	Mecanismo de acción	62
4.2.7.3	Clasificación ATC	62
4.2.7.4	Indicación autorizada en Colombia ¹	63
4.2.7.5	Contraindicaciones:	64
4.2.7.6	Precauciones y advertencias:	64
4.2.7.7	Dosificación	65
4.2.7.8	Información de comercialización	66
4.2.7.9	Perfil de seguridad.....	66
4.2.7.10	Vigilancia poscomercialización	66
4.2.8	Desmopresina	68
4.2.8.1	Identificación y descripción del medicamento.....	68
4.2.8.2	Mecanismo de acción	69
4.2.8.3	Clasificación ATC	69
4.2.8.4	Indicación autorizada en Colombia ¹	70
4.2.8.5	Contraindicaciones:	71
4.2.8.6	Precauciones y advertencias:	72
4.2.8.7	Dosificación	73
4.2.8.8	Información de comercialización	73
4.2.8.9	Perfil de seguridad.....	73
4.2.8.10	Vigilancia poscomercialización	74
4.3	Otras tecnologías en salud identificadas en el manejo de Hemofilia	75
4.4	Epidemiología	76
4.5	Marco legal	78

5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento.....	88
5.1 Detección temprana.....	88
5.2 Diagnóstico y clasificación.....	88
5.3 Tratamiento integral.....	88
5.4 Prevención de complicaciones	89
5.5 Seguimiento	89
5.6 Equipo multidisciplinario	89
5.7 Educación y apoyo	89
6. Metodología	89
6.1 Conformación del grupo desarrollador.....	90
6.2 Definición de preguntas orientadoras	90
6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura	91
6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática	91
6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura	91
6.3.3 Tamización y selección de documentos	92
6.3.4 Evaluación de la calidad metodológica	93
6.3.5 Extracción de información	93
6.3.6 Síntesis de evidencia.....	94
6.3.7 Contextualización de resultados.....	94
6.3.8 Generación de lineamientos preliminares	95
6.3.9 Consenso de expertos	95
6.3.9.1 Desarrollo del consenso de expertos.....	95
6.3.9.2 Criterios de votación	96
7. Resultados.....	97
7.1 Búsqueda y selección de documentos.....	97
7.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos	
incluidos	99
7.3 Síntesis de la evidencia	99
7.3.1 Pregunta 1. Detección temprana.....	99
7.3.2 Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación.....	102
7.3.3 Pregunta 3. Tratamiento integral	105
7.3.4 Pregunta 4. Prevención de complicaciones.....	108
7.3.5 Pregunta 5. Seguimiento	111
7.3.5.1 Componentes del seguimiento clínico	111
7.3.5.2 Frecuencia del seguimiento clínico.....	111
7.3.6 Pregunta 6. Equipo interdisciplinario.....	113
7.3.7 Pregunta 7. Educación y apoyo	113
8. Lineamientos	115

8.1	Pregunta 1. Detección temprana	115
8.1.1	Actividades para la detección temprana en mujeres portadoras obligadas o potenciales:	115
8.1.1.1	Síntomas clínicos en mujeres portadoras:	115
8.1.1.2	Evaluación de laboratorio.....	116
8.1.1.3	Asesoría genética	117
8.1.1.4	Asesoramiento psicosocial.....	117
8.1.2	Prueba genética	118
8.1.3	Planificación prenatal y embarazo	118
8.1.4	Pruebas en el recién nacido o feto de mujeres con hemofilia y/o portadoras.....	118
8.2	Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación.....	119
8.2.1	Portadoras potenciales	120
8.2.2	Sospecha clínica	120
8.2.3	Criterios de laboratorio.....	121
8.2.3.1	Aspectos técnicos de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico	121
8.2.3.2	Controles de calidad de los laboratorios que procesan pruebas de coagulación	122
8.2.4	Diagnóstico genético	122
8.2.4.1	Indicaciones para la toma de prueba genética.....	122
8.2.5	Aspectos operativos	124
8.3	Pregunta 3. Tratamiento integral	124
8.3.1	Recomendaciones para el uso de los concentrados de factor de coagulación (CFC)	126
8.3.2	Agentes de puente.....	127
8.3.3	Otros derivados del plasma.....	128
8.3.4	Otros tratamientos farmacológicos	128
8.3.4.1	Desmopresina:.....	128
8.3.4.2	Agentes antifibrinolíticos.....	129
8.3.4.3	Terapia no sustitutiva.....	130
8.3.5	Tratamiento de la hemartrosis y la hemorragia aguda.....	130
8.3.6	Tratamiento episódico de pacientes con inhibidores	135
8.3.7	Erradicación del inhibidor.....	136
8.3.8	Manejo perioperatorio en los pacientes con hemofilia	137
8.4	Pregunta 4. Prevención de complicaciones	139
8.4.1	Profilaxis	141
8.4.2	Profilaxis en pacientes sin inhibidores	141
8.4.3	Profilaxis en pacientes con inhibidores	142

8.4.4	Pacientes sin inhibidores.....	143
8.5	Pregunta 5. Seguimiento	143
8.5.1	Componentes clínicos del seguimiento	143
8.5.2	Servicios mínimos esenciales.....	144
8.5.3	Frecuencia de la evaluación clínica multidisciplinaria	144
8.5.3.1	Valoración por hematología.....	144
8.5.3.2	Seguimiento por Enfermería.....	145
8.5.3.3	Consulta por odontología	145
8.5.3.4	Consulta por ortopedia	145
8.5.3.5	Fisiatra y Rehabilitación.....	146
8.5.3.6	Trabajo social	146
8.5.3.7	Psicología	146
8.5.4	Seguimiento paraclínico: hemofilia A	146
8.5.5	Seguimiento paraclínico: hemofilia B	147
8.5.6	Seguimiento musculoesquelético	148
8.5.7	Frecuencia en contextos especiales	148
8.5.8	Frecuencias Portadoras.....	148
8.6	Pregunta 6. Equipo interdisciplinario.....	149
8.6.1	Conformación del equipo	149
8.6.2	Mecanismos de articulación y continuidad asistencial	152
8.7	Pregunta 7. Educación y apoyo	153
8.7.1	Estrategias para desarrollar habilidades	153
8.7.2	Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento	154
8.7.3	Estrategias para la participación social y la calidad de vida	155
9.	Referencias bibliográficas.....	156
10.	Anexos.....	170
	Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos.....	170
	Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras	198
	Anexo 3. Estrategias de búsqueda	202
	Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia	219
	Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos	221
	Anexo 6. Valoración de la calidad	241
	Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia	247

Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos318

Pregunta 1: Detección temprana	320
Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación	321
Pregunta 3: Tratamiento integral	322
Pregunta 4: Prevención de complicaciones	323
Pregunta 5: Seguimiento	324
Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios	325
Pregunta 7: Educación y apoyo	326

Anexo 9. Otros anexos.....328

Listado de tablas

Tabla 1. Relación entre la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación (FVIII o FIX).....	9
Tabla 2. Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis	16
Tabla 3. Profilaxis convencional con factor de vida media estándar, definida según su intensidad	16
Tabla 4. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ..	18
Tabla 5. Información vigilancia poscomercialización ácido tranexámico.....	24
Tabla 6. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	25
Tabla 7. Información vigilancia poscomercialización factor VIII.....	31
Tabla 8. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	33
Tabla 9. Información vigilancia poscomercialización factor VIII inhibidor activado por bypass	38
Tabla 10. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento..	39
Tabla 11. Información vigilancia poscomercialización factor de coagulación IX	45
Tabla 12. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento..	46
Tabla 13. Información vigilancia poscomercialización factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa).....	52
Tabla 14. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento..	54
Tabla 15. Información vigilancia poscomercialización factor von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación	60
Tabla 16. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento..	61
Tabla 17. Información vigilancia poscomercialización emicizumab.....	66
Tabla 18. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento..	68
Tabla 19. Información vigilancia poscomercialización desmopresina	74

Tabla 20. Normativa colombiana para enfermedades huérfanas-raras	79
Tabla 21. Valores de referencia de los factores VIII y IX	119
Tabla 22. Respuesta al tratamiento	131
Tabla 23. Intervenciones fisioterapéuticas recomendadas para las hemartrosis.	132
Tabla 24. Concentraciones máximas recomendadas para controlar hemorragias específicas.....	133
Tabla 25. Calificación de la respuesta hemostática en procesos quirúrgicos.	139
Tabla 26. Expertos clínicos del grupo desarrollador.....	172
Tabla 27. Actores convocados	172
Tabla 28. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social	174
Tabla 29. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS	175
Tabla 30. Participantes del espacio deliberativo de socialización	176
Tabla 31. Participantes de la mesa de trabajo.....	178
Tabla 32. Participantes de los espacios de consulta	181
Tabla 33. Categorías de participación	191
Tabla 34. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés...	191
Tabla 35. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios)	202
Tabla 36. estrategias de búsqueda en bases de datos	206
Tabla 37. Estudios incluidos (GPC)	221
Tabla 38. Estudios incluidos (Consensos)	221
Tabla 39. Estudios Excluidos (GPC)	223
Tabla 40. Estudios Excluidos (Consensos, protocolos, documentos técnicos etc.)	224
Tabla 41. RSL Excluidos	229
Tabla 42. Valoración de la calidad instrumento AGREE II.....	241
Tabla 43. Valoración de la calidad para evidencia textual de la JBI.....	243
Tabla 44. Información de comercialización y estado financiamiento medicamentos con registro sanitario autorizado en Colombia.....	247
Tabla 45. Información CUPS procedimientos.....	311
Tabla 46. Disponibilidad en Colombia de medicamentos para el tratamiento coadyuvante de hemofilia	313
Tabla 47. Información de dispositivos médicos.....	316

Listado de figuras

Figura 1. Clasificación ATC ácido tranexámico.....	20
Figura 2. Clasificación ATC factor VIII de la coagulación	28
Figura 3. Clasificación ATC factor VIII inhibidor activado por bypass	34

Figura 4. Clasificación ATC factor IX de la coagulación	40
Figura 5. Clasificación ATC factor de coagulación VIIa	48
Figura 6. Clasificación ATC factor de von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación	56
Figura 7. Clasificación ATC emicizumab	63
Figura 8. Clasificación ATC desmopresina	70
Figura 9. Escala Likert	96
Figura 10. Diagrama Prisma GPC	219
Figura 11. Diagrama Prisma RSL	220
Figura 12. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 1: Detección temprana	321
Figura 13. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 2: Diagnóstico y clasificación	322
Figura 14. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 3: Tratamiento integral	323
Figura 15. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 4: Prevención de complicaciones	324
Figura 16. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 5: Seguimiento	325
Figura 17. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 6: Equipo interdisciplinario	326
Figura 18. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 7: Educación y apoyo	327



Glosario

AAV (Virus adenoasociado): Son vectores virales modificados, derivados de un parvovirus salvaje no patógeno en humanos, que se utilizan como vectores de elección en la terapia génica para introducir genes terapéuticos en las células somáticas diana, especialmente en el hígado (1).

Artropatía hemofílica: Es el daño articular que evoluciona con la edad, no solo en pacientes con hemofilia grave, sino también en casos de hemofilia moderada, contribuyendo a una mayor tasa de morbilidad articular. Generalmente resulta de la progresión gradual de la enfermedad articular a lo largo de la vida, causada por hemorragias clínicas y subclínicas (2).

Cascada de coagulación: Es un proceso que culmina con la formación de FXa catalizada por FIXa (tenasa). El ensayo de coagulación de una etapa, por ejemplo, mide la actividad del complejo tenasa (FIXa + FVIIIa) reflejada en el tiempo de coagulación (3).

CFC (Concentrados de factor): Son el tratamiento preferido para las personas con hemofilia, ya que son muy seguros y eficaces para el tratamiento y la prevención de hemorragias. Pueden ser derivados de plasma (fabricados a partir de plasma humano donado) o recombinantes (fabricados con tecnología de ingeniería genética) (2).

Coágulo: Un tapón de fibrina que se forma en el sitio de una herida y detiene el sangrado. La alteración de este puede ser un riesgo post-operatorio en procedimientos dentales (2).

Emicizumab: Es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado y administrado por vía subcutánea que se une a FIX(a) y FX(a), imitando la función cofactor de FVIIIa. Está aprobado para la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A, con y sin inhibidores (2).

FVIII: Es el factor de coagulación VIII, cuya falta de actividad causa la hemofilia A, una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X (3).

FIX: Es el factor de coagulación IX, cuya falta de actividad causa la hemofilia B, una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X (3).





Fibrina: Un componente que se forma en el sitio de una herida para detener el sangrado, mencionado en el contexto de selladores de fibrina utilizados para medidas hemostáticas locales (2).

Hemartrosis: Es una hemorragia en una articulación, un tipo de episodio hemorrágico común en la hemofilia, caracterizado por una combinación de síntomas como hinchazón, calor, dolor, limitación del movimiento, y una sensación de hormigueo o tensión (2).

Hemofilia: Son trastornos hemorrágicos hereditarios ligados al cromosoma X, causados por la falta de actividad de los factores de coagulación VIII (FVIII) o IX (FIX). Se caracterizan por hemorragias prolongadas espontáneas o causadas por traumatismos (3).

Hemofilia A: Es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X, causado por la deficiencia o disfunción del factor de coagulación VIII (FVIII) (1).

Hemofilia B: Es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X, causado por la deficiencia o disfunción del factor de coagulación IX (FIX) (1).

Hemorragias espontáneas: Son episodios hemorrágicos que ocurren sin razón aparente o conocida, particularmente en articulaciones, músculos y tejidos blandos. Son características de la hemofilia grave (2).

HJHS: Siglas de Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia (Hemophilia Joint Health Score), un instrumento validado para el examen físico de las articulaciones, utilizado tanto en niños como en adultos, para valorar la estructura y función corporales (2).

Inhibidores: Son aloanticuerpos IgG exógenos del factor de coagulación VIII (FVIII) o del factor IX (FIX) que neutralizan la función del concentrado de factor de coagulación (CFC) infundido. Se consideran la complicación más grave en el tratamiento de la hemofilia (2).

Lionización (inactivación sesgada): Se refiere a la inactivación no aleatoria y extremadamente sesgada del cromosoma X, que silencia preferentemente el alelo normal del F8, explicando los bajos niveles de factor en algunas portadoras sintomáticas. Esto puede resultar en que algunas portadoras tengan niveles de factor consistentes con hemofilia moderada o grave (2).



Profilaxis: La profilaxis en la hemofilia es la administración periódica de productos terapéuticos para mantener la hemostasia y evitar hemorragias, especialmente articulares, que causarían artropatía y discapacidad (2).

Profilaxis primaria: Profilaxis continua periódica iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años (2).

Profilaxis secundaria: Profilaxis continua periódica iniciada después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años o después (2).

Profilaxis terciaria: Profilaxis iniciada en adolescentes y adultos con signos de daño articular para reducir el número de hemartrosis, hemorragias espontáneas y entre dosis de tratamiento, y disminuir la progresión de la artropatía hemofílica (2).

Profilaxis episódica (a demanda): Se define como la administración de concentrados de factor de coagulación (CFC) solo en caso de una hemorragia. A diferencia de la profilaxis, no modifica el perfil hemorrágico de manera importante ni el historial natural de la hemofilia que genera daño musculoesquelético (2).

Sinovitis crónica: Una inflamación persistente de la membrana sinovial. Puede ser el resultado de hemartrosis aguda que tarda semanas en sanar y, si no se resuelve, puede ser una indicación para sinovectomía no invasiva (2).

Lista de abreviaturas

AAV	Virus adenoasociado
CAC	Cuenta de Alto Costo
CFC	Concentrados de factor de coagulación
CFE	Consenso Formal de Expertos
EAPB	Empresas Administradoras de Planes de Beneficio
F8	Gen F8
F9	Gen F9
FIX	Factor IX
FVIII	Factor VIII
FVW	Factor de von Willebrand
GPC	Guías de Práctica Clínica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
POLICE	Protección, Descarga óptima, Hielo, Compresión, Elevación
PRICE	Protección, Reposo, Hielo, Compresión, Elevación
RAM	Reacción Adversa a Medicamentos
RSL	Revisiones Sistemáticas de Literatura
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TP	Tiempo de Protrombina
TT	Tiempo de Trombina
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
UI/dL	Unidad internacional por decilitro
UI/mL	Unidad internacional por mililitro

1. Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito que se caracteriza por una alteración cuantitativa y funcional en los factores de la coagulación, específicamente el factor VIII en la hemofilia A y el factor IX en la hemofilia B. Estas proteínas son esenciales en la fase de amplificación de la cascada de coagulación, y su deficiencia impide una generación eficaz de trombina y, por tanto, la formación de un coágulo estable (4-7).

El 80%-85% de todos los casos de hemofilia corresponde a hemofilia A, el excedente 15%-20% a hemofilia B (2). En Colombia de acuerdo con los datos de la Cuenta de Alto Costo, entre el 1 de febrero de 2023 y el 31 de enero de 2024, se diagnosticaron 73 casos nuevos de hemofilia, con una incidencia de 1.09 casos de hemofilia A y 0.31 casos de hemofilia B por cada millón de habitantes, respectivamente. Los casos prevalentes durante este mismo período fueron 2697 para hemofilia tipo A y 571 para hemofilia tipo B. El 49.46% de los casos de hemofilia tipo A y el 34.44% de los casos de hemofilia B presentaban una enfermedad severa (8).

Tanto la hemofilia A y B siguen un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, con mutación en el gen F8 o F9; no obstante, ambos genes F8 y F9 son proclives a nuevas mutaciones, por estar ligado al cromosoma X la enfermedad afecta predominantemente a varones (genotipo XY), mientras que las mujeres (genotipo XX) suelen ser portadoras asintomáticas. Sin embargo, en situaciones especiales, como la inactivación no aleatoria del cromosoma X (inactivación sesgada), la presencia de hemofilia en mujeres también puede manifestarse clínicamente. Además, se estima que aproximadamente un 30 % de los casos corresponden a mutaciones espontáneas de *Novo*, en ausencia de antecedentes familiares evidentes (2,5).

Debido a la recurrencia de episodios de sangrado, que con el tiempo provocan daño muscular y articular, la hemofilia compromete gravemente la salud física y la calidad de vida de quienes la padecen (9,10). Una de sus principales complicaciones es el desarrollo de anticuerpos que neutralizan la acción terapéutica de los factores VIII o IX, esta complicación es conocida como el desarrollo de inhibidores, lo que dificulta el control clínico y agrava el pronóstico

de la enfermedad (9). Por lo cual, la conducta terapéutica de pacientes con hemofilia es prevenir los episodios de sangrados y retrasar el daño articular (9).

Las complicaciones musculoesqueléticas y otras secuelas de la hemofilia se presentan principalmente en varones, algunas portadoras también pueden desarrollarlas, especialmente aquellas con niveles reducidos de factor. Debido a que los niveles basales en mujeres portadoras pueden ser normales o levemente disminuidos, los síntomas hemorrágicos suelen ser menos evidentes, lo que conlleva a una subestimación clínica de su condición. Las hemorragias articulares en este grupo a menudo no se reconocen ni se diagnostican oportunamente, lo que puede derivar en daño articular progresivo y desenlaces funcionales adversos. Esto resalta la necesidad de mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento en portadoras sintomáticas para evitar complicaciones no identificadas a tiempo (2)

La hemofilia es considerada una enfermedad rara o "huérfana" debido a su baja prevalencia, pero sus implicaciones clínicas, sociales y económicas son considerables. Su manejo requiere un enfoque integral, que incluye diagnóstico precoz, tratamiento profiláctico con concentrados de factor, atención multidisciplinaria, y vigilancia constante de posibles complicaciones como el desarrollo de inhibidores (5).

1.1 Justificación

La hemofilia es un trastorno hemorrágico congénito de elevada complejidad genética, causado por la deficiencia cuantitativa o cualitativa de los factores de coagulación VIII o IX, lo que altera de manera profunda la cascada hemostática y exige un manejo especializado permanente (2,11). La ausencia sostenida de estos factores compromete tanto la hemostasia primaria como la secundaria, originando ciclos repetidos de lesión y reparación tisular (2). Esto explica por qué incluso lesiones menores desencadenan sangrados prolongados y profundos, que pueden evolucionar a complicaciones irreversibles. Justamente su gravedad se refleja en la propensión a hemorragias espontáneas o tras traumatismos mínimos, que pueden comprometer la supervivencia y conllevan a dolor crónico, artropatía progresiva y limitaciones funcionales (2). Más allá de los episodios agudos, la presencia continua de sangrados articulares y musculares impone una carga de morbilidad que deteriora de manera sostenida la calidad de vida de pacientes y familias (11).

Los pacientes con hemofilia grave ($<1\%$ de actividad de FVIII o FIX) experimentan hemorragias musculoesqueléticas espontáneas y hemorragias potencialmente mortales, como las intracraneales, que ponen en riesgo su supervivencia y exigen intervenciones frecuentemente urgentes (1). La carga psicosocial que acompaña las complicaciones propias de la hemofilia, como el dolor crónico por artropatía, las limitaciones funcionales y el ausentismo escolar o laboral deterioran la autonomía de los pacientes y generan estrés significativo en sus familias (2). En Colombia, un estudio de cohorte confirma la existencia de tasas elevadas de complicaciones que afectan de forma sostenida el bienestar de los afiliados al sistema de salud (11). Además, los registros nacionales de hemofilia muestran que los costos indirectos, como la pérdida de productividad y discapacidad; así como los intangibles, tales como la calidad de vida, son comparables en magnitud a los costos directos de tratamiento (12). De esta manera, en el país la hemofilia se ubica entre las enfermedades de alto costo en el Sistema de Salud, debido al gasto continuo en su tratamiento y manejo de complicaciones (11). Esta carga financiera no solo recae en el aseguramiento, sino que se extiende a gastos indirectos por hospitalizaciones prolongadas, procedimientos de rehabilitación y pérdida de productividad laboral tanto del paciente como de sus cuidadores (11).

Aunque mejoras modestas en los niveles residuales de factor (hasta 5%) tienen el potencial de reducir notablemente la diátesis hemorrágica y sus consecuencias destructivas (1); se requiere muchas veces de profilaxis continua, ya sea primaria, secundaria o terciaria, para prevenir episodios hemorrágicos y sus secuelas, lo que implica infusiones regulares de concentrados de factor recombinante o derivados del plasma (2,11). Pero la adherencia a estos tratamientos suele verse afectada por esta carga de administración intravenosa (1).

Los concentrados de factor de coagulación (CFC) representan históricamente más del 90% del costo total de la atención de la hemofilia, y el desarrollo de inhibidores (presente en hasta un 45% de los pacientes con hemofilia A grave) dispara aún más los gastos por episodios hemorrágicos complejos y por estrategias de inducción de tolerancia inmunológica (2). En contextos de recursos limitados, la profilaxis a corto plazo llega a considerarse hasta tres veces más costosa que la terapia episódica, sin contabilizar los costos indirectos (2). Terapias innovadoras, como el emicizumab (un anticuerpo biespecífico que imita la cofactoría del FVIII) y los vectores AAV para terapia génica, buscan

reequilibrar el sistema hemostático sin depender exclusivamente de concentrados de factor, impulsando el desarrollo de terapias de larga duración y de una sola dosis, lo que ofrece beneficios clínicos sostenidos tras una única infusión (1,13,14).

No obstante, esta diversidad de productos disponibles pone de manifiesto la heterogeneidad terapéutica y la necesidad de esquemas individualizados según características clínicas y preferencia del paciente. A esto se suma que el manejo de inhibidores mediante inducción de tolerancia y agentes de desvío añade capas de complejidad, por lo que se deben establecer criterios claros para la selección y reevaluación periódica del esquema más adecuado (11,13,15). Otro aspecto a resaltar, es que el aumento en la expectativa de vida ha expuesto a las personas con hemofilia a comorbilidades asociadas al envejecimiento (como enfermedades cardiovasculares, metabólicas y osteoporosis), lo que multiplica la complejidad de su manejo (12). De esta manera, mientras ciertos pacientes responden adecuadamente a concentrados clásicos, otros se benefician más de formulaciones modificadas o de terapias emergentes como agentes no factoriales y futura terapia génica, lo cual demanda el establecimiento de lineamientos que puedan integrar nuevas evidencias y tecnologías (2).

En Colombia, persisten importantes desafíos en la atención de las personas con hemofilia, pese a su reconocimiento como enfermedad huérfana y de interés prioritario en salud pública. Las diferencias en el acceso a diagnóstico oportuno, profilaxis efectiva, tratamiento de inhibidores y rehabilitación funcional reflejan una práctica clínica heterogénea que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes y genera desigualdades en el sistema. Esta situación se ve agravada por la concentración de servicios especializados en áreas urbanas, lo que limita el acceso de la población que reside en zonas rurales o apartadas.

El comportamiento epidemiológico reciente reportado por la Cuenta de Alto Costo con un número significativo de casos prevalentes y una alta proporción de formas severas evidencia la necesidad de una respuesta más estructurada y articulada. A ello se suman los costos elevados asociados al tratamiento, la necesidad de monitoreo permanente y el manejo de complicaciones como el desarrollo de inhibidores, la artropatía hemofílica que exigen intervenciones clínicas integradas y sostenibles en el tiempo.



La consolidación de directrices técnicas basadas en evidencia permite reducir la variabilidad innecesaria en la atención y facilitar la toma de decisiones clínicas y administrativas. Además, ofrece un marco común para la planificación de servicios, la asignación eficiente de recursos y la formación del talento humano en salud. Esto adquiere mayor relevancia en contextos de alta carga económica y riesgo de fragmentación del cuidado.

Disponer de un lineamiento validado garantiza una atención más equitativa, centrada en el paciente y alineada con los principios constitucionales que rigen el sistema de salud colombiano. También contribuye a fortalecer las capacidades institucionales para la atención integral, pertinente, oportuna, accesible, segura, continua y humanizada de las personas con enfermedades huérfanas como la hemofilia, avanzar hacia la garantía efectiva del derecho a la salud y cerrar brechas en el acceso a servicios especializados.

2. Objetivo

A continuación, se presentan el objetivo general y los específicos orientados a homogeneizar los criterios de diagnóstico, profilaxis, manejo de episodios hemorrágicos y seguimiento a largo plazo en pacientes con hemofilia, en busca de maximizar la eficacia del tratamiento y reducir la morbilidad asociada.

2.1 Objetivo general

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

2.2 Objetivos específicos

- Generar orientaciones sobre diagnóstico, manejo integral, seguimiento y criterios de clasificación de las personas con hemofilia A y B.
- Definir cuáles son los profesionales y grupos multidisciplinarios encargados de la atención de las personas con hemofilia A y B.
- Definir cuáles son los servicios de salud y tecnologías requeridos para brindar una atención integral a las personas con hemofilia A y B.

- Describir orientaciones de educación a familiares y cuidadores de personas con hemofilia A y B.
- Identificar los recursos sanitarios y las tecnologías requeridas para ofrecer una atención integral a personas con hemofilia A y B.

3. Alcance

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

Población objetivo

- Personas con sospecha o diagnóstico de hemofilia A y B, independientemente de su edad, sexo, origen socioeconómico, ubicación geográfica, pertenencia étnica, identidad de género, discapacidad u otras circunstancias.
- Se incluyen portadoras.

Usuarios

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

Contexto

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

Aspectos abordados en este lineamiento

- **Diagnóstico y clasificación.** Se establecen recomendaciones para la aplicación de pruebas de detección temprana o tamizaje, criterios de sospecha clínica, confirmación diagnóstica y esquemas de clasificación de la enfermedad, fenotipo y compromiso orgánico.
- **Tratamiento integrado e integral.** Se describen las opciones farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a la atención sanitaria y prevención de complicaciones, y se especifican los servicios que deben prestarse para asegurar una atención pertinente, oportuna, accesible, segura, continua y humanizada. Esto incluye la detección temprana, el diagnóstico oportuno, el manejo terapéutico, seguimiento funcional y rehabilitación, así como los apoyos psicosociales necesarios. Se definen los grupos inter y transdisciplinarios a cargo de la atención, con roles claros y mecanismos de articulación y sin barreras.
- **Grupos y profesionales de la salud.** Se definen los equipos interdisciplinarios y transdisciplinarios necesarios en cada etapa de la atención de la persona con hemofilia A y B, describiendo sus roles, cómo se integran y articulan entre sí en el proceso de atención.
- **Recomendaciones para familiares y cuidadores.** Se incluyen lineamientos orientados a mejorar el cuidado de la persona con hemofilia, el reconocimiento precoz de signos de alarma y el manejo de la persona con hemofilia en el hogar.
- **Seguimiento y monitoreo.** Se incluyen las actividades relacionadas con valoración periódica, frecuencia del monitoreo paraclínico y valoración de resultados dentro del proceso de atención en salud.

Aspectos no abordados en este lineamiento

- Intervenciones que no se encuentren aprobadas por la autoridad competente mediante registro sanitario o mecanismo de vitales no disponibles. Tratamientos en fase experimental o en investigación clínica.

- Manejo clínico especializado de comorbilidades o complicaciones derivadas de la hemofilia.
- Análisis de costos de las tecnologías y servicios empleados en el tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hemofilia.

4. Descripción de la condición de salud

A continuación, se presenta la caracterización de la hemofilia, abarcando su fisiopatología y clasificación según el déficit de factor VIII o IX, su epidemiología y manifestaciones hemorrágicas clave.

4.1 Conceptualización

La hemofilia es un trastorno hemorrágico, de herencia recesiva ligada al cromosoma X. La mutación en el gen correspondiente (FVIII o FIX) resulta en una deficiencia del factor de coagulación, lo que confiere al individuo afectado una susceptibilidad crónica al sangrado que persiste a lo largo de toda su vida (1). Nace de mutaciones en los genes F8 o F9 durante la gametogénesis o por variantes de *novο* que ocurren en casi el 30 % de los casos, lo cual establece la predisposición desde el momento de la concepción (1). Esto significa que el gen afectado se encuentra en el brazo largo del cromosoma sexual X —específicamente en Xq28 para el gen F8 (hemofilia A) y en Xq27 para el gen F9 (hemofilia B)— y su manifestación clínica depende del patrón de herencia y del sexo biológico del individuo(5). Dado que los varones tienen un solo cromosoma X (genotipo XY), la presencia de una mutación en ese único alelo es suficiente para desarrollar la enfermedad, ya que no cuentan con una segunda copia del gen que pueda compensar la función defectuosa.

Por el contrario, las mujeres (genotipo XX) poseen dos copias del cromosoma X, por lo que pueden ser portadoras si presentan una variante patogénica en el gen F8 o F9 en uno de sus cromosomas X. Estas mujeres muestran una amplia variabilidad en sus niveles plasmáticos de factor, influenciada principalmente por la inactivación aleatoria del cromosoma X. Se estima que cerca del 30% de las portadoras tienen niveles de factor inferiores a 40 UI/dL, lo cual las clasifica como “mujeres con hemofilia” (leve, moderada o grave, según el nivel de factor) (2).

Sin embargo, debido a fenómenos como la inactivación sesgada del cromosoma X, en la cual el proceso fisiológico de inactivación del cromosoma X (lionización) ocurre de forma no aleatoria, favoreciendo la inactivación del cromosoma X sano, algunas mujeres heterocigotas pueden presentar niveles reducidos de FVIII o FIX (<50 UI/dL) y manifestaciones hemorrágicas similares a las de los varones con hemofilia leve o moderada (2,5). Otros mecanismos incluyen translocaciones X-autosoma, homocigosis rara y variantes de *novo* en F8 o F9 (hasta el 30 % de los casos), así como factores epigenéticos como el grupo sanguíneo ABO, que modulan los niveles residuales de factor y pueden agravar la sintomatología (2).

En la herencia recesiva ligada al X, las mujeres portadoras pueden transmitir el alelo mutado sin ellas manifestar síntomas clínicos, lo que puede dar la apariencia de que la enfermedad “omite” generaciones. Sin embargo, el gen se mantiene en la línea familiar y puede expresarse clínicamente en los varones, sumado al hecho de la ocurrencia de mutaciones de *novo*, lo que explica la aparición de la enfermedad en familias sin antecedentes conocidos (5).

La gravedad de la hemofilia A o B está dada por las manifestaciones hemorrágicas que generalmente se correlaciona con el grado de deficiencia de factor de coagulación (FVIII o FIX, según sea el caso) como se relaciona en la Tabla 1.

Tabla 1. Relación entre la gravedad de la hemorragia y el nivel de factor de coagulación (FVIII o FIX)

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Grave	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables.
Moderada	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.

Fuente: Adoptado de Srivastava et al. 2020 (2).

Fisiopatología y clasificación de la enfermedad

La coagulación es un proceso complejo que se activa en respuesta a una lesión vascular. Comienza con una vasoconstricción local que reduce el flujo sanguíneo, seguido por la exposición de la matriz subendotelial al torrente sanguíneo. En este contexto, el factor de von Willebrand (FVW), producido por células endoteliales o presente en el plasma, se une al factor VIII (FVIII), facilitando su adhesión a las proteínas subendoteliales y actuando como puente entre la superficie del vaso lesionado y los receptores plaquetarios, lo que permite la adherencia plaquetaria (6).

Una vez adheridas, las plaquetas se activan y liberan sustancias proagregantes (como ADP y tromboxano A₂), que promueven la agregación plaquetaria y la consolidación del tapón plaquetario inicial. Paralelamente, los fosfolípidos presentes en la membrana de las plaquetas activadas se exponen al medio y sirven como superficie para la formación de los complejos tenasa (activador de factor X) y protrombinasa (activador de protrombina). Estos complejos requieren, como cofactores, la presencia del factor VIII y del factor V, respectivamente, para acelerar la generación de trombina (6). La trombina convierte el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, estableciendo la red que da soporte al coágulo. Esta malla de fibrina es posteriormente estabilizada por la acción del factor XIII, que entrecruza las fibras de fibrina, consolidando el coágulo hemostático. Los factores de la coagulación circulan en el plasma como zimógenos inactivos que se activan secuencialmente en cascada. Este sistema requiere un equilibrio preciso para mantener la hemostasia sin promover trombosis(6).

Fisiopatología en la hemofilia

En individuos con hemofilia, la cascada de la coagulación se ve alterada debido a la deficiencia o disfunción del factor VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B), lo cual impide la formación efectiva del complejo tenasa intrínseco. Como consecuencia, se retrasa o impide la generación adecuada de trombina y, en consecuencia, la formación de fibrina se ve comprometida(6). Esto no afecta la hemostasia primaria (formación inicial del tapón plaquetario), lo que explica por qué muchos pacientes no presentan sangrado inmediatamente después del trauma, pero sí desarrollan hemorragias persistentes minutos u horas después, al no poder estabilizar el coágulo. Este fenómeno es especialmente importante para diferenciar la hemofilia de otros trastornos hemorrágicos como las trombocitopatías o la enfermedad de von Willebrand (6).

Periodo patogénico

El período patogénico o clínico de la enfermedad corresponde a la etapa en la cual se expresan los signos y síntomas que permiten un diagnóstico precoz y una intervención oportuna para evitar secuelas. La deficiencia de los factores de coagulación en pacientes con hemofilia conlleva a episodios hemorrágicos espontáneos o desencadenados por traumas mínimos. Estas hemorragias son difíciles de controlar debido a la incapacidad del organismo para mantener una adecuada generación de trombina, enzima esencial para estabilizar el coágulo y contener el sangrado(4–7).

Antes de manifestarse clínicamente, muchos pacientes con hemofilia moderada o leve pueden pasar por un inicio subclínico, donde las hemorragias tras traumatismos menores no llaman la atención clínica de manera inmediata (2). Por esta razón, el diagnóstico puede retrasarse hasta un evento hemorrágico significativo, especialmente en hemofilia leve, lo que impide la intervención oportuna en la fase subclínica (2).

Manifestaciones clínicas

La fase clínica temprana suele iniciarse con hemartrosis en rodillas, tobillos y codos al comenzar la deambulaci3n (12–24 meses), marcando el paso de un estado subclínico a sangrados articulares evidentes (3). En esta etapa, las hemorragias musculares son menos frecuentes pero pueden aparecer tras traumatismos leves, requiriendo confirmaci3n diagn3stica para evitar retrasos en el tratamiento (3).

Las primeras manifestaciones clínicas varían según el nivel de actividad funcional del factor VIII o IX, y permiten clasificar la hemofilia en (4–7):

- Grave: <1 UI/dL (<1 % de lo normal), caracterizada por hemorragias espontáneas frecuentes en articulaciones o músculos, sin desafío hemostático identificable.
- Moderada: 1–5 UI/dL (1–5 %), con hemorragias espontáneas ocasionales y sangrados prolongados tras traumas o procedimientos menores.
- Leve: 5–40 UI/dL (5–40 %), donde las hemorragias ocurren principalmente ante traumas mayores o cirugías, siendo infrecuentes las espontáneas.

Se sospecha hemofilia en las personas que presentan los siguientes signos y síntomas:

- Propensión a hematomas (moretones)
- Hemorragias “espontáneas” sin razón conocida
- Hemorragias excesivas posteriores a traumatismos o cirugías.

Los síntomas precoces de hemorragias articulares en niños muy pequeños constituyen un indicador clave de hemofilia grave.

En una fase más avanzada, la repetición de hemorragias articulares sin profilaxis adecuada conduce a sinovitis crónica y artropatía hemofílica, con destrucción progresiva del cartílago y deformidades irreversibles (1). Esta fase avanzada se caracteriza por dolor persistente, rigidez articular y limitación funcional, fenómenos que persisten incluso después de controlar el sangrado agudo (1).

Adicionalmente, la hemofilia grave impone una carga psicosocial considerable, con dolor crónico, ausentismo escolar o laboral y estrés en el entorno familiar, que afecta tanto la calidad de vida como la salud mental de los pacientes (2).

La aparición de inhibidores anticuerpos contra el factor de coagulación constituye un desenlace iatrogénico grave, asociado a mayor frecuencia de complicaciones musculoesqueléticas y hospitalizaciones (13). Estos inhibidores elevan aún más el costo de la atención y la mortalidad, al requerir tratamientos de tolerancia inmunológica y agentes de desvío, duplicando las tasas de hospitalización y el uso de recursos sanitarios (13).

Hemorragias articulares y musculares

Entre los desenlaces más severos se encuentran la artropatía destructiva seguida de discapacidad crónica (2). Las hemorragias articulares (hemartrosis) son la manifestación más característica de la hemofilia, especialmente en los casos graves. Se localizan principalmente en las rodillas, tobillos y codos, y representan entre el 70 y el 80 % de todos los eventos hemorrágicos. Su inicio suele coincidir con la etapa en que el niño comienza a deambular, alrededor de los 12 a 24 meses de edad (4–7).

En los músculos, las hemorragias representan entre el 10 y el 20 % de los casos. Estas pueden comprometer grandes grupos musculares como el psoas-ilíaco, los músculos del brazo y del muslo, y pueden asociarse con complicaciones graves,

incluyendo compresión neurovascular, síndrome compartimental o anemias severas.

Hemorragias graves

Aunque menos frecuentes (<5 %), las hemorragias del sistema nervioso central (SNC) o del tracto gastrointestinal pueden ser potencialmente fatales. De hecho, estos casos han mostrado una elevada morbilidad y mortalidad precoz (2). Las hemorragias intracraneales son raras, con una incidencia aproximada del 2 % en el periodo neonatal, pero tienen una alta tasa de mortalidad y morbilidad, especialmente si no se tratan de forma inmediata (4–7).

Diagnóstico

El diagnóstico de hemofilia debe sospecharse ante la presencia de sangrados anormales, ya sean espontáneos o provocados por traumas mínimos, especialmente en niños pequeños, en contextos quirúrgicos o durante procedimientos invasivos como vacunaciones intramusculares. La historia clínica detallada, los antecedentes familiares y el patrón de sangrado son claves para orientar el diagnóstico (4–7).

El asesoramiento genético, tanto previo (pretest) como posterior (postest) a las pruebas moleculares, es esencial para garantizar el consentimiento informado, preparar a la familia respecto a los riesgos reproductivos, las opciones de diagnóstico prenatal o preimplantacional y el pronóstico según la variante identificada (2). Dicha asesoría debe ofrecerse a todas las personas en riesgo, incluyendo mujeres portadoras obligadas, potenciales o sintomáticas, así como familiares varones de individuos afectados, con el fin de planificar el manejo del embarazo, evaluar el riesgo de inhibidores y estructurar un seguimiento psicosocial de largo plazo (2).

Evaluación inicial

Desde la sospecha clínica (basada en historia de hematomas, hemorragias espontáneas y antecedentes familiares) se inicia el cribado con recuento de plaquetas, TP y TTPa (prolongado con TP normal), seguido de técnicas más específicas según la disponibilidad de laboratorio (3).

Los estudios de laboratorio básicos incluyen:

- Cuadro hemático con recuento de plaquetas: Normal en hemofilia.

- Tiempo de protrombina (TP): Normal.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa): Prolongado, lo que sugiere un defecto en la vía intrínseca de la coagulación.
- Tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno: Normales.

La prolongación del TTPa con TP normal es altamente sugestiva de un defecto en los factores VIII, IX o XI, aunque en el contexto clínico característico de sangrados musculoesqueléticos recurrentes, hemofilia A y B son las causas más probables.

Confirmación diagnóstica

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la cuantificación de la actividad funcional del factor VIII o IX en el plasma. Dos determinaciones consecutivas con niveles <50 % de actividad confirman el diagnóstico. Esta medición también permite establecer la severidad clínica (grave, moderada o leve) (4–7). En casos moderados o leves, el diagnóstico puede retrasarse y descubrirse solo ante procedimientos quirúrgicos o traumatismos de intensidad suficiente para manifestar una hemorragia clínica. En estos casos, el diagnóstico debe complementarse con la medición de factor von Willebrand y sus subtipos funcionales para descartar otras coagulopatías.

De esta manera, la confirmación se logra midiendo la actividad de FVIII/FIX mediante ensayos de una etapa y cromogénicos con diluciones seriadas (fundamentales al evaluar moléculas de vida media extendida o pacientes bajo emicizumab); para finalizar el diagnóstico diferencial con enfermedad de von Willebrand mediante antígeno y actividad de FVW (3,16).

El diagnóstico definitivo debe confirmarse, idealmente antes de cualquier procedimiento invasivo, para prevenir hemorragias iatrogénicas (1). Adicionalmente, la valoración genética precoz permite identificar portadores y anticipar el riesgo de inhibidores, optimizando la planificación familiar y el seguimiento neonatal (1).

Diagnóstico diferencial

Como se acaba de mencionar, uno de los principales desafíos en el diagnóstico de hemofilia es su diferenciación con la enfermedad de von Willebrand (EvW), dado que algunas formas clínicas, particularmente el subtipo 2N, presentan niveles bajos de factor VIII, lo cual puede simular una hemofilia A (4–7).

Tratamiento

Existen diferentes tipos de agentes hemostáticos y terapias de coagulación disponibles para el tratamiento de la hemofilia. La amplia gama de clases y tipos de productos utilizados en todo el mundo refleja la evolución de los productos para el tratamiento de la hemofilia y las variaciones en los recursos y capacidades de la atención médica a escala local.

Los concentrados de factor de coagulación (CFC) son el tratamiento preferido para personas con hemofilia, dado que son muy seguros y eficaces para el tratamiento y la prevención de hemorragias. Hay dos tipos principales de CFC: Productos derivados de plasma inactivados viralmente, fabricados a partir de plasma donado por donadores de sangre humana; y productos recombinantes fabricados utilizando células diseñadas genéticamente y tecnología recombinante.

Profilaxis para personas con hemofilia, en ausencia de inhibidores de los factores VIII o IX.

La profilaxis en personas con hemofilia se basa en la administración regular de agentes terapéuticos con el propósito de preservar una hemostasia adecuada y prevenir episodios de sangrado, especialmente los de tipo articular, que con el tiempo pueden derivar en artropatías crónicas y discapacidad funcional. Esta estrategia tiene como meta permitir que los pacientes puedan desarrollar una vida plena y activa, con participación en actividades familiares, escolares, laborales y comunitarias, en condiciones similares a las de quienes no padecen el trastorno.

El enfoque profiláctico, cuando se utiliza con concentrados de factor de coagulación (CFC), se enmarca en lo que se denomina terapia de reemplazo periódica. Este modelo contrasta con la llamada terapia episódica o a demanda, que implica la administración de factor únicamente durante un evento hemorrágico. Aunque la terapia a demanda resulta útil para reducir el dolor y controlar el sangrado en eventos agudos, su aplicación aislada no altera de forma significativa el patrón hemorrágico del paciente ni detiene el curso natural de la enfermedad, que incluye un alto riesgo de daño musculoesquelético acumulativo.

Diversas revisiones clínicas y guías internacionales coinciden en que la profilaxis regular ofrece beneficios superiores en términos de prevención de daño articular

y calidad de vida. Por este motivo, se considera la modalidad terapéutica de elección y se recomienda de manera sistemática frente a la terapia episódica, especialmente en pacientes con hemofilia moderada o severa.

Tabla 2. Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis

Profilaxis primaria	Profilaxis continua periódica iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imágenes, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años.
Profilaxis secundaria	Profilaxis continua periódica iniciada después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años o después.
Profilaxis terciaria	Profilaxis continua periódica iniciada después de la aparición de enfermedad articular documentada. La profilaxis terciaria generalmente se refiere a la profilaxis iniciada en la edad adulta.

Fuente: Adoptado de Srivastada et al. 2020 (2).

Tabla 3. Profilaxis convencional con factor de vida media estándar, definida según su intensidad

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Profilaxis con dosis altas	25-40 UI FVIII/kg cada 2 días (>4000 UI/kg por año)	40-60 UI FIX/kg dos veces por semana (>4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis intermedias	15-25 UI FVIII/kg 3 días por semana (1500-4000 UI/kg por año)	20-40 UI FIX/kg dos veces por semana (2000-4000 UI/kg por año)
Profilaxis con dosis bajas (con incremento paulatino de la intensidad de la dosis, conforme sea necesario)	10-15 UI FVIII/kg 2-3 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)	10-15 UI FIX/kg 2 días por semana (1000-1500 UI/kg por año)

Fuente: Adoptado de Srivastada et al. 2020 (2).

Es de resaltar, que la profilaxis primaria debe iniciarse antes de la segunda hemorragia articular o antes de los 3 años de edad para prevenir el daño articular a largo plazo (2). Con concentrados de vida media prolongada o emicizumab, es posible ajustar la frecuencia de administración y mejorar la adherencia, reduciendo la carga de infusiones intravenosas (2,3).

Tras la introducción de vectores virus adenoasociado AAV en pacientes adultos, una sola infusión puede restablecer niveles sostenidos de factor de coagulación durante más de cinco años, marcando un punto de inflexión en el manejo de la hemofilia (1). El seguimiento temprano de la función hepática y de los niveles de transaminasas en los primeros 12 meses es crítico para detectar reacciones inflamatorias y ajustar la terapia (1).

La atención de la hemofilia debe abordarse de forma integral a través de un equipo multidisciplinario que incluya hematólogos, enfermeras especializadas, fisioterapeutas, odontólogos, psicólogos y trabajadores sociales, de modo que cada aspecto clínico, funcional y psicosocial del paciente reciba intervención oportuna (2). Esta coordinación interprofesional permite optimizar la prevención de hemorragias, diseñar programas de rehabilitación adaptados a las necesidades individuales y brindar apoyo emocional continuo, lo cual redundará en una mejor adherencia al tratamiento y en la preservación de la calidad de vida a largo plazo (16).

La atención integral multidisciplinaria incluye actividades no farmacológicas como la fisioterapia especializada y la rehabilitación musculoesquelética para recuperar y mantener la función articular tras hemorragias, así como apoyo psicosocial para enfrentar la carga crónica de la enfermedad (12,16). Así, por ejemplo, en el manejo agudo, la aplicación de protocolos *PRICE* (Protección, Reposo, Hielo, Compresión, Elevación) o *POLICE* (Protección, Descarga optima, Hielo, Compresión, Elevación) ayuda a controlar dolor e inflamación en hemartrosis y hemorragias musculares, complementada con programas de ejercicio supervisados que fortalecen la musculatura y mejoran la coordinación (16).

El rol de la enfermería especializada en hemofilia incluye la educación al paciente y a su familia en técnicas de autoadministración de concentrados de factor, el cuidado y monitoreo de dispositivos de acceso venoso central y la vigilancia sistemática de signos de sangrado para una intervención temprana (2,16). Además, las enfermeras utilizan instrumentos clinimétricos validados (como el HJHS y el FISH) para evaluar periódicamente la función articular y la independencia funcional, facilitando la adaptación de los esquemas de profilaxis (2).

En el manejo de hemorragias orales, el odontólogo identifica el sitio de sangrado y aplica presión directa o suturas, complementado con hemostáticos locales como antifibrinolíticos tópicos, celulosa oxidada o sellador de fibrina tras extracciones dentales (2). Adicionalmente, se recomienda la atención dental preventiva periódica para niños y adultos, con tratamientos restauradores y profilaxis profesional que minimicen la necesidad de procedimientos invasivos y, por ende, el riesgo de sangrado (2).

El apoyo psicológico es fundamental para abordar el impacto emocional del dolor crónico y la incertidumbre asociada a episodios hemorrágicos, mediante terapias de manejo del estrés, estrategias de afrontamiento (2). Este acompañamiento favorece la adherencia al tratamiento al reforzar la autoeficacia, la resiliencia y la autoestima de los pacientes, constituyéndose en un pilar de la atención integral (2). Los trabajadores sociales por su parte, facilitan el acceso a recursos educativos y económicos, coordinan redes de apoyo entre organizaciones de pacientes y orientan a las familias en la gestión de trámites de aseguramiento y subsidios (2).

4.2 Descripción de los medicamentos para el manejo de la hemofilia en Colombia

4.2.1 Ácido tranexámico:

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA - *European Medicines Agency*, FDA - *Food and Drug Administration*, AEMPS - *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, WHO - *World Health Organization* y UMC - *Uppsala Monitoring Centre*; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*), (ver Tabla 4).

Tabla 4. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
------------------	---

Base de datos	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	25/06/2025; 30/06/2025; 03/07/2025
Término de búsqueda	Ácido tranexámico

Fuente: Elaboración propia

4.2.1.1 Identificación y descripción del medicamento

El ácido tranexámico pertenece a un grupo de medicamentos denominados antifibrinolíticos, inhibe la fibrinólisis reduciendo la activación del plasminógeno en plasmina con incremento de la estabilidad del coágulo. Este fármaco es útil en el manejo de hemorragias en mucosas (cavidad oral, nasal y menstrual); sin embargo, está contraindicado en hematuria de origen renal, ya que existe el riesgo de anuria mecánica debido a la formación de un coágulo ureteral (17).

El ácido tranexámico se encuentra disponible como tabletas de 500mg para administración oral y en solución inyectable para administración intravenosa de 100 mg/ml (18).

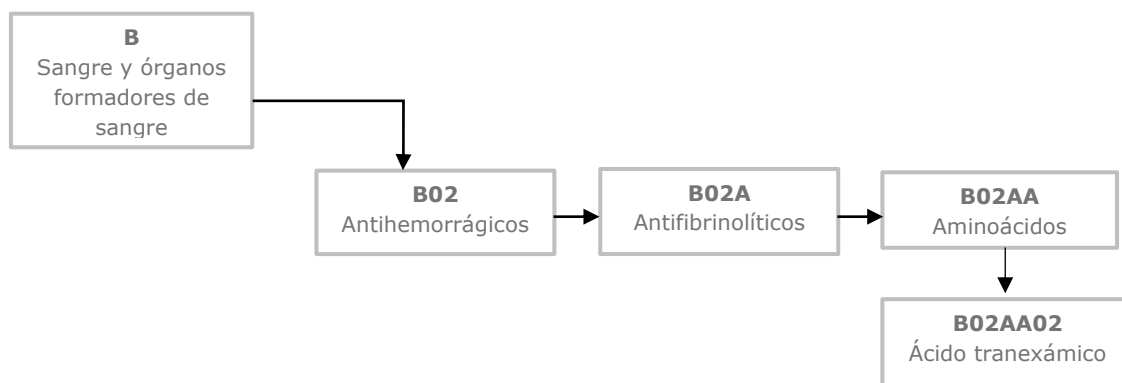
4.2.1.2 Mecanismo de acción

El ácido tranexámico actúa como un inhibidor competitivo y reversible de la lisina en el plasminógeno, impidiendo que la plasmina (forma activa del plasminógeno) se una y degrade la fibrina. Esto ayuda a estabilizar los coágulos (19).

4.2.1.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC - Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química, el ácido tranexámico pertenece al sistema orgánico de sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al subgrupo químico de antifibrinolíticos (20) (ver Figura 1).

Figura 1. Clasificación ATC ácido tranexámico



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

4.2.1.4 Indicación autorizada en Colombia¹

El medicamento se encuentra aprobado para ser comercializado en Colombia y está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, tales como intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria, menorragias, en pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental y conización del cuello uterino (18).

Indicación FDA: indicado en pacientes con hemofilia para uso a corto plazo (de 2 a 8 días) para reducir o prevenir hemorragias y reducir la necesidad de terapia de reemplazo durante y después de una extracción dental (21).

Indicación EMA: indicado para el tratamiento de hemorragias o riesgo de hemorragia en casos de aumento de la fibrinólisis o fibrinogenólisis (incluida la sobredosis trombolítica) (22), en adultos y niños a partir de un año (23).

¹ Se hace claridad que la indicación relacionada surge tras un proceso de armonización de las diferentes indicaciones autorizadas para los distintos preparados; para la realización de este proceso se tiene en cuenta que se tenga el mismo principio activo y forma farmacéutica, lo que permite realizar una agrupación; en el anexo 7- Tabla 44 se puede verificar de forma separada por registro sanitario la respectiva indicación autorizada por el INVIMA.

Además, también está indicado en hemorragias causadas por fibrinólisis general o local, como:

- Menorragia y metrorragia
- Hemorragia gastrointestinal
- Trastornos urinarios hemorrágicos posteriores a cirugía de próstata o procedimientos quirúrgicos que afecten al tracto urinario
- Cirugía otorrinolaringológica (adenoidectomía, amigdalectomía, extracciones dentales)
- Cirugía ginecológica o trastornos de origen obstétrico
- Cirugía torácica y abdominal y otras intervenciones quirúrgicas mayores, como la cirugía cardiovascular
- Manejo de la hemorragia debida a la administración de un agente fibrinolítico (23).

4.2.1.5 Contraindicaciones:

El medicamento está contraindicado en pacientes con historia de trombosis arterial o venosa, en condiciones fibrinolíticas que siguen a una coagulopatía de consumo, historia de convulsiones, deterioro renal severo, hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados (17) y en mujeres en edad reproductiva (24).

4.2.1.6 Precauciones y advertencias:

Riesgo tromboembólico: se han reportado casos de trombosis o tromboembolia venosa y arterial, así como oclusiones de la arteria y la vena retinianas (por lo que, se debe indicar a los pacientes reportar cualquier síntoma ocular o visual, suspender el tratamiento y consultar con el oftalmólogo para evaluación completa, que incluya examen de retina con dilatación de pupilas) (25).

Adicionalmente, se tiene identificado que el uso concomitante con anticonceptivos hormonales combinados aumenta el riesgo de tromboembolia venosa, trombosis arterial, accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. En especial en mujeres obesas o fumadoras mayores de 35 años. Al igual que el uso concomitante con concentrados de complejo de factor IX o

concentrados de coagulantes anti-inhibidores, presentan aumento del riesgo de trombosis (25).

Reacciones alérgicas graves: se notificó un caso de reacción alérgica grave con ácido tranexámico en los ensayos clínicos, la paciente presentó disnea, opresión en la garganta y enrojecimiento facial, que requirió tratamiento médico de urgencia (25).

Hemorragia subaracnoidea: usar el medicamento en pacientes con hemorragia subaracnoidea puede provocar edema cerebral e infarto cerebral (24).

Conjuntivitis leñosa: se ha reportado casos de conjuntivitis leñosa en pacientes que toman este fármaco, no obstante, la conjuntivitis se resolvió tras suspender el tratamiento (24).

Por otro lado, el fármaco no debe ser administrado en pacientes con historial de convulsión, también hay riesgo de anuria mecánica por formación de coágulos uretrales en los casos de hematuria de origen renal. Además, se debe disminuir la dosis del medicamento en insuficiencia renal por el riesgo de acumulación (17).

4.2.1.7 Dosificación:

Administración oral:

Hemofilia - prevención y tratamiento de hemorragias relacionadas con el manejo de extracciones dentales:

- Adultos: 1000 mg – 1500 mg (2-3 comprimidos) cada 8 horas durante 6-8 días. La dosis se basa en 25 mg/kg.
- Pediatría: debe calcularse según el peso corporal, con 25 mg/kg por dosis. Sin embargo, los datos sobre la eficacia, la posología y la seguridad en estas indicaciones son limitados (26).

Administración IV:

Profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia sometidos a extracción dental:

- Profilaxis preoperatoria (adultos y pediatría): 10 mg/kg por vía IV en una dosis única inmediatamente antes de la extracción.

- Profilaxis post-operatoria (adultos y pediatría): 10 mg/kg por vía IV cada 6 a 8 horas durante 2 a 8 días.

4.2.1.8 Información de comercialización

El ácido tranexámico fue aprobado inicialmente en Estados Unidos por la FDA en 1986 (21), luego fue aprobada su comercialización en Europa por la EMA (22), en Australia por la TGA - *Therapeutic Goods Administration* fue publicada su comercialización el 15/10/2010 (27) y el 7/03/2014 fue aprobado en Canadá por *Health Canada* (28).

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 5 registros sanitarios para la forma farmacéutica tableta y 8 registros sanitarios para la forma farmacéutica inyectable, que actualmente están vigentes (Ver Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia). La primera aprobación se dio para la forma farmacéutica tableta en el año 1996; sin embargo, no se encontró información de la respectiva acta de la comisión revisora.

4.2.1.9 Perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y frecuentes ($\geq 5\%$) en ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza, síntomas sinusales y nasales, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, dolor articular, calambres musculares, migraña, anemia y fatiga (25). Además, se han descrito otras reacciones adversas menos frecuentes, tales como: náuseas, vómitos, diarrea, malestar con hipotensión, trombosis venosa o arterial en cualquier localización, convulsiones y reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis (17).

4.2.1.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto ácido tranexámico (ver Tabla 5).

Tabla 5. Información vigilancia poscomercialización ácido tranexámico

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 24/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 24/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 24/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO Uppsala Monitoring Centre	- http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 24/07/2025	<p>La búsqueda del principio ácido tranexámico, arrojó un resultado de 16.703 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (15%; 4.027 RAM (Reacción Adversa a Medicamentos)) RAM representativas: dolor de pecho (1.630), escalofrío (799) y pirexia (432) - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo (15%; 3.947 RAM) RAM representativas: prurito (1.457), rash (1.302) e hiperhidrosis (507) - Trastornos del sistema nervioso (13%; 3.534 RAM) RAM representativas: mareos (1.508), dolor de cabeza (608) e hipoestesia (288) - Trastornos cardiacos (8%; 2.128 RAM) RAM representativas: aleteo cardiaco (813), palpitaciones (794) y taquicardia (143)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (6%; 1.593 RAM) RAM representativas: disnea (877), embolismo pulmonar (254) y taquipnea (102)

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.2 Factores de coagulación VIII

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (ver Tabla 6).

Tabla 6. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	3/06/2025; 25/06/2025; 1/07/2025; 3/07/2025; 25/07/2025
Término de búsqueda	Factor de coagulación VIII; Factor VIII

Fuente: Elaboración propia.

4.2.2.1 Identificación y descripción del medicamento

El factor VIII también conocido como factor antihemofílico humano (FAH), es clave en la cascada intrínseca de la coagulación, ya que la hemostasia normal requiere al menos 25% de la actividad de este factor (29).

El **factor VIII obtenido de plasma humano** se obtiene a través de un procedimiento de alta tecnología, denominado fraccionamiento plasmático, que combina técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio, y cromatografía de afinidad que garantiza su eficacia y una seguridad máxima respecto al riesgo infeccioso (30).

En Colombia el factor VIII humano se encuentra disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI, y 1000 UI, su vida media oscila entre las 5-28 horas (29,31,32).

Con el advenimiento de la ingeniería genética, se logra identificar la estructura del factor VIII, lo que conllevó al desarrollo del **factor VIII recombinante (rFVIII)**, que surgió por la necesidad de tratar a los pacientes con hemofilia A con concentrados del FVIII sin el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Incluso la seguridad con estos ha ido mejorando más aún con la eliminación completa de proteínas animales o humanas del proceso de fabricación, evitando que los pacientes no se expongan a patógenos conocidos o emergentes. Recientemente gracias a la biotecnología, se ha centrado en mejorar su expresión, para reducir la inmunogenicidad y mejorar el perfil farmacocinético (33). Los rFVIII son moléculas de longitud completa o con el dominio B eliminado (el cual no es necesario para actividad en la coagulación) (34).

Entre los rFVIII aprobados por el INVIMA en su denominación común internacional – DCI, se tiene el Octocog alfa disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI y 1000 UI, con una vida media entre 10-14 horas (29,35); Simoctocog alfa disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 2000 UI con una vida media entre 15.1 - 17.1 horas (36); el Moroctocog alfa disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 2000 UI con una vida media entre 8 - 2.2 horas (37), el Lonoctocog alfa disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI y 1000 UI con una vida media de 14.2 horas (38); y Turoctocog alfa disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI y 3000 UI con una vida media entre 10.8 - 12 horas (24).

Así, para los pacientes con hemofilia A, pueden recibir terapia de reemplazo con factor VIII exógeno obtenido del plasma o factor VIII obtenido por técnica recombinante (de los cuales hay varias formulaciones que se diferencian por sus variaciones farmacocinéticas) (39).

El **factor VIII recombinante de vida media extendida**, surge debido a las limitantes que existe con la administración del FVIII con vida media estándar, relacionadas con la baja adherencia, desplazamientos continuos y mayor número de infusiones en la semana; por lo que, se ha desarrollado formulaciones con vida media extendida, las cuales reducen el número de infusiones y logran concentraciones valle superiores que lo que se logra con las formulaciones

habituales de rFVIII. Para ello, estas proteínas recombinantes se someten a pegilación con (polietilenglicol - PEG) para alargar la vida media (40).

En Colombia se tienen los siguientes DCI aprobados: El factor antihemofílico recombinante pegilado - ruriotocog alfa pegol disponible como polvo liofilizado de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, y 2000 UI, con una vida media de 14.69 ± 3.79 horas para ≥ 18 años (41) y el damoctocog alfa pegol disponible como polvo liofilizado de 500 UI, 1000 UI, y 2000 UI con una vida media de 17.9 horas (24).

4.2.2.2 Mecanismo de acción

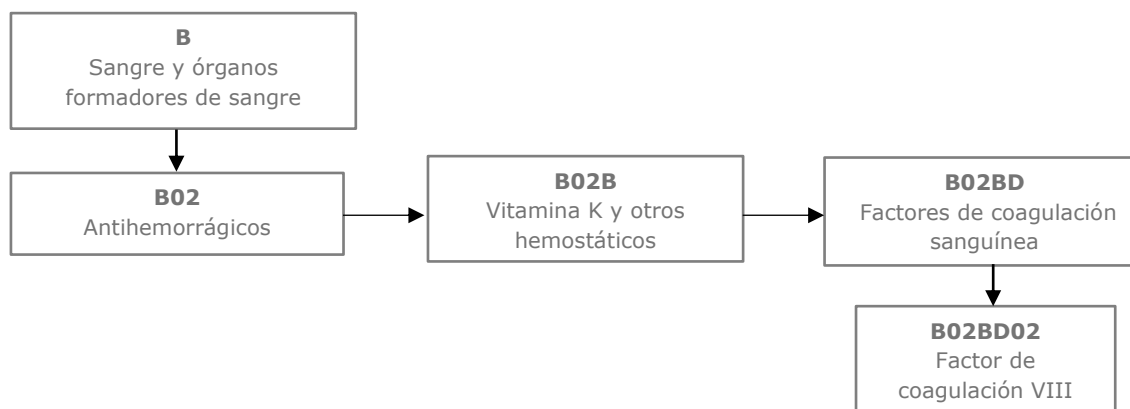
El factor VIII en su forma inactiva, circula como un heterodímero unido no covalentemente al factor de von Willebrand. Esta unión protege al factor VIII de una degradación prematura y es crucial para su actividad biológica y vida media del mismo, ya que el factor VIII es activado por proteólisis (degradación por proteasas a moléculas más pequeñas) que transforma al FVIII en su forma activa metabólica FVIIIa (40).

Su mecanismo de acción consiste en reemplazar temporalmente el factor de coagulación VIII faltante, lo que corrige y/o previene el sangrado en pacientes con hemofilia A. Su inicio de acción es inmediato y tiene una vida media de 8 a 28 horas (29).

4.2.2.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, factor VIII pertenece al sistema sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al grupo de factores de coagulación sanguínea (20) (ver Figura 2).

Figura 2. Clasificación ATC factor VIII de la coagulación



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

4.2.2.4 Indicación autorizada en Colombia¹

El factor VIII cuenta con autorización para ser comercializado en Colombia, y está indicado para pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- Prevención de hemorragias
- Control de episodios de sangrado (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía).

Estas preparaciones no contienen factor de von Willebrand, por lo tanto, no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand (18).

Indicación EMA: es un medicamento utilizado para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes de todas las edades con hemofilia A (un

trastorno hemorrágico hereditario causado por la deficiencia del factor VIII) (22).

Indicación FDA: indicado en niños y adultos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- Tratamiento y control de episodios hemorrágicos a demanda
- Manejo perioperatorio
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado (42).

4.2.2.5 Contraindicaciones:

En hipersensibilidad o reacción sistémica grave al factor VIII o a cualquier ingrediente de las formulaciones (24), en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la proteína de ratón o hámster, o a los excipientes (43). Para el caso de formulaciones pegiladas, está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al PEG (44).

4.2.2.6 Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad: existen reportes de reacciones de hipersensibilidad que pueden progresar a anafilaxia, las cuales pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, sibilancias, disnea, urticaria, prurito, náuseas y vómitos. Por lo cual, se debe interrumpir el medicamento e iniciar tratamiento de manejo (43). En el caso de FVIII pegilado, los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de ratón y hámster y algunas reacciones pueden estar relacionadas con anticuerpos contra el PEG (44).

Anticuerpos neutralizantes: luego de la administración del fármaco se puede producir la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII, por lo que se hace necesario hacer seguimiento de forma regular con el fin de detectar esta situación (a través de observación clínica y análisis de laboratorio que mida la concentración del inhibidor del FVIII), sobre todo si la concentración plasmática del FVIII no aumenta según lo esperado o no se controla la hemorragia con la dosis esperada (43).

Monitoreo de pruebas de laboratorio: es necesario hacer monitoreo a los niveles de actividad del FVIII en la sangre para asegurar que el tratamiento sea

efectivo, a través de pruebas de laboratorio específicas, como el ensayo de coagulación de una etapa o el ensayo de sustrato cromogénico. Además, se debe confirmar que los niveles del FVIII deseados se alcancen y mantengan, ya que si no se logra o el sangrado no se controla con la dosis administrada, se debe realizar prueba para detectar la presencia de inhibidores del FVIII (ya que hacen que el medicamento sea menos efectivo), estos se miden en unidades Bethesda (UB)(44).

4.2.2.7 Dosificación:

Para el tratamiento a demanda en bolo IV, se debe calcular la dosis necesaria del factor VIII con base en las unidades requeridas de la siguiente forma: dosis = peso del paciente en Kg x aumento deseado del factor VIII en porcentaje x 0,5 (45). Teniendo en cuenta que la dosificación del FVIII también depende de cómo logre las concentraciones plasmáticas dentro de la ventana terapéutica delimitada por una concentración máxima tolerada de 150% (por encima de este umbral resultan en reacciones adversas, como eventos tromboembólicos) y una concentración mínima efectiva de 1% (por debajo de esta, resulta en sangrados). Una vez definida la dosis para alcanzar la concentración objetivo, se debe definir el intervalo de dosificación, es decir la vida media del medicamento, la cual es el tiempo que transcurre para que se elimine la mitad del fármaco presente en la circulación. Normalmente los esquemas de infusión que se mantienen dentro de la ventana terapéutica se hacen 2-3 veces por semana (40).

4.2.2.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 42 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7. El factor VIII se encuentra aprobado en agencias sanitarias de referencia, tales como la FDA y la EMA².

² En Colombia se evidencia la primera aprobación de factor VIII bajo el nombre comercial Emoclot en 1996.

4.2.2.9 Perfil de seguridad

Reacciones adversas: durante los estudios clínicos, los pacientes mayores de 12 años que ya habían recibido tratamiento reportaron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) los siguientes efectos secundarios: dolor de cabeza, tos, náuseas y fiebre (44). También, se notificó con mayor frecuencia en los ensayos clínicos ($\geq 1\%$) reacciones en el lugar de la inyección y pirexia (46).

4.2.2.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el factor VIII (ver Tabla 7 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 7. Información vigilancia poscomercialización factor VIII

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 25/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 25/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 25/07/2025	El 5/12/2017, luego de la publicación del estudio SIPPET, la EMA concluyó que los medicamentos con factor VIII recombinante presentaban una mayor incidencia de desarrollo de inhibidores que los medicamentos plasmáticos. Sin embargo, debido a las diferentes características de los productos individuales dentro de las dos clases, se determinó que el riesgo de desarrollo de inhibidores debe evaluarse individualmente para cada medicamento, independientemente de la clase. El riesgo de cada producto se seguirá evaluando a

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		medida que se disponga de más evidencia.
WHO Uppsala Monitoring Centre	- http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 25/07/2025	<p>La búsqueda del principio factor VIII, arrojó un resultado de 3.297 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (19%; 976 RAM) RAM representativas: muerte (421), pirexia (109) e ineffectividad del medicamento (107) - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo (6%; 301 RAM) RAM representativas: rash (85), urticaria (80) y prurito (78) - Trastornos vasculares (6%, 296 RAM) RAM representativas: hemorragia (146), hipotensión (27) y enrojecimiento (22) - Infecciones e infestaciones (6%; 292 RAM) RAM representativas: hepatitis C (122), Infección VIH (47) y hepatitis A (45) - Trastornos hepatobiliares (5%; 260 RAM) RAM representativas: hepatitis (210), ictericia (28) y función hepática anormal (26)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.3 Factor VIII inhibidor activado por bypass

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (ver Tabla 8).

Tabla 8. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	1/06/2025; 17/06/2025; 2/07/2025; 4/07/2025; 26/07/2025
Término de búsqueda	Complejo coagulante antiinhibidor, factor VIII inhibidor activado por bypass, concentrado de complejo protrombínico activado - CCPa

Fuente: Elaboración propia.

4.2.3.1 Identificación y descripción del medicamento

Los concentrados de complejos protrombínicos son un producto derivado de plasma que contiene factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Estos pueden dividirse en (47):

- Concentrados de complejo protrombínico (CCP) que contiene factores de coagulación no activados (29) que se sintetizan en el hígado: II, VII, IX y X (con semividas de 48-60, 1.5-6, 20-24 y 24-48 horas respectivamente (48)) proteína C, proteína S y muy pequeñas cantidades de antitrombina y heparina (que mantienen a los factores inactivos) (47). La administración de este medicamento aumenta de manera rápida los niveles plasmáticos de factores de coagulación y proteínas antitrombóticas (29).
- El factor VIII inhibidor activado por bypass o también conocido como concentrado de complejo protrombínico activado – CCPa, que contiene factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado (49), que permite la hemostasia aun cuando la cantidad de los factores de coagulación están disminuidos o ausentes. Esta terapia contiene un complejo coagulante anti inhibidor, el cual ayuda a evitar los efectos de los inhibidores para mejorar la coagulación sanguínea y disminuir el riesgo de sangrado, ya que tiene la propiedad de generar trombina sin necesidad de los factores VIII y IX, sin embargo, como contiene trazas del factor IX (FIX) puede contribuir al desarrollo de

reacciones alérgicas a personas con historial de alergias (50). Su vida media efectiva es de 4 a 7 horas (45)³.

Este medicamento se encuentra disponible como polvo liofilizado que contiene 500 UI o 1000 UI de factor VIII inhibidor activado por bypass (18).

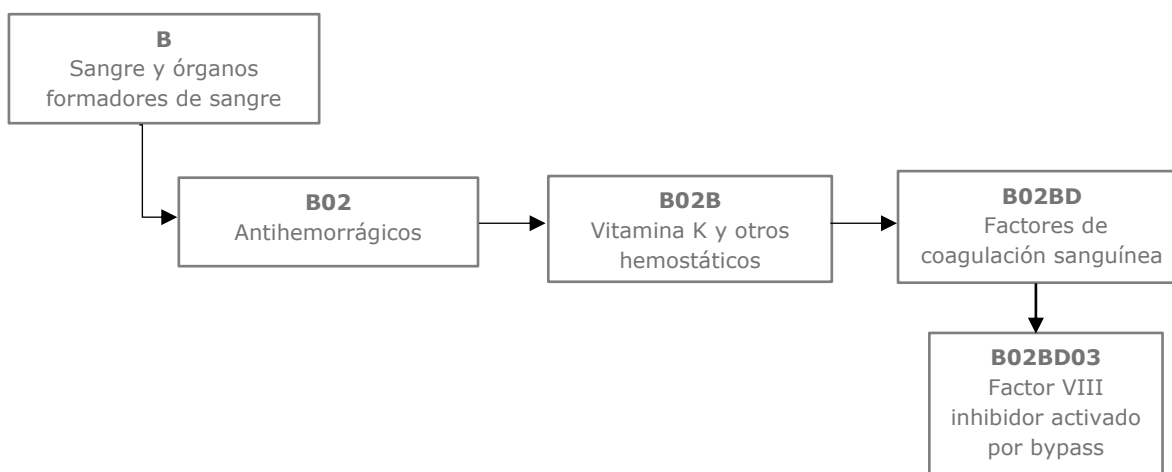
4.2.3.2 Mecanismo de acción

El CCPa está compuesto de zimógenos de complejo de protrombina que son tanto procoagulantes (protrombina FVII, FIX, FX) con anticoagulantes (proteína C). Aunque contiene una pequeña cantidad de productos de activación, como el factor VIIa, su contenido en enzimas procoagulantes es relativamente bajo (49).

4.2.3.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, factor VIII inhibidor activado por bypass pertenece al sistema sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al grupo de factores de coagulación sanguínea (20) (ver Figura 3).

Figura 3. Clasificación ATC factor VIII inhibidor activado por bypass



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

³ Se hace la claridad que a partir de este punto se hará referencia solamente al CCPa que es el de interés en el lineamiento.

4.2.3.4 Indicación autorizada en Colombia¹

El medicamento está aprobado por el INVIMA y su indicación es tanto para tratamiento como para la profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en:

- Pacientes con hemofilia tipo A con inhibidor del factor VIII.
- Pacientes con hemofilia tipo B con inhibidor del factor IX

También se usa con el concentrado del factor VIII en tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII, como pacientes sin inhibidor. Además, se puede usar en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI Y XII, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida (18).

Indicación AEMPS⁴: el tratamiento está indicado para todos los grupos de edad en:

- Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor
- Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia B con inhibidor
- Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes no hemofílicos con inhibidor adquirido del factor VIII
- Profilaxis en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia A con inhibidor (49).

Indicación FDA: está indicado para pacientes con hemofilia A y B con inhibidores para:

- Control y prevención de episodios hemorrágicos
- Manejo perioperatorio
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos. No obstante, no está indicado para el tratamiento de episodios

⁴ Para este caso, se tomó la información de indicaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y no de la EMA, ya que no estaba disponible la información en esta última.

hemorrágicos derivados de deficiencias de factores de coagulación en ausencia de inhibidores del factor VIII o del factor IX (51).

4.2.3.5 Contraindicaciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad grave conocidas al producto o a sus excipientes, incluidos los factores del sistema generador de quinina. Coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis o embolia aguda (incluido el infarto de miocardio) (51).

4.2.3.6 Precauciones y advertencias:

El medicamento puede causar eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), en especial luego de dosis mayores a 200 unidades por kg al día y en pacientes con factores de riesgo trombótico (51).

Además, los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad aterosclerótica avanzada, aplastamiento, septicemia o tratamiento concomitante con factor VIIa recombinante, tienen un mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos debido a la presencia de factor tisular en la sangre o a una condición de coagulación subyacente que los predispone. Por lo cual, se debe evaluar el riesgo beneficio de la terapia. Es necesario hacer seguimiento a los pacientes que reciben dosis mayores a 100 unidades por kg de peso, con el fin de detectar el desarrollo de CID, isquemia coronaria aguda y signos y síntomas de otros eventos tromboembólicos. En caso de presentar dolor o presión torácica, disnea, alteración de la consciencia, la visión o el habla, hinchazón o dolor en las extremidades o el abdomen, se debe suspender la administración del medicamento e iniciar medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas (51).

En caso de presentar reacciones de hipersensibilidad graves o anafilaxia, suspender el fármaco y administrar el tratamiento adecuado (24).

Como el medicamento se elabora a partir del plasma humano, puede contener agentes infecciosos, tales como: virus, la variante y el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vCJD)(24).

4.2.3.7 Dosificación

La dosis y duración del tratamiento dependerá de la gravedad y localización de la hemorragia, alteración de la función hemostática y estado clínico del paciente. Generalmente, se recomienda 50-100 U/kg, no obstante, según la gravedad se puede usar dosis mayores. En caso de intervenciones quirúrgicas se puede administrar una dosis inicial de 100 U/kg antes de la cirugía y pasadas 6-12 horas adicionar otra dosis de 50-100 U/kg; la dosis de mantenimiento puede ser esta última dosis cada 6 a 12 horas sin sobrepasar 200 U/kg/día. Adicional, para la profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidor, la dosis va desde 70-100 U/Kg en días alternos, la cual puede aumentar o disminuir (26).

4.2.3.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 3 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7.

El medicamento está autorizado en agencias de referencia como la FDA (aprobado desde 1986)(33), TGA (desde 2012) (27) y en Health Canada desde el 2018 (28). En Colombia se evidencia la primera autorización de este medicamento en 1999 (18).

4.2.3.9 Perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes fueron: anemia, diarrea, hemartrosis, anticuerpos de superficie de hepatitis B positivos, náuseas y vómitos con una frecuencia mayor del 5%. Las reacciones adversas graves reportadas son hipersensibilidad y eventos tromboembólicos, incluidos accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda (24).

4.2.3.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el factor VIII inhibidor activado por bypass (ver Tabla 9).

Tabla 9. Información vigilancia poscomercialización factor VIII inhibidor activado por bypass

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 26/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 26/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 26/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO Uppsala Monitoring Centre	- http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 26/07/2025	<p>La búsqueda del principio factor VIII inhibidor activado por bypass, arrojó un resultado de 1.362 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (20%; 466 RAM) RAM representativas: fracaso del tratamiento (126), ineffectividad del medicamento (88) y muerte (41) - Trastornos vasculares (20%, 462 RAM) RAM representativas: hemorragia (347), trombosis (28) y hematoma (22) - Envenenamiento por lesiones y complicaciones de procedimientos (8%; 195 RAM) RAM representativas: hemorragia postoperatoria (29), caída (22) y uso off label (20) - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (7%; 157 RAM) RAM representativas: hemartrosis (71), artralgias (31) e hinchazón de las articulaciones (23)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		- Trastornos del sistema nervioso (6%; 134 RAM) RAM representativas: dolor de cabeza (39), accidente cerebrovascular (13) y accidente cerebrovascular isquémico (8)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.4 Factor de coagulación IX

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (ver Tabla 10).

Tabla 10. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	18/06/2025; 19/06/2025; 15/07/2025; 16/07/2025; 28/07/2025
Término de búsqueda	Factor de coagulación IX, Factor IX (humano)

Fuente: Elaboración propia.

4.2.4.1 Identificación y descripción del medicamento

El factor IX es una glicoproteína de una sola cadena con un peso molecular de aproximadamente 68.000 Dalton (52).

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se prolonga en personas con hemofilia B, por ello, el tratamiento con concentrado de factor IX puede normalizar el TTPa al reemplazar temporalmente el factor IX, aumentando los niveles plasmáticos de este factor y corrigiendo temporalmente el defecto de coagulación en estos pacientes (52).

En Colombia se encuentra disponible el factor IX de coagulación humano como polvo liofilizado con 500 UI, 600 UI y 1000 UI (18), con vidas medias que oscilan entre 16 y 30 horas (29,53–55). Dentro de los productos recombinantes se tiene al Nonacog alfa con una vida media entre 18.1 - 22.4 horas (29), el Nonacog gama con una vida media de aproximadamente 26,7 horas (56) y el Eftrenonacog alfa con una vida media de aproximadamente 86.52 horas (29).

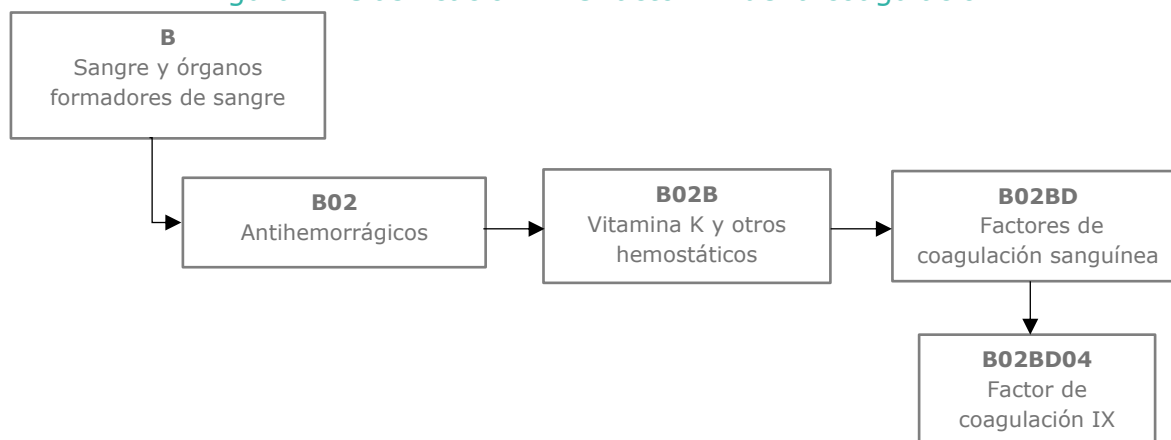
4.2.4.2 Mecanismo de acción

El factor IX es una proteína de la coagulación vital que se produce en el hígado y depende de la vitamina K, el cual desempeña un papel crucial en la formación de coágulos sanguíneos para detener el sangrado. Así, el factor IX se activa de dos maneras principales: por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación y por el complejo de factor VII/factor tisular en la vía extrínseca de la coagulación. Una vez activado, el factor IX se une al factor VIII activado para activar el factor X. Este, a su vez, transforma la protrombina en trombina. Finalmente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que resulta en la formación de un coágulo sanguíneo para sellar la herida (57).

4.2.4.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, el factor de coagulación IX pertenece al sistema sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al grupo de factores de coagulación sanguínea (20) (ver Figura 4).

Figura 4. Clasificación ATC factor IX de la coagulación



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

4.2.4.4 Indicación autorizada en Colombia¹

El factor IX es una proteína con acción antihemorrágica que está indicado en el tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) y el manejo de la deficiencia adquirida del factor IX. También se ha indicado para el manejo perioperatorio (18).

Indicación EMA: tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) (56).

Indicación FDA: está indicado para adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX o enfermedad de Christmas), en los siguientes manejos:

- Tratamiento y control a demanda de episodios de sangrado.
- Manejo perioperatorio del sangrado.

Indicado en pacientes ≥ 16 años de edad con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX o enfermedad de Christmas) para:

- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Sin embargo, no está indicado para la inducción de tolerancia inmunitaria en pacientes con hemofilia B (52).

4.2.4.5 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes y reacción alérgica conocida a la proteína de hámster (56). Además, no está indicado en alergia conocida a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina (53).

4.2.4.6 Precauciones y advertencias:

Trazabilidad: es necesario registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado, para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos (56).

Reacciones de hipersensibilidad: se ha establecido una estrecha relación temporal con reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia (manifestadas con prurito, erupción cutánea, urticaria, ronchas, hinchazón

facial, mareos, hipotensión, náuseas, molestias torácicas, tos, disnea, sibilancias, rubor, malestar (generalizado) y fatiga) con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Por lo tanto, se debe vigilar este tipo de reacciones, en especial en las primeras fases de exposición al producto. Se recomienda realizar las administraciones iniciales (aproximadamente 10 a 20) de factor IX bajo supervisión médica, con el fin de brindar la atención médica oportuna y adecuada y suspender el tratamiento si se presentan signos o síntomas (52).

Inhibidores: se ha reportado anticuerpos neutralizantes (inhibidores) tras el tratamiento repetido con factor IX, por este motivo, debe monitorizarse a los pacientes frente al desarrollo de estos, mediante una prueba biológica cuantificada en Unidades Bethesda (UB). Sobre todo, debe realizarse este análisis para confirmar la presencia de inhibidores del factor IX si no se logra los niveles de actividad plasmática con el tratamiento o no se logra el control de la hemorragia. Adicionalmente, si se determina la presencia de inhibidores a este factor, se debe considerar otra opción terapéutica (53).

Síndrome nefrótico: existen reportes de síndrome nefrótico tras intentos de inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX (58). No se ha establecido la seguridad y eficacia del factor IX para la inducción de tolerancia inmunitaria (24).

Tromboembolia: los concentrados de factor IX (humano) y complejo de factor IX (humano) conllevan un riesgo significativo de eventos tromboembólicos graves y potencialmente mortales, como ataques cardíacos, trombosis venosa y embolia pulmonar. Este riesgo aumenta en pacientes con condiciones preexistentes como enfermedad hepática, historial de trombosis, coagulación intravascular diseminada (CID), o el uso de otros medicamentos que promueven la formación de coágulos. Además, el riesgo es mayor con tratamientos prolongados, dosis altas, en el período postoperatorio y en recién nacidos. Se recomienda evaluar el riesgo beneficio y el uso de preparaciones de factor IX puro para pacientes de alto riesgo, ya que pueden ser menos propensas a causar coágulos. Es necesario monitorear a los pacientes sometidos a cirugía y aquellos con otros factores de riesgo para detectar signos de tromboembolismo o CID (por ejemplo, cambios en la presión arterial o el pulso, dificultad para respirar, dolor en el pecho, tos). Es vital seguir las pautas de dosificación recomendadas para minimizar el riesgo. Si se presenta evidencia de trombosis o CID, se debe

suspender inmediatamente el medicamento y administrar el tratamiento adecuado (24).

Seguridad viral: al usar medicamentos derivados de sangre o plasma humano, se implementan rigurosas medidas de seguridad (selección de donantes, análisis y procesos de eliminación/inactivación viral) para minimizar el riesgo de transmisión de infecciones. Estas medidas son efectivas contra virus como el VIH y las hepatitis B y C (envueltos), y la hepatitis A (no envuelto). Sin embargo, no se puede garantizar la eliminación total de todos los agentes infecciosos, incluyendo virus emergentes o desconocidos, y su eficacia es limitada contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (afectando al feto), personas con sistemas inmunes debilitados o pacientes con ciertas anemias. Por lo cual, se recomienda la vacunación contra la hepatitis A y B para pacientes que reciben concentrados de factor IX de forma regular o repetida (53).

Eventos cardiovasculares: el tratamiento con factor IX puede aumentar el riesgo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (56).

4.2.4.7 Dosificación

Episodios hemorrágicos y profilaxis perioperatoria en pacientes con hemofilia B (adultos y pediatría) (59):

- La dosis y duración del tratamiento con factor IX se debe titular de acuerdo con la respuesta del paciente y dependerá de varios factores:
 - La gravedad de la deficiencia del factor IX
 - El sitio de la lesión o cirugía
 - El grado de hemorragia
 - La recuperación de factor IX
 - El estado general del paciente.
 - Dosis (cálculo empírico): peso corporal (kg) multiplicado por el aumento de factor IX deseado (porcentaje del nivel normal), multiplicado por 1 (inverso de la recuperación esperada). El cálculo provee el número de UI de factor IX que se requieren para administrar por vía IV:
 - Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) x 1

- Hemorragia leve: 20% a 30% del nivel normal de factor IX, es la actividad del factor IX que se requiere por vía IV cada 12 horas durante 1 a 2 días.
- Hemorragia moderada: 25% a 50% del nivel normal de factor IX, es la actividad del factor IX que se requiere por vía IV cada 12 horas, durante 2 a 7 días o hasta que el sangrado se detenga e inicie la curación adecuada de la herida.
- Hemorragia mayor: 50% del nivel normal de factor IX, es la actividad del factor IX que se requiere por vía IV cada 12 horas, durante 3 a 5 días; seguido de 20% por hasta 10 días.
- Cirugía: 50% a 100% del nivel normal de factor IX, es la actividad del factor IX que se requiere por vía IV cada 12 horas, durante 7 a 10 días.

4.2.4.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 18 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7.

El medicamento está autorizado en agencias de referencia como la FDA (52) y la EMA desde 1997 (22). En Colombia se evidencia la primera aprobación de este factor en el año 1999 (18).

4.2.4.9 Perfil de seguridad

Las reacciones más graves al factor IX, incluyen reacciones alérgicas sistémicas (como dificultad para respirar, baja presión arterial y anafilaxia) y el desarrollo de inhibidores que invalidan el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes, observados en más del 5% de los pacientes, son fiebre, tos, dolor de cabeza, mareos, náuseas, y reacciones en la piel o en el lugar de la inyección (52).

4.2.4.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el factor IX (ver **iError! No se encuentra el origen de la referencia.**Tabla 11).

Tabla 11. Información vigilancia poscomercialización factor de coagulación IX

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 28/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 28/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 28/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO Uppsala Monitoring Centre	- http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 28/07/2025	La búsqueda del principio factor IX, arrojó un resultado de 371 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte: - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (15%; 102 RAM) RAM representativas: muerte (15), ineffectividad del medicamento (13) y pirexia (9) - Infecciones e infestaciones (12%; 82 RAM) RAM representativas: hepatitis C (43), Infección VIH (28) y hepatitis A (4) - Investigaciones (10%; 67 RAM) RAM representativas: prueba VIH positiva (23), prueba del virus de la hepatitis C (14) y anticuerpo anti-factor IX positivo (7) - Trastornos vasculares (9%, 58 RAM)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		RAM representativas: hemorragia (15), trombosis venosa profunda (7) y trombosis (7) - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo (7%; 44 RAM) RAM representativas: urticaria (18), prurito (9) y rash (7)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.5 Factor de coagulación VII activado recombinante - Eptacog alfa (activado)

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC), (ver Tabla 12).

Tabla 12. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	21/07/2025; 22/07/2025; 23/07/2025; 2/08/2025
Término de búsqueda	Factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) y Eptacog alfa (activado).

Fuente: Elaboración propia.

4.2.5.1 Identificación y descripción del medicamento

Eptacog alfa (activado) es un factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa). Tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 Daltons y se produce en células de riñón de crías de hámster (células BHK) utilizando tecnología de ADN recombinante (60). Este factor es una glicoproteína de la vitamina K, que promueve la hemostasia y funciona al activar la vía extrínseca de la cascada de

coagulación. Inicialmente, el Factor VII recombinante se secreta en su forma de una sola cadena. Durante el proceso de purificación, esta proteína se convierte, mediante autocatálisis, en la forma activa de dos cadenas, el rFVIIa. Es importante destacar que en la producción o formulación del medicamento no se utiliza suero ni proteínas de origen humano. Además, el proceso de purificación está diseñado para eliminar eficazmente una amplia gama de virus exógenos, como el MuLV, SV40 y otros, garantizando así la seguridad del producto. La vida media de este medicamento está entre 2.82 a 3.11 horas (61).

Este medicamento se encuentra disponible en Colombia como polvo liofilizado con un contenido de 1 mg o 2 mg de rFVIIa (18).

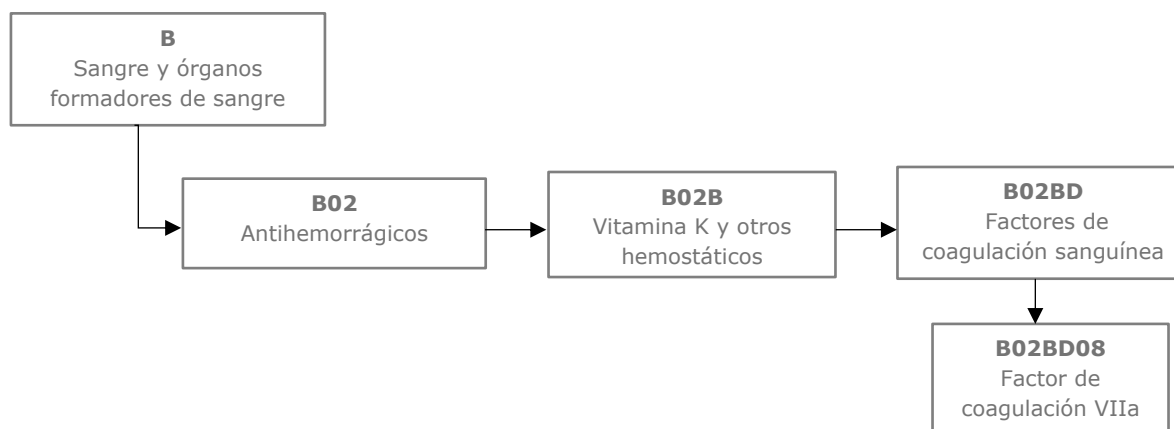
4.2.5.2 Mecanismo de acción

Su función principal es promover la coagulación de la sangre para detener hemorragias. Este proceso incluye la unión del factor VIIa al factor tisular expuesto, este complejo activará al factor IX a factor IXa y el factor X a factor Xa, lo que inicia la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina y a su vez esta última activa las plaquetas y los factores V y VIII en el lugar de la lesión, formando un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina (61).

4.2.5.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa) pertenece al sistema sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al grupo de factores de coagulación sanguínea (20) (ver Figura 5).

Figura 5. Clasificación ATC factor de coagulación VIIa



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

4.2.5.4 Indicación autorizada en Colombia¹

Este medicamento está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX > 5 BU.
- Pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX.
- Pacientes con hemofilia adquirida.
- Pacientes con deficiencia congénita de FVII.
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores (18).

Indicación EMA:

- Hemofilia congénita (un trastorno hemorrágico presente desde el nacimiento) que han desarrollado o se espera que desarrollen inhibidores (anticuerpos) contra el factor VIII o IX.
- Hemofilia adquirida (una enfermedad hemorrágica causada por el desarrollo de inhibidores del factor VIII).
- Deficiencia congénita del factor VII.
- trombastenia de Glanzmann (un trastorno hemorrágico poco frecuente), que no puede tratarse con una transfusión de plaquetas.
- También se utiliza para tratar la hemorragia posparto grave (hemorragia grave después del parto), cuando los medicamentos que estimulan la contracción muscular del útero (medicamentos uterotónicos) no son eficaces para controlar el sangrado (22).

Indicación FDA:

- Indicado en el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores del factor VIII o IX y en pacientes con hemofilia adquirida.
- Prevención de hemorragias en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores del factor VIII o IX y en pacientes con hemofilia adquirida.
- Tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con deficiencia congénita de FVII.
- Prevención de hemorragias en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos en pacientes con deficiencia congénita de FVII (62).

4.2.5.5 Contraindicaciones:

El factor de coagulación VIIa (recombinante) no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes, además, en quienes tengan historial de reacciones de hipersensibilidad a proteínas de ratón, hámster o bovinas (62).

4.2.5.6 Precauciones y advertencias

Generales: cuando se administra el medicamento, es fundamental vigilar a los pacientes para detectar signos de coagulación o trombosis. Si estos problemas

se confirman por pruebas de laboratorio, la dosis debe ajustarse o el tratamiento debe suspenderse. Dado que no hay suficientes estudios sobre los efectos de la dosificación a largo plazo, se debe tener precaución al usarlo de forma prolongada. Para los pacientes con deficiencia del factor VII, se debe monitorear el tiempo de protrombina y la actividad del factor VII antes y después del tratamiento. Si la respuesta esperada no se produce (por ejemplo, si el sangrado no se detiene), es posible que se hayan desarrollado anticuerpos y se deben realizar pruebas para confirmarlo (62).

Riesgo de CID: el uso de este tratamiento en situaciones donde los niveles de factor tisular son anormalmente altos podría incrementar el riesgo de desarrollar eventos trombóticos o inducir CID. Pacientes con enfermedades como aterosclerosis avanzada, traumatismos graves, septicemia o CID ya establecida, son particularmente vulnerables. Por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de administrar este medicamento a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, enfermedad hepática, así como a recién nacidos o personas con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas (61).

Consideraciones y reacciones alérgicas: aunque es poco común, este factor puede provocar reacciones alérgicas debido a que contiene pequeñas cantidades de proteínas de ratón, hámster o bovinas. En caso de presentarse síntomas de una reacción alérgica o de tipo anafiláctico, se debe suspender el tratamiento de inmediato y contactar al médico. En casos graves, se debe buscar atención médica urgente. Finalmente, es importante que los pacientes estén informados sobre los síntomas de hipersensibilidad (61).

Trazabilidad: se debe dejar registro del nombre y el número de lote del factor administrado, con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos (61).

Inhibidores: es posible que se desarrolle anticuerpos (inhibidores) contra el factor VII, lo que haría que el medicamento no funcione como debería. Por ello, el profesional de salud monitorizar el tiempo de protrombina (TP), la actividad del factor VII y realizar pruebas específicas. Teniendo en cuenta que los resultados de estas pruebas pueden variar según los reactivos utilizados (22).

Durante el periodo poscomercialización, no se ha notificado la formación de anticuerpos inhibidores frente al factor VII en pacientes con hemofilia A o B. Se

ha notificado el desarrollo de anticuerpos en un registro observacional de pacientes con deficiencia congénita de FVII en el periodo poscomercialización. En este tipo de pacientes se reportó en ensayos clínicos de forma frecuente la formación de anticuerpos frente a FVII; presentando en algunos casos efectos inhibitorios *in vitro*. Estaban presentes factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de FVII. Se debe monitorizar a los pacientes con deficiencia de factor VII tratados en busca de anticuerpos frente al factor VII (61).

4.2.5.7 Dosificación

Se recomienda administrar este medicamento lo más pronto posible luego del inicio de la hemorragia, con una dosis inicial de 90ug/kg de peso corporal en inyección en bolo intravenoso, con una frecuencia de administración que dependerá de la severidad de la hemorragia, procedimientos invasivos o de la cirugía que se realice. No obstante, para población pediátrica, se pueden usar dosis mayores para alcanzar las concentraciones en plasma, ya que los niños tienen una eliminación más rápida que los adultos. Las dosis se pueden administrar cada 2-3 horas hasta lograr hemostasia, aunque se puede aumentar el intervalo a cada 4, 6, 8 o 12 horas. En el caso de tratamiento de hemorragias leves a moderadas se recomienda 1 a 3 inyecciones de 90 ug/kg a intervalos de 3 horas o una inyección de 270 ug/kg, sin exceder más de 24 horas. Teniendo en cuenta que no hay evidencia del uso de esta dosis en pacientes geriátricos. Las dosis para hemorragias graves inician con 90 ug/kg cada 2 horas hasta mejoría, el cual puede aumentar cada 3 horas por 1-2 días y hasta cada 4, 6, 8 o 12 horas, normalmente por 2-3 semanas. En el caso de un procedimiento invasivo se debe administrar 90 ug/kg antes de la intervención quirúrgica y luego a las 2 horas cada 2-3 horas por los primeros 2 días, sin embargo, en cirugía mayor la dosis puede continuar de 2-4 horas por 6-7 días. Para la hemofilia adquirida se inicia con 90 ug/kg con un intervalo de 2-3 horas, el cual puede aumentar gradualmente a cada 4, 6, 8 o 12 horas- Y para la deficiencia del FVII se recomienda dosis del tratamiento de hemorragias y para la prevención en pacientes sometidos a cirugías dosis de 15-30 ug/kg cada 4-6 horas hasta hemostasia (63).

4.2.5.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 2 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia.

El medicamento inicialmente fue aprobado por la Unión Europea por la EMA el 23/02/1996, luego en Australia por la TGA el 1/05/2013 (27) y el 07/07/2014 autorizado por Estados Unidos a través de la FDA (24). En Colombia se dio aprobación en el año 2011 (18); sin embargo, no se encontró información de la respectiva acta de la comisión revisora.

4.2.5.9 Perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves en los pacientes que reciben este medicamento son eventos tromboticos. Sin embargo, las reacciones adversas más comunes observadas en estudios clínicos fueron pirexia, hemorragia, reacción en el lugar de la inyección, artralgia, cefalea, hipertensión, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor, edema y erupción cutánea (62).

4.2.5.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el rFVIIa (ver Tabla 13).

Tabla 13. Información vigilancia poscomercialización factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 2/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 2/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA		La búsqueda no produjo resultados

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 2/08/2025	
WHO Uppsala Monitoring Centre	http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 2/08/2025	<p>La búsqueda del factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa), arrojó un resultado de 2.149 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (20%; 758 RAM) RAM representativas: ineffectividad del medicamento (215), muerte (162) y progresión de la enfermedad concomitante (72) - Trastornos vasculares (16%; 604 RAM) RAM representativas: hemorragia (170), trombosis venosa profunda (94) y trombosis (86). - Envenenamiento por lesiones y complicaciones de procedimientos (11%; 397 RAM) RAM representativas: uso off label (213), hemorragia post procedimiento (24) y caída (18) - Trastornos del sistema nervioso (10%; 354 RAM) RAM representativas: infarto cerebral (74), accidente cerebrovascular (55) y hemorragia intracraneal (29) - Trastornos cardiacos (6%; 218 RAM) RAM representativas: infarto de miocardio (70), paro cardiaco (38) e infarto agudo de miocardio (26)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.6 Factor von Willebrand y factor VIII de la coagulación en combinación

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (ver Tabla 14).

Tabla 14. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	30/07/2025; 31/07/2025; 1/08/2025; 2/08/2025
Término de búsqueda	Factor von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación

Fuente: Elaboración propia.

4.2.6.1 Identificación y descripción del medicamento

El fármaco es un complejo de factor de von Willebrand y factor VIII de coagulación, derivado de plasma humano, estéril, purificado y con doble inactivación viral. Su forma farmacéutica es un polvo liofilizado para reconstituir a inyección intravenosa, su diluyente para reconstitución es agua para inyección, no tiene conservantes ni tiene albúmina como estabilizador (64). Para más información del factor VIII, ver numeral 4.2.2

El factor de von Willebrand (FVW) es una proteína que ayuda a la coagulación de la sangre. Se obtiene a partir de plasma humano y se utiliza para tratar y prevenir hemorragias en personas con enfermedad de von Willebrand cuando la desmopresina sola no es efectiva o está contraindicada (65). Esta glicoproteína está compuesta por multímeros con pesos moleculares que pueden variar desde 500 kDa hasta 20.000 kDa, que se sintetiza en las células endoteliales y en los megacariocitos, y se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade y en los gránulos alfa de las plaquetas. En la hemostasia primaria, ayuda a que las plaquetas se adhieran a las paredes de los vasos sanguíneos lesionados para iniciar la formación de un tapón y en la hemostasia secundaria, se une al factor VIII para

protegerlo de la degradación, lo que permite la producción de trombina y la formación de un coágulo estable (66).

El factor von Willebrand en combinación con el factor VIII de coagulación, está disponible en Colombia, como polvo liofilizado conteniendo 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI de factor VIII (18), con una vida media que oscila entre 8 a 16 horas en promedio (29,67–70).

4.2.6.2 Mecanismo de acción

El medicamento contiene componentes del plasma normal (FvW y FVIII). Su función es corregir los problemas de sangrado en dos condiciones principales:

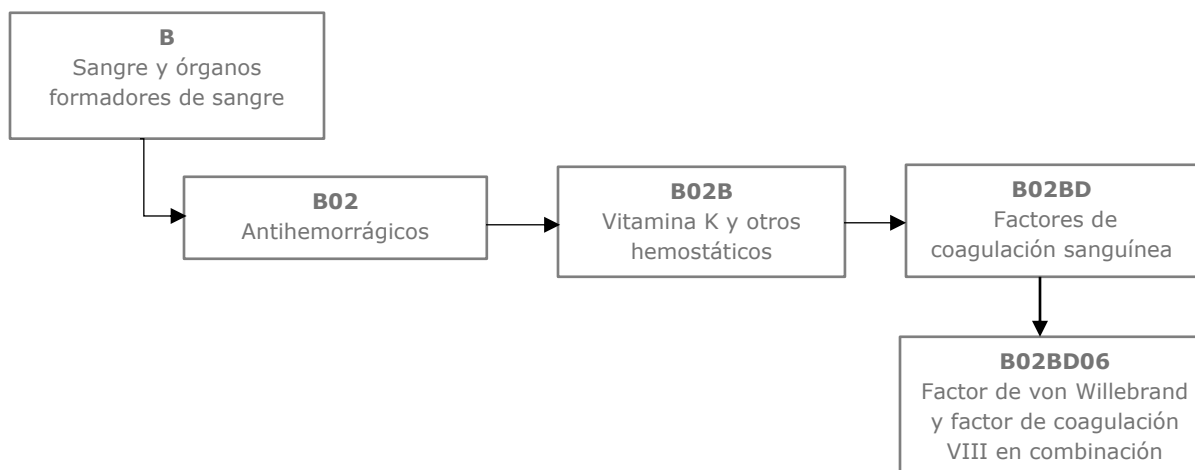
- En la enfermedad de von Willebrand (EVW): Reemplaza el FvW faltante para que las plaquetas puedan adherirse a los vasos sanguíneos dañados y comiencen a formar un coágulo, lo que detiene el sangrado. También actúa como proteína transportadora estabilizadora para la proteína procoagulante FVIII, un cofactor esencial en la activación del factor X, lo que conduce a la formación de trombina y fibrina.
- En la hemofilia A: suministra el FVIII necesario para activar la cascada de coagulación, que culmina con la formación de un coágulo estable (el FVIII se une al FvW en la circulación del paciente, el FVIIIa actúa como cofactor del factor IXa, acelerando la conversión del factor X a factor Xa y este convierte la protrombina en trombina, y esta última convierte el fibrinógeno en fibrina).

En ambos casos, el objetivo es restaurar los niveles de estos factores para lograr una coagulación eficaz (64).

4.2.6.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, el factor von Willebrand y el factor de coagulación VIII en combinación pertenece al sistema sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al grupo de factores de coagulación sanguínea (20) (ver Figura 6).

Figura 6. Clasificación ATC factor de von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

4.2.6.4 Indicación autorizada en Colombia¹

Este medicamento está indicado para:

- Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.
- Enfermedad de von Willebrand: profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.
- Experiencia en inmunotolerancia: se han recogido datos en inducción a la inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia a que presentaban inhibidores contra el FVIII, en aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.
- Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia A) o adquirida de factor VIII.
- Para el tratamiento del sangrado en procedimiento de cirugía (18).

Indicación EMA: el complejo de factor VIII de coagulación humano/FvW está autorizado para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias o la prevención y el tratamiento de hemorragias quirúrgicas en pacientes con EVW, cuando el

tratamiento con desmopresina sola resulta ineficaz o está contraindicado. Para la profilaxis y el tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de FVIII) (22).

Indicación FDA: está indicado en:

- Profilaxis de rutina seleccionada para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con enfermedad de von Willebrand.
- En adultos y adolescentes con hemofilia A, para la profilaxis de rutina con el fin de reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, así como para el tratamiento y control a demanda de estos.
- Para el tratamiento de episodios hemorrágicos espontáneos o inducidos por traumatismo en pacientes con EVW grave, así como en pacientes con EVW leve o moderada en quienes se sabe o se sospecha que el uso de desmopresina es ineficaz o está contraindicado (64).

4.2.6.5 Contraindicaciones:

Pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas, incluyendo las reacciones anafilácticas o sistémicas graves, a productos derivados de plasma humano, a cualquier principio activo y/o excipientes (64).

4.2.6.6 Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad: es posible tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al medicamento. Esto se debe a que, además del factor VIII, el producto contiene trazas de otras proteínas humanas. En caso de experimentar síntomas como erupción, urticaria, opresión en el pecho, dificultad para respirar, presión arterial baja o anafilaxia, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y acudir al médico (71).

Eventos tromboembólicos: el tratamiento continuo puede causar un aumento excesivo de la actividad del FVIII, lo que puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos. Por lo que, es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de actividad del Factor von Willebrand: cofactor Ristocetina (FvW:RCo) y del FVIII, con el fin de evitar niveles excesivos y sostenidos de actividad del FvW y del FVIII (72).

Inhibidores: la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es una complicación común en el tratamiento de la hemofilia A. Estos anticuerpos, que son proteínas IgG dirigidas contra el FVIII, se miden en Unidades Bethesda (UB) por ml. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor durante los primeros 20 días de exposición al FVIII, aunque puede ocurrir más tarde. Por lo anterior, es crucial monitorear a los pacientes cuidadosamente cada vez que cambian de un producto de FVIII a otro, especialmente si tienen un historial de desarrollo de inhibidores. Ya que la importancia clínica de los inhibidores depende de su nivel o "título". Los títulos bajos de inhibidores presentan un riesgo menor de una respuesta insuficiente al tratamiento. Pero si los niveles esperados de FVIII no se alcanzan o si el sangrado no se controla, se deben realizar pruebas para detectar inhibidores. En pacientes con títulos altos de inhibidores, la terapia con FVIII puede ser ineficaz y se deben explorar otras opciones de tratamiento, siempre bajo la supervisión de un médico especialista en hemofilia (71).

Accidentes cardiovasculares: el tratamiento de reemplazo con factor VIII puede incrementar el riesgo cardiovascular en pacientes que ya presentan factores de riesgo para estas enfermedades (71).

Agentes infecciosos transmisibles: el medicamento se produce a partir de plasma humano, lo que significa que existe un riesgo, aunque muy bajo, de transmitir agentes infecciosos como virus y, teóricamente, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ). También es posible que contenga agentes infecciosos desconocidos. Por ello, para minimizar este riesgo, se aplican estrictas medidas de seguridad durante la fabricación, incluyendo la selección de donantes, la detección de virus específicos y procesos de inactivación viral. A pesar de estos esfuerzos, el riesgo no puede ser completamente eliminado. Por lo tanto, se recomienda la vacunación contra las hepatitis A y B para los pacientes que reciben esta terapia regularmente. Sin olvidar registrar el número de lote del producto en cada uso, con el fin de mantener un historial de trazabilidad (72).

4.2.6.7 Dosificación

La dosis inicial recomendada para lograr la hemostasia requiere de 40-80 UI de FVW:RCo/kg de peso y 20-40 UI de FVIII/kg. En el contexto de prevención de sangrado, ya sea por cirugía o lesión grave, la administración del medicamento debe iniciarse 1 a 2 horas antes del procedimiento. Es de anotar que una dosis

adecuada se debe repetir cada 12 a 24 horas, teniendo en cuenta que la dosis y duración del tratamiento dependerá de la gravedad del sangrado, estado clínico del paciente y de los niveles de FVW:RCo y FVIII. No obstante, después de un tratamiento de 24-48 horas, se debe considerar una reducción de dosis y aumento de intervalo de administración ya que el producto puede ocasionar aumento excesivo del FVIII. Por otro lado, para el tratamiento de la hemofilia A, resulta imprescindible un control adecuado de los niveles de FVIII para establecer la pauta posológica y la frecuencia de administración, las cuales están sujetas al grado de deficiencia de FVIII, la condición clínica del paciente y la localización y gravedad de la hemorragia. En el caso del tratamiento a demanda, las unidades necesarias se calculan utilizando la fórmula: peso corporal (kg) × aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) × 0.5, cuya continuidad siempre estará supeditada a la respuesta clínica. Finalmente, la profilaxis a largo plazo para pacientes con hemofilia A grave generalmente emplea dosis de 20-40 UI del FVIII/kg cada 2 a 3 días, aunque los pacientes más jóvenes podrían requerir dosis superiores y una frecuencia de administración más corta (26).

4.2.6.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 13 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7.

El medicamento está autorizado en agencias de referencia como la FDA desde 1978 (42), en AEMPS desde el 31/12/1985 (73). Finalmente, la Comisión Europea a través de la EMA concedió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 12/08/2013 (22). En Colombia se evidencia autorización en 1998 (18); sin embargo no se encontró información del acta de la comisión revisora correspondiente.

4.2.6.9 Perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con EVW (≥ 1 %) fueron: reacciones de hipersensibilidad, urticaria, molestias torácicas y mareos. La reacción adversa más frecuente en pacientes con hemofilia A (≥ 1 %) fue pirexia. Adicional a lo anterior, se han reportado seroconversiones de anticuerpos contra el parvovirus B19 sin signos clínicos de la enfermedad (72).

En los pacientes que reciben preparado de FVW que contiene FVIII, podría aumentar el riesgo de trastornos trombóticos por los niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida (71).

4.2.6.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el factor von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación (ver Tabla 15).

Tabla 15. Información vigilancia poscomercialización factor von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 2/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 2/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 2/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO Uppsala Monitoring Centre	- http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 2/08/2025	La búsqueda del principio factor von Willebrand y factor de coagulación VIII en combinación, arrojó un resultado de 1.793 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte: - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (14%; 516 RAM) RAM representativas: ineffectividad del medicamento (90), sin eventos adversos (90) y pirexia (44).

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		<ul style="list-style-type: none"> - Envenenamiento por lesiones y complicaciones de procedimientos (11%; 388 RAM) RAM representativas: caída (59), contusión (44) y exposición materna durante el embarazo (31) - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (10%; 356 RAM) RAM representativas: epistaxis (133), disnea (109) y tos (38) - Trastornos vasculares (9%; 315 RAM) RAM representativas: hemorragia (139), enrojecimiento (49) y hematoma (27). - Trastornos gastrointestinales (7%, 260 RAM) RAM representativas: náuseas (52), hemorragia gastrointestinal (46) y vómito (42)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.7 Emicizumab

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (ver Tabla 16).

Tabla 16. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	09/06/2025; 10/06/2025; 11/06/2025; 28/07/2025

Término de búsqueda

Emicizumab

Fuente: Elaboración propia.

4.2.7.1 Identificación y descripción del medicamento

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado, inmunoglobulina G4 (IgG4) con una estructura de anticuerpo biespecífico que se une al factor IXa y al factor X (74). Se produce en células de mamíferos (ovario de hámster chino) modificadas genéticamente. Su peso molecular aproximado es de 145,6 kDa. Además, como no presenta relación estructural ni homología de secuencia con el FVIII, no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos del FVIII (24). Si bien el fármaco es sumamente eficaz para prevenir hemorragias, no puede usarse para controlar hemorragias activas o en curso (74).

Este medicamento se encuentra disponible en el país como solución inyectable de administración subcutánea con una concentración de 30 mg/ml o 150 mg/ml (18), con una vida media de aproximadamente 30 días, lo que permite un régimen de dosificación según el peso del paciente de una vez por semana, cada 2 semanas o cada mes (75).

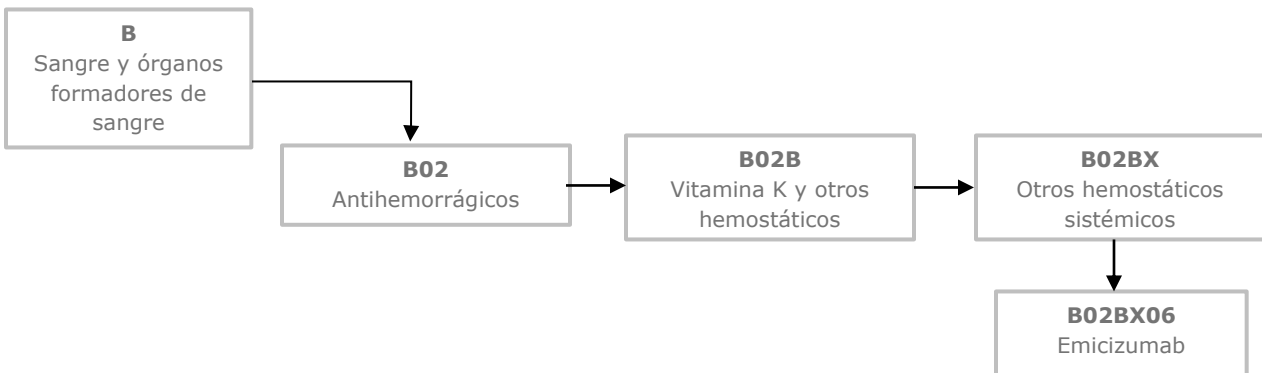
4.2.7.2 Mecanismo de acción

El medicamento no reemplaza al factor VIII faltante en personas con hemofilia A, sino que imita la función del FVIII, así el proceso de coagulación puede continuar, ya que su mecanismo de acción es la unión al factor IX activado y al factor X para restaurar la función del FVIIIa deficiente, necesario para una hemostasia eficaz, resaltando que no potencia el desarrollo de inhibidores directos para el FVIII, ya que no presenta relación estructural con el FVIII (76).

4.2.7.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, emicizumab pertenece al sistema orgánico: sangre y órganos formadores de sangre, específicamente, al subgrupo químico de otros hemostáticos sistémicos (20) (ver Figura 7).

Figura 7. Clasificación ATC emicizumab



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (20)

4.2.7.4 Indicación autorizada en Colombia¹

Emicizumab está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A con inhibidores del factor VIII, también hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor (18).

Indicación EMA: se utiliza para prevenir o reducir el sangrado en pacientes con hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario causado por la falta de factor VIII). Además, se usa en pacientes que han desarrollado inhibidores del factor VIII, que son anticuerpos en la sangre que actúan contra los medicamentos del factor VIII y les impiden funcionar correctamente y para pacientes sin inhibidores del factor VIII si su hemofilia A es grave o moderada (con fenotipo de sangrado grave) (22).

Indicación FDA: indicado para la profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes adultos y pediátricos, desde

recién nacidos hasta mayores, con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), con o sin inhibidores del factor VIII (77).

4.2.7.5 Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (18).

4.2.7.6 Precauciones y advertencias:

Microangiopatía trombótica (MAT) asociada con emicizumab y concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa): se ha observado MAT en pacientes que reciben este medicamento como profilaxis y a la vez, se les administra concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa). El riesgo de MAT aumenta significativamente cuando se utilizan dosis elevadas de CCPa (acumulado promedio > 100 U/kg/24 horas durante 24 horas o más). En estudios clínicos, la incidencia de MAT fue del 0.8% en pacientes tratados con emicizumab, no obstante, aumentó al 8.1% en aquellos que recibieron al menos una dosis de CCPa. Los signos y síntomas de MAT incluyen: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daño renal agudo, sin deficiencias graves en la actividad de ADAMTS13. Sin embargo, los síntomas pueden mejorar en la semana siguiente a la interrupción del CCPa (24).

Tromboembolia asociada con el medicamento y CCPa: se han reportado eventos trombóticos en pacientes que recibieron el fármaco para profilaxis cuando se les administró el CCPa. Incluso este riesgo aumentó cuando se usó una dosis acumulada promedio > de 100 U/kg/24 horas de CCPa durante 24 horas o más. En los ensayos clínicos, los eventos trombóticos afectaron al 0.5% de todos los pacientes tratados con emicizumab, pero esta cifra se elevó al 5.4% en aquellos que recibieron al menos una dosis de CCPa. Es importante destacar que ninguno de estos eventos trombóticos fue tan grave como para necesitar terapia anticoagulante, y la mayoría mostró mejoría o resolución en el plazo de un mes tras detener el CCPa (77).

Inmunogenicidad: el medicamento puede inducir la formación de anticuerpos antifármaco. En los ensayos clínicos, el 5.1% de los pacientes (34 de 668) desarrollaron estos anticuerpos anti-emicizumab. Generalmente, la mayoría de

los pacientes que desarrollan estos anticuerpos no experimentan cambios en los niveles del fármaco en su sangre ni un aumento en las hemorragias. Esto significa que, en la mayoría de los casos, la presencia de anticuerpos no afecta la efectividad del medicamento. Sin embargo, en casos poco frecuentes (< 1% de los pacientes), la aparición de anticuerpos neutralizantes puede estar asociada con una disminución de los niveles del medicamento en plasma y, consecuentemente, una pérdida de su eficacia. Esto podría manifestarse como un aumento de las hemorragias (24).

Interferencia en las pruebas de coagulación de laboratorio: este fármaco interfiere con algunas pruebas de laboratorio que se basan en la vía intrínseca de la coagulación, lo que significa que pruebas comunes como el Tiempo de Coagulación Activado (TCA), el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) y cualquier análisis que dependa del TTPa; como la actividad del factor VIII en una etapa darán resultados erróneos. Por lo tanto, no se deben usar estas pruebas para: evaluar la actividad del medicamento, ajustar la dosis de otros factores y medir los inhibidores del factor VIII, ya que pueden dar un falso negativo. En su lugar, se deben usar pruebas con métodos cromogénicos o inmunológicos para obtener resultados fiables (74).

Población pediátrica: no se tiene información del uso del medicamento en niños < 1 año de edad. Al usar tratamientos para la coagulación en lactantes y neonatos, es fundamental considerar que su sistema hemostático está en constante cambio. Por lo que hay que evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios, especialmente el riesgo de trombosis, que puede ser causado por factores como la presencia de catéteres venosos centrales (74).

4.2.7.7 Dosificación

Es necesario que antes del inicio de este medicamento se suspenda el tratamiento con CCPa y/o rFVIIa. Por otro lado, la dosis recomendada de emicizumab es de una dosis de carga de 3 mg/kg cada semana por un mes, seguida de una dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada mes según preferencias del médico y paciente por vía de administración subcutánea (26).

4.2.7.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 2 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7.

El medicamento fue aprobado inicialmente en la Unión Europea por la EMA el 23/02/2018 (22). Luego en Estados Unidos por la FDA el 4/10/2018 (78), luego el 7/11/2028 en Australia por la TGA (27) y el 18/12/2018 en Canadá por *Health Canada* (28). En Colombia se dio autorización para inclusión en normas farmacológicas para este medicamento en el acta No 11 de 2018 de la comisión revisora – Sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos del Invima (79) y autorización de registro sanitario en 2019 (18).

4.2.7.9 Perfil de seguridad

Las reacciones adversas del medicamento se basan en los datos de estudios clínicos y de vigilancia post-comercialización. Siendo las RAMs más serias: microangiopatía trombótica y los eventos trombóticos, como la trombosis del seno cavernoso y la trombosis venosa superficial con necrosis cutánea. Los efectos secundarios más frecuentes ($\geq 10\%$): reacciones en el lugar de la inyección (19.4%), artralgia (14.2%) y dolor de cabeza (14.0%). Adicional, en los estudios clínicos, solo un 0.7% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos, incluyendo casos de MAT, necrosis cutánea y dolor de cabeza (74).

4.2.7.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el emicizumab (ver Tabla 17).

Tabla 17. Información vigilancia poscomercialización emicizumab

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/	La búsqueda no produjo resultados

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
	Consultada: 02/08/2025	
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 02/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 02/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO Uppsala Monitoring Centre	- http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 02/08/2025	<p>La búsqueda del principio emicizumab, arrojó un resultado de 8.821 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Envenenamiento por lesiones y complicaciones de procedimientos (18%; 2.484 RAM) RAM representativas: uso off label (443), caída (380) y contusión (294) - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (15%; 2.042 RAM) RAM representativas: sin evento adverso (556), dolor (292) y dolor en el sitio de inyección (191) - Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético (11%; 1.450 RAM) RAM representativas: hemartrosis (448), artralgia (400) y hemorragia muscular (187) - Trastornos gastrointestinales (5%, 739 RAM) RAM representativas: hemorragia bucal (148), sangrado gingival (92) y hemorragia gastrointestinal (58) - Infecciones e infestaciones (4%, 482 RAM)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		RAM representativas: COVID-19 (62), nasofaringitis (39) e infección de oído (30)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.8 Desmopresina

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (ver Tabla 18).

Tabla 18. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	4/06/2025; 5/06/2025; 11/06/2025; 28/07/2025
Término de búsqueda	Desmopresina

Fuente: Elaboración propia.

4.2.8.1 Identificación y descripción del medicamento

La desmopresina es un análogo sintético de la hormona hipofisaria arginina-vasopresina. Sus principales diferencias químicas con la hormona natural son la desaminación de la cisteína y el reemplazo de 8-L-arginina por 8-D-arginina (80). También conocida por las siglas DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopresina), que incrementa los niveles séricos del FVIII y el factor von Willebrand, para prevenir o controlar hemorragias (45).

El medicamento se encuentra disponible como solución inyectable (que dependiendo del producto puede ser de aplicación subcutánea, intravenosa o

intramuscular⁵) con concentraciones de 4 mcg/0,5 ml, 15 mcg/ml, 20 mcg/ml, y 25 mcg/ml (18). Aunque su semivida plasmática es de 3 a 4 horas, el efecto hemostático del fármaco se extiende por 8 a 12 horas, dependiendo de la actividad coagulante del factor VIII en el plasma (factor VIII:C) (45).

4.2.8.2 Mecanismo de acción

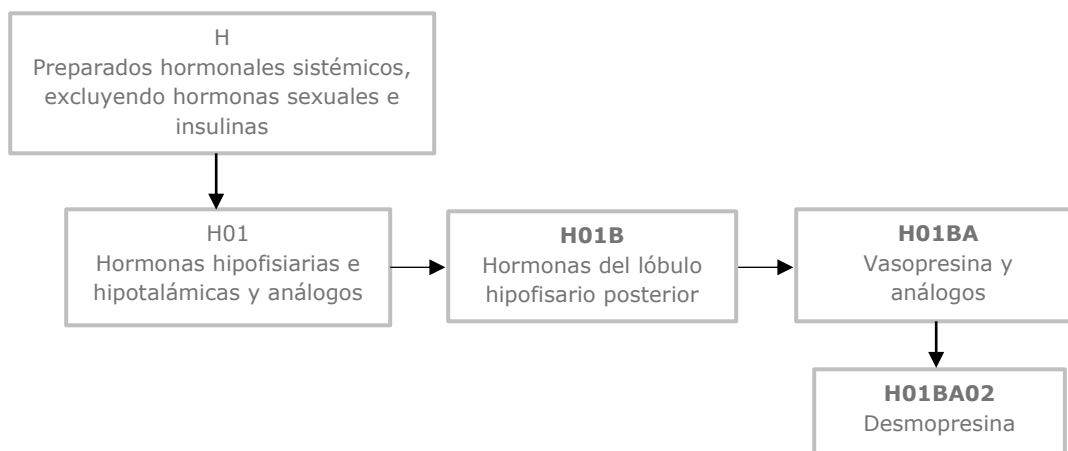
Consiste en reducir el sangrado al elevar los niveles en plasma del factor VIII, factor XI de coagulación y el factor de von Willebrand, lo que, a su vez, mejora la adhesión plaquetaria (81). Aunque la desmopresina no afecta directamente el recuento o la agregación de plaquetas, sí mejora su adhesión a las paredes de los vasos sanguíneos. También provoca una liberación temporal de activador tisular del plasminógeno, que, aunque produce plasmina, esta es rápidamente neutralizada en el torrente sanguíneo, lo que significa que generalmente no se necesita un inhibidor de la fibrinólisis cuando se usa desmopresina con fines médicos (82).

4.2.8.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, desmopresina pertenece al sistema orgánico: Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas, específicamente, al subgrupo químico de Vasopresina y análogos (20) (ver Figura 8).

⁵ Sin embargo, el medicamento cuenta con otras formas farmacéuticas, tales como: liofilizado oral de dispersión rápida, solución nasal y solución sublingual, los cuales no tienen indicación para esta condición, sino para el manejo de la diabetes insípida central y enuresis primaria nocturna, razón por la cual no fueron incluidos en este lineamiento (18).

Figura 8. Clasificación ATC desmopresina



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025

4.2.8.4 Indicación autorizada en Colombia¹

El medicamento se encuentra indicado en el acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia o cirrosis hepática. Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de von Willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba, incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas (18).

Indicación AEMPS: indicado en el control terapéutico de las hemorragias y en la profilaxis de éstas relacionadas con intervenciones quirúrgicas menores en pacientes con hemofilia A leve y con la enfermedad de von Willebrand que responden positivamente al tratamiento. En casos excepcionales pueden tratarse incluso formas moderadas de la enfermedad. En caso de tratamiento

preventivo, la administración debe realizarse inmediatamente antes del acto quirúrgico (83).

Indicación FDA: la desmopresina está indicada en:

- Hemofilia A: para pacientes con niveles de actividad coagulante del factor VIII superiores al 5% para mantener la hemostasia durante procedimientos quirúrgicos y postoperatorios, o para reducir el sangrado en episodios de lesiones espontáneas o traumáticas, como hemartrosis, hematomas intramusculares o hemorragias mucosas.
- Enfermedad de von Willebrand (tipo I): para pacientes con enfermedad leve a moderada con niveles de factor VIII superiores al 5% para mantener la hemostasia durante procedimientos quirúrgicos o lesiones traumáticas, como hemartrosis, hematomas intramusculares o hemorragias mucosas.

No obstante, no está indicada para el tratamiento de pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo I grave ni cuando exista evidencia de una forma molecular anormal del antígeno del factor VIII (84).

4.2.8.5 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus excipientes. Además, está contraindicada en pacientes con las siguientes afecciones por el alto riesgo de hiponatremia:

- Insuficiencia renal moderada a grave (depuración renal < 50 ml/min)
- Hiponatremia o antecedentes de hiponatremia
- Síndrome o sospecha de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
- Polidipsia
- Uso concomitante con diuréticos de asa
- Uso concomitante con glucocorticoides sistémicos o inhalados
- En enfermedades que pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico, como gastroenteritis, nefropatías por pérdida de sal o infecciones sistémicas (84).

La desmopresina se debe usar con especial precaución en niños pequeños y está contraindicada en <2 años de edad, ya que existe un mayor riesgo de convulsiones resultantes del edema cerebral ocasionado por la retención de agua/hiponatremia (85).

4.2.8.6 Precauciones y advertencias:

Hiponatremia: tal como se mencionó en el apartado anterior, el medicamento está contraindicado en esta condición ya que DDAVP puede causar hiponatremia (que en su condición grave puede ser mortal si no se diagnostica y trata a tiempo, pudiendo provocar convulsiones, coma, paro respiratorio o la muerte). Por lo anterior, se debe evitar tratamientos concomitantes que también causen hiponatremia. Antes de reanudar o iniciar el tratamiento con desmopresina, se debe asegurar que la concentración sérica de sodio sea normal.

Para prevenir la retención de líquidos e hiponatremia al usar el medicamento, es crucial limitar la ingesta de líquidos 1 hora antes de la administración hasta 8 horas después. Adicionalmente, se debe monitorear los niveles de sodio en suero dentro de la primera semana y alrededor de un mes después de su aplicación y luego periódicamente, según, el riesgo individual (84).

Hipotensión e hipertensión: el fármaco puede causar hipotensión (con aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca) o hipertensión. Por lo cual, se debe controlar la presión arterial durante su administración (84), en especial en pacientes con insuficiencia coronaria o enfermedad cardiovascular hipertensiva (24).

Trombosis: hay mayor riesgo de trombosis en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo IIB, ya que puede provocar agregación plaquetaria, trombocitopenia y posiblemente, trombosis (84).

Reacciones de hipersensibilidad: se ha notificado reacciones alérgicas graves y poco frecuentes y también anafilaxia en raras ocasiones con la administración intravenosa del fármaco (24). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos o síntomas de estas reacciones durante su administración, en caso de presentar alguna, se debe interrumpir el tratamiento y administrar el tratamiento médico adecuado (84).

Retención de líquidos: el medicamento puede causar retención de líquidos, lo que puede empeorar afecciones subyacentes susceptibles al estado de volumen. Sobre todo, hay mayor riesgo con los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión no controlada. Por lo que no se recomienda en pacientes con riesgo

de hipertensión intracraneal ni en aquellos con antecedentes de retención urinaria (84).

4.2.8.7 Dosificación

La dosis de mantenimiento de la hemostasia antes de una cirugía en pacientes con Hemofilia A o Enfermedad de Von Willebrand (Tipo I) (con FVIII > 5%), se administra lentamente por perfusión intravenosa de 0,3 µg/kg, diluido en 50-100 ml de solución salina, en 15-30 minutos (aplicable a adultos y niños >10 kg). La dosis inicial puede repetirse 1-2 veces con intervalos de 6-12 horas si la respuesta es positiva, no obstante, la repetición de otra dosis produciría una reducción del efecto. Es imprescindible la precaución en niños para prevenir la hiponatremia y no se recomienda su uso en < 3 meses. En Hemofilia, el incremento de Factor VIII:C se calcula de forma similar al tratamiento con concentrado, pero es crucial monitorizar sus niveles regularmente, ya que pueden descender con dosis repetidas. Si no se logra el aumento esperado de Factor VIII:C, se debe complementar con Factor VIII concentrado (26).

4.2.8.8 Información de comercialización

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con 5 registros sanitarios, que actualmente están vigentes. Ver detalle en el Anexo 7.

La desmopresina fue aprobada inicialmente en Estados Unidos por la FDA en febrero de 1978 (84), luego el 31/12/1993 con estado comercializado en *Health Canada* (28), posteriormente en España fue aprobado en septiembre de 1997 por AEMPS (83). En Colombia se evidencia la aprobación en 2001 (18).

4.2.8.9 Perfil de seguridad

Se ha reportado con poca frecuencia: cefalea transitoria, náuseas, sofocos y calambres abdominales leves con dosis altas del medicamento, pero al disminuir la dosis desaparecen. También se han informado: pensamiento anormal, diarrea y edema-aumento de peso, sin establecer una relación directa con el medicamento (24).

Dentro de las RAM más significativas se ha descrito: hiponatremia, hipotensión e hipertensión, mayor riesgo de trombosis en pacientes con enfermedad von Willebrand tipo IIB, reacciones de hipersensibilidad y retención de líquidos (84).

4.2.8.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para la desmopresina (ver Tabla 19).

Tabla 19. Información vigilancia poscomercialización desmopresina

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 28/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 28/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 28/07/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO Uppsala Monitoring Centre	http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 28/07/2025	La búsqueda del principio desmopresina, arrojó un resultado de 8.530 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte: - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (15%; 2.314 RAM) RAM representativas: ineffectividad del medicamento (655), fatiga (186) y astenia (118) - Trastornos del metabolismo y la nutrición (15%, 2.298 RAM) RAM representativas: hiponatremia (1.851), deshidratación (83) e imbalance electrolítico (80)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del sistema nervioso (15%; 2.294 RAM) RAM representativas: dolor de cabeza (651), mareos (484) y convulsión (357) - Envenenamiento por lesiones y complicaciones de procedimientos (8%; 1.294 RAM) RAM representativas: error de almacenamiento del producto (174), uso off label (150) y se administró un producto retirado (139) - Trastornos psiquiátricos (5%; 813 RAM) RAM representativas: estado de confusión (151), insomnio (115) y agresión (62)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.3 Otras tecnologías en salud identificadas en el manejo de Hemofilia

En el Anexo 7, Tabla 44, se presenta la información de los medicamentos comercializados bajo la aprobación de registro sanitario por parte del INVIMA, con indicación en el manejo de hemofilia. Al igual, se realizó la búsqueda en la base de datos de tecnologías en salud comercializadas bajo la modalidad de medicamentos vitales no disponibles, en la cual no se encontró ningún medicamento comercializado para el tratamiento de esta condición.

Además, en la Tabla 45 se relacionan los procedimientos y laboratorios que hacen parte de la atención de los pacientes con esta condición de salud, describiendo su fuente de financiación.

En la Tabla 46 se encuentran los medicamentos disponibles utilizados para el tratamiento coadyuvante de hemofilia y finalmente en el mismo anexo en la Tabla 47 se describe la información del dispositivo médico que hace parte del manejo de estos pacientes.

4.4 Epidemiología

Antecedentes históricos

El médico estadounidense John Conrad Otto, residente en Filadelfia, es reconocido por haber realizado una de las primeras descripciones clínicas modernas de la hemofilia. En 1803, publicó un tratado titulado *"Informe sobre una disposición hemorrágica presente en ciertas familias"*, en el cual identificó con claridad tres rasgos fundamentales de esta condición: su transmisión hereditaria, la manifestación exclusiva en varones, y el hecho de que podía ser transmitida por mujeres portadoras a sus descendientes masculinos. Como parte de su investigación, Otto rastreó la ascendencia de un paciente con tendencia a sangrados, encontrando antecedentes familiares hasta una mujer que vivió cerca de Plymouth, en New Hampshire, casi un siglo antes y a más de 500 kilómetros de distancia (86).

Posteriormente, el término "hemofilia" fue acuñado por Friedrich Hopff en 1828, en una publicación escrita en alemán mientras era alumno de Johann Schönlein en la Universidad de Zúrich. Su obra, titulada *"Sobre la hemofilia o la predisposición hereditaria a hemorragias mortales"*, marcaría un hito en la nomenclatura médica de este trastorno. No fue sino hasta mediados del siglo XX, específicamente en 1952, cuando se logró distinguir la hemofilia tipo B de la tipo A. Esta variante fue inicialmente conocida como la *"enfermedad de Christmas"*, en referencia al apellido del primer paciente descrito con este subtipo (86).

La hemofilia también ha sido conocida popularmente como *"la enfermedad real"*, debido a su presencia documentada en varias monarquías europeas. Uno de los casos más emblemáticos es el de la reina Victoria del Reino Unido, quien, a pesar de no tener antecedentes familiares conocidos, tuvo un hijo afectado, el príncipe Leopoldo, cuya condición evidenció una posible mutación genética espontánea. Leopoldo falleció a los 31 años tras una hemorragia cerebral provocada por una caída. Además, dos de sus hijas, Alice y Beatrice, portaban el gen mutado y lo transmitieron a diversas casas reales, entre ellas las de España y Rusia. Uno de los descendientes más conocidos afectados por esta enfermedad fue el zarévich Alexis, hijo del zar Nicolás II de Rusia. Se ha planteado que la enfermedad del joven heredero y la influencia que ejerció el místico Rasputín en su tratamiento generaron tensiones internas que contribuyeron al declive de la dinastía Romanov (86).

Comportamiento epidemiológico

A nivel mundial, se estima que alrededor de 400.000 personas viven con algún tipo de hemofilia, siendo la hemofilia A la más frecuente. Esta representa entre el 80 % y el 85 % de todos los casos, con una incidencia estimada de 1 por cada 5.000 nacimientos masculinos. En contraste, la hemofilia B presenta una incidencia significativamente menor, con aproximadamente 1 caso por cada 30.000 nacimientos masculinos (4). La prevalencia al nacer es de 24.6 casos por 100 000 varones, para todo tipo de gravedad de la hemofilia A (9.5 casos para la hemofilia A grave) y de 5.0 casos por 100 000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.5 casos para la hemofilia B grave). El cálculo de la prevalencia es de 17.1 casos por 100 000 varones, para todo tipo de gravedad de la hemofilia A (6.0 casos para la hemofilia A grave) y de 3.8 casos por 100 000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia B (1.1 casos para la hemofilia B grave) (2).

En Colombia, la Ley 1392 de 2010 reconoce a las enfermedades huérfanas como un problema de especial interés en salud (11). De manera complementaria, la Ley 1438 de 2011 en su Artículo 140 establece que este tipo de condiciones son aquellas con una prevalencia menor a uno por cada 5000 personas, además que se caracterizan por ser crónicamente debilitantes, graves y que amenazan la vida de quienes la padecen (12). En este contexto, la hemofilia cumple con estos criterios, por lo cual se encuentra actualmente enlistada como enfermedad huérfana/rara en el más reciente listado de enfermedades huérfanas/raras de acuerdo con la Resolución 023 de 2023 (13). Adicionalmente, esta condición también ha sido reconocida como una enfermedad de alto costo y vigilancia prioritaria. Según datos de la Cuenta de Alto Costo (CAC) para el año 2024, la incidencia registrada fue de 1,09 casos por cada 1.000.000 de habitantes para hemofilia A y de 0,31 por cada 1.000.000 de habitantes para hemofilia B (8).

En cuanto a la prevalencia, se reportaron 5,17 casos por cada 100.000 habitantes para hemofilia A y 1,10 casos por cada 100.000 habitantes para hemofilia B en la población general. Cuando se restringe el análisis a la población masculina, estas cifras ascienden a 9,20 por cada 100.000 hombres para hemofilia A y 1,99 para hemofilia B. Estas cifras, aunque bajas en términos absolutos, reflejan una carga significativa cuando se consideran las implicaciones clínicas, económicas y sociales de la enfermedad (8).

4.5 Marco legal

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

El derecho a la salud está consagrado en el Artículo 49 de la Constitución Política de Colombia, que establece la salud como derecho fundamental. En dicho artículo se indica que el Estado debe asegurar a toda la población el acceso a los servicios de salud, promover el bienestar general y garantizar una atención sanitaria equitativa. Asimismo, atribuye al Estado la responsabilidad de organizar, desarrollar y prestar los servicios de manera integral, conforme a las necesidades de la población y bajo criterios de equidad y eficiencia (87). Este mandato se aplica de forma directa a las enfermedades huérfanas-raras, al exigir que el acceso equitativo incluya tanto el diagnóstico como el tratamiento. En consecuencia, la normativa y las políticas de salud deben alinearse con este mandato constitucional para asegurar que todas las condiciones, incluidas las huérfanas-raras, reciban la atención adecuada (88).

Por su parte, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas-Raras del Ministerio de Salud de Colombia, define acciones orientadas a garantizar un acceso efectivo a la atención integral e integrada dentro del marco de la Atención Primaria en Salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (89). Estas acciones buscan mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas o raras, así como la de sus familiares y cuidadores, promoviendo además su inclusión y participación social en el país.

Adicionalmente, el Plan Decenal de Salud Pública 2022–2031 aborda las enfermedades huérfanas desde un enfoque integral orientado a fortalecer su manejo y atención en Colombia (88). El enfoque se centra en promover y mantener la salud de las personas con enfermedades raras u huérfanas a lo largo del curso de vida y en diversos entornos, con especial énfasis en el hogar y en el apoyo a cuidadores. Procura asegurar condiciones idóneas para el cuidado y una distribución equitativa de responsabilidades. Incluye la información y educación sobre servicios de salud y sociales, la consolidación de redes de apoyo y el impulso a la participación comunitaria mediante mesas

nacionales y regionales. También promueve la formulación de políticas públicas que mejoren la calidad de vida y el cuidado integral de las personas con enfermedades huérfanas-raras y de sus familias y cuidadores.

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

Tabla 20. Normativa colombiana para enfermedades huérfanas-raras

Documento	Contenido
Sentencia T-972 de 2001 (90)	Con la que la Corte Constitucional abordó un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona diagnosticada con una enfermedad grave. La sentencia resalta la necesidad de un tratamiento prioritario y especializado para pacientes con enfermedades graves, debido a la severidad y el alto costo de estas condiciones, reafirmando que el Estado tiene la responsabilidad de garantizar los recursos necesarios y la infraestructura adecuada para la atención de enfermedades graves, promoviendo políticas públicas que faciliten el acceso a tratamientos y medicamentos para estos pacientes.
Decreto 481 de 2004 (91)	Crea un marco legal para la importación simplificada de medicamentos esenciales que no son rentables para el mercado convencional, lo que resulta fundamental para garantizar que los pacientes con enfermedades con baja prevalencia o "huérfanas" puedan acceder a los tratamientos necesarios para salvaguardar su vida o aliviar su sufrimiento, superando las barreras comerciales que de otra forma los harían inaccesibles.
Sentencia T-452 de 2008 (92)	Aborda la protección del derecho a la salud de un paciente con hemofilia severa, clasificada como enfermedad ruinosa o catastrófica. La Corte enfatiza que los tratamientos y medicamentos necesarios para enfermedades de alto costo, incluso si no están explícitamente listados en el Plan Obligatorio de Salud Subsidiado (POS-S), deben ser proporcionados de manera integral y sin costos adicionales como copagos, especialmente para poblaciones vulnerables. Se revoca una decisión anterior para asegurar que la EPS-S Humana Vivir garantice la atención completa, incluyendo el suministro de medicamentos específicos y manejo domiciliario, para proteger la vida y la dignidad del paciente.
Sentencia T-760 de 2008 (93)	Reconoce el derecho a la salud como fundamental y autónomo, garantizando el acceso oportuno y de calidad a los servicios necesarios para la vida digna, sin limitaciones por el POS o la capacidad de pago; ordena a EPS e IPS brindar atención integral y

Documento	Contenido
	continúa sin trabas administrativas, establece que el criterio del médico tratante prima sobre otras consideraciones bajo el principio pro homine y exige al Estado corregir fallas estructurales del sistema para asegurar el goce efectivo de este derecho.
Ley 1392 de 2010 (94)	Emitida en julio del 2010, esta ley reconoce a las enfermedades huérfanas como un asunto de especial interés en salud, por su impacto en la población y el elevado costo de su atención. Establece mecanismos específicos de aseguramiento y financiación dentro del SGSSS, garantiza el acceso equitativo a servicios y medicamentos especializados, y promueve la creación de una red de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento. Además, impulsa la capacitación del personal de salud, la investigación científica, y la inclusión social de los pacientes, con principios de universalidad, solidaridad e igualdad, bajo la vigilancia de la Superintendencia Nacional de Salud. Bajo esta ley se encuentra enmarcado el Plan Nacional de Gestión para Enfermedades Huérfanas –Raras
Ley 1438 de 2011(95)	El artículo 140 de esta ley, bajo el título otras disposiciones, modifica la definición de enfermedades huérfanas en la ley 1392 de 2010, ampliando su prevalencia a menos de 1 por cada 5.000 personas. Incluye enfermedades raras, ultra-huérfanas y olvidadas, que son crónicamente debilitantes, graves, y amenazan la vida, con un enfoque particular en aquellas que afectan a poblaciones pobres en países en desarrollo. Además, indica que el Ministerio de la Protección Social deberá actualizar la lista de estas enfermedades cada dos años en coordinación con la Comisión de Regulación en Salud (CRES) u otro organismo competente.
Decreto 1954 de 2012 (96)	Establece las condiciones y procedimientos para implementar un sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia, de acuerdo con la Ley 1392 de 2010. El sistema busca mejorar la atención en salud mediante la recopilación y consolidación de datos sobre la prevalencia, incidencia y atención de estas enfermedades. El decreto en su artículo 3, detalla las responsabilidades de las Entidades Promotoras de Salud (EPS), actualmente EAPB, Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), y Direcciones de Salud, quienes deben reportar información al Ministerio de Salud y Protección Social. Este registro nacional permitiría monitorear la política de atención y asegurar que los pacientes reciban los servicios necesarios. Además, se estipulan medidas para la validación y auditoría de la información, asegurando la veracidad y confidencialidad de los datos, y se hace obligatorio, tal como está descrito en su artículo 9, el reporte de información para acceder a recursos del Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA).
Sentencia T-322 de 2012 (97).	Aborda múltiples casos acumulados de tutelas relacionadas con el derecho fundamental a la salud de los niños, especialmente

Documento	Contenido
	aquellos con discapacidad. Específicamente, respecto a un caso de hemofilia, ordena tutelar los derechos fundamentales a la salud y a la vida en condiciones dignas de un niño con hemofilia, ordenando integrar un Comité Interdisciplinario de Especialistas en un plazo de cuarenta y ocho horas tras la afiliación para valorar las condiciones del niño y determinar la viabilidad del medicamento Factor VIII enriquecido con Factor Von Willebrand Octanate. La sentencia revoca decisiones previas que negaban estos derechos, subrayando la supremacía del bienestar del niño sobre barreras administrativas o económicas.
Resolución 3681 de 2013 (98)	Estableció los contenidos y requerimientos técnicos para el reporte de información, por única vez, a la Cuenta de Alto Costo para la elaboración de un censo de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia. Esta información debe ser reportada por las IPS, EAPB, y Direcciones de Salud. Se especifican fechas límites para el reporte, la estructura de la información, y la responsabilidad de certificar su veracidad. El incumplimiento en la entrega de la información será sancionado por la Superintendencia Nacional de Salud. La resolución entra en vigor desde su publicación y deroga disposiciones contrarias.
Resolución 430 de 2013 (99)	Estableció el primer listado de enfermedades huérfanas/raras en el país, el cual será de uso obligatorio por parte de todos los integrantes del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS). El artículo 2 define una periodicidad de 2 años para actualización de este por parte del Ministerio de salud.
Resolución 123 de 2015 (100)	Establece un sistema obligatorio de reporte de información para pacientes diagnosticados con hemofilia y otras coagulopatías. Su propósito principal es recabar datos detallados y periódicos de estos pacientes para la Cuenta de Alto Costo, permitiendo así una evaluación de la gestión de riesgo por parte de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) y apoyando la vigilancia y control. La resolución especifica las responsabilidades de diversas entidades, incluyendo Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), EAPB, y direcciones de salud a nivel municipal, departamental y distrital, en la recolección, consolidación y envío de esta información anual. Además, detalla el formato y contenido técnico del reporte, asegurando la veracidad y calidad de los datos para monitorear la prevalencia y gestión de estas enfermedades en el país.
Resolución 2048 de 2015 (101)	Por el cual se actualizó el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.
Ley 1751 de 2015 (102)	En el artículo 11 de esta ley, se establece a los pacientes con enfermedades huérfanas como sujetos de especial protección. El Estado deberá brindar protección especial a personas con

Documento	Contenido
	<p>enfermedades huérfanas, asegurando que su atención no esté limitada por restricciones administrativas o económicas. Esto implica que las personas afectadas por estas enfermedades deben recibir atención médica sin barreras, con procesos intersectoriales e interdisciplinarios que garanticen las mejores condiciones de atención.</p> <p>El artículo 15 del mismo documento, en su párrafo 3, también establece: "Bajo ninguna circunstancia deberá entenderse que los criterios de exclusión definido en el presente artículo afectarán el acceso a tratamientos a las personas que sufren enfermedades raras o huérfanas"</p>
Decreto 780 de 2016 (103)	<p>Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. En su título 4 está dedicado al sistema de información de las enfermedades huérfanas; estableciendo en el artículo 2.8.4.4, las fases para recopilación y consolidación de información. La primera fase fue por medio del censo definido en la resolución 3681 del 2013 a través de la cuenta de alto costo. La segunda fase posterior a ese censo establece que "los nuevos pacientes que sean diagnosticados se reportarán al Ministerio de Salud y Protección Social a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), de acuerdo con las fichas y procedimientos que para tal fin se definan".</p>
Decreto 2265 de 2017 (104)	<p><u>Modifica decreto 780 de 2016</u>: En el Artículo 2.6.4.3.5.1.3. define los requisitos para la procedencia del pago de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el plan de beneficios con cargo a la UPC. El Parágrafo 1 del anterior artículo establece que "el servicio de salud o tecnología suministrado a un usuario con diagnóstico confirmado de enfermedad huérfana u otra patología de interés, será reconocido cuando el usuario se encuentre debidamente inscrito en la base de datos definida por el Ministerio de Salud y Protección Social"; es decir, en el registro nacional de pacientes con enfermedades huérfanas (RNPEH). El giro se realizará en forma directa desde ADRES a los centros de referencia o a la red de prestación que se constituya para tal fin.</p>
Sentencia T-399 de 2017 (105)	<p>Reafirma lo consignado en la ley estatutaria 1751 de 2015, donde en su artículo 11 define: "La atención de niños, niñas y adolescentes, mujeres en estado de embarazo, desplazados, víctimas de violencia y del conflicto armado, la población adulta mayor, personas que sufren de enfermedades huérfanas y personas en condición de discapacidad, gozarán de especial protección por parte del Estado". La sentencia surge a raíz de una acción de tutela presentada por un paciente diagnosticado con una enfermedad huérfana/rara, quien alega que su EPS no ha proporcionado los medicamentos y tratamientos necesarios para su condición, vulnerando su derecho fundamental a la salud (99)</p>

Documento	Contenido
Sentencia T-402 de 2018 (106).	En apartes de la sentencia la corte reitera: su jurisprudencia sobre: "(i) el derecho fundamental a la salud, en lo relacionado con los principios de accesibilidad, solidaridad, continuidad e integralidad, así como su protección especial para menores de edad; (ii) la especial relevancia del derecho a la salud para personas con enfermedades huérfanas; (iii) los eventos de exoneración de copagos, cuotas moderadoras y de recuperación, y su aplicación en los casos de pacientes con enfermedades huérfanas y catastróficas".
Resolución 651 de 2018 (107)	Establece las condiciones y procedimientos para la habilitación de Centros de Referencia de Diagnóstico, Tratamiento y Farmacia para la atención integral de enfermedades huérfanas. Define los requisitos que deben cumplir las instituciones prestadoras de servicios de salud para ser habilitadas, incluyendo estándares de calidad y criterios de funcionamiento detallados en el manual correspondiente. La resolución también regula la conformación de una red y subredes de centros especializados, la autoevaluación, la renovación de habilitación, y las visitas de verificación para garantizar el cumplimiento continuo. Además, aborda los procedimientos para reportar novedades, como cambios en los servicios o cierres temporales, y asegura la continuidad de la atención mediante planes de reubicación de pacientes.
Resolución 5265 de 2018 (108)	Actualiza el listado de enfermedades huérfanas, define su uso y establece nuevas disposiciones para su aplicación. Esta resolución, en cumplimiento de la Ley 1392 de 2010 y el Decreto 780 de 2016, introduce una versión actualizada del listado, asigna números secuenciales a cada enfermedad huérfana y especifica que estos números no se reutilizarán si una enfermedad es excluida. Además, regula la notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), establece que el listado estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio y deroga la Resolución 2048 de 2015.
Resolución 946 de 2019 (109)	Establece directrices para el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas y su notificación al SIVIGILA. La normativa regula la actualización continua del registro de pacientes con enfermedades huérfanas, la recopilación de datos, y la estandarización de pruebas diagnósticas. Además, detalla el procedimiento para la notificación de nuevos casos y su validación, aboga por la interoperabilidad de datos entre entidades y establece la responsabilidad de estas entidades en la protección de datos personales. La resolución, aplicable a EAPB y prestadores de servicios de salud, rige desde su publicación y reemplaza disposiciones anteriores.
Ley 1980 de 2019 (110)	Establece el programa de tamizaje neonatal en Colombia, regulando y expandiendo la práctica del tamizaje para incluir a las

Documento	Contenido
	enfermedades raras o huérfanas. Esta legislación tiene como objetivo mejorar la detección temprana y el manejo de estas condiciones, asegurando un enfoque más integral en la salud neonatal.
Resolución 561 de 2019 (111)	Por el cual se establecen los procedimientos de inscripción y verificación de los laboratorios que realicen pruebas para eventos de interés en salud pública y de inspección vigilancia y control sanitario en la Red Nacional de laboratorios-RELAB.
Sentencia T-413 de 2020 (112)	“Reconoce que las personas que padecen una enfermedad huérfana son titulares de una especial protección constitucional que debe otorgar el Estado para garantizar la satisfacción de sus derechos”. Surge a raíz de las barreras generadas por una EPS a un paciente con padecimiento de una enfermedad huérfana. Específicamente, la Sentencia T-413/20 ordena, respecto a un paciente tratado en un programa de hemofilia, autorizar a la EPS a trasladar al paciente de IPS, siempre que se asegure un tratamiento adecuado y la satisfacción de los principios del Sistema de Seguridad Social en Salud e instar a los cuidadores a cumplir con sus obligaciones y a no impedir el acceso del paciente a los tratamientos médicos prescritos.
Resolución 205 de 2020 (113)	Por la cual se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con cargo a la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud - SGSSS, y se adopta la metodología para definir el presupuesto máximo.
Resolución 586 de 2021 (114)	Modifica el artículo 10 de la resolución 205 del 2020, relacionada con la financiación de medicamentos para enfermedades huérfanas.
Resolución 1871 de 2021 (115)	Establece y reglamenta la conformación y funcionamiento de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras. Esta mesa tiene el objetivo de mejorar la atención a personas con enfermedades huérfanas, garantizando su participación en el diseño de políticas y estrategias para su divulgación y sensibilización. La resolución define la estructura de la mesa, que incluye representantes de diversas entidades y organizaciones, y establece sus funciones principales, como la formulación de planes de trabajo, la coordinación de acciones a nivel territorial y el seguimiento de políticas públicas. La mesa sesionará ordinariamente cada dos meses y podrá invitar a expertos y representantes externos según sea necesario.
Resolución 1139 de 2022 (116)	Se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema

Documento	Contenido
	General de Seguridad Social en Salud –SGSSS. La financiación de los medicamentos cuya indicación sea específica y única para el tratamiento que requieran las personas que sean diagnosticadas por primera vez con una enfermedad huérfana durante la vigencia del presupuesto máximo será asumida por la ADRES”, cumpliendo con los requerimientos allí consignados.
Decreto 1652 de 2022 (117)	Por el cual se adiciona el Título 4 a la parte 10 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016 relativo a la determinación del régimen aplicable para el cobro de pagos compartidos o copagos y cuotas moderadoras a los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. En sus artículos 2.10.4.6 y 2.10.4.8 establece excepciones para cobro de cuotas moderadoras y copagos para pacientes con enfermedades huérfanas.
Resolución 000023 de 2023 (118)	actualiza el listado nacional de enfermedades huérfanas y raras. Esta actualización, realizada en colaboración con ciudadanos, organizaciones y expertos, sigue los procedimientos establecidos por las leyes 1392 de 2010, 1438 de 2011 y 1751 de 2015. La resolución incorpora nuevas enfermedades y ajusta códigos según la última versión de la CIE-10. El listado actualizado será utilizado para la administración de registros médicos, notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio. La resolución entra en vigor a partir de su publicación y reemplaza a la Resolución 5265 de 2018.
Ley 2281 de 2023 (119)	Por medio de la cual se creó el Ministerio de la Igualdad y Equidad, instituyó el Sistema Nacional de Cuidado (SNC), cuyo objetivo es reconocer, reducir, redistribuir, representar y recompensar el trabajo de cuidado, remunerado y no remunerado, a través de un modelo corresponsable entre .el Estado, el sector privado, la sociedad civil, las familias, las comunidades y entre mujeres y hombres en sus diferencias y diversidad, para compartir equitativamente las responsabilidades respecto a dichas labores, dar respuesta a las demandas de cuidado de los hogares y las personas que necesitan cuidados, y garantizar los derechos de las personas cuidadoras.
Ley 2294 del 2023 (120)	Plan Nacional de desarrollo. En su artículo 106 establece que el Sistema Nacional de Cuidado, creará, fortalecerá e integrará una oferta de servicios para la formación, el bienestar, la generación de ingresos, fortalecimiento de capacidades para personas cuidadoras remuneradas y no remuneradas así como servicios de cuidado y de desarrollo de capacidades para las personas que requieren cuidado o apoyo, a saber: niños, niñas y adolescentes, personas con discapacidad, personas mayores y demás poblaciones definidas por el Ministerio de la Igualdad y la Equidad.

Documento	Contenido
Ley 2297 de 2023 (121)	Se establecen medidas efectivas y oportunas en beneficio de la autonomía de las personas con discapacidad y los cuidadores o asistentes personales bajo un enfoque de derechos humanos, biopsicosocial, se incentiva su formación, acceso al empleo, emprendimiento, generación de ingresos y atención en salud y se dictan otras disposiciones.
Resolución 207 de 2024 (122)	Por la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos para el Programa de Tamizaje Neonatal. Incluye directrices para enfermedades huérfanas-raras.
Resolución 2696 de 2024 (123)	Se centra en la atención primaria y la sustentabilidad ambiental, su énfasis en un modelo de atención integral, centrada en el usuario, y la definición de atributos de calidad como la accesibilidad, oportunidad, seguridad, pertinencia, continuidad y coordinación, que sienta las bases para mejorar la atención de enfermedades complejas como las huérfanas/raras, al promover un sistema de salud más organizado, eficiente y que responda mejor a las necesidades individuales de los pacientes.
Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras del 2024 (124)	Publicado en abril del 2024, el documento es un marco de referencia que describe antecedentes, avances normativos y el marco conceptual relacionado con las enfermedades huérfanas-raras, contribuyendo con una visión global y estado actual del problema. Este Plan tiene como propósito reconocer la importancia de estas enfermedades en la agenda pública, tanto a nivel sectorial como intersectorial, por lo cual procura movilizar acciones del Estado para minimizar el impacto de las enfermedades huérfanas-raras, mediante la formulación e implementación de estrategias y metas para garantizar el derecho a la salud y contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas con este tipo de condiciones y sus familias. Este plan tiene como objetivo central formular acciones que promuevan el acceso efectivo a la atención integral e integrada de salud en el marco de la Atención Primaria en Salud (APS) y del SGSSS; y como objetivos específicos, implementar acciones de prevención y detección temprana, mejorar la oportunidad en el diagnóstico y el acceso a la atención especializada, contribuir al mejoramiento de la salud y la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras y sus familias, promover la autonomía y funcionalidad estas personas; así como fortalecer la gestión del talento humano, el conocimiento y la investigación; además de gestionar también recursos de financiamiento.
Sentencia T-136 de 2025 (125)	La Corte Constitucional aborda el caso de un paciente con hemofilia tipo A severa, a quien su EPS, inicialmente le asignó un centro de tratamiento a siete horas de su residencia. La Corte determinó que, si bien la situación se resolvió porque el paciente ya recibe atención médica en su domicilio o cerca de él (carencia actual de objeto por

Documento	Contenido
	hecho superado), la asignación original de la EPS constituyó una barrera de acceso al servicio de salud. Subraya que el derecho a la libre escogencia de IPS no es absoluto para las EPS y que estas deben garantizar la accesibilidad y continuidad de los servicios de salud en todo el territorio, especialmente para sujetos de especial protección constitucional.
Resolución 542 de 2025 (126)	Define los criterios bajo los cuales el Ministerio de Salud y Protección Social podrá realizar la compra centralizada de medicamentos a través del Fondo Rotatorio Regional para la Adquisición de Productos Estratégicos de Salud Pública OPS/OMS. Además de la compra, establece pautas para la distribución y el suministro de estos medicamentos. La resolución surge de la necesidad de garantizar la disponibilidad de servicios y tecnologías en salud para la población, procurando la mejor utilización de recursos para el derecho a la salud, especialmente considerando que las enfermedades huérfanas son un problema de especial interés en salud.
Resolución 067 de 2025 (127)	Define el marco metodológico y operativo para la gestión y financiación de los servicios de salud no cubiertos por la UPC, incluyendo los medicamentos para enfermedades raras

Fuente: elaboración propia.

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

- Ley 1392 de 2010 (que reconoce las enfermedades huérfanas como un asunto de especial interés en salud pública): La Ley 1438 de 2011 (que reforma el SGSSS para fortalecer la implementación de la Atención Primaria en Salud - APS), modifica la definición de enfermedades huérfanas al sustituir el umbral de prevalencia de "menor de 1 por cada 2.000 personas" (Ley 1392 de 2010) a "menor de 1 por cada 5.000 personas", a través del artículo 140.
- Decreto 780 de 2016 (que compila y racionaliza las normas reglamentarias preexistentes del sector salud): Es modificado a través del Decreto 2265 del 2017 (que establece las condiciones generales de operación de la ADRES), para establecer las condiciones generales de operación de la ADRES, lo que implica una transformación respecto al manejo administrativo y financiero de las enfermedades huérfanas, toda vez que la ADRES asume las funciones y recursos que anteriormente correspondían al FOSYGA y sus subcuentas en lo relativo a la financiación de prestaciones de alto costo.
- Resolución 2048 del 2015 (que actualiza el listado de enfermedades huérfanas): Es derogada por medio de la Resolución 5265 de 2018, que es una actualización del anterior listado de enfermedades huérfanas.
- Resolución 205 del año 2020 (que adopta una metodología clara para definir el "presupuesto máximo"): Es sustituida (salvo en su metodología) por la Resolución 586 del 2021, introduciendo modificaciones que se centran en el procedimiento y la aclaración del alcance de la financiación para los pacientes diagnosticados por primera vez con enfermedades huérfanas.

- Decreto 780 de 2016 (que compila y racionaliza las normas reglamentarias preexistentes del sector salud): Por medio del Decreto 1652 del 2022 (que actualiza el régimen aplicable para el cobro de copagos y cuotas moderadoras en el SGSSS) se hace adición del título 4 a la parte 10 del Libro 2, que puntualiza la exención de cuotas moderadoras en la "Atención de pacientes con enfermedades huérfanas y ultra huérfanas"
- Resolución 5265 de 2018 (que actualiza el listado de enfermedades huérfanas): Es Reemplazada por la Resolución 23 de 2023, que es la actualización más reciente del listado de enfermedades huérfanas.

5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento

A continuación, se presentan las preguntas que fueron consensuadas en el panel de expertos orientadas a examinar los procesos de detección precoz, los criterios de diagnóstico y clasificación de la condición de salud, el enfoque de tratamiento integral, las intervenciones para prevenir complicaciones hemorrágicas, las pautas de seguimiento, la organización del equipo multidisciplinario y las estrategias de educación y acompañamiento para las personas con hemofilia A y B.

5.1 Detección temprana

¿Cuáles actividades de detección se deben desarrollar para la identificación temprana de defectos de coagulación en familias con antecedentes de hemofilia?

5.2 Diagnóstico y clasificación

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que debe adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemofilia A y B, según la presentación y el nivel de atención?

5.3 Tratamiento integral

¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en el curso de vida de las personas con hemofilia, según el perfil de cada paciente?

5.4 Prevención de complicaciones

¿Cuáles intervenciones y/o actividades son esenciales para prevenir complicaciones y procurar la estabilidad clínica de las personas con hemofilia A y B?

5.5 Seguimiento

¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B?

¿Cuál es la frecuencia del seguimiento clínico que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B, de acuerdo con las características clínicas del paciente?

5.6 Equipo multidisciplinario

¿Cuál es el talento humano en salud y en otras áreas que debe integrar el equipo interdisciplinario y transdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemofilia A y B y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?

5.7 Educación y apoyo

¿Cuáles estrategias deben adoptarse para desarrollar habilidades en las personas con hemofilia A y B, a sus familias y cuidadores; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

6. Metodología

En este apartado se describe el enfoque metodológico seguido para precisar el alcance y formular las preguntas guías del lineamiento, llevar a cabo búsquedas de evidencia y tamización de la literatura, valorar la calidad y riesgo de sesgo

de los documentos seleccionados, agrupar y adaptar la evidencia al contexto local y, finalmente, validar y ajustar las recomendaciones a través de un consenso formal de expertos.

6.1 Conformación del grupo desarrollador

Se conformó un grupo desarrollador con epidemiólogos clínicos expertos en metodología de investigación y en desarrollo de guías de práctica clínica y lineamientos del IETS encargados de la búsqueda, valoración y síntesis de la evidencia, así como de la formulación de las preguntas orientadoras y lineamientos preliminares derivados de ese proceso. Adicionalmente, se contó con la participación de especialistas clínicos en hematología y genética clínica, con experiencia en el abordaje de personas con hemofilia A y B, quienes apoyaron y acompañaron todo el proceso. El proceso de mapeo de actores, convocatoria y evaluación de conflictos de interés para el involucramiento de los expertos clínicos se puede observar en el Anexo 1. [Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos](#)

.

6.2 Definición de preguntas orientadoras

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

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

6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura

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

6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática

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

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

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

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

6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura

A continuación, se describen los criterios tenidos en cuenta:

Criterios de inclusión

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

Se seleccionaron guías de práctica clínica y consensos publicados en los últimos 5 años en idiomas español, inglés, portugués y/o francés. Se incluyeron otros documentos nacionales que ayudaban a contextualizar las recomendaciones para algunas de las preguntas orientadoras.

Criterios de exclusión

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

6.3.3 Tamización y selección de documentos

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

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

En el caso puntual de las guías de práctica clínica, se les aplicó la herramienta de tamización secundaria para GPC, la cual permite realizar una tamización de

texto completo, con el objetivo de hacer el proceso más eficiente, evitando que documentos no adecuados se lleven a una valoración más profunda de calidad innecesariamente. Esta herramienta aplicada correspondió a la descrita en la guía metodológica de adopción – adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia (128). Si se contestaba afirmativamente a todas las preguntas, la GPC pasaba a la siguiente etapa de evaluación de la calidad (128). Las discrepancias fueron resueltas con un tercer revisor. Los resultados de esta etapa se describen en detalle en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 4). El listado de los documentos incluidos y excluidos se detalla en el Anexo 5.

6.3.4 Evaluación de la calidad metodológica

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

6.3.5 Extracción de información

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

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

La información extraída correspondió a:

- Autor
- Año de publicación
- País de origen de la GPC
- Entidad u organización que la elabora

- Diseño del estudio o informe
- Objetivo del documento
- Usuarios objetivo de la GPC
- Población a quien está dirigida la recomendación
- Categorías definidas por las preguntas orientadoras
- Subtipos
- Pregunta orientadora a la que está dirigida
- Recomendaciones dirigidas a la población con hemofilia
- Evidencia o información que soporta las recomendaciones
- Referencia (s) del racional de la evidencia
- Certeza o calidad de la evidencia utilizada para generar la recomendación (Si aplica)
- Fuerza de la recomendación
- Sistema aplicado
- Financiador

6.3.6 Síntesis de evidencia

Se realizó síntesis narrativa de la información recuperada. Mediante el análisis de síntesis cualitativa se agrupó la información de acuerdo con las preguntas orientadoras. Para cada pregunta se evaluó la información teniendo presente las recomendaciones clave y relevantes para cada una de ellas, explorando puntos comunes y divergentes, seleccionando aquellas que fueran aplicables o adaptables al contexto colombiano.

6.3.7 Contextualización de resultados

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

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

6.3.8 Generación de lineamientos preliminares

Como resultado del ejercicio de contextualización de la evidencia recuperada, se desarrollaron los lineamientos preliminares que dan respuesta a cada una de las preguntas orientadoras. Estos lineamientos, conforme se fueron elaborando, se compartieron vía correo electrónico tanto al equipo técnico del Ministerio de Salud y Protección Social como al grupo de expertos clínicos y de pacientes para para su revisión previa a los espacios de participación. Posteriormente, los lineamientos preliminares fueron llevados a consenso con los actores clave en el proceso de atención de las personas con hemofilia A y B. En total, se desarrollaron 7 paneles de discusión para lograr el consenso de todos los lineamientos que se describirán más adelante.

6.3.9 Consenso de expertos

6.3.9.1 Desarrollo del consenso de expertos

Luego de un proceso de mapeo de actores clave, del análisis de potenciales conflictos de intereses y de la consulta del Registro de Transferencias de Valor entre actores del sector salud y la industria farmacéutica y de tecnologías en salud (RTVSS) mediante los CUBOS de la plataforma SISPRO en acompañamiento del equipo técnico del Ministerio de Salud y Protección Social, se definieron los actores clave que hicieron parte del proceso de consenso para formular los lineamientos (Anexo 1. [Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos](#)).

El proceso de participación se podrá consultar en el Anexo 1. [Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos](#) punto 2.2.

Una vez establecidos los actores clave y las fechas de los espacios de participación, se realizó la convocatoria para el desarrollo de un consenso formal de expertos (CFE) virtual, con la metodología delphi modificada la cual constó

de 7 sesiones. Antes del CFE, se procuró enviar al grupo participante la propuesta de lineamientos elaborada por el grupo desarrollador. En cada reunión, el grupo técnico presentó estos lineamientos preliminares para cada una de las preguntas orientadoras como resultado de la síntesis de evidencia seleccionada. Esta propuesta de lineamientos fue discutida y ajustada de conformidad a los argumentos de los expertos participantes en cada sesión. Una vez logrado el consenso, se realizó votación mediante enlace de Google Forms con opciones de respuesta de acuerdo con la escala de Likert (Figura 9), permitiendo evaluar el grado de acuerdo del grupo frente a los lineamientos formulados para cada una de las preguntas orientadoras. En el Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos, se presenta el resumen de los espacios de discusión desarrollados en los paneles.

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

6.3.9.2 Criterios de votación

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

Figura 9. Escala Likert

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Totalmente en desacuerdo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Totalmente de acuerdo

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

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

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

A partir de los resultados se consideran las siguientes acciones:

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

Los resultados de votación se presentan en el Anexo 8.

7. Resultados

A continuación, se exponen los resultados obtenidos tras la búsqueda y análisis de la literatura (comprendiendo resúmenes de evidencia, calificaciones de riesgo de sesgo y conclusiones del consenso experto), para fundamentar los lineamientos orientadores en la atención integral de personas con hemofilia A y B.

7.1 Búsqueda y selección de documentos

La búsqueda en repositorios de GPC permitió identificar 512 documentos que fueron revisados para determinar su inclusión como parte de la evidencia para dar respuesta a cada una de las preguntas que guiaron este lineamiento, estos resultados son presentados en la Tabla 35, del Anexo 3. Estrategias de búsqueda. De manera complementaria, se identificaron 1340 referencias en la búsqueda en bases de datos (Pubmed/Medline, Embase, Cochrane, Lilacs y Google scholar) que potencialmente podrían corresponder a GPC, documentos de consensos, lineamientos y/o documentos técnicos (Tabla 36, del Anexo 3). Una vez se compilaron las referencias halladas tanto en repositorios como en bases de datos y se hizo la eliminación de duplicados, se obtuvieron 1062 referencias únicas que fueron posteriormente tamizadas mediante el aplicativo web Rayyan®. Del anterior proceso, se excluyeron 956 referencias y se procedió con la recuperación y revisión de 106 documentos en texto completo. 74 documentos fueron descartados debido a que no cumplieron con criterios de elegibilidad debido al tipo de publicación al que correspondían (resúmenes de

eventos académicos, estudios primarios, socialización de experiencia y/o estudios de revisión temática), la población que abordaban en sus contenidos, el idioma del documento, el año de publicación, o porque el alcance de las recomendaciones no se alineaba con el lineamiento, entre otras razones.

Para los documentos identificados como GPC, se les aplicó, como primera medida, el instrumento "Herramienta de tamización secundaria de GPC" (128). A los 9 documentos preseleccionados, se les evaluó, de manera posterior, con la herramienta AGREE II. De estas GPC, 3 fueron excluidas por su baja valoración de calidad con el AGREE II, mientras que las 6 GPC restantes se incluyeron para responder las preguntas formuladas para el desarrollo de los lineamientos.

A los 23 documentos restantes, que correspondían a consensos, protocolos y/o documentos técnicos, se les evaluó con el instrumento de lista de chequeo para evidencia textual, que hace parte del conjunto de herramientas de evaluación crítica para su uso en revisiones sistemáticas de la JBI (79) (Tabla 43). Dado que ya se contaba con guías de práctica clínica de buena calidad con el potencial de responder a todas las preguntas formuladas en el lineamiento, estos documentos se dejaron como reserva por si requería complementar información a lo extraído de las GPC. La razón de priorizar GPC de alta calidad está alineado con los estándares para guías "confiables" del *Institute of Medicine/National Academy of Medicine* y con el *WHO Handbook for Guideline Development*; su calidad puede y debe verificarse con AGREE II (129); además, porque la evidencia muestra que los consensos de expertos tienen menor rendimiento en calidad (130). De esta manera, se buscó maximizar la validez y la transparencia de las recomendaciones empleadas para la construcción del lineamiento, buscando reducir los sesgos.

En resumen, se revisaron 106 documentos a texto completo: 74 fueron excluidos por no cumplir criterios de elegibilidad, de 9 GPC que quedaron del proceso de tamización, 3 se excluyeron por baja calidad al aplicar el instrumento AGREE II, con lo cual se conservaron 6 GPC. Adicionalmente, a 23 documentos identificados como consensos, protocolos o documentos técnicos se les evaluó con la lista de chequeo JBI, pero no se consideró necesario extraer su información dado que las GPC tuvieron la cobertura de todos los tópicos de los lineamientos.

En las búsquedas mediante bases de datos (Pubmed/Medline, Embase, Cochrane, Lilacs y Google scholar), también se logró identificar 1247 referencias para RSL. Después de suprimir los duplicados, se conservaron 843 referencias únicas, las cuales fueron tamizadas por título y resumen, con lo cual se descartaron 749 referencias y se conservaron 94 para la posterior recuperación y tamizaje de textos completos. Los resultados de las búsquedas efectuadas en bases de datos se pueden consultar en la Tabla 36, del Anexo 3. Estrategias de búsqueda.

7.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Como ya se mencionó en el apartado anterior, los 9 documentos identificados como GPC fueron evaluados con el AGREE-II. De estos documentos, 6 obtuvieron una valoración global mayor al 60%, así como en los dominios específicos III “Rigor en la elaboración” y VI “Independencia Editorial”, por lo cual fueron incluidos para la extracción de su evidencia. Las otras 3 GPC fueron excluidas precisamente por su baja valoración de calidad. En la Tabla 42 del **iError! No se encuentra el origen de la referencia.**, se presenta en detalle los puntajes obtenidos por cada una de las GPC a nivel global y en cada uno de sus dominios.

En lo referente a los consensos, protocolos y demás documentos técnicos, estos fueron valorados con la lista de chequeo para evidencia textual de la JBI (131) y los resultados de esta evaluación se presentan en la Tabla 43 del **iError! No se encuentra el origen de la referencia.**

7.3 Síntesis de la evidencia

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

7.3.1 Pregunta 1. Detección temprana

Para la pregunta ¿ Cuáles actividades de detección se deben desarrollar para la identificación temprana de defectos de coagulación en familias con antecedentes

de hemofilia?, de los seis documentos seleccionados, solo uno abordó esta pregunta (2).

Dicho documento corresponde a una guía de práctica clínica que centra sus recomendaciones en el mecanismo de herencia de la hemofilia, ligado al cromosoma X, y en la identificación de defectos de la coagulación en las familias afectadas. Para comprender las recomendaciones es necesario definir algunos conceptos clave. El caso índice o probando es la primera persona diagnosticada con hemofilia en una familia, confirmada clínica y genéticamente. Se denomina portadora obligada a la mujer con diagnóstico molecular confirmado de la variante genética en F8 o F9 previamente identificada en el caso índice, así como a la hija de un varón con hemofilia, a la madre de más de un hijo con hemofilia o a la mujer que tiene un familiar adicional a su hijo con diagnóstico de hemofilia (su hermano, abuelo materno, tío, sobrino o primo). La portadora potencial es la mujer con antecedente familiar de portadora obligada en primer grado madre, hermana, hija, abuela paterna o prima biológica. Así como también una madre de un hijo con hemofilia, en cuya genealogía no hay antecedentes. Finalmente, se considera mujer en riesgo a las de segundo grado de consanguinidad (tías, primas, sobrinas) de un caso índice, que pueden ser portadoras según el patrón hereditario ligado al cromosoma X.

La guía señala que en las mujeres portadoras obligadas o potenciales deben buscarse activamente síntomas clínicos sugestivos de hemofilia. Estos incluyen menorragia, hemorragia posparto o en la perimenopausia, sangrado excesivo tras procedimientos quirúrgicos u odontológicos, así como hematomas frecuentes o sin causa aparente. Cuando una portadora obligada presenta síntomas, el diagnóstico y manejo deben realizarse de la misma manera que en los varones con hemofilia. En mujeres portadoras, el diagnóstico se confirma con concentraciones de factor VIII o IX menores de 50 UI/dL. En las portadoras potenciales sintomáticas, aun con niveles superiores a 50 UI/dL, debe considerarse la realización de pruebas genéticas dirigidas cuando estén disponibles.

En cuanto a la evaluación de laboratorio, se recomienda medir la actividad del factor VIII o IX en portadoras obligadas, portadoras potenciales y familiares de primer grado de un caso índice. Esta medición debe hacerse como parte de la evaluación inicial de riesgo, antes de procedimientos invasivos y durante la gestación o en la planificación del embarazo. Si se encuentran niveles reducidos,

las portadoras deben recibir tratamiento y seguimiento equivalentes al de los varones con hemofilia.

Todas las portadoras, tanto obligadas como potenciales, deben recibir asesoría genética. Esta debe incluir la recolección y análisis de antecedentes familiares con la construcción de un árbol genealógico de al menos tres generaciones, la explicación del patrón de herencia ligado al cromosoma X, los riesgos de transmisión a la descendencia, las opciones reproductivas —incluyendo diagnóstico prenatal y pruebas en recién nacidos—, así como las limitaciones y alcances de las pruebas genéticas disponibles. La consejería debe adaptarse al contexto sociocultural, creencias y percepciones de cada mujer, ya que estos factores influyen en la toma de decisiones. Cuando no se disponga de genetista o consejero especializado, la responsabilidad debe recaer sobre personal de salud entrenado en hemofilia. De forma complementaria, se debe brindar asesoría psicosocial a las portadoras y sus familias con el fin de favorecer la adaptación emocional al diagnóstico, apoyar la toma de decisiones reproductivas y desarrollar estrategias de afrontamiento frente al riesgo hemorrágico y la carga familiar de la enfermedad. La consejería genética y la psicosocial deben coordinarse como parte integral de la atención.

Toda prueba genética debe estar precedida de consejería obligatoria que brinde información completa sobre las limitaciones técnicas de las pruebas disponibles, sus implicaciones reproductivas y familiares, y la posibilidad de encontrar variantes de significado incierto. Lo recomendable es realizar pruebas dirigidas a la variante previamente identificada en el caso índice, con el fin de confirmar el estatus de portadoras obligadas y establecer el diagnóstico en portadoras potenciales sintomáticas o asintomáticas. También puede considerarse en mujeres en riesgo, siempre que los antecedentes clínicos y genealógicos lo justifiquen. En todos los casos, los resultados deben acompañarse de una interpretación clínica estandarizada y de la actualización del árbol genealógico familiar para orientar decisiones clínicas y reproductivas.

En cuanto a la planificación prenatal y el embarazo, se recomienda medir en el tercer trimestre los niveles de factor VIII o IX en todas las mujeres portadoras para considerar el riesgo de que la mujer portadora desarrolle alguna complicación hemorrágica en este periodo. Además, en los recién nacidos de madres portadoras, tanto obligadas como potenciales, se debe obtener una muestra de sangre de cordón umbilical para determinar el tiempo de

tromboplastina parcial activada para valorar la presencia de hemofilia en el recién nacido.

Adicionalmente, en mujeres portadoras de variantes confirmadas en los genes F8 o F9 que estén gestando un feto masculino, debe ofrecerse diagnóstico prenatal, previa explicación detallada de los riesgos del procedimiento. Esta información es fundamental para decidir sobre la continuación o interrupción del embarazo, así como para preparar el cuidado de un recién nacido con hemofilia. Las muestras pueden obtenerse mediante biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.

7.3.2 Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación

En cuanto a la pregunta ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que debe adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemofilia A y B, según la presentación y el nivel de atención?, de los documentos recuperados, solo uno abordó de manera explícita el tema del diagnóstico (2).

En dicho documento se presentan los valores de referencia que permiten establecer el diagnóstico de hemofilia.

La hemofilia debe sospecharse en personas que consulten por sangrados espontáneos, especialmente en cavidades articulares, tejidos blandos o en órganos como el abdomen y el cráneo. También debe sospecharse cuando se presentan hemorragias excesivas secundarias a procedimientos invasivos, tales como extracciones dentarias, cirugías o traumatismos. En mujeres portadoras sintomáticas, la sospecha clínica surge frente a sangrados ginecológicos excesivos, lo cual se detalla en la sección 8.1.

Cada vez que se sospecha hemofilia, el médico debe indagar en detalle los antecedentes familiares relacionados con síndromes hemorrágicos o trastornos de la coagulación, en especial aquellos vinculados a la línea materna, ya que esta información es fundamental para establecer los patrones de herencia de la enfermedad.

En neonatos y niños menores de dos años, la presencia de hemorragias en tejidos blandos o intramusculares, sangrados asociados a procedimientos médicos —como venopunciones, inserción de catéteres centrales, circuncisiones o punciones de talón—, sangrado mucocutáneo en boca o nariz, así como

hemorragias extracraneanas, aumenta de manera significativa la probabilidad diagnóstica de hemofilia. En los niños mayores, la aparición de hemorragias graves y espontáneas en las articulaciones constituye un signo de especial relevancia para confirmar el diagnóstico.

En la evaluación inicial, la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), junto con un recuento de plaquetas normal y un tiempo de protrombina (TP) dentro de límites esperados, orienta hacia la sospecha de hemofilia. Sin embargo, la confirmación diagnóstica requiere siempre la medición directa de los niveles de factores de coagulación en sangre, dado que en los casos leves el TTPa puede ser normal y pasar desapercibido.

En todos los tipos de ensayos destinados a la medición de factor VIII y factor IX se recomienda incluir, en cada serie de análisis clínicos, una muestra de control de calidad interno. Los resultados para la atención de los pacientes deben liberarse únicamente después de verificar que el valor del control se encuentra dentro del rango objetivo establecido para dicho material. Para las muestras con actividad de factor VIII o IX en el rango de 50 a 150 UI/dL, la Federación Mundial de la Hemofilia recomienda que el coeficiente de variación entre ensayos sea inferior al 10 %.

Prueba genética

Se recomienda que todas las personas con diagnóstico confirmado de hemofilia se sometan a una prueba genética para identificar la variante causante. Conocer la variante es fundamental porque puede asociarse con el riesgo de desarrollar inhibidores, la respuesta a protocolos de inducción de tolerancia inmune, la severidad del fenotipo clínico y, en el futuro, con la posibilidad de aplicar terapias de manipulación genética.

Todas las personas diagnosticadas deben recibir asesoría genética para comprender los riesgos de su enfermedad. En el caso de menores de edad, tanto las pruebas como la consejería requieren el consentimiento informado de los padres o tutores. La orientación genética debe abordar los elementos esenciales de un asesoramiento integral, incluyendo antecedentes familiares, riesgos de transmisión y opciones reproductivas.

En los casos de hemofilia A grave (FVIII:C <1 UI/dL) o moderada con niveles cercanos al límite inferior (FVIII:C 1–3 UI/dL), se recomienda iniciar con la detección de inversiones en los intrones 22 y 1 del gen F8. Si estas inversiones no se identifican, debe continuarse con la búsqueda y caracterización de variantes pequeñas —como sustituciones de un solo nucleótido, inserciones, duplicaciones o deleciones— que abarquen los 26 exones, las regiones de empalme y las zonas no traducidas 5' y 3'. En ausencia de resultados, se debe evaluar la presencia de variantes en el número de copias, como deleciones o duplicaciones de gran tamaño o reordenamientos complejos del gen. En hemofilia A moderada (FVIII:C 1–5 UI/dL) o leve (FVIII:C 5–40 UI/dL), el análisis debe comenzar con la búsqueda de variantes pequeñas y, de ser negativo, ampliarse a CNV. En los casos de hemofilia B, independientemente de la severidad, la secuenciación debe iniciar con la búsqueda de variantes pequeñas en el gen F9 y, si no se encuentran, extenderse a CNV.

Existen diversas técnicas para la detección de inversiones en el gen F8. La inversión del intrón 1 puede identificarse mediante PCR doble o PCR reversa, mientras que el análisis completo del gen puede realizarse mediante PCR, secuenciación de Sanger o secuenciación de nueva generación, dependiendo de la experiencia técnica y los recursos disponibles. En contextos con recursos limitados, es posible aplicar métodos de cribado antes de la secuenciación. En todos los casos, los hallazgos deben confirmarse con una prueba analítica independiente realizada a partir de la misma muestra de ADN.

Cuando no se identifican inversiones comunes en personas con hemofilia A grave, se recomienda proceder con la secuenciación completa de las regiones esenciales del gen F8, incluyendo exones, promotor, regiones de empalme y secuencias no traducidas. De manera análoga, en hemofilia B debe realizarse la secuenciación de las regiones críticas del gen F9, que comprende ocho exones, promotor, sitios de empalme y regiones no traducidas. En aquellos pacientes en quienes no se detecte ninguna variante mediante análisis de inversiones o secuenciación, es necesario investigar la posible presencia de grandes deleciones o duplicaciones.

Las variantes deben clasificarse siguiendo las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). Los informes interpretativos deben incluir información básica del paciente —nombre, fecha de nacimiento, médico solicitante, fecha de la muestra, diagnóstico, nivel basal del factor y árbol

genealógico—, una descripción de los ensayos realizados, las limitaciones de la prueba y la secuencia genómica de referencia utilizada. Además, deben reportarse los resultados con la nomenclatura establecida por la *Human Genome Variation Society* (HGVS), acompañados de la clasificación de la variante según la ACMG y una interpretación clínica útil para el médico tratante. El informe debe también ofrecer recomendaciones para pruebas adicionales cuando sean necesarias, así como orientar sobre las implicaciones para el paciente y sus familiares y destacar la importancia de la consejería genética.

7.3.3 Pregunta 3. Tratamiento integral

Respecto a la pregunta ¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en el curso de vida de las personas con hemofilia, según el perfil de cada paciente?, respecto a las opciones terapéuticas, cuatro documentos tocaron este tema (2,132–134). Los primeros hablan sobre los tipos de tratamiento y las indicaciones (2,134); mientras que los otros dos sobre el uso de la fisioterapia en las personas que tienen hemofilia(132,133).

Actualmente existen diferentes tipos de agentes hemostáticos y terapias de coagulación que permiten prevenir complicaciones y tratar los episodios hemorrágicos en la hemofilia. Las recomendaciones se estructuran según el tipo de producto, aunque en términos generales aplican tanto para pacientes con hemofilia A como B; únicamente cuando una indicación sea específica para un tipo de deficiencia se señalará de forma explícita.

Los concentrados de factores de coagulación constituyen la primera línea de manejo. Se trata de preparados con altas concentraciones de factor VIII o IX que pueden ser derivados del plasma humano o de origen recombinante. Algunos de estos productos han sido modificados para prolongar su vida media plasmática y así optimizar la profilaxis. Su uso debe preferirse siempre sobre los hemoderivados tradicionales, como el plasma fresco congelado o los crioprecipitados, debido a las limitaciones de seguridad de estos últimos. Los productos derivados del plasma humano requieren aprobación de las agencias regulatorias competentes, las cuales deben garantizar tanto la pureza del producto como la efectividad de los procesos de inactivación viral.

En las personas con hemofilia A que reciben concentrados de factor VIII y que se beneficiarían de un ajuste de profilaxis, se recomienda un monitoreo farmacocinético individualizado. Este debe incluir la medición de la concentración pico entre los 15 y 30 minutos posteriores a la infusión y la estimación de la vida media plasmática mediante la toma de múltiples muestras durante un período de 32 a 96 horas. En situaciones que demandan una corrección hemostática estable, como el periodo perioperatorio, la infusión continua de concentrados puede ser una alternativa útil. Para la hemofilia B se recomienda emplear exclusivamente concentrados de factor IX puro, ya que el uso de complejos protrombínicos con otros factores puede aumentar el riesgo de trombosis, en especial en pacientes con enfermedad hepática, antecedentes trombóticos o uso concomitante de fármacos procoagulantes. La dosificación debe igualmente basarse en estudios farmacocinéticos individuales. En los pacientes que inician tratamiento con concentrados de vida media prolongada se sugiere reducir la frecuencia de administración, siempre bajo un esquema de dosificación personalizada, dado que no existe evidencia que muestre diferencias de seguridad entre las diversas estrategias tecnológicas empleadas para prolongar la vida media, como la PEGilación, la fusión con Fc o la fusión con albúmina.

En los pacientes con inhibidores, los agentes de derivación representan una alternativa terapéutica. Estos incluyen el factor VIIa recombinante activado y los concentrados de complejos protrombínicos, que promueven la formación de coágulos funcionales por vías independientes de los factores VIII o IX. En hemofilia A con inhibidores, ambos productos pueden emplearse en el manejo de hemorragias agudas o en el contexto quirúrgico. En hemofilia B con antecedentes de anafilaxia a concentrados de factor IX, se recomienda el uso de factor VIIa recombinante, estando contraindicados los concentrados protrombínicos. En todos los casos se sugiere mantener una estrategia de profilaxis periódica con agentes de derivación, a fin de reducir la ocurrencia de episodios hemorrágicos.

El plasma fresco congelado y los crioprecipitados, aunque representan una alternativa en contextos con recursos limitados, no deben usarse de forma rutinaria. El crioprecipitado contiene principalmente factor VIII, fibrinógeno, factor XIII, fibronectina y factor de von Willebrand, pero es deficiente en factor IX. Debido a sus riesgos y limitada eficacia, deben considerarse únicamente cuando no existan otras opciones terapéuticas disponibles.

Dentro de otros tratamientos farmacológicos se encuentran la desmopresina y los agentes antifibrinolíticos. La desmopresina, un análogo de la vasopresina, constituye una opción terapéutica en pacientes con hemofilia A leve o moderada, así como en portadoras asintomáticas. Su administración incrementa de tres a seis veces los niveles de factor VIII y del factor de von Willebrand, con una dosis estándar de 0.3 µg/kg por vía intravenosa, subcutánea o intranasal. El monitoreo de la respuesta al tratamiento es obligatorio, ya que no todos los pacientes responden de la misma manera. Su uso no debe exceder los tres días consecutivos, y está contraindicado en menores de dos años y en personas con patología cardiovascular por el riesgo de infarto agudo de miocardio o tromboembolismo. En mujeres embarazadas debe emplearse con precaución, particularmente si existen trastornos hipertensivos asociados al embarazo.

Los antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico o el ácido aminocaproico, se utilizan como tratamiento coadyuvante o alternativo, especialmente en hemorragias mucocutáneas como epistaxis, sangrado oral, gastrointestinal o menorragia, así como en procedimientos odontológicos o durante la erupción y pérdida de piezas dentarias. No obstante, su uso debe evitarse en pacientes con hematuria debido al riesgo de uropatía obstructiva. El ácido tranexámico puede administrarse por vía oral en dosis de 25 mg/kg tres a cuatro veces al día, o por vía intravenosa a razón de 10 mg/kg dos a tres veces al día. En el contexto de extracciones dentarias puede indicarse por un período de hasta siete días, incluso de manera tópica, macerando tabletas o aplicando directamente el contenido de una ampolla sobre la herida quirúrgica.

En los últimos años ha surgido la terapia sustitutiva sin reemplazo directo de factores. En este grupo destaca el emicizumab, un anticuerpo monoclonal que reemplaza funcionalmente la acción del factor VIII al facilitar la activación del factor X por el factor IX activado. La Federación Mundial de la Hemofilia recomienda su uso como profilaxis regular en pacientes con hemofilia A con inhibidores, aunque no está indicado en el tratamiento de hemorragias agudas.

En cuanto al manejo de la hemartrosis y de los episodios hemorrágicos agudos, los pacientes deben recibir tratamiento inmediato con concentrados de factores de coagulación en dosis suficientes para lograr la corrección hemostática. La respuesta clínica se evalúa por la mejoría del dolor y la reducción de los signos de sangrado en las primeras ocho horas tras la infusión inicial. En algunos casos se requiere la administración de dosis adicionales en un lapso de hasta 72 horas,

hasta alcanzar la resolución completa del evento. El dolor articular asociado debe evaluarse con la escala de la OMS y todos los pacientes deben recibir tratamiento analgésico farmacológico. Cuando se requieran opiáceos, su uso debe limitarse tanto como sea posible y ajustarse a la evolución clínica hasta que el paciente logre apoyar peso sobre la articulación sin dolor considerable. Durante la fase aguda de la hemartrosis debe evitarse la carga articular hasta que los síntomas mejoren de forma significativa.

En pacientes con hemofilia A severa e inhibidores que desarrollan hemorragia articular y son tratados con factor VIIa recombinante (eptacog alfa), las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia sugieren administrar tres dosis de 90 µg/kg con intervalos de tres horas, o una única dosis de 270 µg/kg. Además, el manejo integral de la hemartrosis incluye la aplicación del método RICE (reposo, hielo, compresión y elevación), junto con la terapia de reemplazo. Posteriormente, la fisioterapia debe orientarse a recuperar la función articular previa al episodio, guiada por la evolución natural del proceso inflamatorio musculoesquelético.

Cuatro estudios de cohorte compararon el uso de factor VIIa recombinante (eptacog alfa) frente a concentrados de complejo protrombínico activado en personas con hemofilia A severa con inhibidores sometidas a procedimientos invasivos. El metaanálisis de estos estudios mostró que ambas opciones podrían tener un efecto clínico similar, con una diferencia de 49 hemorragias menos por cada 1000 procedimientos en el grupo tratado con factor VIIa recombinante (IC 95%: 137 menos a 49 más; evidencia de certeza muy baja) (134).

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y multicéntrico evaluó el tratamiento de episodios hemorrágicos en personas con hemofilia A severa con inhibidores, comparando tres dosis de 90 µg/kg de factor VIIa recombinante administradas a intervalos de tres horas frente a una dosis única de 270 µg/kg. El estudio mostró una respuesta clínica similar con ambas alternativas; mientras que los eventos adversos fueron semejantes en ambos grupos, siendo estos leves y autolimitados en general; la certeza de esta evidencia fue valorada como muy baja (134).

7.3.4 Pregunta 4. Prevención de complicaciones

En cuanto a la pregunta ¿Cuáles intervenciones y/o actividades son esenciales para prevenir complicaciones y procurar la estabilidad clínica de las personas

con hemofilia A y B?, se obtuvo información particularmente de dos documentos (2,134).

En ellos se describe que no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran de manera directa la profilaxis con concentrados recombinantes de factor VIII de vida media estándar frente a los de vida media extendida en personas con hemofilia A severa sin inhibidores. Sin embargo, una comparación indirecta de cuatro ensayos clínicos, realizada mediante el método de Bucher, sugiere que ambas estrategias son igualmente eficaces y seguras para reducir la tasa anual de sangrado y la tasa anual de sangrado articular, sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) y sin estimaciones específicas de efecto (RR, OR o HR) debido al carácter indirecto del análisis. En uno de estos estudios, el *Joint Outcome Study*, se reportó la aparición de inhibidores de alto título en 2 de 32 pacientes (6,25%) previamente no tratados con factor VIII recombinante de vida media estándar, mientras que en los participantes con más de 150 días de exposición no se observaron inhibidores, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a otros regímenes (134).

En el caso de la profilaxis con concentrados de factor VIII de vida media estándar frente al tratamiento episódico, el metaanálisis de tres ensayos clínicos aleatorizados mostró una reducción significativa en el riesgo de sangrado, equivalente a 31 episodios hemorrágicos menos por año (IC 95%: 12 a 50 menos; evidencia de certeza moderada) y 22 hemorragias articulares menos por año (IC 95%: 3 a 40 menos; evidencia de certeza muy baja). Los eventos adversos fueron poco frecuentes y la formación de inhibidores se observó únicamente en pacientes previamente no tratados (134).

Dos ensayos clínicos aleatorizados evaluaron la profilaxis con dosis bajas de factor VIII frente al tratamiento episódico en personas con hemofilia A severa. El metaanálisis de estos estudios mostró que la profilaxis con dosis bajas reduce de manera importante el riesgo de sangrado, con un promedio de 9 episodios hemorrágicos menos por año (IC 95%: 6 a 12 menos; evidencia de certeza muy baja) y 5 hemorragias articulares menos por año (IC 95%: 2 a 8 menos; evidencia de certeza muy baja). Los eventos adversos fueron poco frecuentes; en uno de los ensayos se reportó que 2 de 11 pacientes del grupo de profilaxis desarrollaron tromboflebitis superficial durante el primer mes de tratamiento (134).

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la profilaxis con factor VIII derivado de plasma frente a concentrados recombinantes de vida media estándar en personas con hemofilia A severa. Los resultados sugieren que el factor recombinante de vida media estándar podría incrementar el riesgo de desarrollo de inhibidores, con una diferencia estimada de 77 casos adicionales por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: 51 menos a 104 más; evidencia de certeza muy baja). En este estudio, aproximadamente la mitad de los participantes tenía más de 50 días de exposición previa a factor VIII (134).

Dos estudios de cohorte evaluaron la infusión en bolo frente a la infusión continua de factor VIII en un total de 101 personas con hemofilia A severa. El metaanálisis de estos trabajos mostró que ambas estrategias ofrecen un efecto clínico comparable, con una diferencia estimada de 9 complicaciones hemorrágicas adicionales por cada 1000 pacientes tratados mediante infusión continua (IC 95%: 58 menos a 913 más; evidencia de certeza muy baja) (134).

Dos ensayos clínicos aleatorizados evaluaron la profilaxis con agentes de derivación frente al tratamiento episódico en personas con hemofilia A severa con inhibidores. El metaanálisis de estos estudios mostró que la profilaxis reduce de manera importante el riesgo de sangrado, con un promedio de 9 episodios hemorrágicos menos por año (IC 95%: 5 a 12 menos; evidencia de certeza baja) y 7 hemorragias articulares menos por año (IC 95%: 4 a 10 menos; evidencia de certeza baja). Los eventos adversos fueron poco frecuentes y no se reportaron complicaciones tromboembólicas en ninguno de los ensayos incluidos (134).

Tampoco se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que compararan directamente la profilaxis con emicizumab frente a los agentes de derivación. Una comparación indirecta de tres estudios sugiere que ambas alternativas son efectivas y seguras (134).

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la inducción de tolerancia inmune con dosis altas frente a dosis bajas de factor VIII en personas con hemofilia A severa con inhibidores de alta respuesta. Los resultados mostraron que ambas estrategias tuvieron un efecto similar en la consecución de tolerancia inmune, con 29 participantes menos por cada 1000 logrando tolerancia en el esquema de dosis altas (IC 95%: 166 menos a 190 más; evidencia de certeza muy baja). Sin embargo, el régimen de dosis altas se asoció con un menor número de

episodios hemorrágicos, especialmente al inicio de la inducción, con una diferencia de 233 sangrados menos por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: 78 a 362 menos; evidencia de certeza muy baja) (134).

7.3.5 Pregunta 5. Seguimiento

Para responder a la pregunta ¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B?, se consideraron 2 documentos (2). A continuación, se presenta la información más relevante:

7.3.5.1 Componentes del seguimiento clínico

Las guías de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH, 2020) y el consenso de la Cuenta de Alto Costo (CAC, Colombia)(135) coinciden en que el seguimiento de personas con hemofilia A y B, tanto en adultos como en niños, debe organizarse bajo un modelo integral y multidisciplinario. Dicho modelo debe garantizar acceso permanente a servicios de urgencias, a un laboratorio capaz de realizar ensayos de coagulación y pruebas de inhibidores, así como a concentrados de factor de coagulación (plasmáticos o recombinantes) y otros agentes hemostáticos como desmopresina, emicizumab o antifibrinolíticos. También se resalta la necesidad de disponer de hemocomponentes seguros, servicios de rehabilitación y mecanismos de referencia a especialistas como odontología, ortopedia, cirugía o ginecobstetricia.

El seguimiento clínico debe abarcar de manera periódica la evaluación hematológica y el monitoreo de laboratorio con determinación de niveles de factor VIII/IX e inhibidores; la valoración musculoesquelética para detectar y tratar oportunamente artropatías; la atención odontológica preventiva y curativa; el control del dolor; la evaluación de la salud sexual y reproductiva; y el acompañamiento psicosocial (2). Todo ello se articula con acciones de promoción y prevención adaptadas al ciclo vital, lo que contribuye a mejorar la calidad de vida y a prevenir complicaciones a largo plazo.

7.3.5.2 Frecuencia del seguimiento clínico

Las recomendaciones internacionales y nacionales plantean que la frecuencia de seguimiento debe ajustarse a la severidad clínica (2,136). En hemofilia severa, tanto hematología como enfermería deben evaluar a los pacientes cada uno o

dos meses, alcanzando al menos seis consultas anuales; en los casos moderados y leves, las consultas pueden realizarse semestralmente, con un mínimo de dos visitas por año (135). La atención odontológica se recomienda al menos tres veces al año en pacientes severos y dos veces en los de menor severidad, mientras que las evaluaciones musculoesqueléticas deben ser más intensivas en quienes presentan artropatía, con un mínimo de cuatro consultas anuales, frente a una valoración anual en aquellos sin compromiso articular (135). A esto se suman consultas periódicas con fisioterapia, rehabilitación, psicología y trabajo social, cuya frecuencia mínima es de dos veces al año para todos los pacientes, independientemente de la gravedad (135).

En el ámbito paraclínico, se recomienda que tanto en hemofilia A como en B recientemente diagnosticadas se realicen pruebas de inhibidores cada seis a doce meses, y posteriormente de manera anual. Estas deben repetirse tras tratamientos intensivos con más de cinco días consecutivos de factor, después de cirugías o ante respuestas clínicas deficientes (2). En hemofilia B, el seguimiento es más estricto, ya que los pacientes con antecedentes familiares o variantes genéticas de riesgo deben ser monitorizados en sus primeras 10 a 20 infusiones en un entorno hospitalario, debido al riesgo de reacciones alérgicas o anafilaxia. Además, la literatura sugiere repetir la prueba de inhibidores entre cuatro y doce semanas posteriores a una cirugía, y mantener la terapia de reemplazo por al menos tres días en procedimientos menores y entre siete y diez días en cirugías mayores (2).

La vigilancia musculoesquelética debe realizarse al menos una vez al año con examen físico, complementado con resonancia magnética o radiografías según la evolución, y tras cada episodio de hemartrosis hasta lograr la resolución completa de la sinovitis y la recuperación funcional (2,136). Por otra parte, se recomienda aplicar los mismos protocolos de tamizaje de hipertensión, cáncer y diabetes que en la población general, dado que estas comorbilidades son más prevalentes en personas con hemofilia. En el caso de las portadoras, se aconseja su inclusión en programas de hemofilia, con medición de niveles de factor durante el tercer trimestre del embarazo, así como el seguimiento posparto hasta 35 días, para reducir el riesgo de hemorragias tardías (2).

7.3.6 Pregunta 6. Equipo interdisciplinario

Para la pregunta ¿Cuál es el talento humano en salud y en otras áreas que debe integrar el equipo interdisciplinario y transdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemofilia A y B y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención? se obtuvo evidencia a partir de tres documentos, la GPC de la FMH (2), la CAC (135) y unas Guías de práctica clínica de Chile (137).

Estos documentos recomiendan que la atención sea coordinada por un equipo interdisciplinario entrenado específicamente en hemofilia, en el cual participan el hematólogo (pediátrico o de adultos, según el grupo etario), un médico general con formación en hemofilia, enfermería especializada, fisioterapeutas y otros especialistas musculoesqueléticos, profesionales de laboratorio, odontología, psicología, trabajo social, nutrición y ginecología. Cada rol aporta funciones críticas: el hematólogo lidera el diagnóstico y la terapéutica; enfermería coordina el plan de atención, educa a pacientes y familias y supervisa la terapia domiciliaria; fisioterapia y rehabilitación previenen y tratan lesiones musculoesqueléticas; el laboratorio asegura un diagnóstico confiable y el monitoreo de inhibidores; mientras que el área psicosocial aborda necesidades emocionales, sociales y de derechos.

Además, se recomienda contar con el apoyo de especialistas en dolor crónico, farmacéuticos, genetistas, hepatólogos, infectólogos e inmunólogos, de acuerdo con las necesidades individuales. Para garantizar la articulación y continuidad asistencial, el equipo debe trabajar bajo protocolos clínicos compartidos, con reuniones periódicas para discutir casos complejos, coordinación centralizada de referencias y planificación de la transición de la atención pediátrica a la de adultos. Este enfoque asegura que los pacientes reciban atención ideal de especialistas experimentados, incluso al abordar situaciones complejas como sinovitis crónica, dolor incapacitante, disfunción sexual o embarazo en portadoras.

7.3.7 Pregunta 7. Educación y apoyo

Finalmente, en lo que corresponde a la pregunta ¿Cuáles estrategias deben adoptarse para desarrollar habilidades en las personas con hemofilia A y B, a sus familias y cuidadores; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?, se obtuvo

evidencia a partir de tres referencias, que corresponden a tres GPC (2,137,138). Los principales hallazgos se describen a continuación:

Las guías internacionales señalan que la educación para el automanejo es el pilar fundamental para mejorar la adherencia y la calidad de vida de las personas con hemofilia y sus familias. Esta debe centrarse en el reconocimiento de hemorragias, la prevención y manejo de complicaciones musculoesqueléticas, el entrenamiento progresivo en técnicas de autoinfusión, y el desarrollo de rutinas estructuradas que refuercen la adherencia al tratamiento. La formación debe incluir no solo aspectos técnicos, como la preparación, administración y registro del tratamiento, sino también medidas de primeros auxilios, higiene oral para prevenir complicaciones dentales y educación en manejo de residuos hospitalarios.

Otra estrategia destacada es la promoción de la actividad física segura y adaptada, con énfasis en deportes sin contacto y la prevención de riesgos en actividades de colisión o alta velocidad mediante profilaxis adecuada. Este enfoque no solo mejora la salud ósea y muscular, sino que también favorece la autoestima y la adherencia.

Asimismo, la evidencia respalda la importancia de integrar a las organizaciones de pacientes como actores claves para fortalecer redes de apoyo, facilitar espacios de educación, promover talleres y actividades recreativas, e incrementar la participación social. Esto cobra especial relevancia durante la transición de la atención pediátrica a la adulta, donde se requiere acompañamiento estructurado para evitar pérdidas en la continuidad terapéutica.

Finalmente, se recomienda el uso de herramientas de registro electrónico en tiempo real para monitorear adherencia y sangrados, la revisión periódica de la técnica de infusión y los esquemas profilácticos, y la inclusión activa de los pacientes y sus cuidadores en la toma de decisiones compartidas. Estos elementos no solo fortalecen la adherencia, sino que consolidan la participación social y mejoran la calidad de vida a lo largo del curso de vida.

8. Lineamientos

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

8.1 Pregunta 1. Detección temprana

¿Cuáles actividades de detección se deben desarrollar para la identificación temprana de defectos de coagulación en familias con antecedentes de hemofilia?

Para entender las recomendaciones se deben tener en cuenta las siguientes definiciones:

- **Caso índice:** primera persona diagnosticada con hemofilia en una familia, confirmada clínica y genéticamente.
- **Portadora obligada:** mujer con diagnóstico molecular confirmado de la variante en el gen F8 o F9 previamente identificada en el caso índice. También se considera obligada la hija de un varón con hemofilia o la madre de más de un hijo con hemofilia.
- **Portadora potencial:** mujer con antecedente familiar en primer grado (madre, hermana, hija) de un caso índice de hemofilia, pero sin prueba genética confirmatoria.
- **Mujer en riesgo:** mujeres de segundo grado de consanguinidad con un caso índice (tías, primas, sobrinas), que pueden ser portadoras según la herencia ligada al cromosoma X.

8.1.1 Actividades para la detección temprana en mujeres portadoras obligadas o potenciales:

8.1.1.1 Síntomas clínicos en mujeres portadoras:

- En mujeres con antecedente familiar de hemofilia, se debe sospechar la enfermedad cuando presenten manifestaciones hemorrágicas como:
 - Sangrado menstrual excesivo o abundante.

- Hemorragia posparto o durante la perimenopausia.
 - Sangrado excesivo tras procedimientos quirúrgicos o dentales.
 - Hematomas frecuentes o inexplicados.
- Cuando una portadora obligada presente síntomas, el diagnóstico debe establecerse y manejarse de la misma manera que en los varones con hemofilia.
- En personas con actividad menor del 40%, se le debe diagnosticar hemofilia.
- Para el caso de las mujeres, un porcentaje de actividad mayor a 40% con síntomas o sangrado clínico, se le debe considerar portadora sintomática, y en el caso de no existir síntomas, su clasificación será portadora asintomática.
- En portadoras potenciales sintomáticas, debe hacerse la **prueba genética, sin importar los niveles de factor**.

8.1.1.2 Evaluación de laboratorio

- Realizar prueba genética en todas las mujeres portadoras potenciales y en las mujeres en riesgo.
- Medir la actividad del factor VIII o IX en:
 - Portadoras obligadas.
 - Portadoras potenciales.
 - Familiares en primer grado de un caso índice.
- Esta medición debe realizarse:
 - Como parte de la evaluación inicial de riesgo.
 - Antes de procedimientos invasivos.
 - Durante la gestación o en la planificación de embarazo.
- La portadora sintomática debe recibir tratamiento y seguimiento de acuerdo con su cuadro clínico.

Consideración

A este grupo de personas sintomáticas se le debe gestionar su inclusión dentro de los programas de gestión del riesgo de hemofilia.

8.1.1.3 Asesoría genética

- A todas las portadoras obligadas y potenciales se les debe ofrecer asesoramiento genético que incluya:
 - Recolección y análisis de antecedentes familiares (historia clínica y árbol genealógico de al menos tres generaciones).
 - Explicación del patrón de herencia ligado al cromosoma X.
 - Riesgos de transmisión a la descendencia.
 - Opciones reproductivas, incluyendo diagnóstico prenatal o pruebas en recién nacidos.
 - Limitaciones y alcances de las pruebas genéticas disponibles⁶.
- La asesoría debe adaptarse al **contexto sociocultural, creencias y percepciones** de la persona, dado que estas influyen en la toma de decisiones.
- El programa debe gestionar el direccionamiento al genetista o consejero genético especializado, para la realización de la asesoría genética.

8.1.1.4 Asesoramiento psicosocial

- Se debe ofrecer consejería psicosocial a las portadoras y sus familias para:
 - Favorecer la adaptación emocional al diagnóstico.
 - Apoyar la toma de decisiones reproductivas.
 - Desarrollar estrategias de afrontamiento frente a los riesgos hemorrágicos y la carga familiar del trastorno.
- La asesoría genética y la psicosocial deben estar **coordinadas** como parte integral de la atención.

⁶ Hace referencia a las limitaciones técnicas inherentes a las metodologías utilizadas.

8.1.2 Prueba genética

- Toda prueba genética debe estar precedida de asesoría genética obligatoria por parte del personal que solicita la prueba, en la cual se brinde información completa acerca de:
 - Las limitaciones técnicas de las pruebas disponibles⁷.
 - Las implicaciones reproductivas y familiares de un resultado positivo o negativo.
 - La posibilidad de variantes de significado incierto (VUS) y sus consecuencias en la interpretación clínica.
- Se recomienda realizar prueba genética dirigida a la variante previamente identificada en el caso índice (cuando se conozca) para:
 - Confirmar el estatus de portadoras obligadas.
 - Establecer el diagnóstico en portadoras potenciales sintomáticas o asintomáticas.
 - La prueba genética puede considerarse también en mujeres en riesgo (tías, primas, sobrinas), siempre que el árbol genealógico y los antecedentes clínicos lo justifiquen.
- En todos los casos, los resultados deben ser acompañados de una interpretación clínica estandarizada y de la actualización del árbol genealógico familiar, con el fin de orientar la toma de decisiones clínicas y reproductivas.

8.1.3 Planificación prenatal y embarazo

- Se recomienda en todas las mujeres con hemofilia y portadoras de hemofilia embarazadas, medir en el tercer trimestre los niveles del factor IX y en los tres trimestres, los niveles de factor VIII.

8.1.4 Pruebas en el recién nacido o feto de mujeres con hemofilia y/o portadoras

- En los recién nacidos de madres hemofílicas o portadoras de cualquier tipo (potenciales u obligadas), se debería dosificar el factor deficiente que corresponda.

⁷ Hace referencia a las limitaciones técnicas inherentes a las metodologías utilizadas.

- En mujeres que son portadoras de una variante de los genes F8 y F9 y que estén gestando un feto masculino, se recomienda ofrecer diagnóstico prenatal. Quien brinde esta opción debe explicar los riesgos del procedimiento para la toma de la muestra y los potenciales resultados. Esta información es útil para tomar decisiones de la gestación o sobre la preparación y el cuidado de un recién nacido con hemofilia.

8.2 Pregunta 2. Diagnóstico y clasificación

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que debe adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemofilia A y B, según la presentación y el nivel de atención?

De los documentos recuperados solo uno trata el tema del diagnóstico. En la Tabla 21, se exponen los valores de referencia de los factores VIII y IX, según corresponda a hemofilia A o B, que permiten el diagnóstico de la hemofilia.

Tabla 21. Valores de referencia de los factores VIII y IX

Gravedad	Nivel de factor de coagulación	Episodios hemorrágicos
Grave	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables
Moderada	1 a 5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos o cirugías menores.
Leve	Más de 5 a 40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-<40% de lo normal	Hemorragias graves por traumatismos o cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.

Adoptado de Srivastava et al. 2020 (139)

8.2.1 Portadoras potenciales

A toda portadora potencial, se le debe medir en la mayor brevedad sus niveles de actividad de factor VIII / factor IX y la presencia o no de síntomas, para definir su manejo clínico y asesoramiento genético.

8.2.2 Sospecha clínica

- La hemofilia debe sospecharse en personas que consulten o presenten alguna de las siguientes situaciones:
 - En personas con antecedente familiar de hemofilia.
 - Personas con antecedentes de sangrado y TTPa prolongado.
 - Sangrados espontáneos, sobre todo de la cavidad articular, los tejidos blandos o cavidades como el abdomen o el cráneo.
 - Sangrados excesivos secundarios a procedimientos invasivos como extracciones dentarias, cirugías o a traumatismo.
 - En las mujeres portadoras sintomáticas se debe sospechar cuando haya sangrados ginecológicos excesivos (ver 8.1.1).
 - Sangrado menstrual abundante o excesivo.
- En los neonatos y niños menores de dos años, la presencia de las siguientes manifestaciones reviste gravedad y aumenta la probabilidad diagnóstica:
 - Hemorragias en tejidos blandos e intramusculares.
 - Sangrado asociado a procedimientos médicos como: veno-punción (con o sin desarrollo de síndrome compartimental), vacunación, inserción de catéter central, circuncisión, punción de talón neonatal.
 - Sangrado mucocutáneo (oral o nasal).
 - Hemorragia intracraneana, especialmente en etapa neonatal.
 - Céfalohematoma extenso.
- En niños, la presencia de sangrado grave espontáneo en las articulaciones aumenta la probabilidad del diagnóstico de hemofilia.
- Cada vez que se sospeche hemofilia, el médico debe recopilar información sobre los antecedentes familiares relacionados con síndromes hemorrágicos o trastornos de la coagulación, sobre todo los

relacionados con la madre del paciente. Esta información es útil para establecer patrones de herencia de la enfermedad.

- Es recomendable el uso de escalas para orientar las preguntas de sospecha diagnóstica y definir la decisión de remisión (escala BAT - *Bleeding Assessment Tool*).

8.2.3 Criterios de laboratorio

8.2.3.1 Aspectos técnicos de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico

- Se recomienda que los exámenes relacionados con el diagnóstico y seguimiento de la hemofilia sean realizados por personal capacitado, con equipos de laboratorio adecuados y permitidos por la norma de habilitación, con reactivos validados para esta enfermedad y su respectivo control de calidad interno y externo verificable.
- En pacientes con sospecha de un trastorno de coagulación, se utilizan el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina activada para identificar la posible causa de la hemorragia. Los valores normales de TP y TTPa no descartan un trastorno de la coagulación clínicamente relevante. Por lo que, si se sospecha hemofilia, al paciente se le debe medir el factor VIII o IX.
- Para la toma de cualquier prueba de laboratorio (TP, TTPa o niveles de factores) no se requiere que el paciente haya ayunado o modificado su dieta. No obstante, el paciente debe evitar consumir medicamentos como el ácido acetilsalicílico que pueden afectar la función plaquetaria. El ejercicio, el estrés o la inflamación aumentan los niveles del factor VIII y del factor de Von Willebrand lo suficiente para incidir en el diagnóstico.
- Para la investigación de laboratorio de pacientes evaluados por sospecha clínica de hemofilia A, se recomienda utilizar tanto el ensayo de FVIII en una etapa (one-stage), como el ensayo cromogénico FVIII:C en la evaluación diagnóstica inicial.
- La venopunción para la toma de muestras de sangre debe llevar todas las verificaciones preanalíticas de buenas prácticas.

8.2.3.2 Controles de calidad de los laboratorios que procesan pruebas de coagulación

Todos los laboratorios deben tener control de calidad de acuerdo con la normatividad vigente.

Consideración

Es importante que los laboratorios que realicen las pruebas de diagnóstico y confirmación aseguren conforme a las buenas prácticas, la fase preanalítica, analítica y posanalítica de la muestra y que cuenten con controles internos y externos de calidad.

8.2.4 Diagnóstico genético

8.2.4.1 Indicaciones para la toma de prueba genética

- A todas las personas con diagnóstico confirmado de hemofilia se les debe realizar una prueba genética para identificar la variante causal. Conocer la variante es relevante porque puede estar asociada con el desarrollo de inhibidores, la respuesta a la inducción de tolerancia inmune, la gravedad del fenotipo, la identificación de las portadoras y, en el futuro, con la posibilidad de aplicar técnicas de edición genética.
- Todas las personas con diagnóstico confirmado de hemofilia deben recibir asesoría genética integral para comprender los riesgos asociados a la enfermedad. En el caso de los menores de edad, tanto la asesoría como las pruebas, deben contar con el consentimiento informado de los padres o tutores legales.
- En los casos de hemofilia confirmada, se recomienda que las pruebas genéticas sean guiadas de acuerdo con las características fenotípicas del paciente:
- **Hemofilia A grave** (FVIII:C < 1 UI/dL) o moderada con niveles limítrofes bajos (FVIII:C desde 1 hasta 3 UI/dL):
Se debe iniciar con el análisis de las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 del gen F8. Si estas inversiones no se detectan, se debe continuar con

la búsqueda y caracterización de variantes de secuencia, principalmente variantes de nucleótido único (SNV) e indels. El análisis debe incluir las regiones codificantes del gen F8 (26 exones), las regiones de unión exón/intrón y las regiones no traducidas (UTR 5' y 3'). Para este estudio, se recomienda el uso de secuenciación Sanger o secuenciación de nueva generación (NGS). La elección de la técnica debe depender de la experiencia del laboratorio y de los recursos disponibles.

Si no se identifica la causa, debe investigarse la presencia de variantes en el número de copias (CNV), tales como deleciones, duplicaciones grandes o reordenamientos complejos del gen F8, mediante técnicas como la Amplificación Múltiple de Sondas Dependiente de Ligación (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* – MLPA). Es importante tener en cuenta que las técnicas actuales de NGS también permiten identificar algunas CNV.

Hemofilia A moderada (FVIII:C desde 1 hasta 5 UI/dL) o leve (FVIII:C mayor a 5 hasta 40 UI/dL): El estudio debe iniciar con la búsqueda de variantes de secuencia en el gen F8. Si el resultado es negativo, se recomienda la evaluación de CNV.

Hemofilia B (grave, moderada o leve): Se recomienda iniciar con la búsqueda de variantes de secuencia en el gen F9 (8 exones, regiones de unión exón/intrón y regiones UTR 5' y 3'). Si el resultado es negativo, debe evaluarse la presencia de CNV.

- En personas con hemofilia B, en quienes no se identifique ninguna variante mediante secuenciación completa del gen, se recomienda investigar la posible presencia de deleciones o duplicaciones de gran tamaño utilizando metodologías como la Amplificación Múltiple de Sondas Dependiente de Ligación (MLPA, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).
- Se recomienda que las variantes de secuencia (SNV, indels, entre otras) y las variantes en el número de copias (CNV) identificadas se clasifiquen según las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).

- Se recomienda que los informes de diagnóstico en los que se interpretan estas variantes incluyan:
 - Información del paciente: nombre completo, fecha de nacimiento, médico solicitante, fecha de toma de la muestra, diagnóstico clínico y nivel basal de factor.
 - Descripción de los ensayos realizados, referencias bibliográficas (si aplica), limitaciones de la prueba y la versión del genoma de referencia utilizada para el análisis y el transcrito del gen.
 - Resultados: deben reportar las variantes de ADN utilizando la nomenclatura de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) y su clasificación de acuerdo con las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).
 - El informe debe dejar recomendaciones de que estos resultados deben ser interpretados dentro del contexto de un asesoramiento genético.

8.2.5 Aspectos operativos

- Una vez la persona ha sido confirmada con hemofilia, se debe notificar de acuerdo con lo establecido en la normatividad, lineamientos y demás documentos técnicos vigentes en materia de vigilancia en salud pública para enfermedades huérfanas-raras.
- Las portadoras asintomáticas deben reportarse de acuerdo con lo establecido por la normatividad, lineamientos y demás documentos técnicos vigentes, y se les debe garantizar la continuidad de su atención y el seguimiento integral, con independencia a los reportes que haya a lugar.

8.3 Pregunta 3. Tratamiento integral

¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en el curso de vida de las personas con hemofilia, según el perfil de cada paciente?

Actualmente existen diferentes tipos de agentes hemostáticos y terapias de coagulación para prevenir complicaciones y tratar los episodios hemorrágicos en la hemofilia. Las recomendaciones se organizan según el tipo de producto:

- **Concentrados de factores de coagulación:** Son productos con alta concentración de FVIII o FIX, que pueden derivarse del plasma humano o ser de origen recombinante. Existen formulaciones modificadas químicamente para prolongar su vida media plasmática.
- **Agentes de puente (bypass):** Favorecen la formación de coágulos funcionales mediante la activación de vías de coagulación independientes del FVIII o FIX. En este grupo se incluyen el concentrado protrombínico activado (CCPa) y el factor VIIa recombinante (rFVIIa), utilizados principalmente en pacientes que desarrollan inhibidores contra los factores de coagulación.
- **Otros derivados del plasma:** Se obtienen a partir de sangre entera de donantes, tras la separación de glóbulos rojos y plaquetas. El plasma fresco congelado (PFC) contiene concentraciones fisiológicas de todos los factores de coagulación. Mientras que, los crioprecipitados se producen al descongelar el PFC entre 1 y 6 °C. Son ricos en FVIII, fibrinógeno, fibronectina y factor de von Willebrand, pero pobres en FIX.
- **Otros tratamientos:**
Incluyen medicamentos que favorecen la formación de coágulos por mecanismos distintos al reemplazo directo de factores:
 - **Antifibrinolíticos:** ácido tranexámico.
 - **Desmopresina:** análogo sintético de la vasopresina, que aumenta las concentraciones plasmáticas de FVIII y factor de von Willebrand.
 - **Sellantes de gomas de fibrina.**
- **Terapia sin reemplazo de factores:** Consiste en el uso de moléculas que sustituyen funcionalmente al FVIII. El principal fármaco en la actualidad es el emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico dirigido contra el FIX activado y el factor X, que reproduce la función del FVIII en la activación del factor X.

Las recomendaciones que aplican tanto a hemofilia A como a hemofilia B se presentan de manera conjunta. Cuando una recomendación sea específica para un tipo de deficiencia, se indicará expresamente.

8.3.1 Recomendaciones para el uso de los concentrados de factor de coagulación (CFC)

- La primera línea de manejo recomendada son los concentrados de factores de coagulación (CFC), ya sean de origen plasmático con doble inactivación viral o recombinante, en lugar de hemoderivados locales como el plasma fresco congelado o los crioprecipitados.
- Los productos derivados del plasma humano deben contar con la aprobación por parte del INVIMA. Se debe garantizar la calidad del producto mediante la evaluación de la pureza del plasma y de los procesos de doble inactivación viral.
- En personas con hemofilia A que reciben concentrados de FVIII y que pueden beneficiarse de una optimización de la profilaxis, se recomienda realizar un monitoreo farmacocinético individualizado. La concentración pico del factor debe medirse entre 15 y 30 minutos después de la infusión para verificar la dosis. La vida media plasmática puede determinarse con 3 muestras recolectadas en un periodo de hasta 96 horas (ver Protocolo de monitoreo farmacocinético del factor VIII en Anexo 9).
- En pacientes que requieren una corrección hemostática estable en el tiempo, como en el periodo perioperatorio, se recomienda administrar el CFC en bolos o en infusión continua.
- Para el tratamiento de la deficiencia de factor IX en hemofilia B, se recomienda utilizar concentrados que contengan exclusivamente factor IX en lugar de concentrados de complejo protrombínico (CCPa), dado que estos incluyen otros factores de coagulación que aumentan el riesgo de trombosis. En todos los escenarios en los que se requiera alcanzar niveles adecuados de factor IX —como en procedimientos quirúrgicos, enfermedad hepática, antecedente de trombosis o uso concomitante de

fármacos con alto potencial trombótico— debe preferirse el uso de concentrados puros sobre los CCPa.

- En pacientes con hemofilia B se deben aplicar las mismas recomendaciones que en hemofilia A para la formulación del tratamiento profiláctico basada en farmacocinética individualizada.
- En pacientes con hemofilia que inicien el uso de CFC de vida media extendida, es diferente la frecuencia de administración en comparación con los concentrados estándar. Estos productos pueden emplearse para optimizar la profilaxis, siempre manteniendo una dosificación personalizada basada en la farmacocinética individual.

8.3.2 Agentes de puente

- En personas con hemofilia A que presenten inhibidores y requieran tratamiento por complicaciones hemorrágicas agudas o durante una cirugía, se recomienda el uso de agentes de puente, como el factor VIIa recombinante (rFVIIa)⁸ o el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). Para el rFVIIa la dosis es 90 a 120 mcg/Kg dosis hasta el control del sangrado. Para CCPa, debe tenerse en cuenta si el paciente está en profilaxis con emicizumab, la dosis es de 20 a 25 UI/kg dosis sin superar 100 UI/kg por día; si el paciente no está en profilaxis con emicizumab, la dosis es de 50 a 75 UI/kg día, sin superar las 200 UI/kg día.
- En pacientes con hemofilia B y antecedentes de anafilaxia asociada a la administración de concentrados de FIX, se debe considerar el uso de rFVIIa para tratamiento o profilaxis. El uso de CCPa no se recomienda en estos casos.
- En pacientes con hemofilia e inhibidores, se sugiere el tratamiento profiláctico periódico con terapia no sustitutiva (emicizumab) o con agentes de puente para prevenir los episodios hemorrágicos.

⁸ Considere siempre que la vida media puede variar de acuerdo con la edad.

8.3.3 Otros derivados del plasma

- Se deben usar siempre los concentrados de factores de coagulación derivados del plasma o recombinantes (FVIII o FIX) sobre productos como el plasma fresco congelado (PFC) o los crioprecipitados, debido al menor perfil de seguridad de estos dos últimos. Por tanto, su uso se debe restringir a situaciones de urgencia vital, cuando no esté disponible de forma inmediata (4 a máximo 6 horas) el concentrado de Factor VIII o FIX.
- El uso de plasma fresco congelado (PFC) y de crioprecipitados no está recomendado, dado que no existe evidencia que demuestre ventajas frente a los concentrados de factores de coagulación.

8.3.4 Otros tratamientos farmacológicos

8.3.4.1 Desmopresina:

- Se recomienda como buena práctica, hacer una prueba de desmopresina en condiciones basales, de acuerdo con protocolos (revisar Protocolo para la administración de la prueba de desmopresina en Anexo 9), para predecir la respuesta de esta intervención durante un episodio de sangrado o la respuesta hemostática durante un procedimiento menor. Debe procurarse el manejo individualizado, teniendo en cuenta los efectos adversos de su uso (ver Eventos adversos específicos reportados en el Anexo 9).
- En pacientes con hemofilia A leve o moderada, así como en portadoras asintomáticas de hemofilia A, la desmopresina puede considerarse una opción terapéutica. La respuesta al tratamiento debe monitorizarse mediante la medición de los niveles de FVIII, con el fin de determinar su utilidad, el incremento alcanzado y la duración apropiada del uso.
- En mujeres embarazadas, la desmopresina debe emplearse con precaución, especialmente en presencia de trastornos hipertensivos del embarazo.
- El tratamiento con desmopresina no debe prolongarse más de tres días. Si se administra dos veces al día, en los días posteriores la frecuencia

debe reducirse a una vez al día. A partir del tercer día, se debe considerar el uso de concentrados de factores de coagulación (CFC).

- La desmopresina esta contraindicada en niños menores de dos años.
- La desmopresina debe usarse con precaución en personas con patologías cardíacas o cardiovasculares por el riesgo que existe con su utilización de infarto agudo de miocardio o de tromboembolismo pulmonar.
- Una dosis de 0.3 µg/kg de peso. La dosis máxima es de 20 µg/kg de peso⁹.

8.3.4.2 Agentes antifibrinolíticos

- En pacientes con hemofilia, se recomienda el uso de antifibrinolíticos como alternativa terapéutica valiosa, ya sea en monoterapia o como tratamiento coadyuvante. Son especialmente útiles para el control de hemorragias mucocutáneas (epistaxis, sangrado oral, gastrointestinal y menorragia), así como en procedimientos odontológicos y durante la erupción o pérdida de dientes. Pueden emplearse como medida complementaria al tratamiento estándar con concentrados de factores de coagulación (CFC). Deben utilizarse con precaución cuando se administren en combinación con complejos protrombínicos activados (CCPa).

⁹ En Colombia, están las siguientes presentaciones con indicación INVIMA para hemofilia:

Solución inyectable:

- 15 µg/ml (Intravenosa /Subcutánea): Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia a leve que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.
- 25 µg/ml (Intravenosa /Subcutánea): Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia.
- 20 µg/1ml (Intramuscular / Intravenosa /Subcutánea): (hemofilia a leve y moderada. Preparación para cirugía de pacientes hemofílicos)
- 4 µg/0,5 ml (Intramuscular / Intravenosa /Subcutánea): hemofilia a leve y moderada. Preparación para cirugía de pacientes hemofílicos.

- En pacientes con hematuria, está contraindicado el uso del ácido tranexámico por el riesgo de uropatía obstructiva.
- El ácido tranexámico puede administrarse por vía oral a una dosis de 25 mg/kg/dosis, de 3 a 4 veces al día. Por vía intravenosa, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/dosis, administrada 2 a 3 veces al día.
- Dosis oral de 15-25 mg/kg/dosis 3 a 4 veces al día y por vía intravenosa 10-15 mg/kg/dosis cada 6 a 8 horas.
- El ácido tranexámico puede prescribirse hasta por 7 días después de un procedimiento de extracción dentaria, con el fin de prevenir hemorragias posoperatorias.
- El ácido tranexámico también puede aplicarse de forma tópica, ya sea mediante tabletas maceradas o utilizando directamente el contenido de una ampolla en heridas o sitios de extracción dentaria.

8.3.4.3 Terapia no sustitutiva

- En pacientes con hemofilia A con inhibidores, se recomienda el uso de emicizumab como profilaxis regular. Los esquemas recomendados son:

3 mg/kg una vez por semana durante las primeras 4 semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 de 1,5 mg/kg una vez por semana, administradas mediante inyección subcutánea.
- La terapia no sustitutiva no debe usarse en casos de hemorragia aguda.

8.3.5 Tratamiento de la hemartrosis y la hemorragia aguda.

- Los pacientes con hemofilia y hemartrosis grave deben recibir tratamiento inmediato con una o varias infusiones intravenosas de concentrados de factores de coagulación (CFC), hasta lograr la resolución de la hemorragia. A continuación, en la Tabla 22, se describen los criterios de respuesta al tratamiento según la Federación Mundial de Hemofilia (WFH).

Tabla 22. Respuesta al tratamiento

Respuesta	Definición
Excelente	Alivio completo del dolor o resolución completa de los signos de una hemorragia continua, dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que no requiere ninguna otra terapia de reemplazo de factor dentro de las 72 h siguientes al inicio de la hemorragia
Buena	Considerable alivio del dolor o mejora en los signos de la hemorragia dentro de las 8 h posteriores a una sola infusión, pero que requiere más de 1 dosis de terapia de reemplazo de factor en un lapso de 72 h para una completa resolución.
Moderada	Modesto alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia aproximadamente dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que requiere más de 1 infusión en un lapso de 72 h, pero sin resolución completa.
Nula	Modesto alivio del dolor y/o mejora en los signos de la hemorragia aproximadamente dentro de las 8 h posteriores a la infusión inicial, y que requiere más de 1 infusión en un lapso de 72 h, pero sin resolución completa.

Adoptado de Srivastava et al. 2020 (139)

- En personas con hemartrosis, el dolor debe manejarse siguiendo la escalera analgésica de la OMS. Todos los pacientes deben recibir tratamiento farmacológico para el dolor. En caso de requerir analgésicos opioides, su uso debe limitarse al mínimo necesario.
- En personas con hemofilia A grave e inhibidores que presenten hemorragia articular y sean tratadas con factor rFVIIa, se sugiere administrar tres dosis de 90 µg/kg con intervalos de 2 a 3 horas, o una única dosis de 270 µg/kg, o CCPa 50 a 75 UI/kg dosis, una a dos dosis.
- En pacientes con hemofilia y dolor grave, el manejo analgésico puede incluir opioides, ajustados según la intensidad de los síntomas, u otros analgésicos seguidos de un opioide por vía oral (ej.: tramadol, codeína, hidrocodona, etc.) y paracetamol/acetaminofén conforme disminuya el dolor. Con excepción de los inhibidores selectivos de la COX-2, no deben usarse AINES en pacientes con hemofilia. Está contraindicada la vía de administración intramuscular para la administración de analgésicos. La terapia analgésica debe mantenerse hasta que el paciente tolere la carga de peso sobre la articulación.

- En pacientes con hemofilia y hemartrosis se debe evitar la carga de peso sobre la articulación hasta que los síntomas mejoren y el paciente pueda apoyarla sin dolor significativo.
- Los pacientes con hemofilia y hemartrosis deberían recibir tratamiento mediante el método RICE (*Rest, Ice, Compression, Elevation* – en español Reposo, Hielo, Compresión y Elevación), además de la terapia de reemplazo con concentrado de factor de coagulación.
- En pacientes con hemofilia y hemartrosis, el objetivo de la fisioterapia es recuperar la función articular previa a la hemorragia. La rehabilitación debe adaptarse a la evolución natural del proceso inflamatorio de las lesiones musculoesqueléticas. A continuación, se presenta la Tabla 23, con las intervenciones fisioterapéuticas recomendadas según el estado evolutivo de la hemartrosis.

Tabla 23. Intervenciones fisioterapéuticas recomendadas para las hemartrosis.

Fase	Duración	Características clínicas	Objetivo terapéutico	Consideraciones fisioterapéuticas
Aguda	24 a 72 horas	Dolor intenso, inflamación visible, calor local, limitación grave del movimiento.	Control del sangrado mediante tratamiento hematológico específico.	No se recomienda intervención fisioterapéutica local directa, aunque puede establecerse contacto inicial con el fisioterapeuta.
Subaguda	Entre 3 y 10 días aproximadamente.	Disminución progresiva del dolor e inflamación; inicio de recuperación de la movilidad.	Promover la recuperación funcional sin riesgo de recaída.	Puede considerarse el inicio de fisioterapia cuando existen factores que dificulten la recuperación (lesiones asociadas, problemas motores, factores psicosociales, necesidad de reincorporación a

Fase	Duración	Características clínicas	Objetivo terapéutico	Consideraciones fisioterapéuticas
				actividades físicas exigentes).
Post aguda	Desde el día 10 ¹⁰ en adelante, hasta alcanzar el estado funcional previo.	Resolución de síntomas agudos; pueden persistir limitaciones funcionales.	Restaurar completamente la función articular y prevenir secuelas.	Es el momento óptimo para la fisioterapia activa orientada a recuperar movilidad, fuerza, propiocepción y funcionalidad

Adoptado de Srivastava et al. 2020 (139)

- En pacientes con hemofilia sin inhibidores, que reciben terapia de reemplazo y presentan hemorragia articular con dolor persistente, se recomienda realizar artrocentesis únicamente en caso de hemartrosis tensa y dolorosa o ante sospecha de infección. No se aconseja la artrocentesis de forma sistemática.
- En la mayoría de las complicaciones hemorrágicas se requiere la infusión urgente de CFC en pacientes sin inhibidores, o de agentes de puente en aquellos con inhibidores. La Tabla 24, adoptada de la Guía de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH), presenta las concentraciones máximas recomendadas que deben alcanzarse para controlar una hemorragia específica, en esquemas de dosis altas para hemofilia A y B.

Tabla 24. Concentraciones máximas recomendadas para controlar hemorragias específicas

¹⁰ La fisioterapia debería comenzarse tan pronto como los síntomas de dolor desaparezcan, y siempre que se realice bajo cobertura con factor de coagulación, por lo cual podría iniciarse antes del día 10, si se cumplen con los anteriores requisitos, con el objetivo de restaurar la función articular al estado previo a la hemorragia.

Tipo de hemorragia Patrón de prácticas	Hemofilia A (Con dosis altas)		Hemofilia B (Con dosis altas)	
	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento días	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento días
Articular	40-60	1-2	40-60	1-2
Muscular superficial sin compromiso nervioso, sin compromiso del iliopsoas.	40-60	2-3	40-60	2-3
Iliopsoas o muscular profunda con lesión nerviosa o pérdida sustancial de sangre				
Inicial	80-100	1-2	60-80	1-2
Mantenimiento	30-60	3-5	30-60	3-5
Intracraneal				
Inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-21	30	8-21
Mantenimiento	-	-	-	-
Garganta y cuello				
Inicial	80-100	1-7	60-80	1-7
Mantenimiento	50	8-14	30	8-14
Gastrointestinal				
Inicial	80-100	7-14	60-80	7-14
Mantenimiento	50	10-20	-	-
Renal	50	3-5	40	3-5

Tipo de hemorragia Patrón de prácticas	Hemofilia A (Con dosis altas)		Hemofilia B (Con dosis altas)	
	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento días	Nivel de factor máximo (UI/dL)	Duración del tratamiento días
Laceración profunda	50	5-7	40	5-7
Cirugía mayor				
Preoperatorio	80-100	–	60-80	–
Posoperatorio	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Cirugía menor				
Preoperatorio	50-80	–	50-80	–
Posoperatorio	30-80	1-5	30-80	1-5

Adaptado de Srivastava et al. 2020 (139)

8.3.6 Tratamiento episódico de pacientes con inhibidores

- En personas con hemofilia A grave y presencia de inhibidores de alta respuesta que requieran procedimientos invasivos, se sugiere el uso de agentes de puente, pudiendo emplearse indistintamente factor VIIa recombinante (rFVIIa, eptacog alfa) o complejo protrombínico activado (CCPa). En pacientes con inhibidores de baja respuesta, puede administrarse tratamiento con CFC a dosis altas¹¹. En quienes reciben emicizumab, se puede usar rFVIIa o CCPa de 20 a 25 UI/Kg dosis, sin

¹¹ Fórmula para estimar la cantidad de FVIII necesaria en paciente con hemofilia A con inhibidor de título bajo: Para neutralizar el inhibidor= peso corporal (kg) x 40 x título de anticuerpos (BU/mL), y para manejar el evento hemorrágico = añadir 50 UI/kg.

superar la dosis de 100 UI/kg día (dosis >100 UI/kg por día se ha asociado a microangiopatía trombótica).

- En pacientes que tienen hemofilia A con inhibidores de baja respuesta y tiene un sangrado agudo o requieren ser llevados a un procedimiento quirúrgico, se debe considerar dar tratamiento con FVIII a dosis más alta según fórmula¹².
- En pacientes que tienen hemofilia A con antecedentes de inhibidores (sin terapia de erradicación), que se encuentren en terapia con emicizumab y quienes pueden, con el tiempo, negativizar los inhibidores por falta de exposición, podría considerarse el uso de CFC FVIII en episodios de sangrado agudo o en procedimientos invasivos y/o quirúrgicos. Debe hacerse en todos los casos, vigilancia estrecha en las siguientes 24 a 72 horas para valorar la respuesta del inhibidor.

Consideración

Para la profilaxis en pacientes con inhibidor, ver la sección de 8.4.

8.3.7 Erradicación del inhibidor

- La decisión de inicio del proceso de inmunotolerancia debe hacerse con apoyo de la herramienta de decisión compartida de la FMH.
- En pacientes con hemofilia A e inhibidores que se sometan a un proceso de inmunotolerancia, este puede realizarse sea a dosis bajas, medias o altas de factor VIII, de acuerdo con los protocolos internacionales. Cuando se logra el objetivo de inmunotolerancia, las personas deben continuar recibiendo profilaxis con factor VIII o emicizumab.
- En pacientes con hemofilia B se debe sospechar la presencia de inhibidores cuando presenten una reacción anafiláctica a la terapia de reemplazo con concentrados de FIX.

¹² Fórmula para estimar la cantidad de FVIII necesaria en paciente con hemofilia A con inhibidor de título bajo: Para neutralizar el inhibidor= peso corporal (kg) x 40 x título de anticuerpos (BU/mL), y para manejar el evento hemorrágico = añadir 50 UI/kg.

- Para pacientes con hemofilia B e inhibidores que presenten una reacción alérgica / anafiláctica a la terapia con concentrados de FIX, se recomienda el uso de rFVIIa para el tratamiento de hemorragias agudas, pero está en contra del uso de CCPa, ya que contiene FIX y podría causar o empeorar una reacción alérgica.
- Para pacientes con hemofilia B e inhibidores, no se puede hacer una recomendación sobre el uso de la inducción a la inmunotolerancia, dado que la experiencia con la Inducción de Tolerancia Inmunológica (ITI) en la hemofilia B es limitada, por lo que el panel se abstiene de hacer una recomendación con respecto a su uso.

8.3.8 Manejo perioperatorio en los pacientes con hemofilia

- Todo paciente con hemofilia que requiera cirugía debe ser evaluado por hematología y contar con un plan perioperatorio definido en coordinación con un centro de atención integral de hemofilia. Todos los servicios clínicos involucrados deben tener experiencia en el manejo de estos pacientes.
- Los pacientes deben tener acceso a la medición de factores preoperatorios, así como a la medición de inhibidores.
- La institución prestadora debe garantizar disponibilidad inmediata de concentrados de factor, agentes antifibrinolíticos, agentes de puente y capacidad de laboratorio para medir niveles de factor y pruebas críticas a lo largo de todo el proceso quirúrgico y postoperatorio. Todos los insumos deben estar en cantidades adecuadas para sortear cualquier emergencia que se pueda presentar.
- En hemofilia A leve, se recomienda el uso de desmopresina cuando se haya documentado previamente una buena respuesta a este medicamento (protocolo de respuesta a la desmopresina). Se debe evitar su uso en menores de 2 años o en pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares o de hiponatremia. Se debe monitorizar de forma frecuente el sodio. Adicionalmente, la desmopresina tiene el riesgo de desarrollo de taquifilaxia, por lo que se debe individualizar la respuesta.

- Los agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y la desmopresina pueden ser útiles como tratamiento de apoyo hemostático al tratamiento CFC.
- No se recomienda trombo profilaxis farmacológica rutinaria; deben implementarse medidas mecánicas de prevención del tromboembolismo.
- Se recomienda dar terapia de reemplazo durante por lo menos 3 días en caso de procedimientos quirúrgicos menores, y 7 a 10 días (incluso hasta 14 días en algunos procedimientos) para procedimientos quirúrgicos mayores. Las concentraciones se pueden ver en la tabla (ver concentraciones máximas recomendadas que deben alcanzarse para controlar una hemorragia específica). Los procedimientos mayores se consideran como aquellos que requieren más de 5 días de terapia de reemplazo con factores (139).
- Para pacientes con hemofilia A e inhibidores del FVIII de baja respuesta que se sometan a cirugía o un procedimiento invasivo, se sugieren dosis más altas de concentrados de factores FVIII. La dosis total debe incluir una proporción de esta para bloquear el inhibidor, la otra proporción se debe usar para manejar el evento hemorrágico¹³.
- En pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta llevados a procedimientos invasivos, se debe utilizar agentes de puente. La decisión de cuál agente va a depender de factores como respuesta previa en eventos de sangrado, disponibilidad de productos, entre otros. Se recomienda un estrecho monitoreo clínico para evaluar la respuesta del paciente.
- En pacientes con hemofilia B e inhibidores de baja respuesta, se recomienda usar factor IX a dosis altas cuando son llevados a procedimientos quirúrgicos. En pacientes con antecedentes de respuesta anafiláctica al factor IX, debe usarse rFVIIa.

¹³ Fórmula para estimar la cantidad de FVIII necesaria en paciente con hemofilia A con inhibidor de título bajo: Para neutralizar el inhibidor= peso corporal (kg) x 40 x título de anticuerpos (BU/mL), y para manejar el evento hemorrágico = añadir 50 UI/kg.

- En pacientes con hemofilia B e inhibidores de alta respuesta, sin historia de anafilaxia al FIX se puede usar el rFVIIa o el CPPa. En pacientes con antecedentes de respuesta anafiláctica al factor IX, debe usarse rFVIIa.

A continuación, se adopta de la guía de la Federación Mundial de Hemofilia, la calificación de la respuesta hemostática.

Tabla 25. Calificación de la respuesta hemostática en procesos quirúrgicos

Excelente	Pérdida de sangre intraoperatoria y posoperatoria similar (dentro del 10%) a la del paciente no hemofílico. No se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de puente y las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico.
Buena	La pérdida de sangre intraoperatoria y/o posoperatoria es ligeramente mayor en comparación con lo esperado en el paciente no hemofílico (entre 10% y 25% de lo esperado), pero el cirujano/anestesiólogo participante juzga que la diferencia es clínicamente importante. No se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de puente y las transfusiones de componentes sanguíneos requeridas son similares a las de un paciente no hemofílico.
Aceptable	La pérdida de sangre intraoperatoria y/o posoperatoria es mayor en comparación con lo esperado (25%- 50%) en el paciente no hemofílico, y es necesario tratamiento adicional. Se necesitan dosis adicionales (no planeadas) de FVIII/FIX/agentes de puente o Incremento del componente sanguíneo (≤ 2 veces) en comparación con el requisito de transfusión anticipado.
Mala/Nula	Pérdida de sangre intraoperatoria y/o posoperatoria importante, que se incrementa considerablemente en comparación con lo esperado (>50%) en el paciente no hemofílico, requiere intervención, y no se explica por un problema quirúrgico / médico que no sea la hemofilia. Hipotensión inesperada o transferencia inesperada a la UCI debido a la hemorragia o Incremento sustancial del componente sanguíneo (>2 veces) en comparación con el requisito de transfusión anticipado.

Adoptado de Srivastava et al. 2020 (139)

8.4 Pregunta 4. Prevención de complicaciones

¿Qué intervenciones o actividades son esenciales para prevenir complicaciones y procurar la estabilidad clínica de las personas con hemofilia A y B?

Para las siguientes recomendaciones se deben tener en cuenta las siguientes definiciones:

- **Profilaxis:** La profilaxis en la hemofilia consiste en la administración periódica de productos terapéuticos cuyo objetivo es mantener la hemostasia a fin de evitar hemorragias, particularmente hemorragias articulares, que darían lugar a artropatía y discapacidad. Hay profilaxis con terapia sustitutiva (concentrados de FVIII y IX) y profilaxis con terapia no sustitutiva (emicizumab).
- **Profilaxis estándar:** se define aplicación de 15–40 UI/kg de FVIII dos a tres veces por semana, o 20–40 UI/kg de FIX dos veces por semana.
- **Profilaxis primaria:** inicio antes del segundo sangrado articular y antes de los 3 años, en ausencia de daño articular clínico.
- **Profilaxis secundaria:** Inicio de la profilaxis después de haber presentado tres o más sangrados articulares, sin evidencia de daño articular y posterior a los 3 años de edad.
- **Profilaxis terciaria:** Inicio de la profilaxis en pacientes con artropatía establecida o durante la edad adulta.
- **Pacientes no tratados previamente:** pacientes sin antecedentes de exposición a concentrados de factores de coagulación (CFC) o a hemoderivados.
- **Pacientes mínimamente tratados:** pacientes quienes han tenido menos de 5 días de exposición a CFC o hemoderivados
- **Inhibidores:** Los inhibidores son anticuerpos alogénicos neutralizantes dirigidos contra FVIII o FIX. Se cuantifican mediante el ensayo de Bethesda original o modificado (Nijmegen). Un título positivo se define como >0.6 unidades Bethesda (BU) para FVIII y ≥ 0.3 BU para FIX. Se considera inhibidor de baja respuesta si es ≤ 5.0 BU y de alta respuesta si es >5.0
- **Inducción de inmunotolerancia (ITI):** administración repetida de concentrados de FVIII (u ocasionalmente FIX) en dosis bajas, intermedias o altas, según el caso, y sostenidas, con el objetivo de erradicar el

inhibidor contra el factor y permitir que el concentrado de coagulación vuelva a ser eficaz como terapia de reemplazo.

A continuación, se exponen las recomendaciones

8.4.1 Profilaxis

- El manejo de los pacientes con hemofilia con un fenotipo grave debe basarse en esquemas profilácticos, en lugar de tratamientos limitados únicamente a los episodios de sangrado. La profilaxis debe individualizarse según el fenotipo hemorrágico, el estado articular, la farmacocinética del paciente, así como su autoevaluación y preferencias. La individualización del tratamiento implica ajustar la dosis hasta lograr la ausencia de episodios hemorrágicos espontáneos. El fenotipo grave se define como a la aparición de sangrados espontáneos en pacientes con hemofilia moderada según los niveles de factor.

Consideraciones:

- En el inicio precoz de la profilaxis en pacientes pediátricos con hemofilia A o B de fenotipo grave se puede incluir a pacientes con hemofilia moderada, siempre que estos presenten un fenotipo hemorrágico grave.
- En adolescentes y adultos con hemofilia que presenten daño articular y no hayan recibido profilaxis previamente, se recomienda iniciar tratamiento profiláctico con el fin de reducir la frecuencia de hemartrosis, sangrados espontáneos y de sangrados no articulares, y de ralentizar la progresión de la artropatía hemofílica.

8.4.2 Profilaxis en pacientes sin inhibidores

- En pacientes pediátricos con hemofilia A o B grave, se recomienda iniciar la terapia profiláctica de forma temprana con concentrados de factores de coagulación (de vida media estándar o extendida) o con terapia no sustitutiva para los pacientes con hemofilia A. El inicio ideal es antes de los 3 años y previo a la aparición de daño articular, con el fin de prevenir hemorragias espontáneas, especialmente las hemartrosis, principal factor de riesgo para el desarrollo de artropatía hemofílica. Cuando se establece profilaxis primaria, el tratamiento debe ser sostenido y a largo plazo.

- En pacientes con hemofilia A o B de fenotipo grave, se recomienda la profilaxis con concentrados de factores de coagulación (de vida media estándar o extendida), en dosis y frecuencias ajustadas según las propiedades farmacocinéticas del producto. El objetivo es mantener niveles circulantes suficientes para prevenir episodios de sangrado espontáneo. Se sugiere ajustar la profilaxis de manera que los niveles mínimos de factor (*niveles valle*) se mantengan entre el 3 y el 5 % de la actividad normal.
- En pacientes adherentes a su régimen de profilaxis que continúan presentando hemorragias, se recomienda escalar el tratamiento. Este proceso incluye la medición de niveles mínimos de factor (*niveles valle*) y, cuando sea necesario, la realización de intervenciones ortopédicas apropiadas. Para pacientes con hemofilia A grave con sangrados espontáneos a pesar de profilaxis (adherentes al tratamiento), sin inhibidores, se recomienda considerar el uso de terapia no sustitutiva como alternativa para el control de los sangrados espontáneos.
- Todo paciente que no responda a una terapia de reemplazo adecuada, habiendo mostrado respuesta previa, debe ser evaluado para descartar el desarrollo de inhibidores antes de escalar el tratamiento.
- En pacientes con hemofilia A o B de fenotipo grave que utilicen concentrados de FVIII o FIX de vida media extendida (EHL), se recomienda mantener profilaxis con dosis y frecuencias suficientes para prevenir hemartrosis, sangrados espontáneos y otros episodios hemorrágicos, con el objetivo de preservar la función articular.

8.4.3 Profilaxis en pacientes con inhibidores

- En personas con hemofilia A grave y con presencia de inhibidores, se sugiere la profilaxis continua en lugar del tratamiento episódico de los eventos hemorrágicos.
- En personas con hemofilia A grave y presencia de inhibidores, se recomienda la profilaxis con emicizumab.

8.4.4 Pacientes sin inhibidores

- En personas con hemofilia A grave o con hemofilia A con fenotipo hemorrágico sin inhibidores, se recomienda la profilaxis con concentrados de FVIII o emicizumab.
- En personas con hemofilia B grave o persona con hemofilia con fenotipo hemorrágico sin inhibidores, se recomienda la profilaxis con concentrados de FIX purificado derivados del plasma o con concentrados recombinantes de FIX de vida media estándar o extendida.

8.5 Pregunta 5. Seguimiento

- a. ¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B?

8.5.1 Componentes clínicos del seguimiento

- Se recomienda que todas las personas con hemofilia A y B (incluyendo portadoras), tanto en edad pediátrica como adulta, que cuenten con diagnóstico confirmado, se vinculen a un programa de hemofilia o quien haga sus veces, y cuenten con un seguimiento clínico que incluya los siguientes elementos:
 - Evaluación hematológica periódica.
 - Monitoreo de laboratorio, incluyendo ensayos de coagulación, niveles de factor VIII/IX e inhibidores.
 - Evaluación musculoesquelética para la detección y manejo de artropatía hemofílica (escalas clínicas e imagenológicas de apoyo que requiera el paciente).
 - Atención odontológica.
 - Control del dolor.
 - Salud sexual y reproductiva.
 - Salud psicosocial.
 - Promoción de la salud y prevención de la enfermedad, acorde con los momentos del curso de vida.
 - Asesoramiento genético.

8.5.2 Servicios mínimos esenciales

- Se recomienda garantizar la disponibilidad y acceso a:
 - Contacto con el programa para apoyo y soporte telefónico de urgencias las 24/7, que permita orientar y acceder a tratamiento oportuno en el domicilio o en un servicio institucional cuando corresponda.
 - Atención ambulatoria, hospitalaria y de urgencias 24 horas.
 - Laboratorio de diagnóstico capaz de realizar ensayos de factor de coagulación y pruebas de inhibidores, las 24 horas del día.
 - Concentrados de factor de coagulación (CFC) adecuados, ya sea derivados de plasma o recombinantes, así como otros agentes hemostáticos, tales como desmopresina (DDAVP), y antifibrinolíticos, las 24 horas del día.
 - Servicios de inmovilización y dispositivos de apoyo para movilidad.
 - Servicios de rehabilitación física (con valoración periódica por fisioterapia, Valoración periódica por ortopedia y fisioterapia).
 - Atención continua de odontología general y odontopediatría para los menores de 18 años.
 - Atención continua de ginecobstetricia.
 - Atención farmacéutica.
 - Referencia a especialistas según complicaciones o procedimientos (odontología especializada, cirugía, ortopedia, ginecobstetricia, psiquiatría, cardiología, oncología, nutrición, entre otros).
 - Seguimiento psicosocial (verificación de inserción escolar en menores y social/laboral en adultos).
- b. ¿Cuál es la frecuencia del seguimiento clínico que se debe adoptar en personas con hemofilia A y B, de acuerdo con las características del paciente?

8.5.3 Frecuencia de la evaluación clínica multidisciplinaria

8.5.3.1 Valoración por hematología

- En pacientes con hemofilia severa, la valoración debe realizarse cada 1 a 2 meses, con una frecuencia mínima de 6 consultas anuales.

- En pacientes con hemofilia moderada y leve, la valoración debe realizarse al menos una vez cada 6 meses, con una frecuencia mínima de 2 consultas anuales.

8.5.3.2 Seguimiento por Enfermería

- En pacientes con hemofilia severa, la frecuencia de las evaluaciones debe ajustarse a las necesidades del paciente, con una frecuencia mínima de 6 seguimientos anuales.
- En pacientes con hemofilia moderada y leve, la frecuencia de las evaluaciones debe ajustarse a las necesidades del paciente, con una frecuencia mínima de 2 seguimientos anuales.

8.5.3.3 Consulta por odontología

- En pacientes con hemofilia severa, la frecuencia de las evaluaciones debe ajustarse a las necesidades del paciente, con un mínimo de tres consultas al año. Si el paciente requiere manejo de algún hallazgo o complicación, deberá manejarse por el personal de odontología del programa.
- En pacientes con hemofilia moderada y leve, la frecuencia de las evaluaciones debe ajustarse a las necesidades del paciente, con un mínimo de dos consultas al año. Si el paciente requiere manejo de algún hallazgo o complicación, deberá manejarse por el personal de odontología del programa.

8.5.3.4 Consulta por ortopedia

- En pacientes con artropatía hemofílica, la frecuencia de las evaluaciones debe ajustarse a las necesidades del paciente, con un mínimo de cuatro consultas al año.
- En pacientes sin artropatía la frecuencia puede variar de acuerdo con el patrón y severidad de las hemartrosis y sangrados osteomusculares, asegurando mínimo una consulta anual.

8.5.3.5 Fisiatras y Rehabilitación

- En pacientes con artropatía hemofílica, mínimo una vez cada tres meses, con una frecuencia anual de 4 consultas anuales.
- En pacientes sin artropatía, la frecuencia puede variar de acuerdo con el patrón y severidad de la hemartrosis y sangrados osteomusculares, asegurando mínimo una consulta anual.

8.5.3.6 Trabajo social

- En todos los pacientes, independiente de la severidad, la frecuencia de las evaluaciones debe individualizarse según factores clínicos, terapéuticos y psicosociales, con una frecuencia mínima de 2 consultas anuales.

8.5.3.7 Psicología

- En todos los pacientes, independiente de la severidad, la frecuencia de las evaluaciones debe individualizarse según factores clínicos, terapéuticos y psicosociales, con una frecuencia mínima de 2 consultas anuales.

Consideración:

Estas frecuencias de seguimiento, por parte de cada uno de estos profesionales, puede variar si se considera por el médico tratante que se requieren intervenciones individualizadas en función de las necesidades del paciente. Estas frecuencias de seguimiento mínimo se pueden ajustar en función del marco regulatorio vigente.

8.5.4 Seguimiento paraclínico: hemofilia A

- En mujeres embarazadas, se deben monitorizar los niveles de FVIII durante la gestación (en cada trimestre en lo posible), y vigilar sangrado durante el parto y posparto.

Consideración:

Para las mujeres en embarazo, se debe tener contemplado la remisión a Unidad obstétrica de alto riesgo que tenga acceso a hematología y/o reciba apoyo del programa.

- Las pruebas de inhibidores se deben hacer a discrecionalidad médica por parte del hematólogo en circunstancias, entre otras, como:
 - Pacientes recientemente diagnosticados.
 - Pacientes con exposición intensa de CFC (con más de 5 días consecutivos).
 - Pacientes con profilaxis continua.
 - Pacientes sometidos a cirugía.
 - Pacientes con respuesta deficiente o vida media corta del factor.
 - En circunstancias diferentes a las previamente presentadas, a criterio médico.
- Acceso a pruebas de farmacocinética para individualizar y ajustar los tratamientos.
- Acceso a pruebas serológicas virales, cuando por historia clínica del paciente se requiera.

8.5.5 Seguimiento paraclínico: hemofilia B

- En mujeres embarazadas, los cambios en los niveles de FIX durante el embarazo no son significativos, podrán medirse el nivel basal en el tercer trimestre.

Consideración:

Para las mujeres en embarazo se debe tener contemplado la remisión a Unidad obstétrica de alto riesgo que tenga acceso a hematología y/o reciba apoyo del programa.

- Las pruebas de inhibidores se deben hacer a discrecionalidad médica por parte del hematólogo en circunstancias, entre otras como:
 - Pacientes recientemente diagnosticados.
 - Pacientes con exposición intensa de CFC (con más de 5 días consecutivos).
 - Pacientes con profilaxis continúa.
 - Pacientes sometidos a cirugía.
 - Pacientes con respuesta deficiente o vida media corta del factor.
 - Cuando el paciente presente reacción anafiláctica o presenten síndrome nefrótico.
 - Pacientes con antecedentes familiares de inhibidores o variantes genéticas de riesgo.

- En circunstancias diferentes a las previamente presentadas, a criterio médico.
- Acceso a pruebas de farmacocinética para individualizar y ajustar los tratamientos.
- Acceso a pruebas serológicas virales, cuando por historia clínica del paciente se requiera.

8.5.6 Seguimiento musculoesquelético

- Se debe valorar al menos una vez al año el estado musculoesquelético.
- Evaluación musculoesquelética al diagnóstico e ingreso al programa (con valoración clínica con escalas de salud articular e imagenología - como *head us*).
- Se debe valorar con examen físico las articulaciones y sinovial en episodios de sangrado o hemorragia, cuando el médico tratante lo estime. Y en los casos en que se requiera, se debe complementar con el uso de imágenes diagnósticas (resonancia magnética (IRM) en artropatía, radiografías para cambios osteocondrales tardíos).
- Realizar seguimiento hasta resolución completa de sinovitis y rehabilitación.

8.5.7 Frecuencia en contextos especiales

- Aplicar las mismas estrategias de tamizaje y control de diabetes e hipertensión que en la población general.
- Aplicar pruebas de detección de cáncer según edad y guías poblacionales.

8.5.8 Frecuencias Portadoras

- Todas las portadoras deben estar en un programa de hemofilia, independiente de su nivel de factor.
- Debe ofrecerse a portadoras obligadas y posibles portadoras asesoría genética.

- Deben medirse los niveles de FVIII/FIX de todas las parientes cercanas mujeres de una persona con hemofilia (madre, hermana, hija, tías, primas en primer grado), antes de cualquier procedimiento invasivo (incluida odontología), durante la gestación, parto y puerperio, y ante la aparición de manifestaciones hemorrágicas.
- Para las portadoras sintomáticas conocidas de Hemofilia A, se deben monitorizar los niveles durante la gestación (en cada trimestre en lo posible), y vigilar sangrado durante el parto y posparto.
- Para las portadoras de hemofilia B, los cambios durante en los niveles durante el embarazo no son significativos, podrán medirse el nivel basal en el tercer trimestre.

8.6 Pregunta 6. Equipo interdisciplinario

¿Cuál es el talento humano en salud y en otras áreas que debe integrar el equipo interdisciplinario y transdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemofilia A y B y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?

8.6.1 Conformación del equipo

- A. Se debe asegurar que la atención de pacientes con hemofilia sea coordinada por un equipo multidisciplinario con experiencia en hemofilia y portadoras, a continuación, se describen roles y funciones mínimas de este equipo:
 - **Director médico** (hematólogo de adultos o hematólogo pediatra): Hematólogo con amplia formación, conocimientos y experiencia en el cuidado de personas con trastornos de la coagulación y tratamiento de complicaciones relacionadas con la hemofilia (leve, moderada y severa).
 - **Hematología:** Este especialista toma las decisiones médicas frente a las intervenciones requeridas para el paciente. La atención de pacientes con hemofilia deber ser por hematólogo pediatra o adulto de acuerdo con el grupo etario del paciente. Esta especialidad debe estar disponible en el programa las 24 horas.

- **Medicina general** con entrenamiento y experiencia en pacientes con hemofilia, bajo el direccionamiento de médico hematólogo.
- **Enfermería:** (Enfermero/a entrenada en hemofilia) coordina la administración de la atención por parte del equipo multidisciplinario; instruye a pacientes y sus familiares; proporciona capacitación para la terapia en el hogar y otros aspectos de la atención; se encarga de la valoración de los pacientes e instituye la atención inicial, según sea adecuado.
- **Equipo musculoesquelético:** El equipo está conformado por fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fisiatra, ortopedista, especialista en medicina física y desempeña un papel importante para instruir a las personas con hemofilia y sus cuidadores sobre medidas preventivas; facilita la recuperación funcional completa después de cada hemorragia; asesora a los pacientes sobre el mantenimiento de su salud y proporcionan tratamiento para padecimientos musculoesqueléticos específicos.
- **Especialista de laboratorio** (bacteriología) realiza pruebas de sangre especializadas a fin de establecer el diagnóstico y monitorear la terapia, entre ellas pruebas de coagulación de la sangre, ensayos de factor, y ensayos de inhibidores.
- **Equipo psicosocial** (trabajo social y psicología): Este equipo realiza la evaluación psicosocial integral de las personas con hemofilia y sus familias, e identifica factores de riesgo psicosocial que puedan afectar la salud mental, la adherencia o el bienestar general. Con base en dicha evaluación, desarrolla planes de intervención específicos orientados a mitigar los riesgos detectados, prevenir alteraciones en salud mental y promover entornos y estilos de vida saludables. Asimismo, asegura el enlace con recursos comunitarios, actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y organizaciones de pacientes, con el fin de contribuir a la transformación de los determinantes sociales de la salud. El equipo también brinda orientación sobre los derechos y deberes de los pacientes y sus familias, de acuerdo con la Ley de Cuidadores y la Carta de Derechos y Deberes de los Afiliados (Resolución 229 de 2020 o

las normas que la modifiquen o sustituyan). Finalmente, ofrece asesoría a las personas con hemofilia que presentan discapacidad, en relación con los trámites de certificación y acceso a beneficios, conforme a lo dispuesto en la Resolución 1197 de 2024 o las normas que la modifiquen o sustituyan.

- **Profesional de odontología:** actividades de educación, promoción, prevención y protección específica de acuerdo con la Resolución 3280 de 2018 o la que esté vigente, manejo de urgencias orales y tratamiento odontológico específico de acuerdo con las necesidades de cada paciente.
 - **Ginecología:** Atención a mujeres portadoras que requieran atención especializada en aspectos reproductivos, flujo menstrual prolongado o menorragia y embarazo.
 - **Nutrición:** evaluación y control del peso en pacientes con hemofilia, especialmente en el contexto de la obesidad y el síndrome metabólico
 - Se recomienda que todos los miembros del equipo deben estar capacitados en hemofilia y necesitan instrucción especializada continua y experiencia para la práctica clínica en este campo. Adicional, alguno de los especialistas debe tener entrenamiento en *HEAD US*.
- B. Se recomienda al equipo de atención integral que debe incluir o tener acceso a otros especialistas según sea necesario para atender problemas médicos y de salud específicos que pudieran experimentar las personas con hemofilia o las portadoras. Otros especialistas por considerar de acuerdo con la particularidad de cada paciente.
- Especialista en dolor crónico
 - Químico farmacéutico
 - Genetista
 - Hepatólogo
 - Especialista en enfermedades infecciosas
 - Inmunólogo
 - Ginecobstetra

8.6.2 Mecanismos de articulación y continuidad asistencial

- Se recomienda asegurar mecanismos de articulación y continuidad asistencial de la siguiente manera:
 - I. El hematólogo, con apoyo de enfermería, lidera la ruta de atención, garantizando la comunicación efectiva entre todos los niveles.
 - II. Establecer protocolos de tratamiento médico detallados, los cuales son indispensables a fin de garantizar la continuidad de la atención en caso de cambios de personal en el equipo básico de cuidados integrales.
 - III. Establecer reuniones del equipo multidisciplinario para la revisión de casos complejos (ej. sinovitis, dolor crónico, disfunción sexual, embarazo en portadoras, definir manejo en paciente que serán sometidos a cirugías y otras que el hematólogo tratante considere) y la definición de ajustes al plan de manejo, favoreciendo una comunicación asertiva.
 - IV. Se recomienda desarrollar comités psicosociales en donde participen representantes de aseguradoras, con el fin de analizar aquellos casos en que se identifiquen y se analicen situaciones de riesgo psicosocial que puedan afectar la adherencia y calidad de vida del paciente. Estos comités deben guiarse por la herramienta de toma de decisiones compartida de la Federación Mundial de Hemofilia para que haya participación tanto de pacientes como de cuidadores.
 - V. Se recomienda que el programa de atención integral permita la coordinación centralizada de la atención entre diversas especialidades, instalaciones y servicios.
 - VI. Se recomienda para el tratamiento de comorbilidades, que el equipo de hemofilia debe participar de cerca en la planificación y el manejo de la atención especializada, facilitando una estrecha consulta y acuerdo sobre los planes de tratamiento. Los servicios especializados deben estar bien informados sobre el tratamiento de hemorragias y los requisitos específicos para personas con hemofilia.
 - VII. Se recomienda que las referencias o derivaciones a otros servicios (ej.: odontología, cirugía, ginecobstetricia, etc.), incluso la comunicación del

plan de administración de la atención a todos los tratantes y las instalaciones de atención, se organicen a través del programa, lo que ayuda a garantizar que los pacientes reciban atención ideal de especialistas con experiencia adecuada en hemofilia.

- VIII. Planificar una transición ordenada entre la atención pediátrica y la de adultos, con educación y preparación progresiva, incorporando a genetista, equipo psicosocial y rehabilitación según la etapa de vida.

8.7 Pregunta 7. Educación y apoyo

¿Cuáles estrategias deben adoptarse para desarrollar habilidades en las personas con hemofilia A y B, a sus familias y cuidadores; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

8.7.1 Estrategias para desarrollar habilidades

- Ofrecer a las personas con hemofilia y sus familiares/cuidadores instrucción continua sobre la enfermedad y su manejo, incluyendo prevención y tratamiento de hemorragias, complicaciones musculoesqueléticas y automanejo, enfatizando en aspectos como:
 - Reconocimiento de hemorragias y complicaciones comunes.
 - Medidas de primeros auxilios (PRICE, por su sigla en inglés: *Protection* [protección], *Rest* [reposo], *Ice* [hielo], *Compression* [compresión] y *Elevation* [elevación]).
 - Instrucción sobre la importancia de una buena higiene oral para prevenir problemas y complicaciones dentales.
- Ofrecer a los familiares/cuidadores y a los mismos pacientes (niños, niñas, adolescentes y adultos) instrucción y apoyo constante para el desarrollo de habilidades de auto infusión de medicamentos, lo cual incluye:
 - Cálculo de dosis.
 - Almacenamiento, preparación y administración de CFC y/u otros productos de tratamiento.
 - Técnicas asépticas.
 - Venopunción, aplicación subcutánea y auto infusión/auto inyección.
 - Mantenimiento de un registro.

- Almacenamiento y eliminación adecuados de agujas/ artículos cortopunzantes.
 - Disponer a los pacientes de una ruta para manejo de residuos hospitalarios.
- Fomentar la actividad física habitual para mantener salud ósea, fuerza muscular, coordinación, funcionamiento físico, peso saludable y autoestima, haciendo énfasis en:
 - Consulta con especialista musculoesquelético antes de iniciar deportes.
 - Promoción de deportes sin contacto.
 - Prevención de riesgos en deportes de colisión o alta velocidad, con profilaxis adecuada.
 - Educación constante sobre la relación entre actividad física, salud ósea y adherencia.

8.7.2 Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento

- Asegurar que los programas de atención integral incluyan educación a pacientes, familias y cuidadores sobre beneficios de la continuidad de los tratamientos y adherencia, enfatizando en la prevención de complicaciones a largo plazo, de la siguiente manera:
 - Revisión periódica de la adherencia, técnicas de infusión y registros en consultas.
 - Ajustes individualizados en el régimen profiláctico según edad, peso, patrón de sangrados y salud articular.
 - Uso de registros electrónicos en tiempo real para seguimiento y mejora de adherencia.
 - Hacer acompañamiento psicosocial para la identificación temprana de riesgos que afecten la adherencia a los tratamientos.
 - Fortalecer la transición de niño a adulto, garantizando una transferencia segura, oportuna y sin interrupciones del cuidado desde el equipo pediátrico al de adultos, manteniendo o mejorando el control hemorrágico, la adherencia y los resultados funcionales y psicosociales.
 - Asegurar que las transiciones entre regímenes de aseguramiento y paso a la adultez no afecten la adherencia en la continuidad de tratamientos, educando al paciente sobre sus derechos y deberes dentro del SGSSS.

8.7.3 Estrategias para la participación social y la calidad de vida

- Se recomienda involucrar a las personas con hemofilia y cuidadores en la toma de decisiones compartida como miembros del equipo integral, considerando valores, preferencias y expectativas.
- Instruir en la herramienta para la toma de decisiones compartidas en el tratamiento de la hemofilia - Plataforma de aprendizaje electrónico de la Federación Mundial de Hemofilia.
- Se recomienda integrar servicios psicosociales y promover el empoderamiento a través de organizaciones de pacientes, con énfasis en:
 - Apoyo psicosocial brindado por psicólogos o trabajadores sociales.
 - Educación para la salud.
 - Redes de apoyo, talleres educativos y actividades recreativas.
 - Programación conjunta con organizaciones de pacientes para favorecer una vida saludable en cada momento del curso de vida, con especial interés en el envejecimiento.
 - Adelantar trabajo intersectorial con la finalidad de disponer de espacios que fortalezcan la vida saludable.

9. Referencias bibliográficas

1. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology*. 2022 Dec 9;2022(1):569–78.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1–158.
3. Müller J, Miesbach W, Prüller F, Siegemund T, Scholz U, Sachs UJ, et al. An Update on Laboratory Diagnostics in Haemophilia A and B. *Hämostaseologie*. 2022 Aug;42(04):248–60.
4. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, et al. Consenso de hemofilia en México. *Gac Médica México*. 2021;157:S1–37.
5. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2018;36(2):85–93.
6. Bravo AC, Román MÁ. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. *PediatríaIntegral*. 2012;387.
7. Ministerio de Salud de Colombia. Estudio técnico del mecanismo de cálculo para definir el monto que las EPS y EOC deben aportar sobre los recursos de la upc de los regímenes contributivo y subsidiado y su distribución, para el manejo de la enfermedad Huérfana “déficit congénito del factor viii” (hemofilia a severa). 2016 [cited 2025 May 26]; Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/documento-tecnico-hemofilia-final.pdf>
8. Cuenta de Alto Costo. Hemofilia - Cuenta de Alto Costo [Internet]. 2024 [cited 2025 May 26]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/higia/hemofilia/>
9. Wheeler AP, Abraham A, Barnes C, Brown Frandsen R, d’Oiron R, Eichler H, et al. Real-World Unmet Needs of Patients With Haemophilia A and Haemophilia B With or Without Inhibitors: End-of-Study Results From the explorer6 Non-Interventional Study. *Haemophilia* [Internet]. [cited 2025 June 11];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.70051>
10. Divaris E, Konstantinidis I, Karvouni P, Gavriilaki E, Vakalopoulou S, Goulis DG, et al. Fracture Risk in People With Haemophilia A and B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Haemophilia* [Internet]. [cited 2025 June 11];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.70033>

11. Machado Alba JE, Wilches-Gutierrez JD, Arias-Osorio DR, Reyes JM, Nakandakari ML, Ospina-Arzuaga HD, et al. The frequency of complications in a cohort of patients diagnosed with hemophilia A and hemophilia B receiving prophylactic treatment in Colombia: A retrospective noninterventional study. Chaireti R, editor. PLOS ONE. 2023 Nov 27;18(11):e0286187.
12. Alvis LF, Sánchez P, Acuña L, Escobar G, Linares A, Solano MH, et al. National registry of haemophilia and other coagulopathies: A multisector initiative in the Colombian Health System. Haemophilia [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 July 23];26(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14138>
13. Peyvandi F, Kavakli K, El-Beshlawy A, Rangarajan S. Management of haemophilia A with inhibitors: A regional cross-talk. Haemophilia. 2022 Nov;28(6):950–61.
14. Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2024 Feb 27 [cited 2025 July 23];2024(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014544.pub2>
15. Franchini M, Mannucci PM. The More Recent History of Hemophilia Treatment. Semin Thromb Hemost. 2022 Nov;48(08):904–10.
16. Dolan G, Benson G, Bowyer A, Eichler H, Hermans C, Jiménez-Yuste V, et al. Principles of care for acquired hemophilia. Eur J Haematol. 2021 June;106(6):762–73.
17. AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica ácido tranexámico [Internet]. 2025. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80781/FT_80781.html.pdf
18. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2025. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
19. NIH - National Library of Medicine. Tranexamic Acid [Internet]. 2025 [cited 2025 July 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532909/>
20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
21. U.S. Food & Drug Administration (FDA). CYKLOKAPRON® (tranexamic acid) injection, for intravenous use Initial [Internet]. 2021. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019281Orig1s047lbl.pdf

22. European Medicines Agency (EMA). European Union agencies network [Internet]. 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
23. European Medicines Agency (EMA). Annex II Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations for tranexamic acid [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/antifibrinolytic-medicines-article-31-referral-annex-ii-tranexamic-acid_en.pdf
24. Drugs.com. Access drug & treatment information [Internet]. 2025. Available from: <https://www.drugs.com/account/login/forgot/>
25. U.S. Food & Drug Administration (FDA). LYSTEDA safely and effectively [Internet]. 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022430s009lbl.pdf
26. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
27. Australian Government - Department of Health, Disability and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. 2025. Available from: <https://www.tga.gov.au/>
28. Health Canada. Government of Canada [Internet]. 2025. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
29. Medscape [Internet]. WebMD LLC; 2025. Available from: <https://www.medscape.com/>
30. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Protocolo Clínico para tratamiento con profilaxis de personas con Hemofilia A Severa sin inhibidores. Minist Salud Protección Soc. 2015;(1):2015–2015.
31. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Octanate LV 100 UI/ml [Internet]. 2022. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79616/79616_ft.pdf
32. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Beriate 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión [Internet]. 2019. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63009/FichaTecnica_63009.html#:~:text=Mantenimiento%20del%20producto%20en%20su,de%201%20mes%20como%20m%C3%A1ximo
33. Raso, S., Hermans, C. Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs Today*. 2018;54(4):269.

34. Roman E, Larson PJ, Manno CS. Transfusion Therapy for Coagulation Factor Deficiencies. In: Hematology [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2025 Aug 31]. p. 1769-1780.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357623001177>
35. European Medicines Agency (EMA). Advate, INN-octocog alfa [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007011719108/anx_19108_es.pdf
36. Lissitchkov T, Klukowska A, Pasi J, Kessler CM, Klamroth R, Liesner RJ, et al. Efficacy and safety of simoctocog alfa (Nuwiq®) in patients with severe hemophilia A: a review of clinical trial data from the GENA program. *Ther Adv Hematol*. 2019 Jan;10:2040620719858471.
37. Pfizer. Moroctocog alfa (INN) - XYNTHA [Internet]. 2021. Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=15370>
38. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS-CIMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto - lonoctocog alfa AFSTYLA [Internet]. 2021 p. 57. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161158002/FT_1161158002.html
39. European Medicines Agency (EMA). ADYNOVI, INN- ruriococog alfa pegol [Internet]. 2025. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139593/anx_139593_es.pdf
40. Castañeda-Hernández G, Majluf-Cruz A. Farmacocinética del factor VIII en el tratamiento de la hemofilia: lo que el hematólogo clínico debe saber. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 2023 May 8;5(1):131–42.
41. Takeda. Ficha técnica ADYNOVATE® - Ruriococog alfa pegol [Internet]. 2023. Available from: <https://content.takeda.com/?contenttype=PI&product=ADY&language=ESP&country=MEX&documentnumber=1>
42. U.S. Food and Drug Administration - FDA [Internet]. 2025. Available from: <https://www.fda.gov/drugs>
43. U.S. Food & Drug Administration (FDA). ADYNOVATE [Internet]. 2024 [cited 2025 July 25]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/adynovate>
44. U.S. Food & Drug Administration (FDA). JIVI - Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated-aucl [Internet]. 2024 [cited 2025 July 25]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jivi>

45. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, et al. Consenso de hemofilia en México. *Gac Médica México*. 2023 Mar 28;157(91):5672.
46. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Novoeight - Antihemophilic Factor (Recombinant) [Internet]. 2018 [cited 2025 July 25]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/novoeight>
47. Vargas-Ruiz ÁG. Concentrado de complejo protrombínico y concentrado de fi brinógeno: su papel en el manejo de la hemorragia crítica en el perioperatorio. *Rev Mex Anesthesiol* [Internet]. 2017 Sept;40(2). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172k.pdf>
48. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica OCTAPLEX [Internet]. 2024. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66447/FT_66447.html.pdf
49. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FEIBA 100 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión [Internet]. 2024. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/89446/FT_89446.html.pdf
50. Millán Beltrán SM, Silva Vargas JC. Estimación de la carga de Hemofilia B congénita, en Colombia para el año 2021 [Internet]. Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas (UDCA); 2023. Available from: <https://repository.udca.edu.co/server/api/core/bitstreams/444a8e12-eeeb-4231-a621-985c7cfe9d34/content>
51. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FEIBA - Anti-Inhibitor Coagulant Complex [Internet]. 2024 [cited 2025 July 26]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/feiba>
52. U.S. Food & Drug Administration (FDA). BeneFIX - Coagulation Factor IX (Recombinant) [Internet]. 2021 [cited 2025 July 26]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/benefix>
53. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica IMMUNINE 600 UI polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión [Internet]. [cited 2025 July 28]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69602/FichaTecnica_69602.html
54. DIGEMID - Ministerio de salud Perú. AIMAFIX 500 UI, polvo y disolvente para solución para perfusión [Internet]. 2023. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00829_V01.pdf

55. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Octanine 100 UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable [Internet]. 2014. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72466/FichaTecnica_72466.html
56. European Medicines Agency (EMA). Rixubis, INN-nonacog gamma [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_es.pdf
57. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. [cited 2025 July 26];56(4). Available from: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010
58. Rixubis, INN-nonacog gamma [Internet]. [cited 2025 July 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_es.pdf
59. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic. 2025; Available from: <http://medicamentosauunclic.gov.co/>
60. NovoSeven, INN-eptacog alfa (activated) [Internet]. [cited 2025 Aug 2]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210929153172/anx_153172_es.pdf
61. European Medicines Agency (EMA). NovoSeven, INN-eptacog alfa (activated) [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210929153172/anx_153172_es.pdf
62. U.S. Food & Drug Administration (FDA). NovoSeven Coagulation Factor VIIa (Recombinant) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/blood-blood-products/novoseven>
63. Comisión revisora sala especializada de Moléculas nuevas nuevas indicaciones y productos biológicos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No. 25 de 2015 [Internet]. 2015. Available from: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/actas/2015/ActaNo25de2015SEMPB.pdf>
64. U.S. Food & Drug Administration (FDA). WILATE - von Willebrand Factor/Coagulation Factor VIII Complex (Human) [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 2]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/wilate>
65. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Willfact - factor de von Willebrand humano(FVW) [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73760/73760_ft.pdf

66. Vizcaíno-Carruyo JC, Pérez-Monterrosa ME, Toro-Montoya AI, Franco-Alzate C. Antígeno del factor von Willebrand (FVW:Ag)/ Actividad del cofactor de ristocetina (FVW:RCo)/ Multímeros de factor von Willebrand. Med Lab. 2023 Apr 3;27(2):175–82.
67. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fandhdi 100 UI FVIII/120 UI FVW por ml polvo y disolvente para solución inyectable [Internet]. 2020. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60602/FichaTecnica_60602.html
68. Takeda. Immunate liofilizado para solución inyectable 250 UI. 2020; Available from: <https://content.takeda.com/?contenttype=PI&product=IMM&language=ESP&country=C H&documentnumber=1>
69. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Octanate® [Internet]. 2022. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79616/79616_ft.pdf
70. European Medicines Agency (EMA). Voncento, INN-human blood coagulation factor VIII and human von Willebrand factor.
71. AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica FANHDI 50 UI FVIII/60 UI FVW por ml polvo y disolvente para solución inyectable [Internet]. [cited 2025 Aug 2]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60600/FichaTecnica_60600.html#10
72. FDA. Insert WILATE (von Willebrand Factor/Coagulation Factor VIII Complex (Human)). 2025.
73. Gobierno de España Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
74. European Medicines Agency (EMA). Hemlibra, INN-emicizumab [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_es.pdf
75. Schmitt C, Adamkewicz JJ, Xu J, Petry C, Catalani O, Young G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. Thromb Haemost. 2021 Mar;121(03):351–60.
76. Srivastava A. Guías de la FMH para el tratamiento de la hemofilia [Internet]. 3a edición; 2020. Available from: <https://elearning.wfh.org/es/resource/guias-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia/>

77. U.S. Food & Drug Administration (FDA). HEMLIBRA safely and effectively [Internet]. 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf
78. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Drug Safety and Availability [Internet]. 2025. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>
79. Comisión revisora sala especializada de Moléculas nuevas nuevas indicaciones y productos biológicos - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No 11 de 2018 SEMNNIMB [Internet]. 2018 p. 25–43. Available from: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/actas/SEMNNIMB/2018/Acta-No-11-de-2018-SEMNNIMB.pdf>
80. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Desmopresina TEVA 0,2 mg comprimidos [Internet]. [cited 2025 July 28]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71385/FichaTecnica_71385.html
81. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 Apr 24 [cited 2025 July 15];2015(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010561.pub2>
82. Mannucc PM. La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación [Internet]. Federación Mundial de Hemofilia; 2012. Available from: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1132.pdf>
83. AEMPS - CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Minurin 4 microgramos/ml solución inyectable [Internet]. 2017. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61413/FT_61413.html
84. U.S. Food & Drug Administration (FDA). DDAVP (desmopressin acetate) injection [Internet]. 2025. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/018938s039lbl.pdf
85. Neme D, Elhelou L, Cocca A, Honnorat G, Campregher G. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita [Internet]. Fundación de la hemofilia; 2021. Available from: <http://legacy.hemofilia.org.ar/sites/default/files/protocolos/GuiaTratamientoFHA.pdf>
86. Escobar J. Historia de la Hemofilia [Internet]. Sociedad Chilena de la Hemofilia. 2009 [cited 2025 June 18]. Available from: <https://hemofilia.cl/historia-de-la-hemofilia/>
87. Constitución Política de Colombia. Art. 49. Constitución Política de Colombia. Bogotá: Congreso de Colombia; 1991 [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Available from:

http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion_politica_1991_pr001.html#49

88. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/PDSP-2022-2031.aspx>
89. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. V2. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
90. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-972 de 2001 [Internet]. Bogotá.; Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2001/T-972-01.htm>
91. Ministerio de la Protección Social. Decreto 481 de 2004. Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país. [Internet]. p. 1-4. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-0481-de-2004.pdf>
92. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-452/08. Atención integral a persona que padece hemofilia identificada como enfermedad ruinosa o catastrófica.
93. Corte Constitucional de Colombia,. Sentencia T-760 de 2008 [Internet]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2008/t-760-08.htm>
94. Congreso de la República de Colombia. Ley 1392 de 2010. Por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. Colombia; 2010 [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
95. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 de 2011. Por medio de la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones. Colombia; 2011 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf
96. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1954 de 2012. Bogotá. 2012.
97. Corte Constitucional. Sentencia T-322/12. DERECHO A LA SALUD DE NIÑOS CON DISCAPACIDAD.

98. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3681 de 2013. Bogotá; 2013.
99. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 430 de 2013 [Internet]. Bogotá.; Available from: https://www.cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2019/10/Resolucion_0430_de_2013-ENF-HUERFANAS.pdf
100. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 123 de 2015. Por la cual se establece el reporte de información de pacientes diagnosticados con hemofilia y otras coagulopatías asociadas a déficit de factores de la coagulación a la Cuenta de Alto Costo. Resolución 123 de 2015.
101. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015. Bogotá.;
102. Congreso de la República de Colombia. Ley 1751 de 2015. Bogotá.; 2015.
103. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 780 de 2016. Bogotá. 2016 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf
104. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2265 de 2017. Bogotá; 2017 [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=85063>
105. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-399/17 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2017/t-399-17.htm>
106. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-402 de 2018 [Internet]. Bogotá.; Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2018/T-402-18.htm>
107. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 651 de 2018. Bogotá; 2018.
108. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5265 de 2018. Bogotá; 2018.
109. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 946 de 2019. Bogotá; 2019.
110. Congreso de la República de Colombia. Ley 1980 de 2019. Bogotá.; 2019.
111. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 561 de 2019. Bogotá; 2019 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20561%20de%202019.pdf
112. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-413 de 2020. Bogotá.;

113. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 205 de 2020. Bogotá; 2020 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%20205%20%20de%20feb%202020.pdf
114. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 586 de 2021. Bogotá; 2021 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20586%20de%202021.pdf
115. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 871 de 2021. Bogotá; 2021.
116. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1139 de 2022. Bogotá; 2022 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.1139%20de%202022.pdf
117. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1652 de 2022. Bogotá; 2022 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20No.%201652%20de%202022.pdf
118. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 023 de 2023. Bogotá; 2023.
119. Congreso de la República de Colombia. Ley 2281 de 2023. Bogotá; 2023 [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=200325>
120. Congreso de la República de Colombia. Ley 2294 del 2023. Bogotá; 2023 [Internet]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=209510>
121. Congreso de la República de Colombia. Ley 2297 de 2023. Bogotá; 2023 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%202297%20de%202023.pdf
122. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 207 de 2024. Bogotá; 2024 [Internet]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20207de%202024.pdf
123. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2696 de 2024. Por medio de la cual se definen atributos de calidad para los prestadores de servicios de atención primaria en salud, que promueven la sustentabilidad ambiental [Internet]. p. 1–5. Available from:

https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%202696%20de%202024.pdf

124. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. V2. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
125. Corte Constitucional. Sentencia T-136/25. DERECHO A LA LIBRE ESCOGENCIA DE IPS. SENTENCIA T-136 DE 2025.
126. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 542 de 2025. Para garantizar acceso a tratamientos de enfermedades huérfanas [Internet]. Resolución 542 de 2025. Available from: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=178983&dt=S>
127. RESOLUCIÓN 067 DE 2025. Por la cual se establecen las disposiciones unificadas y el contenido metodológico marco que rige el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). RESOLUCIÓN 067 DE 2025.
128. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia [Internet]. Bogotá D.C., Colombia; 2017. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_de_Adopcion_VF.pdf
129. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, editors. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [cited 2025 Sept 23]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/13058>
130. Jacobs C, Graham ID, Makarski J, Chassé M, Fergusson D, Hutton B, et al. Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements in Oncology – An Assessment of Their Methodological Quality. Paci E, editor. PLoS ONE. 2014 Oct 17;9(10):e110469.
131. Pearson A, Jordan Z, McArthur A, Florescu S, Cooper A, Yan H, et al. Systematic reviews of textual evidence: narrative, expert opinion or policy. In: Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2024 [cited 2025 Sept 2]. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355861531/5.+Systematic+reviews+of+textual+evidence%3A+narrative%2C+expert+opinion+or+policy>

132. Blokzijl J, Pisters MF, Aspdahl M, De Boer W, Dybvik Matlary RE, Douma-van Riet D, et al. A clinical practice guideline for primary care physiotherapy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2024 Sept;30(5):1115–29.
133. Mulder K, McCabe E, Strike K, Nilson J. Developing clinical practice guidelines for physiotherapists working with people with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2021 July;27(4):674–82.
134. Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, Awodu O, Boban A, Cuker A, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *J Thromb Haemost*. 2024 Sept;22(9):2629–52.
135. Cuenta de Alto Costo. Consenso basado en evidencia: Indicadores necesarios para evaluar los resultados en gestión del riesgo en pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B para aseguradores y prestadores en Colombia [Internet]. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (Cuenta de Alto Costo,CAC),; 2015. Available from: https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2024/12/consenso_indicadores_hemofilia_2015.pdf
136. Escobar G, Linares A, Solano M, Robledo S, Acuña L, Sánchez P, et al. Contenidos mínimos para la conformación de programas para la atención integral de pacientes con diagnóstico de hemofilia y otros defectos de la coagulación. 2017.
137. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica de Hemofilia. 2020.
138. Herrera-Cunti C. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Rev Cuerpo Med HNAAA*. 2021;14(4):556–71.
139. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26(S6):1–158.
140. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [cited 2024 Feb 15]. Available from: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
141. Mesa L, Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020 [cited 2024 Feb 15]. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf

142. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016 Jan;32(3):131–9.
143. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual para el desarrollo de lineamientos técnicos basados en evidencia [Internet]. 2024 [cited 2024 Sept 4]. Available from: <https://www.iets.org.co/wp-content/uploads/2024/08/Manual-desarrollo-lineamientos-tecnicos-basados-evidencia-IETS2024.pdf>
144. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf>
145. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 16]. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf
146. 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.
147. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: <http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/>
148. Gringeri A, Mannucci PM, Gringeri M, Castaman G, Peyvandi F. Global estimation of the bleeding episodes treatable with desmopressin in von Willebrand disease and hemophilia A. *Haematologica* [Internet]. 2025 Apr 3 [cited 2025 Sept 19]; Available from: <https://haematologica.org/article/view/12014>
149. Solano Trujillo MH, Casas Patarroyo CP, Espinosa Redondo DL, Abello Polo V, Parra L, Palacios A. Respuesta a la prueba de desmopresina: estudio de cohorte en un hospital de Bogotá. 2020 Sept; Available from: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/2662>
150. Hews-Girard J, Rydz N, Lee A, Goodyear MD, Poon M. Desmopressin in non-severe haemophilia A: Test-response and clinical outcomes in a single Canadian centre review. *Haemophilia*. 2018 Sept;24(5):720–5.
151. Schütte L, Van Hest R, Stoof S, Leebeek F, Cnossen M, Kruip M, et al. Pharmacokinetic Modelling to Predict FVIII:C Response to Desmopressin and Its Reproducibility in Nonsevere Haemophilia A Patients. *Thromb Haemost*. 2018 Apr;47(04):621–9.

10. Anexos

En este numeral, se incluyen los anexos que agrupan las matrices de evidencia, protocolos de tamización bibliográfica y materiales de apoyo empleados durante el desarrollo del lineamiento de hemofilia.

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

1. Introducción

La participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que los afectan (140).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores en los proyectos que ejecuta, pues configura una participación muy importante, en la medida en que los espacios de deliberación con las partes interesadas son clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (141). En términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (142) que orienten los procesos de toma de decisiones en salud (141).

Para el caso específico de la conformación del equipo o del grupo desarrollador (GD) de lineamientos y vía clínica, se requiere de la participación de expertos que sean especialistas en el tema y que tengan un conocimiento a profundidad en el área específica de los lineamientos, por ejemplo, médicos especializados en una condición particular o en el uso de una tecnología de interés (143). El involucramiento de estos expertos se da en forma consultiva en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular (141) y acompañan el proceso desde su trayectoria y experiencia clínica.

Posteriormente, para el momento de consulta de los lineamientos preliminares con actores clave, se realizó una ampliación de la identificación preliminar de

actores hecha para el GD, de forma que se incluyeran todas las partes interesadas en el proceso.

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

2. Metodología de convocatoria

2.1 Mapeo de los actores

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHTA, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a individuos, grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión; también son grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política en salud (144).

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

En el primer momento del mapeo, es decir para la conformación del GD, y dada la necesidad de contar con expertos en el manejo de la condición de salud, se acudió a las siguientes sociedades científicas:

- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
- Asociación Colombiana de Genética Humana
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica
- Asociación Colombiana de Psiquiatría
- Colegio Colombiano de Psicólogos

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

Tabla 26. Expertos clínicos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Diana Alexandra Ramírez Montaña	Médica y cirujana. Especialista en bioinformática clínica y docencia universitaria. Magíster en genética humana.
Experta independiente	Sandra Patricia Garcés Sterling	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista y magíster en epidemiología.
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Adriana Linares Ballesteros	Médica y cirujana. Especialidad en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista en bioética.
	María Helena Solano Trujillo	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y hematología.

Fuente: elaboración propia.

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

Tabla 27. Actores convocados

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

Tipo de actor	Actor convocado
	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica • Asociación Colombiana de Psiquiatría • Colegio Colombiano de Psicólogos • Sociedad Colombiana de Pediatría • Asociación Colombiana de Medicina Interna • Asociación Colombiana de Reumatología • Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Instituciones prestadoras de Salud	<ul style="list-style-type: none"> • Medicarte • Hospital San Vicente Fundación • Fundación HOMI • Clínica Infantil Colsubsidio • Clínica Imbanaco • Hospital de San José
Representantes de pacientes y cuidadores	<ul style="list-style-type: none"> • Federación de Enfermedades Raras (FECOER) • Fundación Colombiana Para Enfermedades Huérfanas (FUNCOLEHF) • Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas • Fundación FAHES Colombia • Liga Antioqueña de Hemofílicos – Fundación Lihea
Academia	<ul style="list-style-type: none"> • Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) – Universidad Icesi (Cali) • Grupo GENIUROS- Universidad del Rosario • Red Técnica de Enfermedades Huérfanas / Raras (Medellín – Secretaría de Salud) • Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana • Instituto de Genética Humana – Universidad Nacional • Grupo de Estudio de Enfermedades Raras - Universidad Nacional • Fundación Médica de Enfermedades Raras

Fuente: elaboración propia.

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

Ilustración 1. Convocatoria por redes sociales



Fuente: elaboración propia.

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

- https://www.linkedin.com/posts/iets_eres-experto-en-enfermedades-raras-y-activity-7362260429655404544-WdC-?utm_source=share&utm_medium=member_desktop&rcm=ACoAAEiRIJ4B8Dc9N7EuFxYjOykNqVAsMT9II_8
- <https://x.com/IETSColombia/status/1956495540805337230>

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

Tabla 28. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social

Dependencia	Delegado	Perfil
Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud	Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magíster en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.
	Alida Marlén Saavedra González	Médica y cirujana. Especialista en Administración hospitalaria. Especialista en Auditoría de la calidad de los servicios de salud.
Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud	Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.
	Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.

Dependencia	Delegado	Perfil
	María Cristina D’Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía
Oficina de calidad	Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.
Subdirección de Enfermedades No Transmisibles – Grupo de gestión integrada de la salud cardiovascular, bucal, del cáncer y otras condiciones crónicas	Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magister en genética.
	Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.

Fuente: elaboración propia.

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

Tabla 29. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS

Nombre	Rol
Luis Ernesto Fandiño	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Ingrid Liliana Minotta Díaz	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Álvaro Javier Burgos Cárdenas	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Fanny Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

2.2 Desarrollo de espacios participativos

La participación de los actores en los espacios participativos es completamente voluntaria. Para ello, como se mencionó previamente, se realizó un mapeo ampliado identificando a diversas partes interesadas relevantes para el proceso. La presencia de quienes han asistido a los espacios participativos programados en el marco de estos lineamientos responde a su decisión personal de involucrarse en el proceso y a la gestión de los potenciales conflictos de interés.

Con este punto de partida, en lo relacionado con la validación y refinamiento del alcance, objetivos y preguntas que orientaron la construcción de los lineamientos, se desarrolló un espacio deliberativo el día 14 de julio a las 6:30 p.m., de forma virtual por medio de la plataforma de Microsoft Teams. Durante este espacio se socializó la propuesta de alcance, objetivos y preguntas de los lineamientos, y se promovió un diálogo abierto para recoger las percepciones, comentarios y recomendaciones por parte de los participantes. En la siguiente tabla se ilustra la trazabilidad de la asistencia:

Tabla 30. Participantes del espacio deliberativo de socialización

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
1	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Diana Alexandra Ramírez Montaña	Médica y cirujana. Especialista en bioinformática clínica y docencia universitaria. Magíster en genética humana.	Asiste
2	Experta independiente	Sandra Patricia Garcés Sterling	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista y magíster en epidemiología.	Asiste
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	María Helena Solano	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y hematología. Jefe del departamento de hematología del Hospital San José.	Asiste
4	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Walter Chaves Gabriel	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.	Asiste
5	Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas	Sergio Robledo Riaga	Médico y cirujano. Magíster en administración de salud. Presidente de la Liga.	Asiste
6		Manuel Santiago Ordoñez Bastidas	Vicepresidente de la Liga. Médico y cirujano. Especialista en pediatría y Fellow en infectología.	
7		Olga María Chica	Odontóloga. Odontóloga. Presidenta del capítulo del	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
			Eje Cafetero de la Liga Colombiana de Hemofílicos.	
8	Ministerio de Salud y Protección Social	Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magíster en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.	Asiste
9		Alida Marlén Saavedra González	Médica y cirujana. Especialista en Administración hospitalaria. Especialista en Auditoría de la calidad de los servicios de salud.	No asiste
10		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
11		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste
12		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía	Asiste
13		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste
14		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano, especialista en epidemiología, especialista en gerencia en calidad en salud, magíster en genética humana.	No asiste
15		Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	No asiste
16		Luis Ernesto Fandiño	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
17	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Katherine Raquel Jiménez Gamarra	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
18		Ladis Johana Madrid	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
			gestión de las tecnologías sanitarias.	
19		Ingrid Liliana Minotta Diaz	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
20		Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
21		José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
22		Fanny Torres	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
23		Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste

Fuente: elaboración propia.

Se realizó, así mismo, una mesa de trabajo el 3 de septiembre a las 2:00 p.m. con representantes de la Cuenta de Alto Costo, el Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social para consultar los lineamientos de atención para enfermedades huérfanas (especialmente hemofilia, AME, enfermedad de Gaucher y fibrosis quística), en los componentes estratégicos relacionados con su rol. A continuación, se relacionan los asistentes:

Tabla 31. Participantes de la mesa de trabajo

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
1	Instituto Nacional de Salud	Nidia Esperanza González Toloza	Profesional del grupo de vigilancia y control de Enfermedades No Transmisibles.	Asiste
2		Greace Alejandra Ávila Mellizo	Coordinadora del grupo de vigilancia y control de	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
			Enfermedades Transmisibles. No	
3	Cuenta de Alto Costo	Lizbeth Alexandra Acuña Merchán	Directora Ejecutiva.	Asiste
4		Ana María Valbuena García	Subdirectora de gestión del conocimiento e investigación.	Asiste
5		Luis Alberto Soler Vanoy	Subdirector de gestión del riesgo y apropiación.	Asiste
6	Ministerio de Salud y Protección Social	John Edward Cruz Molina	Enfermero. Especialista en administración en salud pública. Especialista en gerencia y auditoría en calidad en salud. Magíster en salud pública.	Asiste
7		Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magíster en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.	Asiste
8		Ana María Herrera Eslava	Química farmacéutica. Especialista en gerencia de mercadeo. M.Sc. en farmacología.	Asiste
9		Alida Marlén Saavedra González	Médica y cirujana. Especialista en Administración hospitalaria. Especialista en Auditoría de la calidad de los servicios de salud.	No asiste
10		Aida Mairred Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
11		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste
12		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía	No asiste
13		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste
14		Hildebrando Pulido García	Médico y cirujano. Especialista en Gerencia en	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
			instituciones de servicios de salud y en epidemiología. Magister en epidemiología.	
15		Sandra Milena Acevedo	Química farmacéutica. Especialista en epidemiología.	Asiste
16		Iván Javier Angarita Gálvez	Médico y cirujano. Especialista en gerencia social. Magister en administración.	Asiste
17		Ana María Agudelo Arce	Enfermera. Especialista en auditoría y garantía de calidad en salud con énfasis en epidemiología. Magíster administración de empresas en salud (MBA). Magíster en liderazgo estratégico en un entorno global.	Asiste
18		Inés María Galindo Henríquez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
19		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano, especialista en epidemiología, especialista en gerencia en calidad en salud, magíster en genética humana.	No asiste
20		Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	No asiste
21		Adriana Robayo García	Directora Ejecutiva.	Asiste
22	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Luis Ernesto Fandiño	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
23		Jefferson Antonio Buendía	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
24		Rosanna Camerano Ruiz	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
25		Sandra Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
26		César Huérfano Herrera	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
27		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
28		Fanny Torres	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
29		Andrea Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste

Fuente: elaboración propia.

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

Tabla 32. Participantes de los espacios de consulta

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
1	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Diana Alexandra Ramírez Montaña	Médica y cirujana. Especialista en bioinformática clínica y docencia universitaria. Magíster en genética humana.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	No asiste
2	Experta independiente	Sandra Patricia Garcés Sterling	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista y magíster en epidemiología.	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste
3	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	María Helena Solano	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y hematología. Jefe del departamento de hematología del Hospital San José.	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
4		Teresa Adriana Linares Ballesteros	Médica y cirujana. Especialidad en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista en bioética.	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste
5	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Walter Gabriel Cháves Santiago	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
6	Asociación Colombiana de Genética Humana	Luz Yaqueline Ladino Cortés	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Magíster en genética humana.	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste
7	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica	Gisella Barros García	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
8	Clínica Infantil Colsubsidio	Cindy Martínez	Médica y cirujana. Especialista en pediatría.	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
			Especialista en oncohematología pediátrica.							
9	Liga Colombiana de Hemofílicos y Otras Deficiencias Sanguíneas	Sergio Robledo Riaga	Médico y cirujano. Magíster en administración de salud. Presidente de la Liga.	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
10		Manuel Santiago Ordoñez Bastidas	Vicepresidente de la Liga. Médico y cirujano. Especialista en pediatría y Fellow en infectología.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste
11		Olga María Chica	Odontóloga. Presidenta del capítulo del Eje Cafetero de la Liga.	Asiste	No asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
12		Alexandra Robledo Riaga	Licenciada en educación. Presidenta del capítulo Bogotá	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
			de la Liga.							
13	Liga Antioqueña de Hemofílicos o Fundación Lihea	David Andrés Cuartas Bolívar	Técnico en sistemas. Estudiante de administración de negocios internacionales. Gerente de la Liga.	Asiste		Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
14	Fundación FAHES Colombia	Raquel Andrea Lisman Molina	Técnica en mercadeo, ventas y publicidad. Presidente de la Fundación.	No asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste
15	Ministerio de Salud y Protección Social	Luis Hernando Tocarunch o Ariza	Químico farmacéutico. Magíster en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste
16		Aida Maired	Médica y cirujana. Especialis	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
17		Builes Gutiérrez	ta en epidemiología.							
		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
18		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
19		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano, especialista en epidemiología, especialista en gerencia en calidad en salud, magíster en genética humana.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
20		Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
21										

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
22	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Kelly Patricia Estrada Orozco	Gerente técnica.	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste
23		Luis Ernesto Fandiño	Líder Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
24		Ingrid Liliana Minotta Diaz	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
25		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste
26		Diana Marcela Segura Sandino	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
			y gestión de las tecnologías sanitarias .							
27		Catalina Restrepo	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias .	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
28		Álvaro Javier Burgos Cárdenas	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias .	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste
29		Jefferson Antonio Buendía	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias .	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 21 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 28 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 4to espacio 11 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 12 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 16 septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 18 septiembre 6:00 p.m.
30		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
31		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste

Fuente: elaboración propia.

2.3 Gestión de los conflictos de intereses

Se parte de entender los conflictos de intereses (CDI) como aquellas “*posibles situaciones de orden moral, intelectual y económico que pueden impedirle a una persona actuar en forma objetiva e independiente, ya sea porque le resulte particularmente conveniente, le sea personalmente beneficioso o porque sus familiares en los grados indicados en la ley se vean igualmente beneficiados*” (145). 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 (146).

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 (147).

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 (147).

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 (146).

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

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI, las aclaraciones adicionales y el reporte de la consulta en el RTVSS dado por el Ministerio), 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 33. 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 (145).

En 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 (146), lo que quiere decir que se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

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

Tabla 34. 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
Diana Alexandra Ramírez Montaña	Experta del grupo desarrollador	Refiere asistencia como ponente internacional en un evento sobre pacientes con mucopolisacaridos y acondroplasia, con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en bioinformática clínica y docencia universitaria. Magíster en genética humana.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema.	Considerando las aclaraciones de la experta, se observa que el conflicto no está relacionado con el tema, por lo que se le da aval de participación completa.
Sandra Patricia Garcés Sterling	Experta del grupo desarrollador	Refiere asistencia a congresos académicos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista y magíster en epidemiología.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema.	Considerando las aclaraciones de la experta en las que menciona que las ponencias realizadas en los congresos no están relacionadas con hemofilia, se observa que el potencial conflicto no está relacionado con el tema, por lo que se le da aval de 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
Adriana Linares Ballesteros	Experta del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialidad en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica. Especialista en bioética.	Ninguno	Alta experticia técnica y nivel de riesgo bajo de conflictos de interés, por tanto, se le da participación completa.
María Helena Solano Trujillo	Experta del grupo desarrollador	Ha sido conferencista para algunas industrias farmacéuticas.	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna y hematología.	Conflicto de interés financiero y específico con el tema en el que participa.	Conforme la aclaración dada por la experta, teniendo en consideración su alta experticia técnica y que el nivel de riesgo de materialización de los conflictos de interés es medio, su participación es limitada y tendrá restricción de voto en la dimensión de tratamiento.
Walter Gabriel Cháves Santiago	Experto participante	Declara ser investigador principal para un ensayo clínico.	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.	Conflicto de interés no financiero y no específico ni relacionado con el tema	Conforme la aclaración del experto que menciona que el ensayo clínico no está relacionado con hemofilia,

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
				en el que participa.	se le da aval de participación completa.
Luz Yaqueline Ladino Cortés	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Magíster en genética humana.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Gisella Barros García	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Cindy Martínez Gutiérrez	Experta participante	Asistió a un congreso sobre trombosis y hemostasia con patrocinio de la Sociedad de Trombosis.	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en oncohematología pediátrica.	Conflicto de interés financiero y no relacionado con el tema.	Considerando las aclaraciones de la experta en las que menciona su participación no ha estado relacionada con hemofilia, se observa que el potencial conflicto no está relacionado con el tema, por lo que se le da aval de

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
					participación completa.
Sergio Robledo Riaga	Experto participante	Asistencia a congresos sobre hemofilia con patrocinio de la industria hasta 2018.	Médico y cirujano. Magíster en administración de salud. Presidente de la Liga.	Ninguno.	Considerando la temporalidad de los potenciales conflictos, y dado su rol como representante de pacientes y cuidadores, se observa que el riesgo de materialización del conflicto es bajo, por lo que se le da aval de participación completa.
Manuel Santiago Ordoñez Bastidas	Experto participante	Asistencia a evento sobre Bexsero con patrocinio de la industria farmacéutica.	Vicepresidente de la Liga. Médico y cirujano. Especialista en pediatría y Fellow en infectología.	Conflicto de interés no financiero y no específico ni relacionado con el tema en el que participa.	Dado que el tema en el participó no está relacionado con hemofilia, se le da aval de participación completa.
Olga María Chica	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Odontóloga. Presidenta del capítulo del Eje Cafetero de la Liga Colombiana de Hemofílicos.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de 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
Alexandra Robledo Riaga	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Licenciada en educación. Presidenta del capítulo Bogotá de la Liga Colombiana para hemofílicos.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
David Andrés Cuartas Bolívar	Experto participante	Reporta asistencia a Congreso de Hemofilia con patrocinio de la industria farmacéutica .	Técnico en sistemas. Estudiante de administración de negocios internacionales. Gerente de la Liga.	Conflicto de interés financiero y relacionado con el tema en el que participa.	Considerando su rol como paciente y cuidador, su participación será completa con voz, pero tendrá restricciones en la votación de la dimensión de tratamiento.
Raquel Andrea Lisman Molina	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Técnica en mercadeo, ventas y publicidad. Presidente de la Fundación.	Conflicto de interés financiero y relacionado con el tema en el que participa.	Considerando su rol como paciente y cuidador, su participación será completa con voz, pero tendrá restricciones en la votación de la dimensión de tratamiento.
Luis Ernesto Fandiño	Experto metodológico del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema,

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			tecnologías sanitarias.		tiene aval de participación completa.
Álvaro Javier Burgos Cárdenas	Experto metodológico del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Magíster en epidemiología clínica.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Katherine Raquel Jiménez Gamarra	Experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Ladis Johana Madrid	Experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Ingrid Liliana Minotta Diaz	Experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Erika Vanessa Villamil	Experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema,

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			gestión de las tecnologías sanitarias.		tiene aval de participación completa.
José David Millán	Experto metodológico del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Fanny Torres	Profesional de apoyo de participación	No declara intereses relacionados	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Andrea Lara Sánchez	Especialista en participación	No declara intereses relacionados.	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras

Para el lineamiento de hemofilia, las preguntas orientadoras se construyeron primero a partir de una búsqueda exploratoria realizada por el equipo técnico del IETS, con el fin de identificar literatura clave sobre identificación temprana,

sospecha clínica en varones, métodos de diagnóstico (incluyendo cuantificación del factor VIII/IX), opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, manejo de episodios hemorrágicos, profilaxis y seguimiento a largo plazo para favorecer la calidad de vida y la reintegración social de los pacientes. Esto sugirió la definición de tópicos esenciales que abarcan desde la prevención primaria de sangrados hasta los cuidados psicosociales.

Posteriormente, en dos sesiones con la mesa técnica del Ministerio de Salud, se presentaron los objetivos específicos, las preguntas preliminares, el alcance del lineamiento y los temas excluidos; tras la retroalimentación, el grupo técnico del IETS ajustó las preguntas detalladas en el numeral 6.2. Finalmente, en un panel de expertos clínicos multidisciplinario y de actores interesados, se revisaron las preguntas, incorporando recomendaciones discutidas por los expertos para refinar las preguntas, de modo que estas reflejen las necesidades en la atención integral de personas con hemofilia A y B. Las preguntas planteadas originalmente se presentan a continuación, teniendo en cuenta los aspectos abordados por cada una de ellas. Las preguntas planteadas preliminarmente se presentan a continuación, y se señalan los aspectos más relevantes abordados en la discusión en el panel para cada una de ellas:

Tamizaje

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

¿Qué actividades de detección temprana se deben desarrollar en los hijos de las portadoras no diagnosticados con hemofilia?

La discusión de esta pregunta durante el panel giró en torno a la pertinencia de referirse únicamente a las actividades de detección temprana en las portadoras (mujeres), cuando esta condición (de portador) también la pueden ostentar los hombres; por lo cual debería ampliarse la pregunta a la detección en familias con antecedentes de defectos de la coagulación. La pregunta final consensuada se presenta en el numeral 5.1 del presente documento.

Diagnóstico y clasificación

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

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que debe adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemofilia A y B, según la presentación y el nivel de atención?

Para esta pregunta, los expertos hicieron énfasis en la necesidad de establecer criterios claros de sospecha de defectos de coagulación, tanto en hombres como en mujeres. No obstante, no se consideró que la pregunta original requiriera cambios, por lo cual la pregunta final es la misma, como se muestra en el numeral 5.2.

Tratamiento integral

Inicialmente, la pregunta se había formulado así:

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

En la discusión de esta pregunta se resaltó la necesidad de referirse a la hemofilia, no a la condición de base ni sus fases, sino al momento del curso de vida en que se encuentre la persona que vive con hemofilia, por lo que requerirá adaptaciones en su abordaje terapéutico, teniendo en cuenta, además, su perfil particular. Se recomendó por parte del panel, incluir en los lineamientos las especificaciones para la mujer con hemofilia. La pregunta definitiva se encuentra en el numeral 5.3.

Prevención de complicaciones

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

¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con hemofilia A y B?

En esta pregunta se resaltó la necesidad de identificar evidencia con respecto a las modificaciones que se deben incorporar en el estilo de vida de las personas que viven con hemofilia, pero también hacer hincapié en las recomendaciones

específicas para las personas con hemofilia leve. De igual manera, resaltar la importancia de sostener actividades de prevención aplicables a la población general, y que muchas veces se descuidan en la persona con hemofilia dada su condición, como son la higiene dental y/o la vacunación. También se discutió sobre la importancia de no limitarse a la identificación de intervenciones, sino también actividades puntuales de prevención. Asimismo, se señaló la inconveniencia del uso del término de “garantizar” la estabilidad clínica, dado que, en medicina, no se pueden garantizar resultados. Esta pregunta refinada es presentada en el numeral 5.4.

Seguimiento

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

¿Cuáles son los componentes mínimos del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B?

En el diálogo entre los actores asistentes al panel sobresalió la necesidad de separar esta pregunta entre los componentes propios de seguimiento y la frecuencia de seguimiento, de acuerdo con las características clínicas de la persona con hemofilia. Las preguntas finales de seguimiento se presentan en el numeral 5.5 de este documento.

Equipo multidisciplinario

La pregunta preliminar presentada durante el panel fue la siguiente:

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

En la discusión de esta pregunta se mencionó que el abordaje de las personas con hemofilia requería no sólo el involucramiento de talento humano en salud, sino en otras áreas de conocimiento, por lo cual era necesario refinar la pregunta haciendo el reconocimiento no sólo de la interdisciplinariedad, sino de la transdisciplinariedad. La pregunta final se presenta en el numeral 5.6.

Educación y apoyo

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

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

De la anterior pregunta, se discutió la pertinencia en el uso del término “incorporar”, debido a que esta palabra no pareciera reconocer completamente el rol clave que desempeñan las personas con hemofilia, sus cuidadores y familias. Asimismo, se resaltó la importancia de diferenciar, en las actividades de educación, las que son dirigidas a los individuos, sus cuidadores y familiares, respecto a las recomendaciones orientadas a las agremiaciones, sociedades científicas y organizaciones de pacientes. La pregunta final se puede consultar en el numeral 5.7 del documento.

Anexo 3. Estrategias de búsqueda

Tabla 35. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios)

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			03/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
1	ACP, American College of Physicians	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	site:acponline.org guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	3	0
2	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/	site:ahrq.gov guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	33	0
3	Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines	site:nhmrc.gov.au guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	9	0
4	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/	site:sites.bvsalud.org guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
5	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	site:cadth.ca guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	19	1
6	Canadian Task Force on Preventive Health Care	https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/	site:canadiantaskforce.ca guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	1	0
7	Cenetec	https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/	site:cenetec-difusion.com guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	5	4

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			03/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
8	CISMeF, Catalogage et Indexation des Médicaux Sites	https://www.cismef.org/cismef/	site:cismef.org guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
9	CNZGG (New Zealand Guidelines Group)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	site:health.govt.nz guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	13	0
10	Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://guidelines.gradepro.org/search	site:guidelines.gradepro.org guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
11	Database of WHO guidelines	https://www.who.int/publications/who-guidelines	site:who.int guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	55	3
12	Fisterra	https://www.fisterra.com/guias-clinicas/	site:fisterra.com guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
13	GIN (Guideline International Network)	https://guidelines.ebmportal.com	site:guidelines.ebmportal.com guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
14	GPC infobase: CMA joule	https://joulecma.ca/cpg/homepage	site:joulecma.ca guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
15	Guía Salud	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1	site:portal.guiasalud.es guideline haemophilia* OR	2	1

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			03/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
			hemophil* OR hemofil*		
16	Guidelines in practice	https://www.guidelinesinpractice.co.uk/	site:guidelinesinpractice.co.uk guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
17	NHS England	https://www.england.nhs.uk/nhsidentity/	site:england.nhs.uk guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	182	7
18	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance	site:nice.org.uk guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	75	5
19	RedSalud	https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/	site:diprece.minsal.cl guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	3	1
20	Repositorio argentino	https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica	site:argentina.gob.ar guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	2	0
21	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	site:sign.ac.uk guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
22	Singapore Ministry of health Guidelines	https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical	site:moh.gov.sg guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			03/07/2025		
ID	Recursos	Enlace	Estrategia	Identificadas	Seleccionadas
23	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria	https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/	site:semfyc.es guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
24	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics	site:uspreventiveservicestaskforce.org guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
25	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	site:apps.who.int guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	12	0
26	orpha.net	https://www.orpha.net/	site:orpha.net guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	24	1
27	OMIM	https://www.omim.org/	site:omim.org guideline haemophilia* OR hemophil* OR hemofil*	0	0
28	Federación Mundial de Hemofilia WFH	https://wfh.org/	site:wfh.org guideline OR "systematic review"	32	12
29	Revista Haemophilia	https://onlinelibrary.wiley.com/journal/13652517	"guideline OR "systematic review" in Title OR guideline in Keywords" anywhere published in "Haemophilia"	42	17

Tabla 36. estrategias de búsqueda en bases de datos

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Medline		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	01/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Fila 5		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Fila 7		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	"Hemophilia A"[Mesh]	23767
	2	"Hemophilia B"[Mesh]	4913
	3	"Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept]	0
	4	"Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept]	410
	5	hemophil*[Title/Abstract]	21150
	6	haemophil*[Title/Abstract]	36537
	7	"factor VIII defic*"[Title/Abstract]	667
	8	"factor IX defic*"[Title/Abstract]	376
	9	"christmas disease"[Title/Abstract]	336
	10	hemofil*[Title/Abstract]	4403
	11	"Factor 8 Defic*"[Title/Abstract]	18

Característica	Reporte		
	12	"Factor 9 Deficiency"[Title/Abstract]	5
	13	"F9 Defic*"[Title/Abstract]	3
	14	"F8 Deficienc*"[Title/Abstract]	1
	15	"Plasma Thromboplastin Component Defic*"[Title/Abstract]	12
	16	"Defic* Factor VIII"	21
	17	"Defic* Factor IX"	8
	18	#1 al #17/ OR	64840
	19	("clinical protocols"[MeSH:noexp] OR "Consensus"[MeSH:noexp] OR "Consensus Development Conference"[PTYP] OR "Consensus Development Conference, NIH"[PTYP] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH:noexp] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[MeSH:noexp] OR "critical pathways"[MeSH:noexp] OR "guideline"[PTYP] OR "guidelines as topic"[MeSH:noexp] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH:noexp] OR "practice guideline"[PTYP] OR "practice guidelines as topic"[MeSH:noexp] OR "clinical pathway"[TIAB:~2] OR "clinical pathways"[TIAB:~2] OR "practice parameter"[TIAB:~2] OR "practice parameters"[TIAB:~2] OR "care pathway"[TIAB:~2] OR "care pathways"[TIAB:~2] OR guidance[TIAB] OR guideline*[TI])	525724
	20	("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR "systematic"[TI] OR (((("comprehensive analysis"[TIAB:~1] OR "comprehensive review"[TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed"[TIAB:~1] OR "literature search"[TIAB:~1] OR "literature searches"[TIAB:~1] OR "scoping search"	688848

Característica	Reporte
	<p>[TIAB:~1] OR "scoping searches" [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched" [TIAB:~1] AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase" [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB] OR "web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1]) OR (("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0] AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy studies" [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB])) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic" [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative" [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR "meta synthesis" [TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative</p>

Característica	Reporte
	<p>synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA" [TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1] OR "systematical reviews" [TIAB:~2] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR "systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2] OR "meta-analysis as topic"[MESH:NOEXP] OR Meta-Analysis[PT] OR "network meta-analysis"[mesh:noexp] OR "indirect comparison"[TIAB:~1] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytics[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalytic[TIAB] OR metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR "network comparison"[TIAB:~1] OR "network meta analyses"[TIAB] OR "network meta analysis"[TIAB] OR "network metaanalyses"[TIAB] OR "network</p>

Característica	Reporte		
		metaanalysis"[TIAB] OR (systematic[tiab] AND (meta regression[TIAB] OR metaregression[TIAB]))	
	21	#18 AND #19	969
	22	#21 Filters: from 2020 - 2025	237
	23	#18 AND #20	993
	24	#23 Filters: from 2020 - 2025	413
Referencias identificadas (GPC y/o consensos)	237		
Referencias identificadas (RSL)	413		

Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Embase		
Plataforma	Embase		
Fecha de búsqueda	01/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Fila 5		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	Fila 7		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	'hemophilia A'/exp	23829

Característica	Reporte		
	2	'hemophilia B'/exp	9557
	3	'hemophilia a with vascular abnormality'	0
	4	'hemophil*':ti,ab,kw	29548
	5	'haemophil*':ti,ab,kw	42538
	6	'factor viii defic*':ti,ab,kw	959
	7	'factor ix defic*':ti,ab,kw	461
	8	'christmas disease':ti,ab,kw	117
	9	'hemofil*':ti,ab,kw	5680
	10	'factor 8 defic*':ti,ab,kw	27
	11	'factor 9 defic*':ti,ab,kw	10
	12	'f9 defic*':ti,ab,kw	6
	13	'f8 defic*':ti,ab,kw	19
	14	'plasma thromboplastin component defic*':ti,ab,kw	1
	15	'defic* factor viii'	36
	16	'defic* factor ix'	9
	17	#1 al #16/ OR	78160
	18	('clinical protocol'/de OR 'consensus'/de OR 'consensus development conference' OR 'consensus development conference, nih' OR 'consensus development'/de OR 'clinical pathway'/de OR 'guideline':ti,ab,kw OR 'health care planning'/de OR 'practice guideline':ti,ab,kw OR 'practice guideline'/de OR (('clinical' NEAR/3 'pathway'):ti,ab,kw) OR (('clinical' NEAR/3 'pathways'):ti,ab,kw) OR (('practice' NEAR/3	1090492

Característica	Reporte		
		'parameter':ti,ab,kw) OR (('practice' NEAR/3 'parameters':ti,ab,kw) OR (('care' NEAR/3 'pathway':ti,ab,kw) OR (('care' NEAR/3 'pathways':ti,ab,kw) OR 'guidance':ti,ab,kw OR 'guideline*':ti)	
	19	('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature	713344

Característica	Reporte		
		search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt)	
	20	#17 AND #18	3129
	21	#20 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	970
	22	#17 AND #19	1635
	23	# 22 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	684
Referencias identificadas (GPC y/o consensos)	970		
Referencias identificadas (RSL)	684		

Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Cochrane Central		
Plataforma	Cochrane Library		
Fecha de búsqueda	03/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	2020 a 2025		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	RSL		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	638
	2	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees	168
	3	(hemophil*):ti,ab,kw	1859
	4	(haemophil*):ti,ab,kw	3161
	5	(factor NEXT VIII NEXT defic*):ti,ab,kw	49
	6	(factor NEXT IX NEXT defic*):ti,ab,kw	20
	7	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw	5
	8	(hemofil*):ti,ab,kw	1073
	9	(Factor NEXT 8 NEXT Defic*):ti,ab,kw	0
	10	(Factor NEXT 9 NEXT Deficienc*):ti,ab,kw	0
	11	(F9 NEXT Defic*):ti,ab,kw	0

Característica	Reporte		
	12	(F8 NEXT Deficienc*):ti,ab,kw	0
	13	(Plasma NEXT Thromboplastin NEXT Component NEXT Defic*):ti,ab,kw	0
	14	(Defic* NEXT Factor NEXT VIII):ti,ab,kw	3
	15	(Defic* NEXT Factor NEXT IX):ti,ab,kw	0
	16	#1 al #15/ OR	5441
	17	#16 AND RSL	47
	18	#17 AND 2020 – 2025	14
Referencias identificadas (RSL)	14		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Colección Lilacs Plus		
Plataforma	Portal Regional de la BVS		
Fecha de búsqueda	03/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	2020 a 2025		
Restricciones de lenguaje	Ninguno		
Otros límites	db:("LILACS")		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado

Característica	Reporte		
	1	(hemophil*) OR (haemophil*) OR ("factor VIII defic*") OR ("factor IX defic*") OR ("christmas disease") OR (hemofil*) OR ("Factor 8 Defic*") OR ("Factor 9 Deficiency") OR ("F9 Defic*") OR ("F8 Deficienc*") OR ("Plasma Thromboplastin Component Defic*") OR ("Defic* Factor VIII") OR ("Defic* Factor IX") AND db:("LILACS")	2534
	2	#1 AND type_of_study:("guideline")	181
	3	#2 AND (year_cluster:[2020 TO 2025])	33
	4	#1 AND type_of_study:("literature_review" OR "systematic_reviews" OR "sysrev_observational_studies")	269
	5	#4 AND (year_cluster:[2020 TO 2025])	36
Referencias identificadas (GPC)	33		
Referencias identificadas (RSL)	36		

Fuente: elaboración propia.

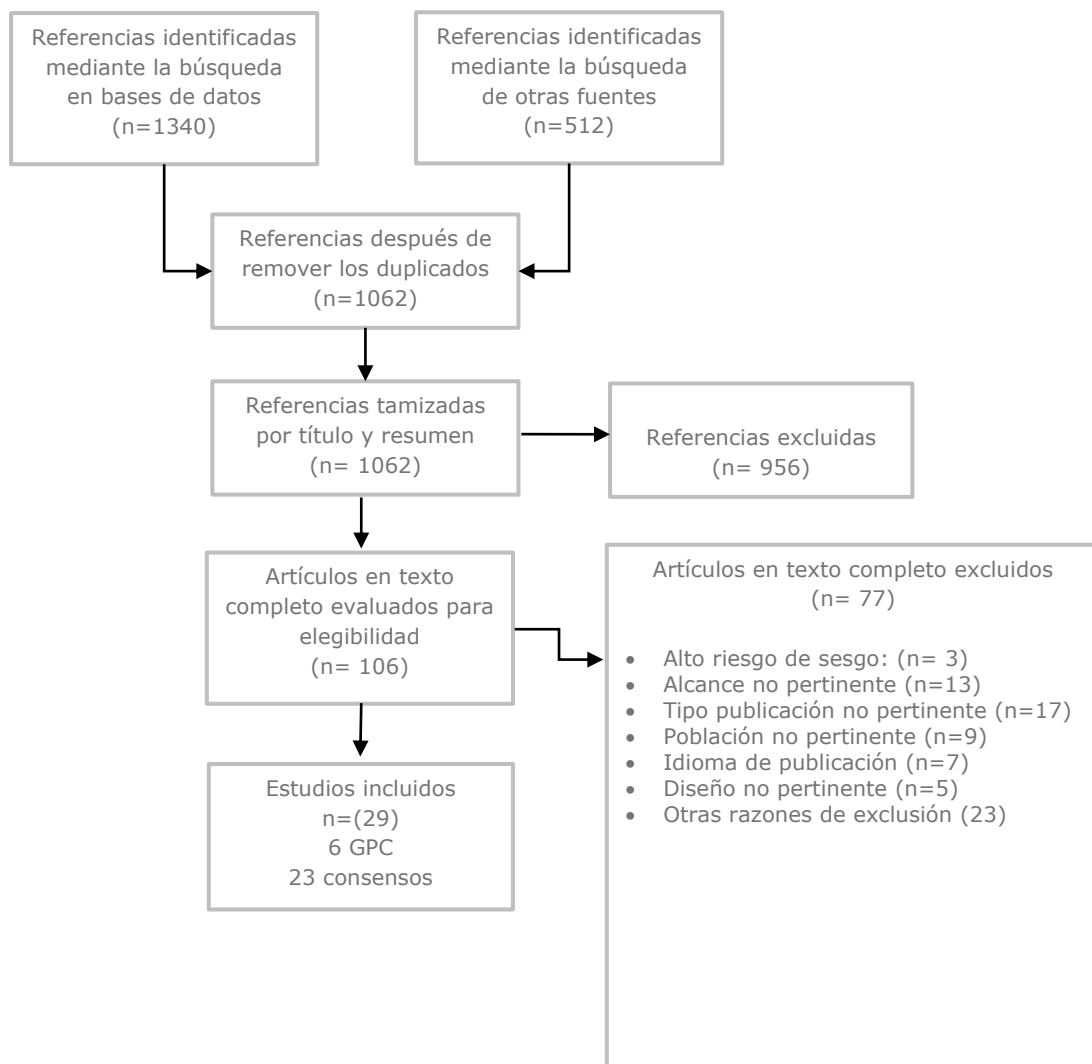
Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	03/07/2025
Rango de fecha de búsqueda	2020 a 2025
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	100 primeros registros recuperados

Característica	Reporte		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	guideline hemophil* OR haemophil* OR hemofil*	18100
	2	#1 AND Filtro:[2020 TO 2025]	17100
	3	#2 AND 100 primeros registros	100
	4	hemophil* OR haemophil* OR hemofil* "systematic review"	17700
	5	#4 AND Filtro:[2020 TO 2025]	13600
	6	#5 AND 100 primeros registros	100
Referencias identificadas (GPC)	100		
Referencias identificadas (RSL)	100		

Fuente: elaboración propia.

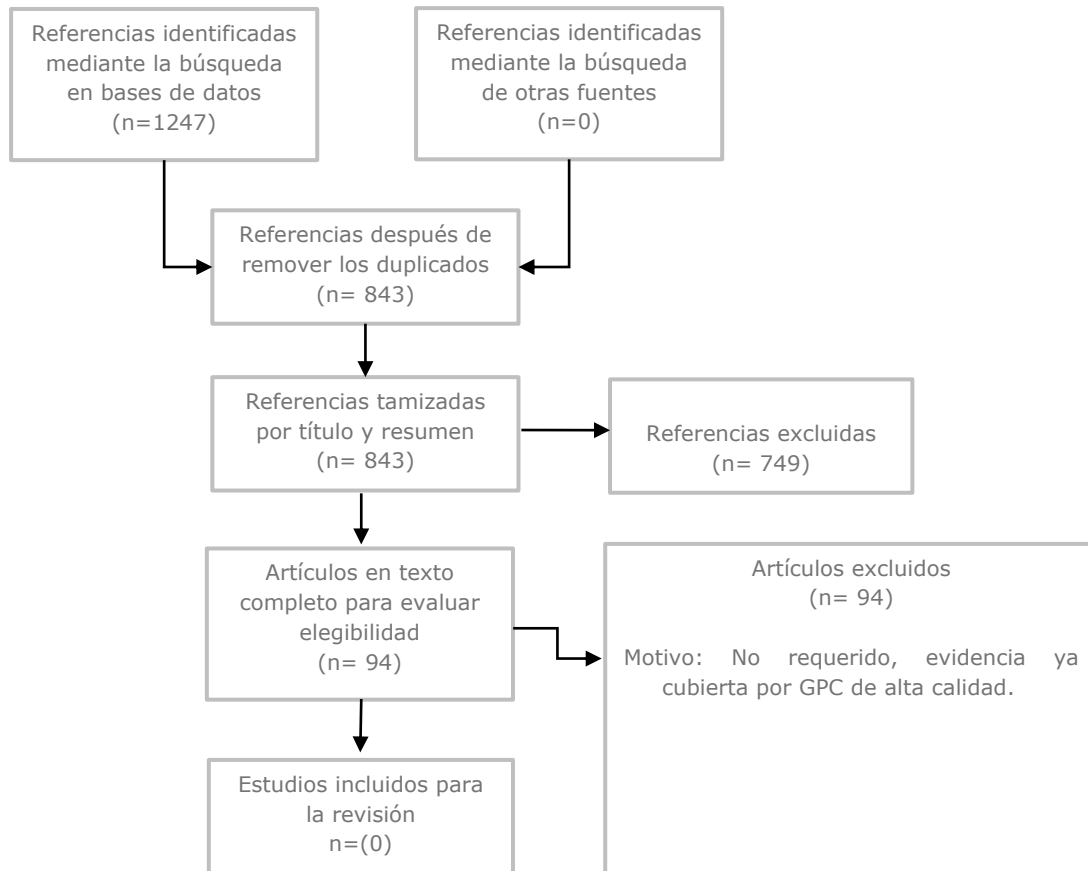
Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia

Figura 10. Diagrama Prisma GPC



Fuente elaboración propia

Figura 11. Diagrama Prisma RSL



Fuente elaboración propia

Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos

Tabla 37. Estudios incluidos (GPC)

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Blokzijl, 2024	A clinical practice guideline for primary care physiotherapy in patients with haemophilia	GPC
2	Mulder, 2021	Developing clinical practice guidelines for physiotherapists working with people with inherited bleeding disorders	GPC
3	Rezende, 2024	International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based	GPC
4	Srivastava, 2020	GUÍAS DE LA FMH para el TRATAMIENTO de la HEMOFILIA	GPC
5	Herrera Cunti, 2021	Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud)	GPC
6	Chile – MINSAL, 2020	Guía de Práctica Clínica de Hemofilia	GPC
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia

Tabla 38. Estudios incluidos (Consensos)

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Abdulla, 2025	Consensus-Based Expert Recommendations on the Management of Hemophilia A in the Gulf Region	Consenso
2	Biasoli, 2022	Promoting physical activity in people with haemophilia: the MEMO (Movement for persons with haEMOphilia) expert consensus project	Consenso
3	Brasil. Ministério da Saúde, 2021	Protocolo de uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave	Protocolo

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
4	Chowdary, 2025	UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults	Consenso
5	Coppola, 2022	Current Choices and Management of Treatment in Persons with Severe Hemophilia A without Inhibitors: A Mini-Delphi Consensus	Consenso
6	Di Minno, 2022	Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres	Consenso
7	Hart, 2022	International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B	Consenso
8	López, 2021	Consenso de hemofilia en México	Consenso
9	Laffan, 2024	Expert United Kingdom consensus on the preservation of joint health in people with moderate and severe haemophilia A: A modified Delphi panel	Consenso
10	Leite, 2024	Consensus of the Brazilian association of hematology, hemotherapy and cellular therapy on patient blood management	Consenso
11	Magliano, 2022	RWD35 Statements in Hemophilia a in Brazil: An Expert Delphi Panel	Consenso
12	Magliano, 2022	Statements about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel	Consenso
13	Mancuso, 2023	Synovitis and joint health in patients with haemophilia: Statements from a European e-Delphi consensus study	Consenso
14	Montoro-Ronsano, 2023	Consensus recommendations for the improvement of inter- and intra-centre care coordination in the management of hemophilia	Consenso
15	Owaidah, 2022	Consensus recommendations on appropriate coagulation tests during emicizumab administration in Saudi Arabia	Consenso
16	Ozelo, 2024	Extended half-life recombinant factor VIII treatment of hemophilia A in Brazil: an expert consensus statement	Consenso
17	Peyvandi, 2020	Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies	Consenso

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
18	Pfrepper, 2024	Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group	Consenso
19	Pierce, 2020	Towards a global multidisciplinary consensus framework on haemophilia gene therapy: Report of the 2nd World Federation of Haemophilia Gene Therapy Round Table	Consenso
20	Santoro, 2022	Improving assessment and management of pain in hemophilia: an Italian Delphi consensus statement	Consenso
21	Uminski, 2025	Management of Persons With Haemophilia Requiring Antithrombotic Therapy: A Canadian Modified Delphi Consensus Study	Consenso
22	Veeranki, 2021	A delphi consensus approach for difficult-to-treat patients with severe hemophilia a without inhibitors	Consenso
23	Smejkal, 2021	Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for the diagnosis and treatment of patients with congenital haemophilia and FVIII/ FIX inhibitors	Consenso

Fuente: elaboración propia

Tabla 39. Estudios Excluidos (GPC)

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Rayment, 2020	Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B	Baja Calidad
2	Holstein, 2020	Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A	Baja Calidad
3	Jeanpierre, 2020	Factor VIII and IX assays for post-infusion monitoring in hemophilia patients	Baja Calidad
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia

Tabla 40. Estudios Excluidos (Consensos, protocolos, documentos técnicos etc.)

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Fionnuala, 2024	{ISTH} clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia {A} and {B} based on the {Grading} of {Recommendations} {Assessment}, {Development}, and {Evaluation} methodology: considerations for practice management and implementation	Tipo de publicación no pertinente
2	Álvarez, 2025	Moderate haemophilia {A}: {Recommendations} from a {Spanish} panel of experts	No cumple criterios de inclusión
3	Albisetti, 2024	International {Society} on {Thrombosis} and {Haemostasis} {Clinical} {Practice} {Guideline} for {Treatment} of {Congenital} {Haemophilia}-{A} {Critical} {Appraisal}	Tipo de publicación no pertinente
4	Almomen,	Saudi expert consensus on acquired hemophilia {A} diagnosis and management.	No sigue un método estandarizado
5	Bowyer	Laboratory coagulation tests and recombinant porcine factor {VIII}: {A} {United} {Kingdom} {Haemophilia} {Centre} {Doctors}' {Organisation} guideline.	Población no pertinente
6	Castaman, 2020	Aice recommendations on emergency management in patients with haemophilia a with and without inhibitors on prophylaxis with emicizumab	Tipo de publicación no pertinente
7	Castaman, 2020	Emergency management in patients with haemophilia {A} and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: {AICE} practical guidance in collaboration with {SIBioC}, {SIMEU}, {SIMEUP}, {SIPMeL} and {SISSET}.	Alacence no pertinente
8	Chowdary, 2024	{EAHAD} statement on the {ISTH} clinical practice guideline for treatment of congenital haemophilia {A} and {B}.	Tipo de publicación no pertinente
9	Coffin, 2024	Development of the {World} {Federation} of {Hemophilia} {Shared} {Decision}-{Making} {Tool}.	Alcance no pertinente
10	Collins, 2010	Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia {A}	Población no pertinente
11	Coppens, 2025	Hemophilia gene therapy enters clinical practice aided by clinical guidance on management of transaminase rise.	Desenlaces no pertinentes
12	Molinari, 2022	Acquired haemophilia {A}: {Italian} {Consensus} {Recommendations} on diagnosis, general management and treatment of bleeding.	Población no pertinente

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
13	Curry, 2022	Gynaecological management of women with inherited bleeding disorders. {A} {UK} {Haemophilia} {Centres} {Doctors}' {Organisation} {Guideline}.	Población no pertinente
14	De la Corte-Rodrigue, 2021	Applying {World} {Health} {Organization} 2020 guidelines on physical activity and sedentary behavior to people with hemophilia	Diseño no pertinente
15	de Morais,	North-eastern {Brazilian} recommendations for the nurse professional role on the pharmacokinetic-assisted prophylaxis individualization for haemophilia {A}	No se reportan métodos claros
16	Delgado-Flores, 2023	Methodological quality and recommendations of hemophilia clinical practice guidelines: {A} scoping review.	Diseño no pertinente
17	Di Minno, 2023	Awareness of individual goals, preferences, and priorities of persons with severe congenital haemophilia {A} for a tailored shared decision-making approach to liver-directed gene therapy. {A}	Alcance no pertinente
18	Elalfy, 2023	{TOWARDS} {AN} {EGYPTIAN} {NATIONAL} {CONSENSUS} {ON} {MANAGEMENT} {OF} {INHIBITORS} {AGAINST} {CLOTTING} {FACTOR} {CONCENTRATES}, {A} {CHANGING} {PARADIGM}	Tipo de publicación no pertinente
19	Escuriola, 2021	Optimizing the management of patients with haemophilia {A} and inhibitors in the era of emicizumab: {Recommendations} from a {German} expert panel.	Tipo de publicación no pertinente
20	Fischer, 2020	{WITHDRAWN}: {Primary} prophylaxis in haemophilia care: {Guideline} update 2016.	Año de publicación
21	Forzani, 2020	Update of the manual for the dental management of patients with hemophilia and von {Willebrand}	Tipo de publicación no pertinente
22	Galstyan, 2020	Clinical guidelines for cryoprecipitate transfusions	Idioma
23	Guillet, 2022	Characterizing hospital pathways for the care of acquired hemophilia in {France} using comprehensive national health data.	Población no pertinente
24	Hermans, 2020	Guidelines for the prophylaxis of haemophilia {A} and {B}: new horizons and ambitions.	Tipo de publicación no pertinente
25	Hermans, 2020	In-hospital management of persons with haemophilia and {COVID}-19: {Practical} guidance.	Alcance no pertinente

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
26	Hrdličkov, 2020	Consensual guidelines of the czech national haemophilia programme ({Cnhp}) for replacement treatment of patients with haemophilia during invasive procedures and surgery, 2nd edition, year 2020	Idioma de publicación
27	Huth-Kühne, 2009	International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia {A}	Población no pertinente
28	Iacobucci, 2024	{NICE} recommends new gene therapy for adults with haemophilia {B}.	Tipo de intervención no pertinente
29	Bowyer, 2022	Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment {A} {United} {Kingdom} {Haemophilia} {Centre} {Doctors}' {Organisation} guideline.	Población no pertinente
30	Klamroth, 2023	Applicability of the {European} {Society} of {Cardiology} {Guidelines} on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia {A} - {A} modified {Delphi} consensus by the {ADVANCE} {Working} {Group}.	Alcance no pertinente
31	Konkle, 2025	Corticosteroid use to mitigate transaminitis-associated decline in {FVIII} levels following valoctocogene roxaparvovec gene therapy: clinical practice guidance	Alcance no pertinente
32	Kruse-Jarres, 2017	Acquired hemophilia {A}: updated review of evidence and treatment guidance	Población no pertinente
33	La Mura, 2024	The management of liver disease in people with congenital bleeding disorders: guidance from {European} {Association} for {Haemophilia} and {Allied} {Disorders}, {European} {Haemophilia} {Consortium}, {ISTH}, and {World} {Federation} of {Hemophilia}.	Alcance no pertinente
34	Laudenbach, 2008	{NURSING} {GUIDELINES} {FOR} {THE} {TREATMENT} {OF} {HEMOPHILIA} \& {OTHER} {INHERITED} {BLEEDING} {DISORDERS}	Año de publicación
35	Linari, 2025	Management of pregnancy, delivery, and postpartum in {Italian} hemophilia {A} and {B} carriers	Diseño no pertinente
36	Maher, 2021	Prophylaxis for children with moderate hemophilia: {Use} of a guideline to increase early initiation.	Tipo de publicación no pertinente
37	Male, 2024	[{Treatment} of haemophilia in {Austria}]	Idioma de publicación
38	Mannucci, 2024	Pros and cons of the {ISTH} treatment guidelines for hemophilia	Tipo de publicación no pertinente

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
39	Marino, 2023	Towards the update of recommendations for treatment of hemophilia: the {AICE} surveys about emicizumab in patients with and without inhibitors	Tipo de publicación no pertinente
40	Marlar, 2022	Guidance for establishing a factor {VIII} testing protocol for the myriad of factor {VIII} products.	Alcance no pertinente
41	Martin, 2020	Understanding minimum and ideal factor levels for participation in physical activities by people with haemophilia: {An} expert elicitation exercise.	Diseño no pertinente
42	Mayla, 2023	The {World} {Federation} of {Hemophilia} {Living} {Guidelines} {Model}	Tipo de publicación no pertinente
43	McLain, 1990	Hemophilia and sports: guidelines for participation	Año de publicación
44	Meijer, 2023	International {Council} for {Standardization} in {Haematology} recommendations for laboratory measurement of factor {VIII} and {FIX} type {I} inhibitors	Alcance no pertinente
45	Miesbach, 2024	Recommendations for a minimum data set for monitoring gene therapy in hemophilia: communication from the ISTH SSC Working Group on Gene Therapy	Alcance no pertinente
46	Khair, 2021	Expert opinion on the UK standard of care for haemophilia patients with inhibitors: a modified Delphi consensus study	Tipo de publicación no pertinente
47	Morfini, 2023	Managing {Relevant} {Clinical} {Conditions} of {Hemophilia} {A}/{B} {Patients}	Tipo de publicación no pertinente
48	Pai, 2019	Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases	Diseño no pertinente
49	Pfrepper, 2024	Expert {Opinion} for {Defining} a {Severe} {Bleeding} {Phenotype} to {Guide} {Prophylaxis} in {Patients} with {Nonsevere} {Hemophilia}	Alcance no pertinente
50	Sannié, 2021	How to implement medical and patient associations in low-income countries: {A} proposition from the {African} {French} {Alliance} for the {Treatment} of {Haemophilia} ({AFATH}).	Alcance no pertinente
51	Schutgens, 2023	Antithrombotic treatment in patients with hemophilia: an {EHA}-{ISTH}-{EAHAD}-{ESO} clinical practice guidance	Alcance no pertinente
52	Skinner, 2024	Contrasting {Approaches} in the {Implementation} of {GRADE} {Methodology} in {Guidelines} for {Haemophilia} and {Von} {Willebrand} {Disease}.	Diseño no pertinente

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
53	Smejkal, 2021	Consensual guidelines of the {Czech} {National} {Haemophilia} {Programme} ({CNHP}) for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia, 3rd edition, year 2021	Idioma de publicación
54	Srivastava, 2025	Guidelines for management of hemophilia—why, what, and how?	Tipo de publicación no pertinente
55	Srivastava, 2013	Guidelines for the management of hemophilia	Hay una versión más actual
56	Huth-Kühne, 2009	International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia {A}	Población no pertinente
57	Valenzuela, 2024	Clinical practice guideline of the spanish society of oral surgery for oral surgery in patients with coagulation disorders	Alcance no pertinente
58	Van Hoorn, 2023	{VISUALIZING} {THE} {CARE} {PATHWAY} {FOR} {YOUNG} {CHILDREN} {WITH} {HEMOPHILIA} {AT} {TWO} {HEMOPHILIA} {TREATMENT} {CENTERS} {IN} {THE} {NETHERLANDS}	Tipo de publicación no pertinente
59	Weng, 2023	Guideline for perioperative management of hemophilia patients undergoing orthopaedic surgery in {China}	Idioma
60	Windyga, 2019	Treatment guidelines for acquired hemophilia {A}	Población no pertinente
61	Zhonghua, 2023	[{Chinese} guidelines on the diagnosis and management of hemophilia with inhibitors (2023)].	Idioma
62	Zhonghua, 2021	[{Chinese} guidelines on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia {A} (2021)].	Idioma
63	Zhonghua, 2024	[{Chinese} guidelines for emergency management of bleeding in hemophilia patients (2024)].	Idioma
64	Zhonghua, 2020	[{Chinese} guidelines on the treatment of hemophilia (version 2020)].	Idioma
65	Sin autor	Corrigendum to: {WFH} {Guidelines} for the {Management} of {Hemophilia}, 3rd edition ({Haemophilia}, (2020), 26, {S6},	Tipo de publicación no pertinente
66	Nilson, 2020	Physiotherapy {Clinical} {Guidelines} and {Standards} of {Care} documents: {How} are these used by {Physiotherapists} {Working} in {Bleeding} {Disorder} {Clinics} in {Canada}?	Referencia no encontrada

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
67	López, 2021	Consenso de hemofilia en México	Documento repetido
68	Nagao, 2024	Treatment of thrombotic cardiovascular diseases in people with haemophilia: A Japanese consensus study	Alcance no pertinente
69	Pfrepper, 2021	Consensus Recommendations for Intramuscular COVID-19 Vaccination in Patients with Hemophilia	Alcance no pertinente
70	CENETEC, 2017	Diagnóstico y Tratamiento HEMOFILIA A Y B en Población > de 16 años del Segundo y Tercer Nivel de Atención	Año de publicación
71	CENETEC, 2015	Diagnóstico y Tratamiento del PACIENTE CON HEMOFILIA E INHIBIDORES Niños y Adultos en Segundo y Tercer Nivel de Atención	Año de publicación
72	CENETEC, 2015	REHABILITACION EN EL PACIENTE CON HEMOFILIA Todas las edades. 2º y 3º Nivel de Atención	Año de publicación
73	Pfrepper, 2024	Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group	Documento repetido
74	Montoro-Ronsano, 2023	Consensus recommendations for the improvement of inter- and intra-centre care coordination in the management of hemophilia	Documento repetido

Fuente: elaboración propia

Tabla 41. RSL Excluidos

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Théron, 2024	What is the rationale for mesenchymal stromal cells based therapies in the management of hemophilic arthropathies?	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
2	Pombal, 2020	Vaccination in people with hemophilia - {Where} are we?	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
3	Chang, 2021	Use of recombinant activated factor {VII} for the treatment of perioperative bleeding in noncardiac surgery patients without hemophilia: {A} systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
4	Rana, 2021	Trends of {Gene} {Therapy} {Treatment} for {Hemophilia} {A} and the {Impact} in {Rare} {Disease} {Therapy} for the {Pharmaceutical} {Industry}: {A} {Literature} {Review}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
5	Sutphin, 2021	Treatment preferences in hemophilia: {Results} from a targeted literature review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
6	Fu, 2022	Total {Knee} {Arthroplasty} in {Haemophilia} {Patients}: {A} {Systematic} {Review} and {Meta}-{Analysis} of {Long}-{Term} {Survivorship}, {Functional} {Outcomes} and {Complications}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
7	van Stam, 2025	Tolerance to factor {VIII} in the era of nonfactor therapies: immunologic perspectives and a systematic review of the literature.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
8	Pollard, 2020	The {UK} haemophilia specialist nurse: {Competencies} fit for practice in the 21st century.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
9	Pasta, 2020	The progression of hemophilic arthropathy: {The} role of biomarkers	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
10	van Bergen, 2020	The fear for adverse bleeding and cardiovascular events in hemophilia patients using (non-)selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: {A} systematic review reporting on safety.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
11	Boccalandro, 2023	The evolution of physiotherapy in the multidisciplinary management of persons with haemophilia ({PWH}): {A} scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
12	Elshennawy, 2023	The efficacy of physical therapy modalities in patients with {Hemophilia}: a systematic review of {Randomized} controlled trials with {Meta}-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
			GPC de alta calidad.
13	Wagner, 2020	The effect of resistance exercise on strength and safety outcome for people with haemophilia: {A} systematic review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
14	Li, 2021	Telemedicine in hemophilia: {A} comprehensive review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
15	Baglo, sin fecha	Systematic {Review} of {Genetic}-{Related} {Risk} {Factor} and {Inhibitor} {Epidemiology} in {People} with {Severe} {Hemophilia} a from {Africa}: {A} 2023 {Update}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
16	Khanji, 2025	Systematic {Literature} {Review} of {Outcomes} {Associated} {With} {Adherence} to {Haemophilia} {Drug} {Therapy}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
17	Nasiri, 2020	Social {Work} and {Non}-{Pharmacological} {Treatment} on {Iranian} {Children} with {Hemophilia}: {A} {Systematic} {Review}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
18	Sun, 2024	Shared decision-making related to treatment of haemophilia: {A} scoping review of influential factors and available support tools.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
19	Van Bergen, 2022	Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in hemophilia: {A} systematic review reporting on adverse bleeding and cardiovascular events	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
20	Mokresh, 2025	Safety and efficacy of marstacimab in patients with hemophilia {A} and {B}: a systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
21	Wijaya, 2022	Safety and efficacy of emicizumab during dental extraction in haemophilia patient	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
22	Windyga, 2020	Safety and effectiveness of activated prothrombin complex concentrate ({APCC}) monotherapy in patients with hemophilia and inhibitors ({PWHI}) undergoing surgery: {A} systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
23	Germini, 2022	Risk factors for bleeding in people living with {Hemophilia} {A} and {B} treated with regular prophylaxis: {A} systematic review of the literature	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
24	Jain, 2020	{RE}: {Reyes} {A}, {Révil} {C}, {Niggli} {M}, et al. {Efficacy} of emicizumab prophylaxis versus factor {VIII} prophylaxis for treatment of hemophilia {A} without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the {HAVEN} 3 trial.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
25	Dolan, 2021	Recombinant {FVIIa} in elective non-orthopaedic surgery of adults with haemophilia and inhibitors: {A} systematic literature review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
26	Blatný, 2023	Real-world evidence on efmoctocog alfa in patients with haemophilia {A}: {A} systematic literature review of treatment experience in {Europe}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
27	Ray, 2024	Radiosynovectomy in haemophilic synovitis and arthropathy of the knee: {A} scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
28	Palareti, 2020	Psychological interventions for people with hemophilia.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
29	Iorio, 2023	Prophylaxis use of clotting factor replacement products in people with non-severe haemophilia: {A} review of the literature.	No requerido, evidencia ya cubierta por

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
			GPC de alta calidad.
30	Kraemmer, 2022	{PK}-{GUIDED} {PROPHYLAXIS} {VERSUS} {STANDARD} {PROPHYLAXIS} {REGIMENS} in {SEVERE} {HEMOPHILIA}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
31	McLaughlin, 2020	Physiotherapy interventions for pain management in haemophilia: {A} systematic review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
32	Donners, 2021	Pharmacokinetics and {Associated} {Efficacy} of {Emicizumab} in {Humans}: {A} {Systematic} {Review}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
33	Kraemmer, 2023	Pharmacokinetic-guided versus standard prophylaxis in hemophilia: a systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
34	Mahagna, 2024	Perioperative {Pain} {Management} in {Hemophilic} {Patient} {Undergoing} {Orthopedic} {Surgery}: {A} {Narrative} {Review}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
35	Streif, 2020	Perinatal {Management} of {Haemophilia}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
36	da Silva, 2022	{PCR4} {Impact} of {Prophylactic} {Therapy} on {Health} {Related} {Quality} of {Life} ({HRQOL}) of {Children} with {Hemophilia} a without {Inhibitors}: {A} {Systematic} {Review} and {Meta}-{Regression} {Analysis}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
37	van Balen, 2021	Patient-relevant health outcomes for hemophilia care: {Development} of an international standard outcomes set.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
38	Mühlbacher, 2020	Patient {Preferences} in the {Treatment} of {Hemophilia} {A}: {A} {Best}~{Worst} {Scaling} {Case} 3 {Analysis}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
39	Challoumas, 2024	Outcomes of total hip and knee arthroplasty in patients with haemophilia: {A} meta-analysis of comparative studies and clinical practice recommendations.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
40	Ikbel, 2024	Outcomes of {Emicizumab} in {Acquired} {Hemophilia} {Patients}: {A} {Systematic} {Review}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
41	Aquino, 2021	Outcomes for studies assessing the efficacy of hemostatic therapies in persons with congenital bleeding disorders.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
42	Seoane-Martín, 2024	Occupational therapy in the management of haemophilia patients: {A} scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
43	Ballmann, 2022	Nurse-led education of people with bleeding disorders and their caregivers: {A} scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
44	Santos, 2020	Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy and consumption of lonoctocog alfa vs two recombinant {FVIII} for the prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia {A}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
45	Uminski, 2024	Management strategies in persons with inherited haemophilia requiring antithrombotic therapy: {A} scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
46	Shetty, 2022	Low-dose prophylaxis and its impact on the health of haemophilia patients	No requerido, evidencia ya cubierta por

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
			GPC de alta calidad.
47	Huisman, 2024	Knowledge gaps in health-related quality of life research performed in children with bleeding disorders - {A} scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
48	Mansouritorghabeh, 2020	Is the detection of factor {IX} inhibitors in hemophilia {B} orphan than factor {VIII} inhibitors in hemophilia {A}? {A} concise, systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
49	Goedhart, 2023	Is {Implementation} of {Pharmacokinetic}-{Guided} {Dosing} of {Factor} {Replacement} {Therapy} in {Bleeding} {Disorders} on {TARGET}? {A} {Scoping} {Review} to {Map} {Barriers} and {Facilitators}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
50	Ullah, 2022	Is antifibrinolytic therapy effective for preventing hemorrhage in patients with hemophilia undergoing dental extractions? {A} systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
51	Hart, 2022	International consensus recommendations on the management of people with haemophilia {B}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
52	de Azevedo 2021	Inherited bleeding disorders in oral procedures. {Assessment} of prophylactic and therapeutic protocols: a scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
53	Vashi, 2021	Indirect {Treatment} {Comparison} of {Damoctocog} {Alfa} {Pegol} versus {Turoctocog} {Alfa} {Pegol} as {Prophylactic} {Treatment} in {Patients} with {Hemophilia} {A}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
54	Raghavendran, 2024	Immune {Toleration} {Induction} with {Emicizumab} in {Hemophilia} a {Patients} with {Inhibitors}: {A} {Systematic} {Review}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
55	Lin, 2023	{HTA88} {A} {Systematic} {Literature} {Review} of the {Value} of {Prophylactic} {Treatment} in {Adult} {Patients} with {Hemophilia} {A}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
56	Skinner, 2022	{HAEMOPHILIA} {GENE} {THERAPY} ({GT}) {OUTCOMES}: {INTEGRATION} of the {HAEMOPHILIA} {VALUE} {FRAMEWORK} with {COREHEM}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
57	Sun, 2021	Factor {VIII} replacement prophylaxis in patients with hemophilia {A} transitioning to adults: a systematic literature review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
58	Cruz-Montecinos, 2023	Exercise variables and pain threshold reporting for strength training protocols in people with haemophilia: {A} systematic review of clinical trials.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
59	Cruz-Montecinos, 2022	Exercise capacity in people with haemophilia: {A} systematic review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
60	Kim, 2024	Exercise and adults with hemophilia: a systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
61	Goedhart, 2021	Evaluating best practice for the construction of population pharmacokinetic models for prophylaxis with factor concentrates in hemophilia {A} and {B} patients	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
62	Ciolek, 2022	Eptacog {Beta} for {Bleeding} {Treatment} and {Prevention} in {Congenital} {Hemophilia} {A} and {B} {With} {Inhibitors}: {A} {Review} of {Clinical} {Data} and {Implications} for {Clinical} {Practice}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
63	Schneider, 2024	Epidemiology, patient journey and unmet needs related to hemophilia in {Brazil}: a scoping review with evidence map.	No requerido, evidencia ya cubierta por

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
			GPC de alta calidad.
64	Skinner, 2021	Enhanced half-life ({EHL}) vs. standard half-life ({SHL}) replacement factors in haemophilia {A} and {B}: {Application} of a haemophilia value framework	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
65	Prudente, 2024	Emicizumab prophylaxis in people with hemophilia {A} and inhibitors: a systematic review and meta-analysis.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
66	Young, 2024	Emicizumab is well tolerated and effective in people with congenital hemophilia {A} regardless of age, severity of disease, or inhibitor status: a scoping review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
67	de Oliveira, 2025	Efficacy, safety and satisfaction of using emicizumab in hemophilia {A} patients without factor {VIII} inhibitors: {A} systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
68	Witarto, 2022	Efficacy, safety, and immunogenicity of rurioctocog alfa pegol for prophylactic treatment in previously treated patients with severe hemophilia {A}: a systematic review and meta-analysis of clinical trials	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
69	Lippi, 2024	Efficacy of rehabilitation interventions on functioning in patients with hemophilic arthropathy: {A} systematic review with meta-analysis.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
70	Araújo, 2023	Efficacy/{Effectiveness} of {Extended} {Half}-{Life} {Factor} {VIII} {Concentrates} on the {Prophylaxis} of {People} with {Hemophilia} {A}: {A} {Systematic} {Review} and {Meta}-{Analysis}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
71	Araujo, 2022	Efficacy, effectiveness, and safety of extended half-life factor {VIII} products for the treatment of hemophilia {A}: {Protocol} of a systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
72	Muniz, 2023	Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia {A}: a systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
73	Camelo, 2023	{EFFICACY}/{EFFECTIVENESS} {AND} {SAFETY} {OF} {EMICIZUMAB} {PROPHYLAXIS} {IN} {THE} {TREATMENT} {OF} {HEMOPHILIA} {A}: {A} {SYSTEMATIC} {REVIEW} {WITH} {META}-{ANALYSIS}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
74	Aiman, 2022	Efficacy and safety of viral vector based gene therapy in patients with hemophilia a: a systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
75	Feng, 2025	Efficacy and {Safety} of {Recombinant} {Factor} {VIII} in {Previously} {Untreated} and {Previously} {Treated} {Children} with {Hemophilia} {A}: {A} {Systematic} {Review}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
76	Graf, 2020	Efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor {VIII} products for prophylactic treatment of haemophilia {A}: {A} systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
77	Núñez-Cortés, 2024	Effects of resistance training on muscle strength in adults with haemophilia: {A} systematic review and meta-analysis.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
78	Delgado-Flores, 2022	Effects of replacement therapies with clotting factors in patients with hemophilia: {A} systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
79	Chen, 2023	Effects of physical therapy on joint pain, joint range of motion, joint health, strength, and mobility in patients with hemophilia: a systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
80	Chen, 2025	Effects of physical therapy on health-related quality of life in patients with haemophilia: {A} systematic review and meta-analysis.	No requerido, evidencia ya cubierta por

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
			GPC de alta calidad.
81	Martins, 2023	Effectiveness of viscosupplementation in the treatment of hemophilic arthropathy: a systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
82	Chimeno-Hernández, 2022	Effectiveness of physical exercise on postural balance in patients with haemophilia: {A} systematic review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
83	Haghpanah, 2022	Effectiveness of myofascial therapy on hemophilic arthropathy: {A} systematic review and meta-analysis of clinical trials	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
84	Tosetto, 2023	Efanesoctocog {Alfa} vs. {Standard} {Half}-{Life} ({Octocog} {Alfa}) {FVIII} {Therapies} for {Prophylaxis} in {Adolescents} and {Adults} with {Severe} {Hemophilia} {A}: {A} {Matching}-{Adjusted} {Indirect} {Comparison} and {Meta}-{Analysis}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
85	Klamroth, 2023	Efanesoctocog {Alfa} {Versus} {Extended} {Half}-{Life} {Factor} {VIII} {Therapies} for {Prophylaxis} in {Adolescents} and {Adults} with {Severe} {Hemophilia} {A}: {A} {Matching}-{Adjusted} {Indirect} {Comparison} and {Meta}-{Analysis}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
86	Alvarez-Román, 2023	Efanesoctocog {Alfa} {Versus} {Emicizumab} in the {Prophylactic} {Treatment} of {Adolescents} and {Adults} with {Severe} {Hemophilia} {A} without {Inhibitors}: {A} {Matching}-{Adjusted} {Indirect} {Comparison}	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
87	Oomen, 2023	Determinants of successful immune tolerance induction in hemophilia {A}: systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
88	Al Arashi, 2023	{DESMOPRESSIN} {TO} {PREVENT} {AND} {TREAT} {BLEEDING} {IN} {PREGNANT} {WOMEN} {WITH} {AN} {INHERITED}	No requerido, evidencia ya cubierta por

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
		{BLEEDING} {DISORDER}: {A} {SYSTEMATIC} {LITERATURE} {REVIEW}	GPC de alta calidad.
89	Ahmad Fisal, 2021	Dental procedures for patients on emicizumab-what do we know?	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
90	Sipos, 2022	[{Dental} management of patients with haemophilia].	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
91	Vujkov, 2024	Dental {Considerations} in {Children} with {Inherited} {Bleeding} {Disorders} and {Inhibitors}: {A} {Systematic} {Review}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
92	Togioka, 2021	Delivery and neuraxial technique outcomes in patients with hemophilia and in hemophilia carriers: a systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
93	Bajkin, 2020	Current state of play regarding dental extractions in patients with haemophilia: {Consensus} or evidence-based practice? {A} review of the literature.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
94	Rodney, 2023	Comparison of {Total} {Ankle} {Replacement} and {Ankle} {Arthrodesis} for {Ankle} {Arthropathy} in {Patients} {With} {Bleeding} {Disorders}: {A} {Systematic} {Review} and {Meta}-{Analysis}.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

Fuente: elaboración propia

Anexo 6. Valoración de la calidad

Este apartado hará parte de la próxima entrega.

Tabla 42. Valoración de la calidad instrumento AGREE II

Nombre de la Guía	Dominio I. Alcance y Objetivo	Dominio II. Participación de los implicados	Dominio III. Rigor en la elaboración	Dominio IV. Claridad de presentación	Dominio V. Aplicabilidad	Dominio VI. Independencia Editorial	Global
Blokzijl, 2024. A clinical practice guideline for primary care physiotherapy in patients with haemophilia.	100%	100%	79,2%	100%	54,2%	75,0%	85%
Mulder, 2021. Developing clinical practice guidelines for physiotherapists working with people with inherited bleeding disorders.	100%	61,1%	83,3%	100%	41,7%	91,7%	79%
Rezende, 2024. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based	100%	94,4%	85,4%	100%	62,5%	91,7%	89%
Srivastava 2020. GUÍAS DE LA FMH para el TRATAMIENTO de la HEMOFILIA	100%	100%	85,4%	100%	79,2%	83,3%	91%
Rayment, 2020. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for	77,8%	50,0%	56,3%	66,7%	16,7%	50,0%	53%

Nombre de la Guía	Dominio I. Alcance y Objetivo	Dominio II. Participación de los implicados	Dominio III. Rigor en la elaboración	Dominio IV. Claridad de presentación	Dominio V. Aplicabilidad	Dominio VI. Independencia Editorial	Global
children and adults with Haemophilia A and B							
Herrera Cunti, 2021. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud)	100%	55,6%	95,8%	83,3%	33,3%	100%	78%
Chile – MINSAL, 2020. Guía de Práctica Clínica de Hemofilia	83,3%	83,3%	72,9%	100%	66,7%	75,0%	80%
Holstein, 2020. Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A	94,4%	61,1%	56,3%	88,9%	37,5%	66,7%	67%
Jeanpierre, 2020. Factor VIII and IX assays for post-infusion monitoring in hemophilia patients	83,3%	22,2%	52,1%	66,7%	12,5%	0,0%	40%

Fuente: elaboración propia

Tabla 43. Valoración de la calidad para evidencia textual de la JBI

Titulo	Se incluye	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5	Pregunta 6	Pregunta 7
Abdulla, 2025. Consensus-Based Expert Recommendations on the Management of Hemophilia A in the Gulf Region	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Biasoli, 2022. Promoting physical activity in people with haemophilia: the MEMO (Movement for persons with haEMOphilia) expert consensus project	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí
Brasil. Ministério da Saúde, 2021. Protocolo de uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Chowdary, 2025. UKHCDO gene therapy taskforce: Guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults	Sí	Sí	NC	NC	NC	Sí	NC	Sí
Coppola, 2022. Current Choices and Management of Treatment in Persons with Severe Hemophilia A without Inhibitors: A Mini-Delphi Consensus	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	NC	Sí	Sí
Di Minno, 2022. Diagnosis and treatment of chronic synovitis in patients with haemophilia: consensus statements from the Italian Association of Haemophilia Centres	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	NC	Sí	No
Hart, 2022. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
López, 2021. Consenso de hemofilia en México	Sí	NC	NC	Sí	Sí	No	Sí	NC
Laffan, 2024. Expert United Kingdom consensus on the preservation of joint health	Sí	NC	Sí	Sí	Sí	NC	NC	Sí

Titulo	Se incluye	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5	Pregunta 6	Pregunta 7
in people with moderate and severe haemophilia A: A modified Delphi panel								
Leite, 2024. Consensus of the Brazilian association of hematology, hemotherapy and cellular therapy on patient blood management	Sí	Sí	Sí	NC	NC	No	NC	No
Magliano, 2022. RWD35 Statements in Hemophilia a in Brazil: An Expert Delphi Panel	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	NC	NC	Sí
Magliano, 2022. Statements about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	NC	NC	Sí
Mancuso, 2023. Synovitis and joint health in patients with haemophilia: Statements from a European e-Delphi consensus study	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	NC	Sí
Montoro-Ronsano, 2023. Consensus recommendations for the improvement of inter- and intra-centre care coordination in the management of hemophilia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí
Owaidah, 2022. Consensus recommendations on appropriate coagulation tests during emicizumab administration in Saudi Arabia	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	NC
Ozelo, 2024. Extended half-life recombinant factor VIII treatment of hemophilia A in Brazil: an expert consensus statement	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí
Peyvandi, 2020. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies	Sí	NC	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí

Titulo	Se incluye	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5	Pregunta 6	Pregunta 7
Pfrepper, 2024. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pierce, 2020. Towards a global multidisciplinary consensus framework on haemophilia gene therapy: Report of the 2nd World Federation of Haemophilia Gene Therapy Round Table	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Santoro, 2022. Improving assessment and management of pain in hemophilia: an Italian Delphi consensus statement	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí	Sí
Uminski, 2025. Management of Persons With Haemophilia Requiring Antithrombotic Therapy: A Canadian Modified Delphi Consensus Study	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Veeranki, 2021. A delphi consensus approach for difficult-to-treat patients with severe hemophilia a without inhibitors	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Smejkal, 2021. Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for the diagnosis and treatment of patients with congenital haemophilia and FVIII/ FIX inhibitors	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	Sí
Pregunta 1: ¿Están claramente identificados los desarrolladores de la política/guía de consenso (y cualquier alianza/afiliación)? Pregunta 2: ¿Tienen los desarrolladores de la política/guía de consenso una posición destacada en el campo de experiencia? Pregunta 3: ¿Están involucrados los actores apropiados en el desarrollo de la política/guía y las conclusiones extraídas representan los puntos de vista de sus usuarios previstos? Pregunta 4: ¿Se reconocen y se responden los sesgos debidos a intereses contrapuestos? Pregunta 5: ¿Se describen los procesos de recopilación y resumen de la evidencia? Pregunta 6: ¿Se defiende lógicamente cualquier incongruencia con la literatura/evidencia existente? Pregunta 7: ¿Se describen los métodos utilizados para desarrollar las recomendaciones?								

Titulo	Se incluye	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5	Pregunta 6	Pregunta 7
NC: No es claro NA: No aplica								

Fuente: elaboración propia

Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia

Tabla 44. Información de comercialización y estado financiamiento medicamentos con registro sanitario autorizado en Colombia

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registro sanitario	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamiento
Acido tranexámico	Fibrilok 500 mg	INVIMA 2019M-0019362	Vigente	Tableta	Ácido tranexámico 500 mg tabletas de liberación no modificada oral (FIBRILOK) tableta 1 unidad. Caja con 2 blíster en PVC camaro (anaranjado) - Aluminio por 10 tabletas en cada blíster. 20 tabletas.	Humax pharmaceutical s.a.	Acta no. 18 de 2019 sem (3.1.13.11) antifibrinolítico. está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, por ejemplo: "intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria. "en pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental. "conización del cuello uterino.	201620 36-1	1T10107 4100210 1	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
					Ácido tranexámico 500 mg tabletas de liberación no modificada oral (FIBRILOK) tableta 1 unidad. Caja con 1 blíster en PVC camaro (anaranjado) - Aluminio por 10 tabletas en cada blíster.			201620 36-2	1T10107 4100210 2	
					Ácido tranexámico 500 mg tabletas de liberación no modificada oral (FIBRILOK) tableta 1 unidad. Caja con 3 blíster en PVC camaro (anaranjado) - Aluminio por 10 tabletas en cada blíster. 30 tabletas			201620 36-3	1T10107 4100210 3	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Ácido tranexámico 500 mg tabletas de liberación no modificada oral (FIBRILOK) tableta 1 unidad. Caja con 6 blíster en PVC camaro (anaranjado) - Aluminio por 10 tabletas en cada blíster. 60 tabletas.			201620 36-4	1T10107 4100210 4	
					Ácido tranexámico 500 mg tabletas de liberación no modificada oral (FIBRILOK) tableta 1 unidad. Caja con 10 blíster en PVC camaro (anaranjado) - Aluminio por 10 tabletas en cada blíster. 100 tabletas.			201620 36-5	1T10107 4100210 5	
	Gotronal® 500 mg	INVIMA 2019M-0019279			Caja x 10 tabletas en blíster aluminio PE/PVC/PVDC x 10 tabletas	Closter pharma s.a.s.	Antifibrinolítico. está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, por ejemplo: intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria. menorragias. en pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental.	201450 93-1	1T10107 4100310 1	
					Caja x 30 tabletas en blíster aluminio PE/PVC/PVDC x 10 tabletas			201450 93-2	1T10107 4100310 3	
					Caja x 50 tabletas en blíster aluminio PE/PVC/PVDC x 10 tabletas			201450 93-3	1T10107 4100310 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							conización del cuello uterino.			
	Tranexam ® 500 mg	INVIMA 2021M- 0007702- R1			Foil de laminado PVC ámbar / foil aluminio / Caja X 10 tabletas	Ropsohn therapeutic s s.a.s.	Antifibrinolítico está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, por ejemplo: " intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria. " menorragias. " en pacientes con hemofilia sometidos a cirugía dental. " conización del cuello uterino.	199831 41-4	-	
	Clintranex ® 500 mg	INVIMA 2021M- 0020489			Tabletas de liberación no modificada. Tableta 1,0000U / Caja X 10. (Caja Plegadiza por 10 tabletas en un Foil de Aluminio/Aluminio x 10 tabletas).	Proclin pharma s.a	Antifibrinolítico. está indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva, por ejemplo: " intervenciones quirúrgicas sobre la próstata o la vejiga urinaria. "en pacientes con	201981 34-1	1T10107 4100410 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							hemofilia sometidos a cirugía dental. " conización del cuello uterino.			
	Fibrinexa m®	INVIMA 2018M-0018597	Vigente	Tableta recubierta	Caja x 10 tabletas en un blister PVC/PVDC/aluminio color blanco x 10 tabletas	Salus pharma labs s.a.s.	Antifibrinolítico.	201248 54-1	1T10107 4100010 1	
					Caja x 100 tabletas en 10 blister PVC/PVDC/aluminio color blanco x 10 tabletas			201248 54-4	1T10107 4100010 3	
					Caja x 150 tabletas en 15 blister PVC/PVDC/aluminio color blanco x 10 tabletas			201248 54-5	1T10107 4100010 4	
					Caja x 30 tabletas en 3 blister PVC/PVDC/aluminio color blanco x 10 tabletas			201248 54-2	1T10107 4100010 2	
					Caja x 50 tabletas en 5 blister PVC/PVDC/aluminio color blanco x 10 tabletas			201248 54-3	1T10107 4100010 0	
	Acido tranexámico 500 mg/5 ml	INVIMA 2020M-0015752-R1	Vigente	Solución inyectable	Caja x 10 ampollas de vidrio transparente tipo I, x 5 ml de solución inyectable	Saluspharm a labs s.a.s	Antifibrinolítico	200726 79-2	1T10034 4100210 0	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	solucion inyectable				Caja x 20 ampollas de vidrio transparente tipo I, x 5 ml de solución inyectable			20072679-3	-	Capitación (UPC)
					Caja x 8 ampollas de vidrio transparente tipo I, x 5 ml de solución inyectable			20072679-1	-	
	Acido tranexami co iny 500 mg / 5 ml	INVIMA 2022M-0017493-R1			Caja plegadiza con 100 ampollas de vidrio tipo I x 5 ml C/U	Setaa pharma s.a.s.	Antifibrinolítico.	20108229-3	1T1003441003102	
					Caja plegadiza con 5 ampollas de vidrio tipo I x 5 ml C/U			20108229-1	1T1003441003100	
					Caja plegadiza con 50 ampollas de vidrio tipo I x 5 ml C/U			20108229-2	1T1003441003101	
	Auroxamic®	INVIMA 2019M-0019419			Caja Plegadiza por 5 Ampollas en Vidrio claro Tipo I por 5 mL cada ampolla.	Eugia pharma specialities limited	Antifibrinolítico	20131282-1	1T1003441006100	
	Clintranex®	INVIMA 2023M-0017408-R1			Ampolla 5,0000ml / Caja X 10. Caja plegadiza por 10 ampollas de vidrio transparente tipo I, en cuna termoformada PET blanco calibre 15 por 5 unidades.	Proclin pharma s.a	Antifibrinolítico.	20105871-1	1T1003441010100	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Ampolla 5,0000ml / Caja X 50. Caja microcorrugada blanca por 50 ampollas de vidrio transparente tipo I, en cuna termoformada PET blanco calibre 15 x 5 unidades			201058 71-2	1T10034 4101010 2	
					Ampolla 5,0000ml / Caja X 100. Caja microcorrugada blanca x 100 ampollas de vidrio transparente tipo I, en cuna termoformada PET blanco calibre 15 x 5 unidades			201058 71-3	1T10034 4101010 3	
	Tarexa®	INVIMA 2022M-0016430-R1			Caja por 1 Ampollas de vidrio tipo I incoloro por 5 mL.	Vitalis s.a.c.i.	Antifibrinolítico.	200934 24-2	-	
					Caja por 10 Ampollas de vidrio tipo I incoloro por 5 mL.			200934 24-3	-	
					Caja por 100 Ampollas de vidrio tipo I incoloro por 5 mL.			200934 24-5	-	
					Caja por 50 Ampollas de vidrio tipo I incoloro por 5 mL.			200934 24-4	-	
	Tranexam® ampollas	INVIMA 2022M-011537-R2			Caja x 16 ampoulepack de polietileno de baja densidad	Ropsohn therapeutic s.s.a.s.	Antifibrinolítico	54615-4	-	
					Caja x 2 ampoulepack de polietileno de baja densidad			54615-7	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto		
					Caja x 8 ampoulepack de polietileno de baja densidad			54615-3	-			
					Caja x 24 ampoulepack de polietileno de baja densidad			54615-5	-			
					Caja x 40 ampoulepack de polietileno de baja densidad			54615-6	-			
	Zociled® 500 mg / 5 ml solución inyectable	INVIMA 2022M-0017961-R1			Caja plegadiza por 5 Ampolletas en Vidrio Incoloro Tipo I por 5 mL de Solución Inyectable cada una (en la denominación de marca)	Knovel pharma s.a.s	Antifibrinolítico.	201197 28-1	1T10034 41000			
					Caja plegadiza por 5 Ampolletas en Vidrio Incoloro Tipo I por 5 mL de Solución Inyectable cada una (en la denominación generica)			201197 28-2	1T10034 41000			
					Caja plegadiza por 25 Ampolletas en Vidrio Incoloro Tipo I por 5 mL de Solución Inyectable cada una			201197 28-3	-			
	Acitradelt® inyeccion 500mg/5 ml	INVIMA 2022M-0020635				Ampolla 5,0000ml / Caja X 10. Caja plegadiza con una bandeja x 10 ampollas de vidrio transparente tipo I, incolora/ámbar y cada ampolla de vidrio tipo I x 5mL	Laboratorio s delta s.a.s.	Antifibrinolítico.	202038 19-1		1T10034 4100810 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
Desmopre sina acetato	Hemospep	INVIMA 2021M-0016933-R1	Vigente	solución inyectable	Caja x 1 ampolla en vidrio incoloro tipo I x 1 ml	Solmedical s.a.s	Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von willebrand.	200578 62-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
					Caja x 10 ampollas en vidrio incoloro tipo I x 1 ml			200578 62-4	-	
					Caja x 2 ampollas en vidrio incoloro tipo I x 1 ml			200578 62-2	-	
					Caja x 5 ampollas en vidrio incoloro tipo I x 1 ml			200578 62-3	-	
	Emosint 20 mcg / 1 ml	INVIMA 2017M-0013821-R1			Caja x 10 ampollas dentro de protector poliestireno	Kedrion s.p.a.	Hemofilia a leve y moderada - enfermedad de von willebrand tipo i. preparación para cirugía de pacientes hemofílicos y con la enfermedad de von willebrand	200473 18-1	-	
					Uso institucional caja x 10 ampollas de vidrio tipo I dentro protector poliestireno			200473 18-2	-	
	Emosint® 4 mcg /0.5 ml	INVIMA 2023M-0014550-R1			Caja de cartón con10 ampollas en vidrio claro tipo I, conteniendo 0.5 ml de solución inyectable, las cuales están acondicionadas con un estuche de poliestireno, incluye inserto para paciente.			Hemofilia a leve y moderada ? enfermedad de von willebrand tipo i. preparación para cirugía de pacientes hemofílicos y con la enfermedad de von willebrand.	200409 62-1	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Uso institucional. Caja de cartón con 10 ampollas en vidrio claro tipo I, conteniendo 0.5 ml de solución inyectable, las cuales están acondicionadas con un estuche de poliestireno, incluye inserto para paciente			20040962-2	-	
	Desmopresina acetato 15mcg/ml	INVIMA 2025M-0021811			Caja plegadiza con 2 ampollas de vidrio tipo I color ámbar por 1ml	Medyseh Ltda.	Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia o cirrosis hepática. para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos	20188216-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia a leve y enfermedad de von willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.			
	Octostim®	INVIMA 2017M-0000656-R2			Caja plegadiza por 1 ampolla en vidrio claro Tipo I por 1 mL	Ferring internacionales s.a.	Acortamiento o normalización del tiempo prolongado de sangrado en uremia, cirrosis hepática, disfunción trombocitaria congénita o inducida por fármacos, así como en pacientes con tiempo prolongado de sangrado puede producir una complicación hemorrágica. terapéutico para control de hemorragia en pacientes con uremia. profilaxis de la hemorragia en procedimientos	199174 57-1	-	
					Caja plegadiza por 10 ampollas en vidrio claro Tipo I por 1 mL			199174 57-3	-	
					Caja plegadiza por 2 ampollas en vidrio claro Tipo I por 1 mL			199174 57-4	-	
					Caja plegadiza por 5 ampollas en vidrio claro Tipo I por 1 mL			199174 57-2	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia a leve y enfermedad de von willebrand a excepción del tipo iib. excepcionalmente, en formas moderadas de la respectiva enfermedad.			
Emicizuma b	Hemlibra ® 150 mg/ml	INVIMA 2023MBT- 0018762- R1	Vigente	solución inyectab le	Caja por 1 vial de vidrio que contiene 0,4 mL de solución inyectable equivalente a 60 mg de Emicizumab	F. hoffmann - la roche ltd.	Indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor. Puede usarse en todos los grupos de edad.	201350 03-3	1E10267 6100010 4	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
					Caja por 1 vial de vidrio que contiene 0,7 mL de solución inyectable equivalente a 105 mg de Emicizumab			201350 03-2	1E10267 6100010 2	
					Caja por 1 vial de vidrio que contiene 1 mL de solución inyectable equivalente a 150 mg de Emicizumab			201350 03-1	1E10267 6100010 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Hemlibra® 30 mg/ml	INVIMA 2019MBT-0019061			Caja por 1 vial de vidrio que contiene 1 mL de solución inyectable equivalente a 30 mg de emicizumab		Indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor. Puede usarse en todos los grupos de edad.	201529 00-1	1E10269 2100010 0	
Factor VIII de coagulación recombinante octocog alfa (rfVIII)	Advate® 250 UI	INVIMA 2020MBT-0009159-R1	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Caja x 1 frasco ampolla + solvente agua para inyección por 2 mL + 1 Baxject II, mas caja que contiene: 1 miniequipo de perfusión Terumo, 1 jeringa estéril desechable x 10 mL, 2 toallitas impregnadas de alcohol, 2 apósitos adhesivos.	Takeda colombia s.a.s	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia tipo a para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). esta preparación no contienen factor de von willebrand por lo	199931 14-2	101063 7310001 00	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							tanto no se puede emplear para la enfermedad de von willebrand.			
	Advate® 1000 UI	INVIMA 2020MBT-0009158-R1					tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con : hemofilia tipo a para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). esta preparación no contiene factor de von willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von willebrand.	199931 13-2	101063 7210001 00	
	Advate® 500 UI	INVIMA 2020MBT-0009160-R1					Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita de factor viii). advate® no contiene factor von willebrand en cantidades efectivas farmacológicamente y	199931 15-2	101062 1210001 00	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von willebrand.			
Factor VIII recombinante pegilado (rurioctocog alfa pegol)	Adynovate® 250 UI	INVIMA 2017MBT-0017852			Caja vial de vidrio tipo I con tapón conteniendo 250 UI de polvo para reconstituir a solución inyectable + un vial con agua estéril para inyección + un dispositivo de transferencia sin aguja (Baxject II) + Inserto + Caja con Kit de administración que incluye: Set para infusión, jeringa desechable por 10 mL, toallitas impregnadas con alcohol isopropílico al 70% y apósitos adhesivos	Takeda colombia s.a.s	Adynovate®, factor antihemofílico (recombinante) pegilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. Manejo perioperatorio. No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von willebrand.	201077 63-1	1F10072 6100010 2	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Adynovate 500® UI	INVIMA 2017M-0017853			Factor VIII 100,000 UI, vial 5,0000ml / Caja 1 (un dispositivo Baxject II HI flow 1 vial agua estéril para inyección y un set de administración)		Adynovate®, factor antihemofílico (recombinante) pegilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor viii) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. manejo perioperatorio. adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von willebrand.	201077 61-1	1F10072 7100010 1	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Adynovate [®] 2000 UI	INVIMA 2017M-0017851			Vial con Factor VIII 2000,0 UI polvo para reconstituir, 1 vial con agua estéril para inyección, un dispositivo Baxject II Hi flow y un set de administración.		Adynovate [®] , factor antihemofílico (recombinante) pegilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor viii) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. manejo perioperatorio. adynovate [®] no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von willebrand.	201077 57-1	1F10072 9100010 1	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Adynovate® 1000 UI	INVIMA 2017M-0017850			Vial con Factor VIII 10000 UI polvo para reconstituir , 1 vial con agua estéril para inyección , un dispositivo Baxject II Hi flow, y un set de administración.		Adynovate®, factor antihemofílico (recombinante) pegilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor viii) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. manejo perioperatorio. adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von willebrand.	201077 60-1	1F10072 8100010 1	
Factor VIII de coagulació n humano	Beriate®	INVIMA 2020 MB-012194 R2			Presentación de 1000 UI: Caja conteniendo 1 vial de vidrio tipo I de 17 mL con tapón de caucho gris de bromobutilo con polvo liofilizado, 1 vial de 10 mL con Agua para inyección y dispositivo de transferencia Mix 2 vial.	Csl behring gmbh	Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.	228737- 3	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Presentación de 250 UI: Caja conteniendo 1 vial de vidrio tipo I de 6 mL con tapón de caucho gris de bromobutilo con polvo liofilizado, 1 vial de 2,5 mL con Agua para inyección y dispositivo de transferencia Mix 2 vial.			228737-1	-	
					Presentación de 500 UI: Caja conteniendo 1 vial de vidrio tipo I de 10 mL con tapón de caucho gris de bromobutilo con polvo liofilizado, 1 vial de 5,0 mL con Agua para inyección y dispositivo de transferencia Mix 2 vial.			228737-2	-	
	Emoclot 1000 UI	INVIMA 2018MB-006885-R2			Caja con 1 vial de vidrio tipo I transparente con liofilizado para reconstituir a solución inyectable + 1 vial de solvente + set de infusión compuesto por (jeringa, mix 2 vial con aguja mariposa con tubo PVC (butterfly needle with PVC tube))	Kedrion s.p.a.	Tratamiento y profilaxis de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.	64092-1	-	
	Emoclot 500 UI	INVIMA 2017MB-005032-R2					Profilaxis y tratamiento de la hemofilia .	64094-1	1F10072 6100110 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Hemofil® 500UI	INVIMA 2009MBT-010893-R1			Caja x 1 vial de 10mL con liofilizado de factor VIII de coagulación humano por 500UI, un vial con 10mL de agua estéril para inyección, una aguja de doble punta, una aguja con filtro y un inserto.	Takeda colombia s.a.s	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor viii. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés iti)	35076-10	1F10616 9100010 0	
	Hemofil® 250 UI	INVIMA 2023MB-0000080			Caja x 1 vial de 10mL con liofilizado de factor VIII de coagulación humano por 250UI, un vial con 10mL de agua estéril para inyección, una aguja de doble punta, una aguja con filtro y un inserto		Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).	202100 02-1	1F10468 3100010 0	
	Hemofil® 1000 UI	INVIMA 2023MB-0000093			Caja x 1 vial de 10mL con liofilizado de factor VIII de coagulación humano por 1000UI, un vial con 10mL de agua estéril para inyección, una aguja de doble punta, una aguja con filtro y un inserto		Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).	202160 62-1	1F10072 7100310 0	
	Octanate 1000 UI	INVIMA 2020MB-0008163-R1			Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado 1000 UI + caja con frasco vial de	Octapharma ag	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con:	199862 99-3	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					vidrio tipo I con 10 mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 torundas de alcohol		hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)	199862 99-2	-	Capitación (UPC)
					Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado 1000 UI e inserto + caja con frasco vial de vidrio tipo I con 5 mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 torundas alcohol.					
	Octanate 250 UI	INVIMA 2020MB-0008168-R1			Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado 250 UI e inserto + caja con frasco vial de vidrio tipo I con 5 mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 torundas alcohol.		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)	199862 98-2	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Octanate 500 UI	INVIMA 2020MB-0008155-R1			Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado 500 UI e inserto + caja con frasco vial de vidrio tipo I con 10 mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 torundas alcohol.		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). deficiencia adquirida del factor viii, hemofilia con anticuerpos contra el factor viii.tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés iti)	199862 94-3	-	
					Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado 500 UI e inserto + caja con frasco vial de vidrio tipo I con 5 mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 torundas alcohol.			199862 94-2	-	
Factor VIII antihemofílico pegilado (damoctocog alfa pegol)	Jivi ® 500 UI	INVIMA 2020MBT-0000024			Kit que contiene: Vial de vidrio tipo I con producto liofilizado (500UI de Factor VIII pegilado) + Jeringa precargada de 2.5mL que contiene agua estéril para inyección + Adaptador para vial + Equipo para administración estéril	Bayer a.g.	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes tratados anteriormente (PTA) ≥ 12 años de edad con hemofilia A severa (FVIII <1%). No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand	201464 04-1	1F10072 8100110 0	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registro sanitario	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamiento
	Jivi® 2000 UI	INVIMA 2020MBT-0000018			Kit que contiene: vial de vidrio tipo i con producto liofilizado (2000 UI de factor viii pegilado) + jeringa precargada de 2.5ml que contiene agua esteril para inyección + adaptador para vial + equipo para administración esteril.		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes tratados anteriormente (PTA) >o = 12 años de edad con hemofilia A severa (FVIII <1%). No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.	201653 12-1	1F10334 2100010 0	
	Jivi ® 1000 UI	INVIMA 2020MBT-0000026			Kit que contiene: Vial de vidrio tipo I con producto liofilizado (1000UI de Factor VIII pegilado) + Jeringa precargada de 2.5mL que contiene agua esteril para inyección + Adaptador para vial + Equipo para administración esteril		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes tratados anteriormente (PTA) >o = 12 años de edad con hemofilia A severa (FVIII <1%). No está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.	201653 14-1	1F10072 9100110 0	
Factor VIII de coagulación recombinante de cadena única - (lonoctocog alfa)	Afstyla® 500 UI polvo esteril para reconstituir a solución inyectable	INVIMA 2023MBT-0000082			1 vial con 2.5 ml de agua para preparaciones inyectables 1 trasvasador con filtro 20/20. Una caja interior que contiene: 1 jeringa de 5 ml desechable, 1 equipo de venopunción, 2 toallitas impregnadas de alcohol, 1 apósito no esteril		Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Se puede utilizar en todos los grupos de edad	201998 75-1	—	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registro sanitario	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamiento
	Afstyla® 1000 UI polvo esteril para reconstituir a solución inyectable	INVIMA 2023MBT-0000081			1 vial con 2.5 ml de agua para preparaciones inyectables 1 trasvasador con filtro 20/20. Una caja interior que contiene: 1 jeringa de 5 ml desechable, 1 equipo de venopunción, 2 toallitas impregnadas de alcohol, 1 apósito no estéril		Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.	201999 87-1	1F10072 9100210 0	
	Afstyla® 250 UI polvo esteril para reconstituir a solución inyectable	INVIMA 2023MBT-0000085			1 vial con 2.5 ml de agua para preparaciones inyectables (vial de vidrio tipo I y tapón de caucho de bromobutilo) 1 trasvasador con filtro 20/20. Una caja interior que contiene: 1 jeringa de 5 ml desechable, 1 equipo de venopunción, 2 toallitas impregnadas de alcohol, 1 apósito no estéril		Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.	202003 88-1	1F10442 5100010 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
Factor VIII recombinante (rfVIII)	Kovaltry® 1000 UI	INVIMA 2017MBT-0017685			Kit con un vial tipo I siliconado con tapón de bromobutilo gris tipo I y sello de aluminio laqueado con tapa de plástico Flif off + jeringa de vidrio incoloro tipo I con émbolo de bromobutilo precarga de 2.5 mL de aguja estéril para inyección + adaptador para vial (medipop) + equipo para administración estéril (nipro o terumo).		Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes. No contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	20109291-2	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Kovaltry ® 500 UI	INVIMA 2017MBT- 0017686			Kit con un vial de vidrio tipo I siliconizado con tapón de bromobutilo gris tipo I y Sello de aluminio laqueado con tapa de plástico Flip off + Jeringa de vidrio incoloro tipo I con embolo de bromobutilo precarga por 2,5 mL de agua estéril para inyección + adaptador para vial (medipop) + equipo para administracion estéril (nipro o terumo).		Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia a para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia a para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes. kovaltry no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	201092 93-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Kovaltry ® 250 UI	INVIMA 2017M- 0017629			KIT con un vial de vidrio tipo I siliconizado x 250 UI de factor VIII recombinante con tapón de bromobutilo gris tipo I y tapa de reconstitución (La tapa de reconstitución está compuesta por: HDPE/MABS/LDPE: HDPE: Polietileno de alta densidad, MABS: Me		Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia a para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia a para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes. kovaltry no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	200954 95-1	-	
Factor VIII humano de coagulación (ADNr), turoctocog alfa	Novoeight ® 1500 UI	INVIMA 2023MBT- 0017062- R1			Caja x 1 vial de vidrio incoloro tipo I de 5 ml con polvo y tapón de goma de clorobutilo y una jeringa prellenada de vidrio de borosilicato de 4 ml incoloro con solvente de cloruro de sodio	Novo nordisk a/s	Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). novoeight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	200907 08-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
recombina nte	Novoeight [®] 1000 UI	INVIMA 2023MBT-0016827-R1			Presentación comercial: caja por un vial de vidrio incoloro tipo I de 5ml con polvo y tapón verde de goma de clorobutilo, una jeringa pre-llenada de vidrio de borosilicato incoloro con solvente de reconstitución, un adaptador estéril con cuerpo de polícar.		Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). novoeight [®] puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	20090707-1	1T1041071000100	
	Novoeight [®] 250 UI	INVIMA 2023MBT-0016831-R1			Caja por 1 vial de vidrio tipo I y una jeringa precargada de 4mL con solvente de cloruro de sodio		Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). novoeight [®] puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	20082671-1	-	
	Novoeight [®] 500 UI	INVIMA 2023MBT-0016847-R1			Caja por un vial de vidrio tipo I y una jeringa precargada de 4mL con solvente de cloruro de sodio.		Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). novoeight [®] puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	20090706-1	1T1041061000100	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Novoeight® 2000 UI	INVIMA 2023MBT-0017060-R1	Temp. no comerc - Vigente		Presentación comercial: caja por un vial de vidrio incoloro tipo I de 5ml con polvo y tapón verde de goma de clorobutilo, una jeringa pre-llenada de vidrio de borosilicato incoloro con solvente de reconstitución, un adaptador estéril con cuerpo de policar		Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii). novoeight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	200907 09-1	-	
	Esperoct® 1500 UI	INVIMA 2022MBT-0000059	Vigente		Caja x 1 vial de vidrio tipo I con polvo, 1 jeringa prellenada de 4 mL de solvente, 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, 1 émbolo		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	201870 90-1	1T10393 8100010 0	
	Esperoct® 2000 UI	INVIMA 2022MBT-0000058			Caja x 1 vial de vidrio tipo I con polvo, 1 jeringa prellenada de 4 mL de solvente, 1 adaptador de vial estéril para Ia reconstitución, 1 embolo		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	201871 98-1	1T10394 0100010 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Esperoct® 3000 UI	INVIMA 2022MBT-0000060			Caja x 1 vial de polvo, 1 jeringa prellenada de 4 ml de solvente, 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, 1 embolo		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	201877 08-1	1T10394 1100010 0	
	Esperoct® 1000 UI	INVIMA 2022MBT-0000054			Caja por 1 vial de vidrio tipo I y jeringa prellenada de 4 mL de solvente, 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, 1 émbolo		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.	201898 41-1	1T10393 9100010 0	
Factor VIII de coagulacio n humano recombinante (rdna), simoctoco g alfa	Nuwiq® 1000 UI	INVIMA 2023MBT-0017122-R1	Vigente		Caja por un frasco vial con liofilizado 1000UI más jeringa con solvente agua para inyección más un adaptador del vial más un equipo de infusión alado y dos torundas con alcohol más inserto.	Octapharma ag	Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia a (déficit congénito de factor VIII).	201017 33-1	1S10433 6100010 0	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Nuwiq® 2000 UI	INVIMA 2023MBT-0017086-R1			Caja por un frasco vial con liofilizado 2000 UI más jeringa con solvente agua para inyección más un adaptador del vial más un equipo de infusión alado y dos torundas con alcohol más inserto.		Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia a (déficit congénito de factor VIII).	201017 40-1	1S10437 1100010 0	
	Nuwiq® 250 UI	INVIMA 2023MBT-0017585-R1			Caja por un frasco vial con liofilizado 250 UI más jeringa con solvente agua para inyección más un adaptador del vial más un equipo de infusión alado y dos torundas con alcohol más inserto.		Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia a (déficit congénito de factor VIII).	200870 31-1	1S10437 2100010 0	
	Nuwiq® 500 UI	INVIMA 2023MBT-0017121-R1			Caja por un frasco vial con liofilizado 500 UI más jeringa con solvente agua para inyección más un adaptador del vial más un equipo de infusión alado y dos torundas con alcohol más inserto.		Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia a (déficit congénito de factor VIII).	201017 28-1	1S10437 0100010 0	
Factor VIII de coagulació n recombinante - Moroctoco g alfa	Xyntha ® 1000 UI	INVIMA 2018M-0013847-R1			Caja x 1 vial para reconstituir a solución inyectable de dosis única, una jeringa prellenada de solvente para reconstitución por 4 mL, un adaptador estéril para la	Pfizer s.a.s.	Indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A	200465 18-1	1M1047 0810001 00	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					reconstitución, un sistema de infusión estéril, 1 torundas con alcohol, 1 apósito adhesivo y 1 compresa de gasa.		(deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica). No contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand			
	Xyntha® 500 UI	INVIMA 2022MBT-0009675-R1			COMERCIAL: Caja con bandeja con vial de vidrio tipo I con tapón de clorobutilo gris, tapa flip off y cierre de aluminio con polvo liofilizado, jeringa prellenada con solvente, adaptador estéril, sistema de infusión estéril, dos torundas con alcohol, apósito adhesivo y compresa de gasa.		Indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica). No contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand	200050 16-1	-	
	Xyntha® 2000 UI	INVIMA 2018M-0013753-R1			Caja x 1 vial para reconstituir a solución inyectable de dosis única, una jeringa prellenada de solvente para reconstitución por 4 mL, un adaptador estéril para la reconstitución, un sistema de infusión estéril, 2 torundas con		Indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica). No	200465 19-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					alcohol, 1 apósito adhesivo y una compresa de gasa.		contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand			
	Xyntha® 250 UI	INVIMA 2022MBT- 0009692- R1			Comercial: Caja con bandeja con vial de vidrio tipo I con tapón de clorobutilo gris, tapa flip off y cierre de aluminio con polvo liofilizado, jeringa prellenada con solvente, adaptador estéril, sistema de infusión estéril, dos torundas con alcohol, apósito adhesivo y compresa de gasa		Indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica). No contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand	200050 15-1	-	
Factor VIII inhibidor activado por bypass	Feiba® 1000 UI	INVIMA 2023MB- 0010867- R1	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Caja por vial en vidrio tipo II con 1000 U de polvo para reconstituir y un vial de vidrio tipo I con 20 mL de agua estéril para inyección con dispositivo de transferencia BAXJECT II HI-FLOW, jeringuilla para un solo uso, aguja estéril y un juego de infusión en mariposa.	Takeda colombia s.a.s	Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo A con inhibidor del factor VIII. Pacientes con hemofilia tipo B con inhibidor del factor IX. También es usado en combinación con	200077 47-2	1P10426 9100010 0	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII y así permitir el tratamiento habitual con concentrado del factor VIII, como con pacientes sin inhibidor. Además, puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI y XII. en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. en un caso ha sido utilizado, con éxito, con un paciente con la enfermedad de von willebrand y con inhibidor.			
	Feiba 500 u/10 ml	INVIMA 2021M-0020041			Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I con tapón de caucho conteniendo 500U de polvo para reconstituir a solución inyectable. Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho		La proteína plasmática humana se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia a por inhibidores. la proteína plasmática	201321 51-1	1P10340 5100010 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					conteniendo 10 mL de agua para inyección. Inserto. Dispositivo de transferencia Baxject II Hi -Flow y un kit de administración con una jeringuilla para un solo uso y un juego de infusión de mariposa		humana se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia b por inhibidores, si no hay otro tratamiento específico disponible. la proteína plasmática humana también se usa para la profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia a por inhibidores que han experimentado una hemorragia significativa o que están en alto riesgo de sufrir una hemorragia significativa. además, la proteína plasmática humana se puede usar para el tratamiento de las hemorragias en pacientes no hemofílicos que han adquirido inhibidores contra el factor viii.			
	Feiba 500 u/20 ml	INVIMA 2021MB-012167-R2			Caja por vial en vidrio tipo II con 500 U de polvo para reconstituir y vial de vidrio tipo I con		Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones	226747-4	1P1063741000100	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					20 mL de agua estéril para inyección con dispositivo de transferencia BAXJECT II HI-FLOW, jeringuilla para un solo uso, aguja estéril y un juego de infusión en mariposa.		quirurgicas en: pacientes con hemofilia tipo a con inhibidor del factor viii. pacientes con hemofilia tipo b con inhibidor del factor ix, tambien es usado en combinacion con concentrado del factor viii en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminacion completa y permanente del concentrado del factor viii, como pacientes sin inhibidor. ademias pyuede utilizarser en el tratamiento de no hemofilicos con inhibidores adquiridos de los factores viii, xi y xii, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. en un caso ha sido utilizadok econ exito con un pacientes con la enfermedad de von willbrand y con inhibidor.			

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
Factor VIIa recombinante de coagulación (rFVIIa) eptacog alfa activado	Novoseven rt 1 mg	INVIMA 2018M-0012111-R1	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Caja x 1 vial de 1 mg, una jeringa pre-llenada de 1 ml de solvente para reconstituir y un adaptador estéril para reconstitución	Novo nordisk a/s	novoseven® rt está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes: - en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación viii ó ix > 5 bu - en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor viii o factor ix - en pacientes con hemofilia adquirida - en pacientes con deficiencia congénita de fvii - trombastenia de glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de	20021985-2	1E1046301000100	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata. - profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores			
	Novoseven® rt 2 mg	INVIMA 2018M-0012134-R1			Caja x 1 vial de 1 mg + jeringa pre-llenada de 2 ml de solvente para reconstituir + adaptador estéril para reconstitución		novoseven® rt está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes: - en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación viii ó ix > 5 bu - en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor viii o factor ix	20015482-2	1E1046301000100	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							<ul style="list-style-type: none"> - en pacientes con hemofilia adquirida - en pacientes con deficiencia congénita de fvii - trombastenia de glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata. - profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores 			
Factor IX de la coagulacio n del plasma humano	Immunine ® 600 UI	INVIMA 2018M-0000332-R2	Vigente	Polvo liofilizad o para reconstit uir a solución inyectab le	Kit frasco vial + vial solvente + kit reconstitución + inserto	Takeda colombia s.a.s	Immunine es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor ix de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo b..	199136 50-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Octanine f® 1000 UI	INVIMA 2023MB-0017118-R1			Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado 1000UI e inserto +caja con frasco vial de vidrio tipo I con 10mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 compresas embebidas en alcohol	Octapharma ag	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia b (deficiencia congénita del factor ix).	200880 34-1	-	
	Octanine® f 500 UI	INVIMA 2023MB-0017119-R1			Caja con un frasco vial de vidrio tipo I con polvo liofilizado e inserto + caja con frasco vial de vidrio tipo I con 5 mL de solvente (agua para inyección), jeringa desechable, set de transferencia, equipo de infusión y 2 compresas embebidas en alcohol.	Octapharma a.g.	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia b (deficiencia congénita del factor ix).	200983 87-1	-	
	Aimafix® 500 UI	INVIMA 2021M-013380-R2			Caja con un vial de vidrio tipo I transparente + 1 vial de solvente + set de infusión compuesto por (jeringa, mix 2 vial, aguja de mariposa con tubo, PVC (BUTTERFLY NEEDLE WITH PVC TUBE).	Kedrion s.p.a.	Aimafix es una solución que contiene el factor IX de coagulación derivado de sangre humana. El factor IX es una proteína con acción antihemorrágica. Aimafix se utiliza en las siguientes terapias: - tratamiento y	230598-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							profilaxis (prevención) de la hemorragia en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) manejo de la deficiencia adquirida del factor IX			
Factor de coagulacio n IX (recombin ante), proteína de fusión fc (rFIXFc)	Alprolix® 500 UI	INVIMA 2016M-0017448	Temp. no comerc - Vigente	Polvo liofilizad o para reconstit uir a solución inyectab le	Un frasco/vial de vidrio tipo I con tapón de liofilización de caucho gris de clorobutilo con cubierta de teflón y cierre de engarzado de aluminio y tapa flip - off de polipropileno conteniendo el polvo liofilizado rFIXFc de uso único	Sanofi aventis de colombia s.a	Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión FC, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de adn indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para: Control y prevención de episodios de sangrado, manejo perioperatorio, profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.	200878 39-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
Factor IX de coagulació n recombinante (nonacog alfa)	Benefix 2000 UI	INVIMA 2014MBT-0015282	Vigente	Polvo liofilizad o para reconstit uir a solución inyectab le	Caja plegable de cartón conteniendo una bandeja con un vial con polvo para solución inyectable de dosis única , 1 jeringa prellenada de solvente para reconstitución, 1 sistema de infusión estéril, 2 torundas con alcohol, un apósito adhesivo	Pfizer s.a.s.	Controlar y prevenir episodios hemorrágicos y para profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia b (deficiencia congénita de factor ix o enfermedad de christmas).	200668 57-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
	Benefix® 1000 UI	INVIMA 2020M-0014223-R1			Caja cartón conteniendo bandeja con vial (vidrio tipo I, tapón clorobutilo, precinto en aluminio) + jeringa prellenada (vidrio tipo I) con solvente para reconstituir x 5 ml + 1 adaptador estéril para reconstitución + sistema de infusión estéril, 2 torundas con alcohol, 1 apósito adhesivo y 1 compresa de gasa		Benefix® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia b (deficiencia congénita del factor ix o la enfermedad de christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.	200501 54-1	-	
	Benefix® 500 UI	INVIMA 2010MBT-14078-R1			Caja + bandeja + 1 vial de polvo para reconstituir + jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril +	Pfizer s.a.s.	Controlar y prevenir episodios hemorragicos y para profilaxis de rutina y quirurgica en	199046 09-2	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa + inserto		pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX o enfermedad de Christmas).			
					Caja + bandeja + 10 viales + Jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril + sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa			199046 09-7	-	
					Caja + bandeja + 12 viales + Jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril + sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa			199046 09-8	-	
					Caja + bandeja + 2 viales + Jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril + sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa			199046 09-3	-	
					Caja + bandeja + 5 viales + Jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril + sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa			199046 09-4	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Caja + bandeja + 6 viales + Jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril + sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa			199046 09-5	-	
					Caja + bandeja + 8 viales + Jeringa prellenada diluyente + adaptador estéril + sistema infusión + 2 torundas + apósito adhesivo + compresa			199046 09-6	-	
	Benefix® 250 UI	INVIMA 2010MBT-14055-R1			Caja de cartón con bandeja con 1 vial de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto		Controlar y prevenir episodios hemorragicos y para profilaxis de rutina y quirurgica en pacientes con hemofilia b (deficiencia congenita de factor ix o enfermedad de christmas).	199046 10-1	-	
					Caja de cartón con bandeja con 10 viales de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto			199046 10-8	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Caja de cartón con bandeja con 12 viales de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto			199046 10-9	-	
					Caja de cartón con bandeja con 2 viales de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto			199046 10-4	-	
					Caja de cartón con bandeja con 5 viales de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto			199046 10-5	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Caja de cartón con bandeja con 6 viales de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto			199046 10-6	-	
					Caja de cartón con bandeja con 8 viales de polvo para reconstituir + jeringa prellenada de solvente + adaptador estéril + sistema de infusión + 2 torundas con alcohol + apósito adhesivo + compresa de gasa + inserto			199046 10-7	-	
	Refixia® 2000 UI	INVIMA 2022MBT-0000047	Temp. no comerc - Vigente	Polvo para reconstit uir a solución inyectab le	Caja x 1 vial de vidrio tipo I, con tapon de clorobutilo gris y un cierre tipo snap off de aluminio; 1 jeringa prellenada con cilindro de vidrio tipo I, embolo y la tapa de la punta de bromobutilo, de 4mL de solvente de histidina	Novo nordisk a/s	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios	201878 50-1	1N10382 6100010 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Refixia 1000 UI	INVIMA 2022MBT-0000051			Caja x 1 vial de vidrio tipo I, con tapon de clorobutilo gris y un cierre tipo snap off de aluminio; 1 jeringa prellenada con cilindro de vidrio tipo I, embolo y la tapa de la punta de bromobutilo, de 4mL de solvente de histidina		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios	201879 78-1	1N10388 2100010 0	
	Refixia 500 UI	INVIMA 2022MBT-0000053			Caja x 1 vial de vidrio tipo I, con tapon de clorobutilo gris y un cierre tipo snap off de aluminio; 1 jeringa prellenada con cilindro de vidrio tipo I, embolo y la tapa de la punta de bromobutilo, de 4mL de solvente de histidina		Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios	201879 82-1	1N10391 4100010 0	
	Idelvion® 2000 UI	INVIMA 2024MBT-0000102			Caja con 1 vial con polvo, 1 vial con 5 ml de solvente, 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20, equipo de administración (caja interna): 1 jeringa de 5 ml descartable, 1 equipo de venopunción, 2 toallitas de alcohol y 1 apósito no esteril	Csl behring gmbh	Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.	202073 20-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Idelvion® 1000 UI	INVIMA 2024MBT-0000106			Caja con 1 vial con polvo, 1 vial con 2,5 ml de solvente, 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20, equipo de administración (caja interna): 1 jeringa de 5 ml descartable, 1 equipo de venopunción, 2 toallitas de alcohol y 1 apósito no esteril		Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.	202073 76-1	-	
	Idelvion® 500 UI	INVIMA 2024MBT-0000097			Una caja por 500 UI que contiene: 1 vial con polvo. 1 vial con 2,5 ml de agua para inyecciones, 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20. El equipo de administración (caja interna): 1 jeringa de 5 ml descartable, 1 equipo de venopunción, 2 toallitas de alcohol, 1 apósito no esteril		Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.	202080 92-1	-	
Factor IX de coagulación (nonacog gamma) rFIX	Rixubis ® 2000 UI	INVIMA 2015MBT-0015681	Temp. no comerc - Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Kit con caja con vial de vidrio de 10 mL conteniendo polvo liofilizado estéril+vial de vidrio con 5 mL de agua para inyección+dispositivo de transferencia+inserto+c	Takeda colombia s.a.s	Control y prevención de episodios hemorrágicos con hemofilia b. manejo perioperatorio con hemofilia b. profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia	200670 79-1	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					aja con set para infusión, jeringa desechable, toallitas con alcohol y apósitos adhesivos.		de episodios de sangrado con hemofilia b.			
	Rixubis ® 500 UI	INVIMA 2021MBT- 0015680- R1			Kit: caja con 1 vial de vidrio tipo I con capacidad de 10 ml con tapón de caucho y agrafe de aluminio conteniendo 500 ml de polvo liofilizado estéril de FIX de coagulación recombinante + 1 vial con 5 ml de agua estéril para inyección + 1 dispositivo de transferencia sin aguja baxject II + caja auxiliares: set para infusión, jeringa desechable x 10 ml , toallas impregnadas de alcohol isopropílico al 70% y apósitos adhesivos	Takeda colombia s.a.s	Control y prevención de episodios hemorrágicos con hemofilia b. manejo perioperatorio con hemofilia b. profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado con hemofilia b.	200670 36-1	1F10205 5100210 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Rixubis® 250 UI	INVIMA 2020MBT- 0015679- R1			Kit: caja con 1 vial de vidrio tipo I con capacidad de 10 ml con tapón de caucho y agrafe de aluminio conteniendo 250 ml de polvo liofilizado estéril de FIX de coagulación recombinante + 1 vial con 5 ml de agua estéril para inyección + 1 dispositivo de transferencia sin aguja baxject II + caja auxiliares: set para infusión, jeringa desechable x 10 ml , toallas impregnadas de alcohol isopropílico al 70% y apósitos adhesivos		Control y prevención de episodios hemorrágicos con hemofilia b. manejo perioperatorio con hemofilia b. profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado con hemofilia b.	200670 35-2	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
Factor von Willebrand y factor VIII de coagulacio n en combinaci on	Fanhdi 250 UI	INVIMA 2018M-004879-R2	Temp. no comerc - Vigente	Polvo liofilizad o para reconstit uir a solución inyectab le	Caja con vial de vidrio con polvo liofilizado + jeringa en vidrio precargada con agua estéril + adaptador de vial, microfiltro + aguja mariposa, mas toallita con alcohol	Instituto grifols s.a.	Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor viii debido a la hemofilia a. enfermedad de von willebrand: fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von willebrand (evw) cuando el tratamiento solo con desmopresina (ddavp) no es efectivo o está contraindicado. experiencia en inmunotolerancia: se han recogido datos en inducción a la inmunotolerancia (iit) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia a que presentaban inhibidores contra el fviii. entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de	201885-4	-	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. los datos indican que fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. en aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de fviii.			

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Fanhdi® 1500 UI	INVIMA 2018M- 0012865- R1			Caja con vial de vidrio con polvo liofilizado + jeringa en vidrio precargada con agua estéril + adaptador de vial, microfiltro + aguja mariposa + toallita con alcohol		Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor viii debido a la hemofilia a. enfermedad de von willebrand: fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von willebrand (evw) cuando el tratamiento solo con desmopresina (ddavp) no es efectivo o está contraindicado. experiencia en inmunotolerancia: se han recogido datos en inducción a la inmunotolerancia (iit) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia a que presentaban inhibidores contra el fviii. entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de	200225 02-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. los datos indican que fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. en aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de fviii.			

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Fanhdi 1000 UI	INVIMA 2018M-0012373-R1					Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor viii debido a la hemofilia a. enfermedad de von willebrand: fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von willebrand (evw) cuando el tratamiento solo con desmopresina (ddavp) no es efectivo o está contraindicado. experiencia en inmunotolerancia: se han recogido datos en inducción a la inmunotolerancia (iit) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia a que presentaban inhibidores contra el fviii. entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de	200225 05-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. los datos indican que fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. en aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de fviii.			

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Fanhdi 500 UI	INVIMA 2019M-004878-R2	Vigente		Caja, vial en vidrio tipo II con producto, jeringa en vidrio tipo I precargada con 10 ml disolvente, equipo inyección		Hemofilia a: prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor viii debido a la hemofilia a. enfermedad de von willebrand: fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von willebrand (evw) cuando el tratamiento solo con desmopresina (ddavp) no es efectivo o está contraindicado. experiencia en inmunotolerancia: se han recogido datos en inducción a la inmunotolerancia (iit) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia a que presentaban inhibidores contra el fviii. entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14	201884-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
							procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. los datos indican que fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. en aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de fviii.			
	Haemate p.	INVIMA 2021M-010665-R3	Vigente	Polvo estéril para reconstit uir a solución inyectab le	Caja con 1 Frasco vial que contiene HAEMATE 250UI de FVIII / 600UI de FvW + 1 vial con 5 ml de agua para inyección + 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 + Kit para administración (1 jeringa de 5 ml desechable, 1 equipo de	CSL behring gmbh	Enfermedad de von willebrand (vwd): profilaxis y tratamiento de una hemorragia o sangrado quirúrgico cuando el tratamiento con desmopresina (ddavp) es ineficaz o está contraindicado. hemofilia a	34337-4	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					venopunción, 2 hisopos de alcohol y 1 apósito no estéril).		(deficiencia congénita del factor viii): profilaxis y tratamiento de las hemorragias. este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de factor viii y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al factor viii.			
					Caja con 1 Frasco vial que contiene HAEMATE 250UI de FVIII / 600UI de FvW + 1 vial con 5 ml de agua para inyección + 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20.			34337-2	-	
					Caja con 1 Frasco vial que contiene HAEMATE 500UI de FVIII/ 1200UI de FvW + 1 vial con 10 ml de agua para inyección + 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 + Kit para administración (1 jeringa de 10 ml desechable, 1 equipo de venopunción, 2 hisopos de alcohol y 1 apósito no estéril).			34337-3	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Caja con 1 Frasco vial que contiene HAEMATE 500UI de FVIII/ 1200UI de FvW + 1 vial con 10 ml de agua para inyección + 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20.			34337-1	-	
	Haemate - p1000 UI	INVIMA 2018M-010767-R3			Caja con 1 vial de vidrio tipo II con polvo liofilizado + 1 vial de vidrio con 15 ml de agua estéril + 1 set transferencia Mix2 vial		Enfermedad de von willebrand (vwd): profilaxis y tratamiento de una hemorragia o sangrado quirúrgico cuando el tratamiento con desmopresina (ddavp) es ineficaz o está contraindicado. hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii): profilaxis y tratamiento de las hemorragias. este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de factor viii y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al factor viii.	34338-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Immunate 500 UI	INVIMA 2021MB-0002666-R2	Vigente	Polvo liofilizad o para reconstit uir a solución inyectab le	1 vial de IMMUNATE 500UI de factor VIII de coagulación humano y 375UI de factor Von Willebrand, 1 vial por 5 mL de agua estéril para inyección, 1 dispositivo de transferencia, 1 jeringuilla para un solo uso, 1 aguja estéril, 1 juego de infusión en mariposa.	Takeda colombia s.a.s	profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii), deficiencia adquirida del factor viii, , profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von willebrand. tratamiento de inmutolerancia inducida (sigla en inglés iti)	199358 50-1	-	
	Immunate ® 250 UI	INVIMA 2021MB-012005-R2			1 vial de IMMUNATE por 250 UI de factor VIII de coagulación humano y 190 UI de factor Von Willebrand, 1 vial por 5 mL de agua estéril para inyección, 1 dispositivo de transferencia, 1 jeringuilla para un solo uso, 1 aguja estéril, 1 juego de infusión en mariposa		Defectos de coagulacion en hemofilia clasica (hemofilia a) con hemorragia severa. enfermedad de willebrand's tratamiento de inmutolerancia inducida (sigla en inglés iti)	226750-1	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
	Immunate [®] 1000 UI	INVIMA 2021MB-0002674-R2			1 vial de IMMUNATE 1000UI de factor VIII de coagulación humano y 750UI de factor Von Willebrand, 1 vial por 10 mL de agua estéril para inyección, 1 dispositivo de transferencia, 1 jeringuilla para un solo uso, 1 aguja estéril, 1 juego de infusión en mariposa.		Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii), deficiencia adquirida del factor viii, profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von willebrand. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés iti).	199358 53-1	-	
	Optivate [®]	INVIMA 2017MB-0005443-R1	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Vial por 1000 U.I de factor VIII y 2600 U.I de factor Von Willebrand/ Vial x 5mL de agua estéril para inyección/aguja de filtración+ kit de infusión (Venda adhesiva, jeringa, toallita de alcohol, aguja múltiple, equipo de infusión).	Bio products laboratory limited	Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia A) o adquirida de factor VIII.	199594 26-5	-	
					Vial por 1000 U.I. de factor VIII y 2600 U.I. de factor Von Willebrand/ Vial x 10 mL de agua estéril para			199594 26-2	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					inyección/ aguja de filtración.					
					Vial por 250 U.I de factor VIII y 650 U.I de factor Von Willebrand/ Vial x 5mL de agua estéril para inyección/aguja de filtración+ kit de infusión (Venta adhesiva, jeringa, toallita de alcohol, aguja múltiple, equipo de infusión).			199594 26-6	-	
					Vial por 250 U.I. de factor VIII y 650 U.I. de factor Von Willebrand/ Vial x 2,5 mL de agua estéril para inyección/ Aguja de filtración.			199594 26-3	-	
					Vial por 500 U.I de factor VIII y 1300 U.I de factor Von Willebrand/ Vial x 5mL de agua estéril para inyección/aguja de filtración+ kit de infusión (Venta adhesiva, jeringa, toallita de alcohol, aguja múltiple, equipo de infusión).			199594 26-4	-	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					Vial por 500 U.I. de factor VIII y 1300 U.I. de factor Von Willebrand/ Vial x 5 mL de agua estéril para inyección/Aguja de filtración.			199594 26-1	-	
	Voncento 500 UI/1200UI	INVIMA 2018M-0018228	Vigente	Polvo liofilizad o	Caja plegadiza con 1 vial de vidrio tipo I, con tapón de caucho (butilo) con tapa FLIP OFF y cierre de aluminio + 1 vial de vidrio tipo I con tapón de caucho (butilo), tapa FLIP OFF y cierre de aluminio con disolvente	Csl behring gmbh	Enfermedad de von willebrand (evw).tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con evw cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (ddavp) es ineficaz o está contraindicado. hemofilia a (deficiencia congénita de fviii). profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia a.	201141 60-1	2F10057 5100010 0	
	Wilate 500UI	INVIMA 2014MB-0015550	Vigente	Polvo liofilizad o para reconstit uir a solución inyectab le	Caja por 1 vial con polvo liofilizado + 1 vial de solvente por 5 mL + Dispositivo de transferencia (1 jeringa descartable + 1 aguja doble punta + 1 aguja con filtro + 1 set de	Octapharma ag	Enfermedad de von willebrand (evw), tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con evw. tratamiento y profilaxis de los sangrados en	200677 32-1	2F10635 2100010 0	

Principio activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado registr o sanitario	Forma farmac éutica	Presentación comercial	Titular	Indicación INVIMA	CUM	IUM	Estado de financiamie nto
					infusión) + 2 compresas humedecidas con alcohol antiséptico		pacientes con hemofilia a, y para el tratamiento del sangrado en procedimiento de cirugía.			
	Wilate®1000	INVIMA 2014MB-0015529	Vigente	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Caja por 1 vial de polvo liofilizado + 1 vial de solvente por 10mL+dispositivo de transferencia (1 jeringa descartable +1 aguja doble punta+1 aguja con filtro+set de infusión)+2 compresas humedecidas con alcohol antiséptico	Octapharma a.g	Enfermedad de von willebrand (evw), tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con evw. tratamiento y profilaxis de los sangrados en pacientes con hemofilia a, y para el tratamiento del sangrado en procedimiento de cirugía.	20051834-2	2F1063521000100	

Fuente: base emitida por INVIMA corte mayo de 2025

Tabla 45. Información CUPS procedimientos

Código CUPS	Procedimiento	Estado de financiamiento
902019	Antígeno del factor von Willebrand	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
903813	Cloro	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902104	Dímero D automatizado	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
881630	Ecografía articular de cadera	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
881610	Ecografía articular de hombro	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
881613	Ecografía articular de mano	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
881622	Ecografía articular de pie	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
881620	Ecografía articular de rodilla	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
881621	Ecografía articular de tobillo	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
908423	Estudio molecular de deleciones y duplicaciones (específicas)	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902014	Factor IX de la coagulación [Christmas o PTC]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902018	Factor VIII de la coagulación	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902020	Factor X [Stuart Prower]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Código CUPS	Procedimiento	Estado de financiamiento
902021	Factor XI [PTA]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902022	Factor XII [Factor de Hageman]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902023	Factor XIII [FSF factor estabilizante de la fibrina o tiempo de lisis coágulo]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902024	Fibrinógeno	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902210	Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902056	Inhibidor de factor IX	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902059	Inhibidor de factor VIII	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
903605	Ionograma [cloro sodio potasio y bicarbonato o calcio]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
903859	Potasio en suero u otros fluidos	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902010	Prueba de mezclas del tiempo de protombina	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902011	Prueba de mezclas del tiempo de tromboplastina parcial	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
873420	Radiografía de rodilla (AP, lateral)	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Código CUPS	Procedimiento	Estado de financiamiento
873431	Radiografía de tobillo (AP, lateral y rotación interna)	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
883522	Resonancia magnética de articulaciones de miembro inferior (específico)	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
883512	Resonancia magnética de articulaciones de miembro superior (específico)	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
903864	Sodio en suero u otros fluidos	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902045	Tiempo de protrombina [TP]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
902049	Tiempo de tromboplastina parcial [TTP]	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
912001	Transfusión de la unidad de crioprecipitado	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)

Tabla 46. Disponibilidad en Colombia de medicamentos para el tratamiento coadyuvante de hemofilia

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento
N02BE01	Analgésico	Acetaminofén	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
			Solución oral	
			Jarabe	
			Capsula blanda	
			Tableta recubierta	

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento
			Suspensión oral	
			Tableta cubierta con película	
			Tableta masticable	
N02AJ06	Analgésico	Acetaminofén + fosfato de codeína	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) y Excluido de la financiación con recursos públicos de salud en dolor neuropático según los diagnósticos señalados en la Resolución 641 de 2024 o la norma que la adicione, modifique o sustituya
			Capsula blanda	
			Tableta recubierta	
			Suspensión oral	
N02BE71	Analgésico	Acetaminofén + hidrocodona	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) y Excluido de la financiación con recursos públicos de salud en dolor neuropático según los diagnósticos señalados en la Resolución 641 de 2024 o la norma que la adicione, modifique o sustituya
			Capsula dura	
M01AH01	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Celecoxib	Capsula dura	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
M01AH05		Etoricoxib	Tableta cubierta con película	

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento
	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos		Tableta recubierta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
M01AH04	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Parecoxib sódico	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
N02AJ13	Analgésico	Tramadol + acetaminofén	Jarabe	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
			Tableta recubierta	
N02AX02	Analgésico	Tramadol	Capsula dura	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC)
			Capsula blanda	
			Tableta de liberación prolongada	
			Solución oral	
			Tableta recubierta	

Tabla 47. Información de dispositivos médicos

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso
Tissel/ artiss spray set - aplicador de sellante quirúrgico	<p>El dispositivo está diseñado para la aplicación del adhesivo de fibrina tisseel o artiss en lesiones extensas, este resulta especialmente útil para indicaciones en las que es esencial la aplicación de una película uniforme de adhesivo de fibrina.</p> <p>Este dispositivo médico está indicado en el tratamiento de apoyo donde las técnicas quirúrgicas estándar no parecen suficientes. También indicado para la mejora de la hemostasia, como sellante de tejidos, para mejorar la cicatrización de las heridas o como refuerzo de suturas en cirugía vascular y anastomosis gastrointestinales, para la adhesión tisular, para mejorar la adhesión del tejido separado (por ejemplo, colgajos de tejido, injertos, injertos de piel de espesor parcial [injertos mallados], fijación de mallas de baja densidad implantadas de forma subcutánea)</p>	<p>No está indicado en el tratamiento de hemorragias arteriales o venosas masivas e intensas, ni para reemplazar las suturas de la piel realizadas para cerrar una herida quirúrgica.</p> <p>Nunca debe aplicarse por vía intravascular, ya que puede resultar en eventos tromboembólicos que pueden poner en peligro la vida y no se debe aplicar en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes</p>	<p>Tanto la cantidad que se debe aplicar como la frecuencia de aplicación deben estar siempre orientadas a las necesidades clínicas subyacentes del paciente</p>

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso
DuploSpray MIS regulator - dispositivo médico para la aplicación de sellante de fibrina	El regulador DuploSpray MIS es un dispositivo reutilizable, no estéril indicado para regular el flujo de gas de dióxido de carbono vaporoso de calidad médica a fin de asistir en la aplicación de selladores quirúrgicos.	Se debe usar el producto únicamente con reguladores DuploSpray MIS aprobados. Además. Se debe conectar el regulador a una fuente regulada de CO2 gaseoso; donde la presión máxima de entrada no debe superar 7 bar (100 PSI).	
Aplicador DuploSpray MIS	El aplicador DuploSpray MIS debe usarse para la aplicación del sellador de fibrina TISSEEL / TISSUCOL		

Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos

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

El primer panel para hemofilia A y B se llevó a cabo el jueves 21 de agosto de 2025, en una sesión que inició a las 6:30 am y culminó aproximadamente a las 8:30 am. La reunión se desarrolló de manera virtual mediante la plataforma de Microsoft Teams. Esta sesión comenzó con una corta presentación de cada uno de los asistentes y la declaración de conflictos de intereses. De manera posterior, se hizo una presentación de las pautas a tener presente en el desarrollo del espacio de participación, así como una contextualización del proyecto, su metodología y los resultados más destacados en el proceso de búsqueda de evidencia. Asimismo, se explicó en qué consistía el proceso de votación y los mecanismos de aprobación para los lineamientos presentados. De esta manera, se procedió a socializar los lineamientos y recomendaciones propuestos para la pregunta Detección temprana. Conforme se fueron presentando los lineamientos, estos fueron discutidos y ajustados *in vivo*. Una vez se llegó a consenso con respecto al contenido de los lineamientos, estos fueron sometidos a votación, mediante formulario web compartido a los asistentes habilitados para votar. Tan pronto como se procesó la votación para la pregunta, sus resultados fueron compartidos a los asistentes del panel, indicando el rango de votación, así como su valor mediano.

El segundo panel fue desarrollado el jueves 28 de agosto, entre las 6:30 am hasta las 8:30 am aproximadamente, también de manera virtual mediante la plataforma de Microsoft Teams. Los lineamientos que fueron presentados y discutidos, pero que no alcanzaron a ser sometidos a votación fueron los de la pregunta de Diagnóstico y clasificación. Para esta pregunta, los expertos coincidieron en que, más importante que las especificaciones técnicas para el desarrollo de las pruebas de laboratorio, se requería hacer énfasis en la elaboración de recomendaciones para una adecuada preparación preanalítica, así como en la calidad de las muestras y el aseguramiento del control de calidad de los laboratorios que procesan las muestras. Por tanto, se acordó hacer ajustes a los lineamientos de esta pregunta de acuerdo con lo discutido y se procedió a adelantar la presentación de los lineamientos para la pregunta de Equipo

multidisciplinario, con lo que se recogió varias observaciones por parte de los expertos, pero sin que los mismos alcanzaran a ser votados.

Para el tercer panel virtual se usó nuevamente el aplicativo Microsoft Teams, el cual fue llevado a cabo el viernes 29 de agosto, entre las 6:00 pm hasta aproximadamente las 8:00 pm. En este panel fueron presentados, discutidos, ajustados *in vivo* y votados los lineamientos propuestos para responder la pregunta de Educación y apoyo. Una vez votado el conjunto de recomendaciones para la señalada pregunta mediante formulario web, se compartió con los asistentes el resultado de la votación y el valor de mediana obtenido.

El cuarto panel tuvo lugar el jueves 11 de septiembre de manera sincrónica a través de la aplicación Microsoft Teams, desde las 6:00 pm y hasta un poco antes de las 9:00 pm. En esa sesión fueron socializados los lineamientos que respondieron a las dos preguntas formuladas para el componente de Seguimiento. Aunque los lineamientos fueron presentados, y las discusiones condujeron a los ajustes pertinentes en la mayor proporción de los lineamientos, fue necesario aplazar la votación hasta tanto se verificara la última sección de los mismos con las especialistas en hematología, dado que algunas de ellas se tuvieron que retirar anticipadamente de la reunión. Se acordó la validación de este último componente con las expertas clínicas para, posteriormente, proceder con la votación del conjunto de lineamientos de esta pregunta de manera asincrónica.

Desde las 6:00 pm del viernes 12 de septiembre y hasta más o menos las 8:30 pm del mismo día, se desarrolló el quinto panel virtual mediante el servicio de Microsoft Teams. Para este espacio se retomó la socialización de los lineamientos correspondientes a la pregunta de Equipo multidisciplinario, con la articulación de cambios a partir de algunas observaciones derivadas del segundo panel. Luego de las correspondientes discusiones y nuevos ajustes a los contenidos presentados, se hizo la votación para conocer el grado de acuerdo mediante formulario web. Los resultados se socializaron entre los asistentes del panel.

El martes 16 de septiembre, entre las 6:00 pm y hasta poco antes de las 9:00 pm, tuvo lugar el penúltimo panel de discusión en el entorno virtual de Microsoft Teams de los lineamientos para la atención integral de hemofilia, específicamente para las preguntas de Diagnóstico y clasificación y Prevención de complicaciones. Aunque los lineamientos para ambas preguntas fueron

presentados y se les realizaron ajustes *in vivo* conforme eran discutidos, solamente se logró la fase de votación para la pregunta de Diagnóstico y clasificación; mientras que, para Prevención de complicaciones, se acordó con el panel incluir unos ajustes de organización del texto de los lineamientos para que se procediera con su votación asincrónica.

Para finalizar las discusiones de los lineamientos, se realizó la última reunión de panel virtual en Microsoft Teams el jueves 18 de septiembre, entre las 6:00 pm y las 8:15 pm. En este encuentro, se abordaron y discutieron los lineamientos correspondientes a la pregunta de Tratamiento integral. Dado que los expertos clínicos solicitaron que se incluyera información complementaria a los lineamientos propuestos para esta pregunta, se acordó votar esta pregunta de forma asincrónica, una vez la información fuera agregada. En este panel también se mostraron algunos ajustes finales sugeridos por los expertos clínicos en hematología a los lineamientos de las preguntas de Prevención de complicaciones y Seguimiento.

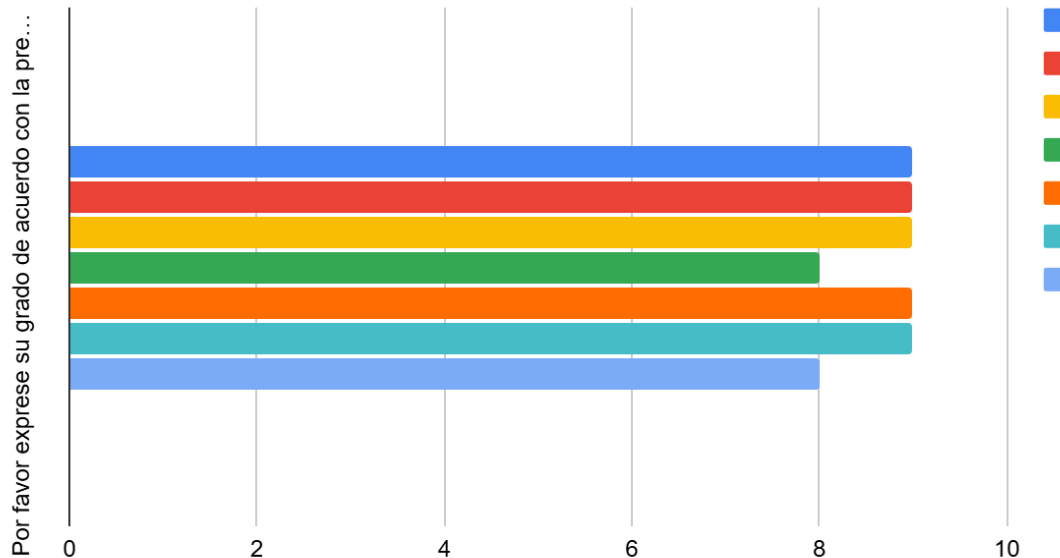
A continuación, se describen los resultados de los procesos de votación obtenidos para el conjunto de lineamientos presentados, discutidos, ajustados y sometidos a valoración del grado de conformidad de estos por parte de los expertos clínicos y de pacientes, para cada una de las preguntas.

Pregunta 1: Detección temprana

Para la pregunta ¿Cuáles actividades de detección se deben desarrollar para la identificación temprana de defectos de coagulación en familias con antecedentes de hemofilia?, se obtuvo la votación de un total de 7 expertos, quienes puntuaron el conjunto de lineamientos discutidos para el componente de detección temprana en un rango entre 8 a 9, con un valor de mediana de 9, por lo que se logró acuerdo y aprobación de estas recomendaciones. En la Figura 12, se presenta de manera discriminada la votación que emitió cada uno de los expertos que votó.

Figura 12. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 1:
Detección temprana

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla

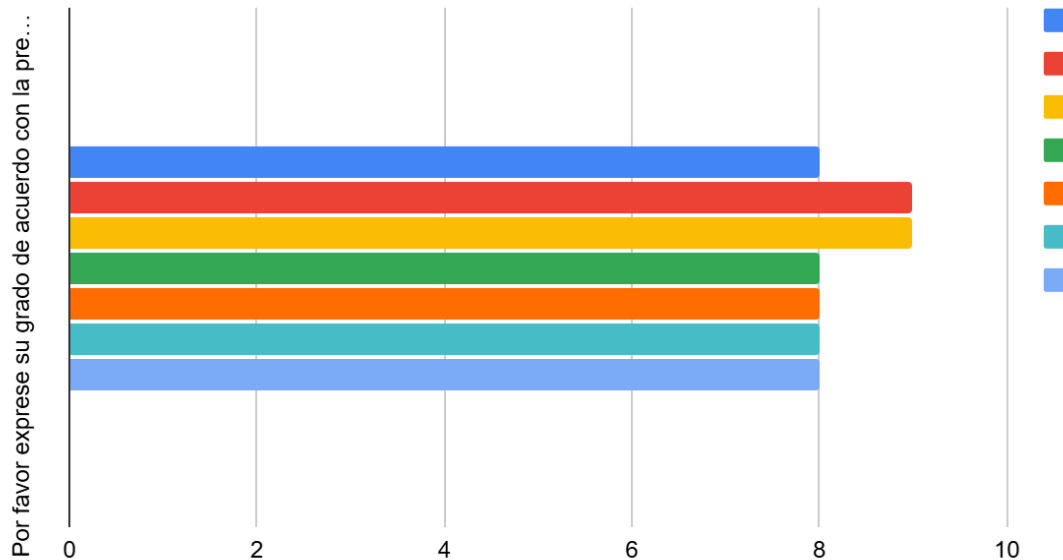


Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación

Para la pregunta ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que debe adoptarse para la sospecha, confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemofilia A y B, según la presentación y el nivel de atención?, se contó con la votación de un total de 7 expertos, quienes valoraron el grupo de lineamientos discutidos para el componente de diagnóstico y clasificación en un rango entre 8 a 9, con un valor mediano de 8, con lo que se logró acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 13, se muestra el detalle de los resultados obtenidos por parte de cada uno de los expertos que votó.

Figura 13. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 2:
Diagnóstico y clasificación

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla

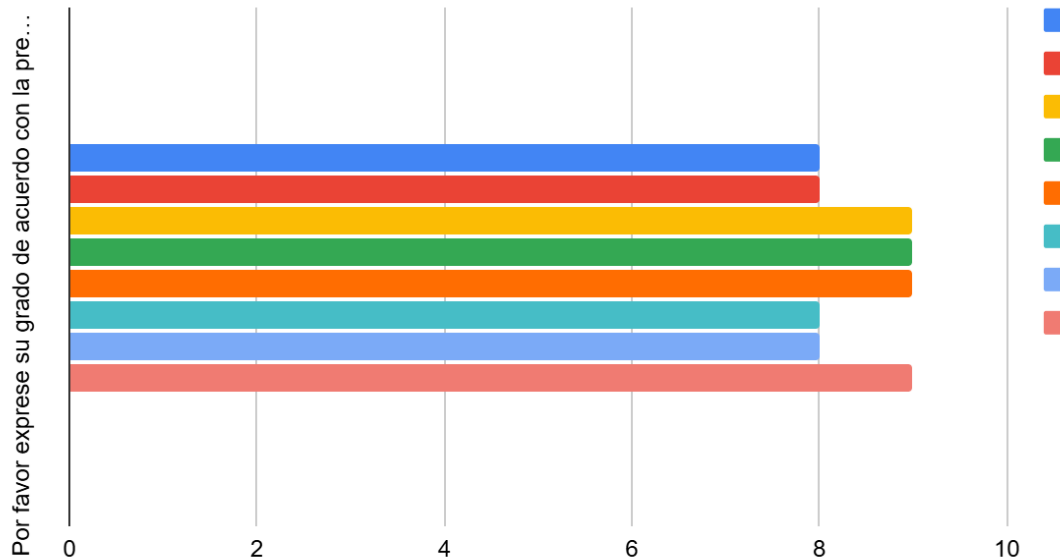


Pregunta 3: Tratamiento integral

Para la pregunta ¿Cuáles opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en el curso de vida de las personas con hemofilia, según el perfil de cada paciente?, se alcanzó la votación de un total de 8 expertos, quienes valoraron su grado de acuerdo con el bloque de lineamientos discutidos para el componente de tratamiento integral en un rango entre 8 a 9, con un valor de mediana de 8.5, de esta manera hubo acuerdo y aprobación de estas recomendaciones. En la Figura 14, se expone el detalle de la puntuación que dio cada uno de los expertos en su votación.

Figura 14. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 3:
Tratamiento integral

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla

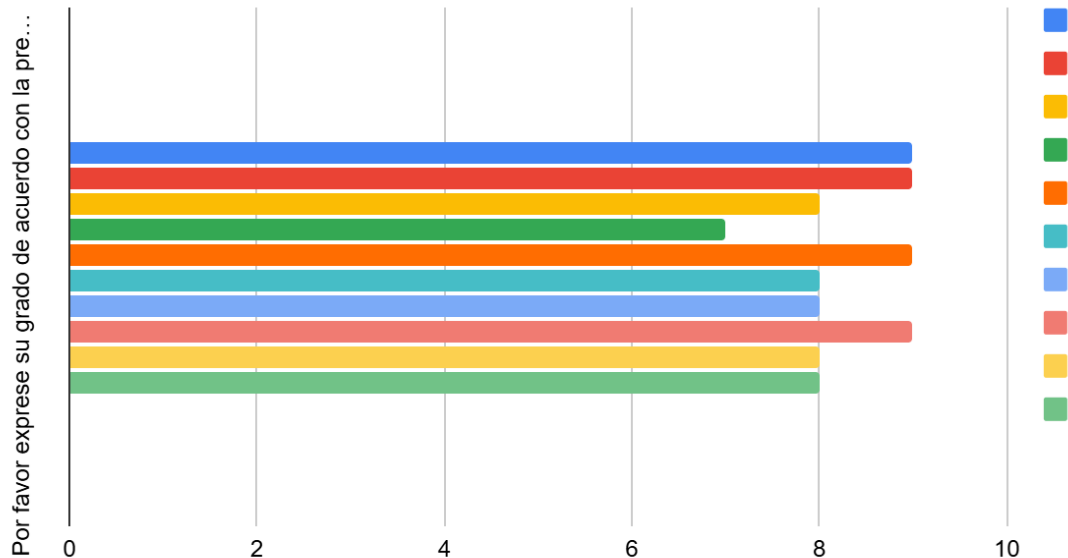


Pregunta 4: Prevención de complicaciones

Ante la pregunta ¿Cuáles intervenciones y/o actividades son esenciales para prevenir complicaciones y procurar la estabilidad clínica de las personas con hemofilia A y B?, se tuvo la participación de 10 expertos en el proceso de votación, quienes valoraron el conjunto de lineamientos discutidos para el componente de prevención de complicaciones en un rango entre 7 a 9, con un valor mediano de 8, con lo que se consiguió acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 15, es mostrado cada uno de los votos de los expertos de manera detallada.

Figura 15. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 4:
Prevención de complicaciones

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla

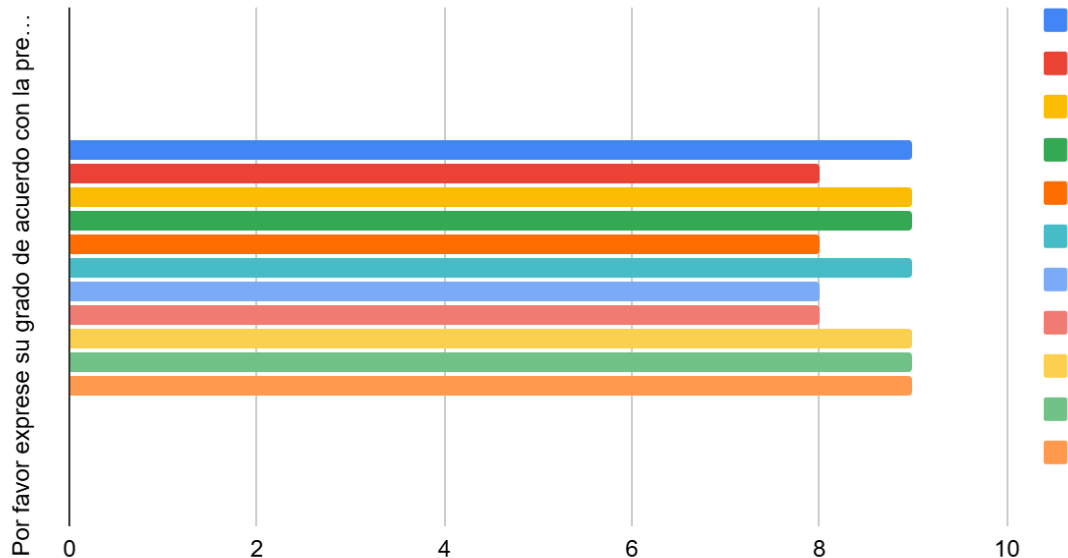


Pregunta 5: Seguimiento

Respecto a las preguntas ¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B? y ¿Cuál es la frecuencia del seguimiento clínico que se deben adoptar en personas con hemofilia A y B, de acuerdo a las características clínicas del paciente?, 11 expertos valoraron el bloque de lineamientos para el componente de seguimiento con una puntuación dentro de un rango de 8 a 9, con lo cual se obtuvo una mediana de 9 para esta votación, lográndose acuerdo y aprobación de este conjunto de lineamientos. En la Figura 16, se puede apreciar el valor de cada voto de los expertos que participó.

Figura 16. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 5:
Seguimiento

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla

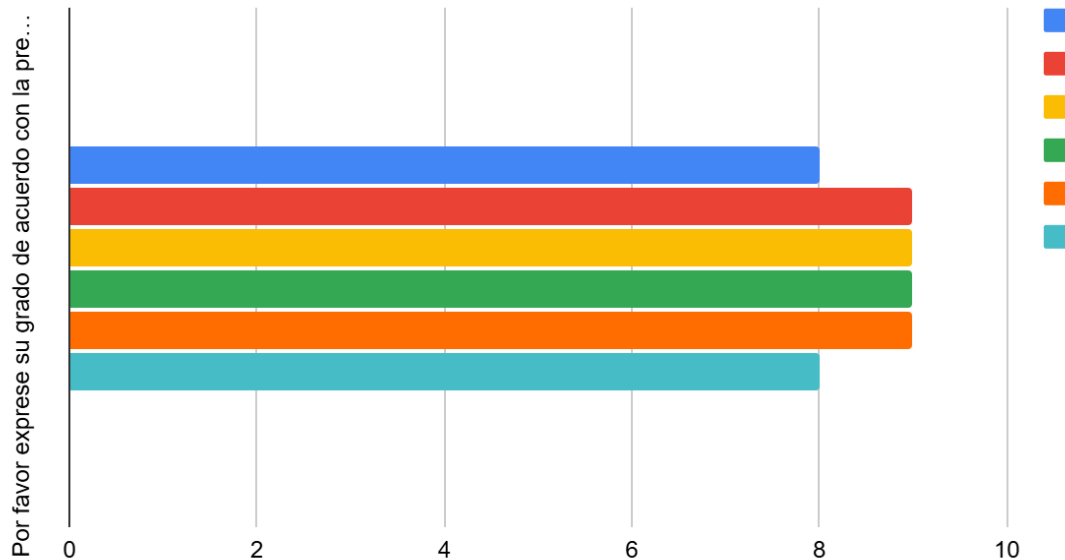


Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios

En la pregunta ¿Qué talento humano en salud y en otras áreas que debe integrar el equipo interdisciplinario y transdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemofilia A y B y cómo debe garantizarse la articulación entre ellos a lo largo del proceso de atención?, se contó con la votación de 6 expertos, quienes expresaron su nivel de conformidad para el bloque de recomendaciones del componente de equipo interdisciplinario en un rango entre 8 a 9, para un valor mediano de 9, por consecuencia, hay acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 17, se puede apreciar de manera discriminada la valoración que emitió cada uno de los expertos con su voto.

Figura 17. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 6:
Equipo interdisciplinario

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla

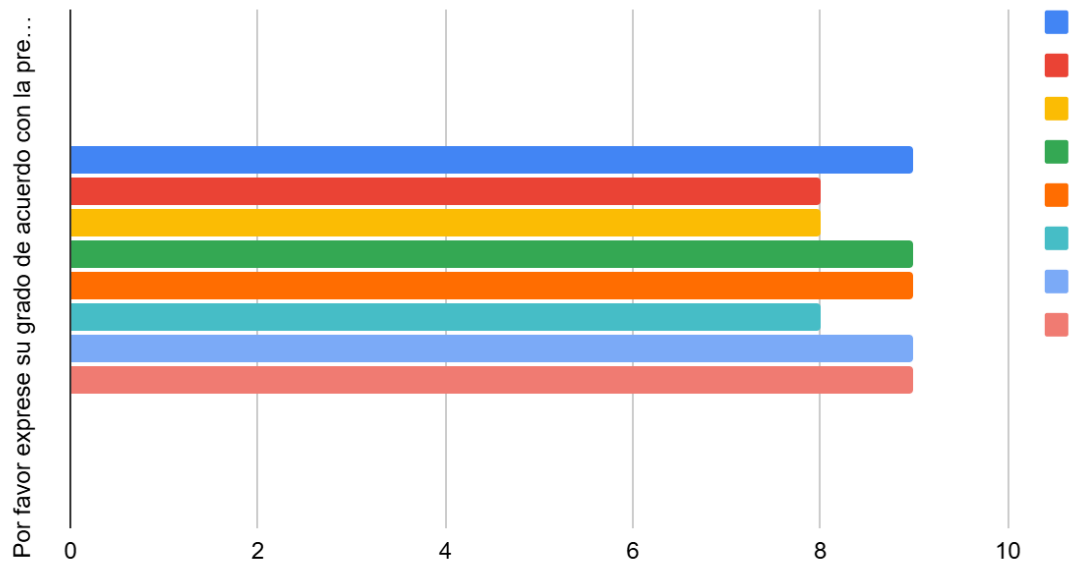


Pregunta 7: Educación y apoyo

Ante la pregunta ¿Cuáles estrategias deben adoptarse para desarrollar habilidades en las personas con hemofilia A y B, a sus familias y cuidadores; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?, hubo la participación de 8 expertos en el proceso de votación, quienes valoraron el conjunto de lineamientos discutidos para el componente de educación y apoyo en un rango entre 8 a 9, con un valor mediano de 9, con lo que se consiguió acuerdo y aprobación de estos lineamientos. En la Figura 18, es mostrado cada uno de los votos de los expertos de manera detallada.

Figura 18. Resultado de votaciones de los lineamientos de la pregunta 7:
Educación y apoyo

Por favor exprese su grado de acuerdo con la pregunta que
esta viendo proyectada en pantalla



Anexo 9. Otros anexos

Protocolo de monitoreo farmacocinético del factor VIII (139)

El protocolo de monitoreo farmacocinético del factor VIII incluye los siguientes pasos:

1. **Medición inicial:** Evaluar los niveles basales de FVIII antes de la administración del concentrado.
2. **Estudios completos de PK:** Realizar mediciones en intervalos específicos después de la infusión, como a los 15 minutos y 24 horas para FVIII de vida media estándar o 48 horas para pacientes que reciben FVIII de vida media extendida. Estas mediciones son útiles para determinar la recuperación inicial y establecer el área bajo la curva del FVIII.
3. **Modelos PK poblacionales:** Utilizar modelos poblacionales para personalizar la dosis mediante un cálculo bayesiano de la PK individual a partir de muestras limitadas. Para esto se puede usar el aplicativo web <https://www.wapps-hemo.org/>
4. **Medición de concentraciones máximas:** Las concentraciones máximas de FVIII (nivel pico) deben medirse 15-30 minutos después de la infusión.
5. **Ajuste de dosis:** Utilizar los datos obtenidos para ajustar la dosis y frecuencia de administración según las necesidades individuales del paciente.

De esta manera, se puede personalizar el tratamiento, optimizar la profilaxis y manejar hemorragias de manera eficaz.

Protocolo para la administración de la prueba de desmopresina DDAVP (148-151)

La prueba de desmopresina (DDAVP) se administra a los pacientes con hemofilia A no grave (moderada y leve) para evaluar su respuesta individual antes de que sea utilizada en un entorno clínico. El propósito de realizar la prueba es justamente determinar la capacidad de respuesta individual del paciente a la DDAVP, ya que esta puede variar entre pacientes con gravedad similar de hemofilia.

Puede ser necesario considerar el monitoreo de FVIII:C alrededor de procedimientos quirúrgicos o sangrados, ya que la reproducibilidad de la respuesta no está garantizada en todos los pacientes.

1. Dosificación y vías de administración utilizadas para esta prueba (149,150):

Vía de Administración	Dosis Recomendada
Intravenosa (IV) o Subcutánea (SC)	0,3 µg/kg
	Dosis Máxima
	15 µg/kg

Después de la infusión intravenosa, el mayor efecto se alcanza en los 30 a 60 minutos posteriores, mientras que, en la administración subcutánea, se logra después de 90 a 120 minutos.

2. Puntos de tiempo de medición (149)

Las mediciones de los factores de coagulación se realizan en los siguientes momentos posteriores a la administración de la desmopresina:

- Antes de la administración: Se extraen muestras de plasma para determinar los niveles basales de FVIII:C inmediatamente antes de la administración de DDAVP.
- 2 horas después de la administración.
- 4 horas después de la administración.
- 6 horas después de la administración.
-

3. Criterio de Medición de la Respuesta (Valor Terapéutico) (148–151)

No existen guías que estandaricen la respuesta adecuada o un criterio estándar para definirla, pero se puede considerar como aceptable el incremento de los factores bajo la siguiente condición:

- Respuesta Completa: Nivel máximo de FVIII de ≥ 50 UI/dL (o ≥ 0.50 UI/mL).
- Respuesta Parcial: Nivel máximo de FVIII de ≥ 20 UI/dL hasta < 50 UI/dL (o ≥ 0.20 UI/mL a < 0.50 UI/mL).
- Ausencia de Respuesta: Nivel máximo de FVIII de < 20 UI/dL.

4. Resultados sobre el pico y mantenimiento de la respuesta (148–151)

Pico de respuesta máxima (FVIII):

- El mayor efecto hemostático se alcanza generalmente a los 30 a 60 minutos después de la infusión intravenosa, o a los 90 a 120 minutos después de la administración subcutánea.
- Un estudio de cohorte en Bogotá encontró que la respuesta máxima se observó a las 2 horas posteriores a la administración, momento en que comenzó a disminuir, pero manteniendo el efecto terapéutico hasta las 6 horas (149).

Mantenimiento del efecto terapéutico:

- Después de alcanzar el pico a las 2 horas, los valores comienzan a disminuir progresivamente, pero el efecto terapéutico se puede mantener hasta las 6 horas.
- El efecto terapéutico de FVIII se mantiene hasta las 6 horas en el 77 % de los pacientes.

5. Eventos adversos específicos reportados (148–151)

A. Efectos leves y comunes

Estos efectos son generalmente leves:

1. Cefalea (dolor de cabeza).
2. Rubor facial (enrojecimiento facial).
3. Hipotensión leve.
4. Taquicardia.
5. Náuseas, hipotensión y mareo.

B. Efectos graves o complicaciones mayores

La literatura asocia los siguientes eventos graves, principalmente con la administración intravenosa:

1. Hiponatremia: Este es un riesgo grave debido al potencial antidiurético y de retención de líquidos del DDAVP. Es una preocupación, especialmente con la dosificación repetida y la incapacidad de restringir la ingesta de líquidos. Las múltiples dosis pueden llevar a hiponatremia, por lo que se requiere realizar un seguimiento hidroelectrolítico.
2. Convulsiones, que pueden estar asociadas con la hiponatremia.
3. Eventos trombóticos arteriales.
4. Accidente cerebrovascular (ACV).
5. Infarto agudo de miocardio (IAM).

Por tanto, se requiere monitoreo estricto en pacientes con trastornos relacionados con el sodio, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cerebrovascular. La enfermedad cardiovascular es una contraindicación para su uso en algunos estudios.

C. Riesgos terapéuticos y farmacológicos

1. Taquifilaxia (Pérdida de Efecto): Posible efecto ante dosis repetidas, en general, se alcanza después del tercer día. Esta es una razón para evitar el uso exclusivo de DDAVP en procedimientos que requieren hemostasia prolongada.