



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

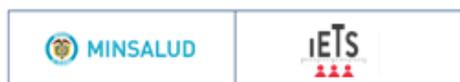


**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMIENTO CON PROFILAXIS DE PERSONAS CON HEMOFILIA A SEVERA SIN INHIBIDORES

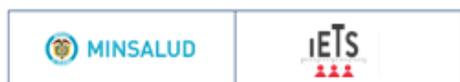
2015



PROTOCOLO CLÍNICO PARA TRATAMIENTO CON PROFILAXIS DE PERSONAS CON HEMOFILIA A SEVERA SIN INHIBIDORES

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
INSITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD

Marzo 2015



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

GERMAN ESCOBAR MORALES
Jefe de la Oficina de Calidad

FELIX REGULO NATES SOLANO
Director de Regulación de Beneficios
Costos y Tarifas del Aseguramiento en
Salud

JOSE LUIS ORTIZ HOYOS
Director de Regulación de la Operación
del Aseguramiento en Salud, Riesgos
Laborales y Pensiones

ABEL ERNESTO GONZALEZ
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO
MARTHA LUCIA MESA CORREA
Equipo Técnico Oficina de Calidad





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**HÉCTOR EDUARDO CASTRO
JARAMILLO**
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de
Tecnologías en Salud

ANGELA VIVIANA PEREZ
Subdirectora de Producción de Guías
de Práctica Clínica

JAIME HERRERA RODRÍGUEZ MORENO
Subdirección de Implantación y
Diseminación

**DIANA ESPERANZA RIVERA
RODRÍGUEZ**
Subdirectora de Participación y
Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL
Subdirección de Difusión y
Comunicación

**LAURA CATALINA PRIETO
LORENA ANDREA CAÑÓN**
Equipo Técnico



GRUPO DESARROLLADOR

Expertos temáticos

Adriana Linares Ballesteros, Oncohematóloga pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Presidente ACHOP 2013 -2015. Programa de hemofilia Clínica Infantil Colsubsidio. Programa de hemofilia Fundación HOMI Hospital de la Misericordia.

Claudia Patricia Casas, Médica Hematóloga, Hospital San Jose Clínica Colsubsidio. Instructor asociado Fundación Universitaria Ciencias de la salud.

Expertos metodológicos

Ángela Viviana Pérez Gómez. Médica, Especialista en gestión de salud pública, Especialista en epidemiología general, Magister en Epidemiología Clínica. Epidemióloga sénior, Subdirección de producción de Guías de Práctica Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Lorena Andrea Cañón Médica, Especialista en epidemiología general, Epidemióloga junior, Subdirección de producción de Guías de Práctica Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

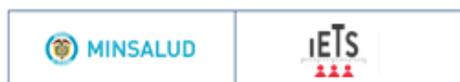
Laura Catalina Prieto. Médica, Especialista en epidemiología general, Epidemióloga junior, Subdirección de producción de Guías de Práctica Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Javier Orlando Contreras. Médico, Pediatra, Magister en ciencias clínicas. Subdirector producción de Guías de Práctica Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla. Química Farmacéutica. PhD(c) Ingeniería Industrial. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Fuerza de tarea ampliada

Diana Esperanza Rivera. Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc. en Infecciones y Salud en el Trópico, especialista en Gobierno y Políticas Públicas. Subdirectora de Participación y Deliberación, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS



Ena Cristina Fernández Moreno. Trabajadora Social, Especialista en Gerencia Social. Especialista de Participación y Deliberación, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Lilia Romero. Tecnóloga en Secretariado Comercial bilingüe. Subdirección de Participación y Deliberación, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Paola Avellaneda. Economista. Analista técnica. Subdirección de producción de guías de práctica clínica.

Expertos temáticos invitados

Agustín Contreras
Oncohematólogo pediatra
Hospital de la Misericordia

María Helena Solano
Hematóloga
Hospital San José

Angie Ubaque
Enfermera
Hospital de la Misericordia

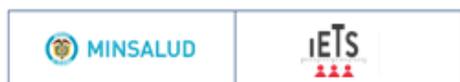
Claudia Sossa
Hematóloga
Clínica FOSCAL

Jesús Ardila Novoa
Oncohematólogo pediatra
Clínica de Neiva

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo y la contribución de las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, pacientes, participaron o asistieron durante el proceso de desarrollo de este protocolo.

Asimismo agradecemos las sugerencias de la Federación Mundial de Hemofilia – WFH.



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	10
1. OBJETIVOS.....	12
1.1 OBJETIVO GENERAL.....	12
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
2. ALCANCE	13
2.1 Población	13
2.2 Ámbito asistencial	13
2.3 Aspectos clínicos abordados por el lineamiento	13
3. MARCO CONCEPTUAL	14
3.1 Epidemiología.....	14
3.2 Manifestaciones clínicas.....	15
3.3 Diagnóstico	17
3.4 Tratamiento	17
3.4.1 Descripción del factor VIII.....	19
4. MARCO NORMATIVO	25
5. METODOLOGÍA	26
5.1 Fase preparatoria	26
5.1.1 Conformación del grupo.....	26
5.1.2 Declaración de conflictos de intereses	26
5.1.3 Definición de alcance y objetivos.....	27
5.2 Fase de elaboración	27
5.2.1 Elaboración de preguntas.....	27
5.2.2 Búsqueda de evidencia	27
5.2.3 Gestión documental	28
5.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios	28
5.2.5 Evaluación de la calidad de la evidencia	29



5.2.6	Extracción de datos	29
5.2.7	Consenso y recomendaciones del protocolo	29
5.2.8	Elaboración y revisión del documento final	29
5.2.9	Financiación	29
6.	PROTOCOLO DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILACTICO PARA PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A CONGENITA SEVERA SIN INHIBIDORES	30
6.1	Determinar los criterios y el esquema de tratamiento en profilaxis primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores.	30
	Resumen de la evidencia.....	30
	De la evidencia a la recomendación.....	31
	Recomendaciones clínicas	32
	Puntos de buena práctica clínica.....	34
	Indicadores de seguimiento.....	35
	BIBLIOGRAFIA	36
	ANEXOS	38
	Anexo No.1.....	38
	Anexo No.2 Proceso de participación.....	46
	I. Actas	55
	II. Listados de asistencia.....	57
	I. Listados de asistencia.....	58
	II. Invitación Socialización.....	58
	Anexo No.3 Preguntas genéricas y en formato PICO	59
	Anexo No.4 Estrategias de búsqueda	59
	Anexo No.5 Diagrama PRISMA.....	64
	Anexo No.6 Evaluación individual de calidad. AMSTAR.....	65
	Anexo No.7 Evaluación individual de calidad. Riesgo de sesgo para ECC.....	67
	Anexo No. 8 Características de los estudios. Revisiones Sistemáticas.....	68
	Anexo No. 9 Características de los estudios Ensayos Clínicos.....	70



Anexo No. 10 Calidad global de la evidencia. Perfil GRADE 72

Lista de abreviaturas y siglas

ATC	Sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química
EMA	European Medicines Agency
EVW	Enfermedad de Von Willebrand
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y alimentos
MHRA	Regulating Medicines and Medical Devices
ml	Mililitro
MSPS	Ministerio de salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
RSL	Revisión Sistemática de Literatura
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIVICOS	Sistema de Vigilancia Sanitario del INVIMA
UI	Unidades Internacionales
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad hereditaria caracterizada por la deficiencia del factor VIII (hemofilia A) o el factor IX (hemofilia B) de la coagulación; esta deficiencia se debe a un defecto en los genes localizados en el brazo largo del cromosoma X. La herencia se transmite ligada al cromosoma sexual X, siendo entonces los hombres los principales afectados, pero las mujeres son quienes portan y transmiten la enfermedad.

La incidencia mundial de la enfermedad se ha estimado en 1:10.000 habitantes hombres, para el caso de la hemofilia B 1:40.000 habitantes hombres. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia se estima que deben existir 400.000 personas con hemofilia en el mundo. En estados Unidos de América, según los reportes existen aproximadamente 15.000 personas con hemofilia, en el caso de México de acuerdo a los reportes existen 4.217 pacientes con hemofilia, pero de acuerdo a las estimaciones de incidencias el número esperado sería de 5.249 personas con hemofilia. En Colombia de acuerdo al estudio de Cortes B (Colombia Médica 1999) se estimaba que en el país existían aproximadamente 5.000 personas con hemofilia. De acuerdo al informe publicado en el 2011 por la Federación Mundial de Hemofilia, Colombia reportaba una prevalencia de Hemofilia A de 5.2 por 100.000 varones, dato correspondiente al año 2006 y Hemofilia B 1.10 por 100.000 varones para el mismo año.

Los síntomas se relacionan con el grado de deficiencia del factor VIII, y por esto se clasifican así:

Severa: < 1 UI/dl ($< 0,01$ UI/ml) o < 1 % de actividad del factor, se caracteriza por hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.

Moderada: 1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5% de actividad del factor, se caracteriza por hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias ante eventos de estrés hemostáticos menores; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores.

Leve: 5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a $<40\%$ de actividad del factor, se caracteriza por hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes, hemorragias ante eventos de estrés hemostáticos mayores.

La mayor morbilidad del paciente con hemofilia está dada por la hemartrosis, que se presentan en 70 a 90 % de los casos de hemofilia severa. Generalmente aparecen en el niño



cuando empieza a caminar y se manifiestan hasta la edad adulta. Afectan predominantemente las articulaciones poco protegidas por los músculos como rodillas, tobillos, codos o las articulaciones de mayor sostén como las de los miembros inferiores.

El tratamiento de la Hemofilia ha tenido grandes avances a través de la historia, la disponibilidad de derivados plasmáticos seguros, y productos recombinantes desde los años 80, especialmente en países desarrollados; de igual manera el mejoramiento en las técnicas de administración y en los regímenes, la introducción del tratamiento en casa, y algo muy importante el cambio de tratamiento a demanda por tratamiento profiláctico, lo que ha mejorado los resultados en salud y la calidad de vida de las personas con el diagnóstico de Hemofilia A.



1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un protocolo clínico que aborde el tratamiento farmacológico con profilaxis primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores, buscando reducir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar los resultados en salud en los pacientes.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Diseñar las estrategias de búsqueda de Guías de Práctica Clínica y Revisiones Sistemáticas de la Literatura que aborden las preguntas clínicas concertadas con el Ente Gestor, a las cuales el protocolo dará respuesta.

Realizar la selección y calificación de la evidencia que será usada para dar respuesta a las preguntas clínicas.

Desarrollar el protocolo de tratamiento farmacológico para las personas con diagnóstico de hemofilia A severa en profilaxis primaria y secundaria.

Establecer los criterios para administrar profilaxis primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa sin inhibidores, y de esta manera disminuir la variabilidad en la práctica clínica actual.

Mejorar los resultados en salud relacionados con la administración de la profilaxis primaria y secundaria en pacientes con hemofilia A sin inhibidores.



2. ALCANCE

El protocolo clínico para el tratamiento farmacológico con profilaxis primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa se realiza dada la variabilidad que se presenta en la práctica clínica habitual. Se abordará el tratamiento farmacológico en profilaxis primaria y secundaria.

- Usuarios del protocolo

Este protocolo está dirigido al ámbito asistencial ambulatorio. Se dirige a profesionales de la salud como médicos generales, familiaristas, internistas, pediatras, hematólogos, enfermeras, pacientes y cuidadores.

2.1 Población

Grupos que se consideran

El protocolo toma en consideración los siguientes grupos de pacientes:

- Personas con diagnóstico de Hemofilia A hereditaria severa sin inhibidores

Grupos que NO se consideran

El protocolo no toma en consideración, y por lo tanto quedan excluidos, los siguientes grupos:

- Tratamiento de pacientes con episodios agudos de sangrado.
- Tratamiento no farmacológico de personas con Hemofilia A sin inhibidores.
- Tratamiento farmacológico y no farmacológico de personas con Hemofilia A leve y moderada.

2.2 Ámbito asistencial

Las recomendaciones y pautas propuestas en este protocolo están dirigidas a los diferentes niveles de atención establecidos por el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), en el ámbito ambulatorio.

2.3 Aspectos clínicos abordados por el lineamiento

El protocolo abordará los siguientes aspectos:

- Profilaxis primaria y secundaria en personas con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores.



3. MARCO CONCEPTUAL

La hemofilia es un trastorno congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII y IX de la coagulación, en el caso de la Hemofilia A y B respectivamente. Hasta un tercio de los casos son esporádicos, es decir que no hay antecedentes familiares del trastorno, lo que significa que se debe a mutaciones espontáneas. Las manifestaciones clínicas dependen de grado de déficit del factor.

Se considera que la incidencia de la hemofilia es de 1 por cada 5.000 a 10.000 hombres. En 1999 en Estado Unidos se realizó un estudio en 6 estados, en donde se encontró que para ese momento cerca de 17.000 personas tenían Hemofilia. En la actualidad se estima que la cifra de personas con Hemofilia haya alcanzado una cifra de 20.000 teniendo en cuenta la mortalidad y nacimientos desde 1994. En Colombia para 1999 se consideraba existirían aproximadamente unas 5000 personas con esta patología.

3.1 Epidemiología

La incidencia mundial de la hemofilia A se ha estimado en 1:10.000 habitantes hombres, para el caso de la hemofilia B 1:40.000 habitantes hombres. De acuerdo a la Federación mundial de Hemofilia se estima que deben existir 400.000 personas con hemofilia en el mundo. En estados Unidos de América, según los reportes existen aproximadamente 15.000 personas con hemofilia, en el caso de México de acuerdo a los reportes existen 4.217 pacientes con hemofilia, pero de acuerdo a las estimaciones de incidencias el número esperado sería de 5.249 personas con hemofilia.(1, 2)

En Colombia de acuerdo al estudio de Cortes B se estimaba que en el país existían aproximadamente 5.000 personas con hemofilia(1). De acuerdo al informe publicado en el 2011 por la Federación Mundial de Hemofilia, Colombia reportaba una prevalencia de Hemofilia A de 5.2 por 100.000 varones, dato correspondiente al año 2006 y Hemofilia B 1.10 por 100.000 varones para el mismo año.

De acuerdo a los datos reportados en el sistema SISPRO, en Colombia se registraron los casos nuevos identificados por año, que se presentan a continuación:

CÓDIGO CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
D66X - Deficiencia hereditaria del factor VIII	436	315	327	256	98	1.432

De acuerdo con el reporte de la encuesta global de hemofilia de 2012 realizada por la Federación Mundial de hemofilia, Colombia reportó 1.807 personas con diagnóstico de Hemofilia, de las cuales 1.497 tienen diagnóstico de Hemofilia A y 310 Hemofilia B. (3)

Cerca del 75 % de las personas con hemofilia, viven en países en vía de desarrollo, y no acceden tempranamente a tratamientos de profilaxis, lo que resulta en una corta expectativa de vida o en una baja calidad de vida derivado de las consecuencias de la enfermedad.

3.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen en gran parte del nivel de déficit del factor que se tenga, por lo anterior se clasifica en:

Clasificación	Nivel del factor	Manifestaciones clínicas
Leve	5 a 40 UI/dl (0,05 a 0,40 UI/ml) o 5 a <40 % de actividad del factor	Hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes.
Moderado	1 a 5 UI/dl (0,01 a 0,05 UI/ml) o 1 a 5 % de actividad del factor	Hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores
Severo	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) o < 1 % de actividad del factor	Hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.

Fuente: Guía Federación mundial de la hemofilia 2012

Las hemorragias intraarticulares o hemartrosis representan el 65 % a 80 % de todas las hemorragias que se producen en las personas con diagnóstico de Hemofilia, y afectan de manera importante la calidad de vida principalmente en las personas con hemofilia severa,

ya que la evolución de estos episodios de sangrado es hacia la artropatía hemofílica, cuyo curso es crónico e incapacitante. (4)

Las hemorragias que se presentan en los pacientes con diagnóstico de hemofilia pueden ser espontáneas o secundarias a trauma, siendo estas últimas las más frecuentes. La localización de las hemorragias determina si el episodio de hemorragia es grave o si pone en riesgo la vida.

Tipo de sangrado	Localización
Grave	Articulaciones (hemartrosis)
	Músculos, especialmente en compartimentos profundos
	Mucosas de boca, nariz, y tracto genitourinario.
Que ponen en riesgo la vida del paciente	Intracraneal / espinal
	Cuello/garganta
	Gastrointestinal

Fuente: Guía Federación mundial de la hemofilia 2012

La frecuencia de los eventos de sangrado varía de acuerdo a su localización:

Localización de la hemorragia	Incidencia aproximada
Hemartrosis Más frecuente en las articulaciones de rodilla, tobillos y codo. Menos frecuente en hombros muñecas y cadera	70 – 80 %
Músculos	10 – 20 %
Otras hemorragias importante	5 – 10 %
Sistema nervioso central	< 5 %

Fuente: Guía Federación mundial de la hemofilia 2012

En la hemofilia no hay alteraciones en la hemostasia primaria, por lo tanto, no se observa cuadro de petequias y equimosis, pocas hemorragias de mucosas, excepto por episodios de hematuria, no se observa sangrado por pequeñas heridas cutáneas superficiales. (4)

3.3 Diagnóstico

Es necesario realizar un diagnóstico adecuado y temprano, con el objetivo de ofrecer al paciente la mejor opción terapéutica. Los diferentes trastornos de la coagulación pueden presentar síntomas similares, por lo anterior, deberán evaluarse de manera integral los posibles diagnósticos diferenciales.

Para establecer el diagnóstico es necesario realizar una historia clínica completa, indagando sobre la presencia de sangrados espontáneos o desencadenados por eventos de estrés hemostático, consumo de medicamentos homeopáticos a alopáticos que puedan conllevar a manifestaciones de sangrado, de igual manera, indagar acerca de la historia familiar de sangrado; así como la realización de exámenes paraclínicos para identificar la causa potencial de las hemorragias, como recuento plaquetario, tiempo de trombina, tiempo de protrombina y tromboplastina.

La confirmación del diagnóstico se establece a través de la cuantificación del factor de coagulación.

3.4 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de hemofilia, debe orientarse principalmente a prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente.

El tratamiento farmacológico para las personas con diagnóstico de Hemofilia A ha evolucionado a través del tiempo. Hacia la década de los años 70 la discusión se centró en las opciones terapéuticas y los riesgos derivados del uso de productos sanguíneos, la terapia en casa con transfusiones sanguíneas y el mejoramiento de la calidad de vida derivado del tratamiento.(5) En este periodo Ramgren y Alberg (6) describieron que los pacientes con niveles de factor VIII por encima del 1% raramente presentaban artropatía grave; fue a partir de esta observación que se dio lugar al concepto de "terapia profiláctica". Los países desarrollados instalaron de manera más rápida este tipo de tratamiento y lograron entonces mejorar el estado articular y la discapacidad secundaria en pacientes con hemofilia A severa, obteniendo un mejoramiento en la calidad de vida de las personas con diagnóstico de hemofilia A y sus familias. (6)

Esta mejoría se vio frenado hacia la década de los años 80 secundario a la trasmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), a través de los concentrados de factor. Como consecuencia de ello, se mejoraron los procesos de inactivación viral para los productos derivados plasmáticos, en la actualidad, se recomiendan al menos dos pasos de inactivación viral. (4, 6)

En la década de los 90, se describió la relación entre el reemplazo de factor VIII y el desarrollo de inhibidores, bajo estudios de cohorte se determinó que la profilaxis regular estaba asociada con un 60 % menos de riesgo de desarrollar inhibidores en comparación con el tratamiento a demanda. Para el año 2000, el conocimiento relacionado con el tratamiento de personas con diagnóstico de hemofilia A había aumentado considerablemente, y se había determinado la superioridad de la profilaxis comparada con el tratamiento a demanda. (5)

El tratamiento para las personas con diagnóstico de hemofilia A debe ser integral, buscando fomentar la salud física y psicosocial, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y mortalidad.(4)

Los objetivos que debe buscar el tratamiento integral son: prevención de hemorragias y daño articular, tratamiento inmediato para los episodios hemorrágicos, manejo de complicaciones como daño articular, desarrollo de inhibidores, e infecciones virales transmitidas por productos sanguíneos, y la atención psicosocial de la persona con diagnóstico y su familia, con promoción de la autoestima y autogestión de los individuos.

Para alcanzar los objetivos es necesario realizar un abordaje integral, para ello se requiere un equipo interdisciplinario de profesionales que se ajuste a los protocolos y guías de manejo establecidos por el sistema de salud. Este equipo interdisciplinario deberá contar con experiencia y capacidad para atender la salud física y psicosocial del paciente y su familia. Este equipo deberá educar al paciente y su familia en relación a la condición de salud, la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, la identificación de factores de riesgo y su intervención.

El tratamiento farmacológico con reemplazo de factor de la coagulación se divide en dos categorías, el tratamiento profiláctico y el tratamiento a demanda.

La profilaxis es el tratamiento regular con concentrado de factor que se administra a fin de prevenir los episodios hemorrágicos. El objetivo de esta terapia es prevenir las hemorragias y la destrucción de las articulaciones, y así preservar la función musculo esquelética.

Desde la década de los 80, se ha promovido la terapia en casa para pacientes con diagnóstico de hemofilia A, esta terapia permite que el paciente tenga acceso rápido al factor de coagulación, y por lo tanto, al tratamiento oportuno y óptimo. Esta opción

terapéutica solo se recomienda en pacientes y cuidadores quienes han recibido un proceso educativo por parte del equipo interdisciplinario, orientado a las generalidades de la hemofilia, reconocimiento de episodios de hemorragia y sus complicaciones, primeros auxilios, cálculo de dosis a administrar, preparación, almacenamiento y administración de concentrado de factor VIII, técnicas de asepsia, realización de punción venosa, seguimiento y reporte de eventos al equipo de salud interdisciplinario, almacenamiento y eliminación de agujas y elementos cortantes. La decisión de llevar un paciente a terapia en casa, será del equipo interdisciplinario posterior a un período de seguimiento y evaluación.

El tratamiento a demanda es la aplicación del factor VIII cuando hay evidencia clínica de sangrado. (4, 5)

3.4.1 Descripción del factor VIII

El factor VIII es una glicoproteína de alto peso molecular, actúa como cofactor en la cascada de coagulación(7). Se encuentra dentro de la Lista Modelo de la OMS, como polvo para inyección 500UI/mL (8). El factor VIII obtenido de plasma humano se obtiene a través de un procedimiento de alta tecnología, denominado fraccionamiento plasmático, que combinan técnicas de precipitación, cromatografía de intercambio iónico, y cromatografía de afinidad que garantiza su eficacia y una seguridad máxima respecto al riesgo infeccioso(9, 10). La estrategia para garantizar la seguridad se ha construido a través de la introducción de criterios clínicos y la introducción de diferentes pruebas serológicas que permiten restringir la selección de los donantes frente a diferentes virus como VIH, VHC y VHB, entre otros(10, 11). Adicionalmente, se incluyen dentro de los procesos de obtención, dos procesos de inactivación frente a virus de cubierta lipídica. Estas estrategias y procedimientos pueden no ser suficientes frente a la necesidad de protección de los pacientes frente a virus de cubierta no lipídica(11). En la tabla No.1, se presenta la clasificación de los derivados humanos de acuerdo a su pureza y método de obtención.

Tabla 1 Pureza y método de obtención de los derivados humanos

Pureza (UI/mg de proteína)	Método de purificación
Ultra Puro (1.000-3.000)	FVIII plasmático, cromatografía de inmunoafinidad
Alta Pureza Convencional (50-1.000)	FVIII plasmático, cromatografía de intercambio iónico
Pureza Intermedia – Alta (1-50)	FVIII plasmático, separación convencional

Fuente: Tomado de (11)

Si se usan concentrados derivados de plasma, la Federación Mundial de Hemofilia, recomienda solo aquellos que han sido sometidos a dos procesos de inactivación viral, ya que la inactivación viral asociada al proceso de fabricación es la única forma de aportar seguridad a los concentrados derivados de plasma. Existen diferentes métodos de reducción viral en el proceso de fabricación, las cuales son:

- El tratamiento con calor
- El tratamiento con solvente/detergente
- Nanofiltración

Con el advenimiento de la ingeniería genética, se logra identificar la estructura del factor VIII, lo que conllevó al desarrollo de factores recombinantes, esto supone eliminar el riesgo de transmisión de infecciones, pero permanece el riesgo de desarrollo. Los factores de origen recombinante se obtienen de cultivos celulares de células animales, a los cuales se ha introducido el gen del factor VII, dentro del proceso de producción, el factor es aislado, se inactivan los posibles virus y finalmente es purificado. Existen tres generaciones de factores: la primera, utilizó proteínas animales y/o humanas en el medio celular y podrían contener albúmina humana como estabilizante de proteínas en el producto terminado; los de segunda generación, reemplazan la albúmina por sustancias no proteicas y los de tercera, no contienen proteínas animales y/o humanas(11).

3.4.1.1 Clasificación ATC (Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Químico.)

El factor VIII (recombinante y derivado de plasma humano) pertenece al grupo de sangre y hematopoyéticos, antihemorrágicos y al grupo específico de factores de coagulación. En la ilustración No. 1, se observa los niveles de la clasificación ATC a los que pertenece esta tecnología.

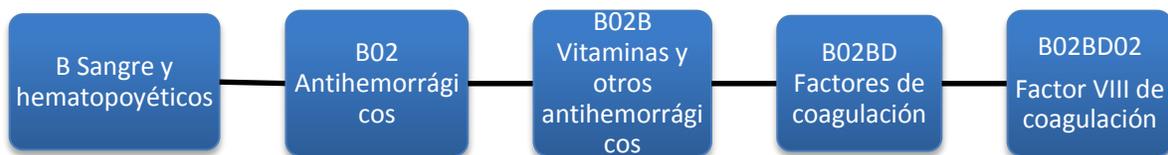


Ilustración 1 Clasificación ATC de factor VIII

Fuente : construcción propia (12)

Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: al momento de administrarlo a pacientes con hemofilia, el factor VIII se une al factor Von Willebrand en la circulación sanguínea del paciente. Actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado (factor Xa). El factor X activado transforma la protrombina en trombina. La trombina hace que el fibrinógeno se convierta en fibrina, y de esta manera se forma el coágulo sanguíneo. La administración de factor VIII aumenta sus niveles plasmáticos, lo que ocasiona restauración temporal de la deficiencia de este factor y corrige la tendencia al sangrado. La terapia con factor VIII puede no ser efectiva en algunos pacientes presencia de anticuerpos inhibidores para factor VIII, debiéndose considerar otras opciones terapéuticas(13, 14).

Dosificación y forma de administración: la dosis se expresa de acuerdo al estándar de la OMS: unidades internacionales (UI). La actividad del factor VIII en el plasma puede expresarse en porcentaje o en UI. Una unidad internacional (UI) de factor VIII equivale a la cantidad presente de factor VIII en un mililitro (mL) de sangre normal(14).

La dosis es determinada por el cálculo de la cantidad necesaria para lograr alcanzar las concentraciones plasmáticas del factor VIII similares a las del plasma normal. Por lo anterior las dosis pueden ser variables, y dependen de la localización de la hemorragia, presentación clínica y severidad, por ejemplo, en el caso de una hemartrosis temprana, esta puede ser controlada aumentando un 20 % la dosis, mientras que en la hemorragia severa puede necesitarse aumentar la concentración en un 100 %. La administración de 1 U de concentrado de FVIII eleva en 2% la actividad de factor a los 20 minutos de su administración, y para factor IX 1 U eleva en 1% la actividad de factor a los 20 minutos de su administración. Adicionalmente, es necesario realizar seguimiento a través de exámenes de laboratorio para realizar ajustes de dosis más precisos (15, 16).

Precauciones:

- Inmunológicas: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, suspender el tratamiento en caso que esto ocurra; formación de inhibidores contra el factor VIII y disminución de la respuesta clínica.
- En el caso de productos derivados del plasma humano, algunos productos pueden contener agentes infecciosos, incluyendo virus y el riesgo desde el punto de vista teórico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en mujeres embarazadas y pacientes inmunocomprometidos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster (recombinante).



Reacciones adversas (7):

- Cardiovasculares: angina, hipotensión, sensación de molestia en el pecho, frío en las extremidades, hipotensión, cianosis, bradicardia.
- Dermatológicos: reacción en el sitio de inyección, rash, prurito y urticaria.
- Metabólicos o endocrinos: hipertiroidismo.
- Gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómito, sensación de alteración del gusto, dolor abdominal.
- Hematológicos: cambios en el valor de referencia de fibrinógeno, hematoma, anemia hemolíticas, trombocitopenia.
- Efectos hepáticos: hepatitis, incremento de enzimas hepáticas.
- Inmunológicos: VIH, formación de inhibidores contra el factor, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.
- Musculo esqueléticos: artralgia, lesiones traumáticas, mialgias, inflamación de las articulaciones.
- Neurológicos: astenia, disnea, dolor de cabeza, parestesia, convulsiones, hormigueo.
- Oftálmicos: visión borrosa, discapacidad visual.
- Respiratorios: Tos, nasofaringitis, dolor de garganta, hipertensión pulmonar, broncoespasmo, disnea.
- Otros: fiebre, fatiga, escalofrío.

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: el tratamiento con factor VIII, debe ser llevado a cabo por médicos hematólogos en centros habilitados. Debe hacerse mediante paraclínicos y programas de seguimiento para pacientes que reciben de forma regular este medicamento.

Información de la agencia sanitaria - INVIMA

La búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA sanitario vigente evidenció 32 registros sanitarios vigentes. La información de estos registros se muestra en el anexo 1.

Fuentes de financiación

EL factor VIII está incluido en el POS.

Información post comercialización

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización.

Tabla 2 información relacionada con vigilancia y alertas postcomercialización para factor VIII

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Agosto 2000	Retiro voluntario del mercado de un lote de factor VIII, debido a pérdida de la potencia en condiciones normales de medio ambiente. (Withdrawal of Helixate® Lot No. (670H071E)	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176082.htm
	Julio 2000	Retiro voluntario del mercado de un lote de factor VIII, debido a pérdida de la potencia en condiciones normales de medio ambiente. (Urgent Withdrawal of Kogenate® Lot Numbers 670H071C and 670H076).	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176131.htm
	Noviembre 2005	Inclusión de nuevos eventos adversos: niveles elevados de dímero D y coagulopatía consuntiva: eventos tromboembólicos incluyendo: infarto de miocardio, isquemia del miocardio, infarto cerebral y/o isquemia, tromboflebitis trombosis arterial, trombosis venosa central y embolismo pulmonar. Al igual que casos aislados de reacciones de hipersensibilidad.	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150438.htm
INVIMA	No se encontró información		https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3616%3Abusqueda-por-principio-activo-



		&catid=191%3Afarmacovigilancia &Itemid=323
EMA		http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001401.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
MHRA		http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/DrugSafetyUpdatesearchresults/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (17-19)



4. MARCO NORMATIVO

A continuación se describen algunas de las leyes, acuerdos y decretos que reglamentan temas relacionados con la atención integral de las enfermedades huérfanas (hemofilia) teniendo en cuenta el alcance de este protocolo.

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".

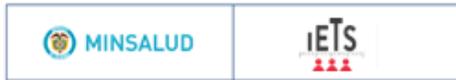
Ley 1438 de 2011 "Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones y que Modifica el artículo 2° de la Ley 1392 de 2010,"

Decreto 1954 de 2012 "Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas".

Resolución 00430 de 2013 "Por la cual se define el listado de las enfermedades huérfanas".

Resolución 3681 de 2013 "Por la cual se definen los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar, por una única vez, a la Cuenta de Alto Costo, para la elaboración del censo de pacientes con enfermedades huérfanas".

Resolución 0123 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 coagulación a la cuenta de alto costo".



5. METODOLOGÍA

5.1 Fase preparatoria

En la fase preparatoria se realizaron las acciones correspondientes al alistamiento y planificación del proyecto, que se detallan a continuación:

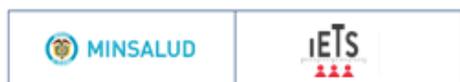
5.1.1 Conformación del grupo

El grupo desarrollador del protocolo se conformó por:

- Dos (2) expertos metodólogos: médicos epidemiólogos expertos en búsqueda, revisión sistemática de literatura, calificación de evidencia, realización de consensos de expertos y redacción de documentos. Los expertos metodológicos realizaron la construcción inicial de las preguntas, los protocolos y estrategias de búsqueda, la calificación y resumen de la evidencia.
- Dos (2) expertos temáticos con amplio conocimiento y experiencia en Hemofilia. Los expertos temáticos realizaron la revisión de las preguntas, la revisión de los protocolos y estrategias de búsqueda, revisaron la evidencia seleccionada, aportaron literatura gris, participaron en el consenso para la definición de las recomendaciones, participaron en la socialización preliminar y realizaron la revisión del documento final.
- Un (1) representante de los pacientes. Se realizó la identificación de asociaciones de pacientes, se realizó el proceso de invitación de participación a la Liga Colombiana de Hemofilia, quien envió un delegado en su representación.
- Grupo de expertos para el consenso: Se realizó la convocatoria de expertos, a través de procesos de participación e identificación de actores, cuyos perfiles fueron hematólogos de adultos, hematólogos pediatras, hematooncólogos y enfermeras que prestan atención a pacientes con diagnóstico de hemofilia. Los expertos participaron en el consenso para la definición de las recomendaciones.

5.1.2 Declaración de conflictos de intereses

La declaración de conflictos de intereses fue realizada por cada uno de los participantes en el proceso, independientemente de la etapa en la que se vinculó al mismo, y se llevó a cabo según lo propuesto en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y Evaluación Económica en su última versión(20). Posteriormente se realizó el análisis y evaluación de los conflictos de interés potenciales según las recomendaciones de la Guía metodológica, no se identificó ningún conflicto



inhabilitante, por lo anterior, todos los integrantes e invitados al desarrollo de este lineamiento pudieron participar (Anexo No. 2).

El ente gestor, MSPS, participó el proceso de desarrollo del protocolo en la etapa de definición de alcances y objetivos, y en la socialización de recomendaciones preliminares.

5.1.3 Definición de alcance y objetivos

Se realizó una reunión con los representantes del MSPS, para definir el alcance y los objetivos del protocolo, con base en la priorización de puntos críticos en la atención de pacientes, previamente identificados, obteniendo como resultado el siguiente alcance, tratamiento farmacológico con profilaxis para pacientes con diagnóstico de hemofilia A congénita severa sin inhibidores.

Se excluyó el diagnóstico, el tratamiento a demanda, tratamiento de episodios hemorrágicos agudos, y el tratamiento no farmacológico.

5.2 Fase de elaboración

5.2.1 Elaboración de preguntas

Una vez definido el alcance del protocolo se procedió a la elaboración de las preguntas genéricas y con estructura PICO. (Anexo No.3) Las preguntas PICO permiten estructurar la búsqueda de evidencia, especificando sus componentes, P población, I intervención, C comparador, O Outcome/desenlace. Los desenlaces se plantearon a priori, fueron revisados por los expertos y se concertaron con el grupo desarrollador, posterior a esto se realizó la estrategia de búsqueda.

Las preguntas de investigación fueron refinadas y validadas con base en: las necesidades identificadas por parte del ente gestor, la epidemiología de la enfermedad, recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, y con expertos temáticos del grupo desarrollador.

Una vez validadas las preguntas clínicas, se elaboró el protocolo y estrategias de búsqueda. (Anexo No.4)

5.2.2 Búsqueda de evidencia

Búsqueda en bases de datos electrónicas, para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)



- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "haemophilia A", "hemophilia A", "treatment". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La estrategia se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio: de alta especificidad para revisiones sistemáticas y de alta sensibilidad para estudios primarios. (Anexo No. 4).

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

Otros métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda manual "en bola de nieve" mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Adicionalmente se buscó información en las bases de datos especializadas, sugeridas por los expertos temáticos. Se incluyeron artículos sugeridos por los expertos temáticos. Es importante mencionar que se realizó búsqueda de GPC.

5.2.3 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA(21) (Anexo No. 5)

5.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (AP/LC) de manera independiente, revisando los títulos y resúmenes en Excel®. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.



5.2.5 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada por un experto metodólogo (AP) de acuerdo con los criterios AMSTAR para RSL, riesgo de sesgo para ensayos clínicos aleatorizados (Anexo No.6). Estas son las herramientas de mayor aceptación, utilidad y diseminación para evaluar la calidad de acuerdo al tipo de diseño que se tenga como evidencia.

5.2.6 Extracción de datos

La información básica de los estudios y sus hallazgos fueron extraídos por un revisor (AP), aplicando un formato estándar diseñado en un archivo del programa Microsoft Word® (Anexo No. 7). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

5.2.7 Consenso y recomendaciones del protocolo

Una vez se realizó la calificación, selección y extracción de la evidencia se procedió a la realización de un consenso formal con expertos temáticos (hematólogos de adultos, hematólogos pediatras, hematooncólogos, enfermeras y representante de pacientes), con los cuales se discutió la evidencia, sus puntos de vista basados en la experiencia clínica, la disponibilidad de recursos, aspectos de implementabilidad y conocimiento del tema, de esta manera se llegó a la redacción de las recomendaciones que dan respuesta a las preguntas planteadas a priori.

5.2.8 Elaboración y revisión del documento final

Una vez realizados los pasos previos se procedió a la redacción del documento preliminar, que fue validado en primera instancia por los expertos temáticos pertenecientes al grupo desarrollador y posteriormente socializado con los expertos temáticos invitados para conocer sus comentarios y observaciones, posteriormente se realizó la revisión de los comentarios, se realizaron los ajustes pertinentes al documento, generando así la versión final del protocolo.

5.2.9 Financiación

El ente financiador (MSPS) no tuvo ninguna intervención en las indicaciones clínicas que este protocolo aporta. Se mantuvo la independencia editorial durante el desarrollo del lineamiento y el desarrollo del documento final.

6. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PROFILACTICO PARA PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A CONGENITA SEVERA SIN INHIBIDORES

6.1 Determinar los criterios y el esquema de tratamiento en profilaxis primaria y secundaria en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores.

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se tuvieron en cuenta dos revisiones sistemáticas de literatura (Castro H 2014 y Iorio A 2011)(5, 22) y cuatro ensayos clínicos (Valentino 2011, Manco 2013, Lindvall 2012 y Manco 2007)(23-26). La calidad de la evidencia se encuentra en el anexo 6.

El estudio de **Iorio 2011**, es una revisión sistemática de la colaboración Cochrane, cuya población fue niños y adultos con hemofilia A y B congénita, de todas las edades, y grados de severidad. Se excluyeron personas con inhibidores, y cuyo objetivo fue determinar la efectividad de la profilaxis con concentrados de factor VIII en el manejo de personas con hemofilia A. Esta revisión está basada en 6 estudios, 2 ensayos clínicos aleatorizados y cuatro ensayos crossover. Las comparaciones que se establecen son tratamiento a demanda, placebo, y alternativas de profilaxis.

Los resultados obtenidos evidenciaron que la frecuencia de hemorragia se reduce en el tratamiento profiláctico versus placebo -10.73 (IC 95% -16.55 -4.91). Cuando se comparó el tratamiento profiláctico versus el tratamiento a demanda, se evidencia un efecto protector de la profilaxis en relación a la tasa de hemorragias 0.30 (IC 95% 0.12 a 0.76) I^2 99 %; Tasa de sangrado articular 0.22 (IC 95% 0.08 a 0.63) I^2 98 %. Al comparar diferentes regímenes de profilaxis bajo el desenlace de frecuencia de hemorragia en dos estudios no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas; pero en la diferencia de hemorragias por año el estudio (Morfini 1976) evidenció diferencias a favor del esquema de profilaxis que se administra dos veces a la semana versus el que se administra 1 vez a la semana -3.30 (IC 95% -5.50 a -1.10). Estos estudios no fueron susceptibles de ser combinados dada la heterogeneidad entre ellos, explicada por diferencia en las dosis de administración de la profilaxis.

En relación a la evaluación de eventos adversos, se evaluó el desarrollo de inhibidores y antígenos positivos para Hepatitis B, para el cual, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos bajo comparación (tratamiento con profilaxis versus tratamiento a demanda).



El estudio de **Castro 2014**, es una revisión sistemática de la literatura con análisis descriptivo, en la cual se evidencia ampliamente la superioridad en efectividad clínica de la profilaxis comparada con el tratamiento a demanda.

Valentino 2011, es un ensayo multicéntrico, en el cual se incluyen personas > 7 años y < 65 años, con diagnóstico de Hemofilia A moderada y severa. Se compara el esquema de profilaxis estándar (20-40 IU Kg cada 48 horas) versus el esquema individualizado (20-80 IU Kg cada 72 horas). Se evidenció que los dos esquemas de profilaxis demostraron no tener diferencias estadísticamente significativas en efectividad y seguridad para la prevención y el manejo de la hemorragia, (1.6 Vs 1.9 P= 0.25). También se demostró que los dos regímenes de profilaxis en comparación con el tratamiento a demanda reducen de manera significativa la hemorragia.

Manco 2013, es un ensayo clínico que incluyó Hombres de 12 -50 años con hemofilia A severa, que comparó la Profilaxis de rutina con rFVIII-FS con terapia a demanda. Los resultados obtenidos evidenciaron que la media del número de hemorragias fue significativamente más baja en el grupo que recibió profilaxis versus el grupo que recibió tratamiento a demanda (0 vs 54.9, $p < 0.0001$).

Lindvall 2012, es un estudio aleatorizado, prospectivo, crossover, que incluyó pacientes con Hemofilia A severa, mayores de 2 años, en tratamiento profiláctico con buena adherencia, sin historia de inhibidores, sin problemas de acceso venoso, y que comparó dosis de profilaxis estándar versus dosis ajustada diaria. Este estudio evidenció que el número de hemorragias fue significativamente mayor en el esquema de dosificación diaria versus la profilaxis estándar (P=0.034).

Manco 2007, es un ensayo multicéntrico, que incluye población menor de 30 meses, con nivel de actividad de factor VIII <2 UI, historia de 2 o menos hemorragias, imágenes normales, no inhibidores y movimiento normal, que compara esquema de profilaxis (25 UI/kg dosis interdiaria) versus tratamiento a demanda. Se evidenció que la proporción de pacientes con 6 articulaciones normales a los 6 años de edad fue de 93 % en el grupo de profilaxis y de 55% en el grupo de tratamiento a demanda (P=0.002). El riesgo relativo de daño de una o más articulaciones fue de 6.1 [IC 95 % 1.5 a 24.4] en el grupo de tratamiento a demanda, comparado con un riesgo relativo de 0.17 en el grupo de tratamiento con profilaxis.

De la evidencia a la recomendación

La calidad global de la evidencia (GRADE) para frecuencia de hemorragias fue baja, para hemorragia articular fue baja, para eventos adversos como infecciones fue baja y para inhibidores moderada. (Anexo No. 9)

La evidencia demuestra de manera consistente que el tratamiento profiláctico es más efectivo que el tratamiento a demanda en personas con diagnóstico de hemofilia A severa sin inhibidores, dado por la reducción en la frecuencia de hemorragia y la reducción de la tasa de hemorragias. De igual manera no hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos.

En relación a los esquemas de profilaxis, solo un estudio, incluido en la revisión de Iorio, demuestra que el esquema de 2 dosis es más efectivo que el de una dosis. Los estudios que se encuentran en la literatura en los que se comparan diferentes regímenes de profilaxis son heterogéneos, lo que impide tener una medida combinada del efecto. En la literatura se han descrito diferentes esquemas de tratamiento, Malmö, Utrecht y el esquema Canadiense. No existe uniformidad en la recomendación del esquema a utilizar en el mundo, dadas las características de la evidencia que soportan su efectividad, por lo anterior, se consideró por parte del grupo desarrollador que no se determinaría solo un esquema de los previamente mencionados, sino que se establece un rango de dosis de administración, que se encuentra dentro de los estudiados y que ha reportado ser efectivo y seguro, además se definió que es el equipo interdisciplinario de tratamiento quien deberá evaluar y ajustar la dosis de acuerdo a la valoración individualizada del paciente, pero que por ningún motivo la dosis administrada podrá ser inferior o superior al esquema sugerido por este protocolo, dado que no hay evidencia que soporte efectividad en dosis diferentes.

Recomendaciones clínicas

- Se recomienda la profilaxis para pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa o moderada con patrón de hemorragia severo, porque reduce la frecuencia y los sangrados articulares espontáneos, ya que el objetivo de la terapia es preservar la función musculo esquelética o evitar el deterioro.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

- Se recomienda que los niños con hemofilia severa o moderada con patrón de sangrado severo, reciban profilaxis con factor VIII, con el objetivo de prevenir hemartrosis y otros episodios de sangrado.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

- Se recomienda iniciar profilaxis primaria y secundaria de acuerdo a las siguientes definiciones:

- » Profilaxis primaria:

Tratamiento regular y continuo que se inicia en ausencia de enfermedad articular osteocondral documentada, a través de, examen físico o imágenes diagnósticas, y que se inicia antes del segundo sangrado de articulaciones y antes de los tres años de edad.

- » Profilaxis secundaria:

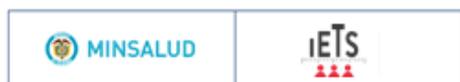
La profilaxis secundaria debe efectuarse cuando los pacientes no cumplan con los requisitos para la profilaxis primaria.

- Tratamiento regular y continuo que comienza después de dos episodios de hemorragia de articulaciones blanco y antes del inicio de enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas.
- Tratamiento regular y continuo que inicia después del comienzo de enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas.
- Profilaxis intermitente: tratamiento para prevenir hemorragias por periodos que no exceden las 45 semanas en el año.
- Profilaxis a corto plazo: tratamiento durante 4 a 8 semanas que se usa en los pacientes con hemorragias reiteradas, particularmente en las articulaciones diana, y su objetivo es interrumpir el ciclo hemorrágico

Calidad de la evidencia: Consenso de expertos

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

- Se sugieren los siguientes esquemas para profilaxis :
 - Concentrado de factor VIII 15 a 40 UI/kg por dosis administrada, 3 veces por semana.
 - Para menores de 3 años como esquema de profilaxis primaria, se sugiere el protocolo canadiense: inicia la infusión 1 vez a la semana 50 UI/kg, y se modifica de acuerdo al comportamiento clínico de las hemorragias.



No hay evidencia concluyente que demuestre mayor efectividad de un esquema versus otro.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕

Fuerza de la recomendación: Débil a favor

Se sugiere no suspender la profilaxis primaria y secundaria cuando lleguen a la adultez, ya que pueden ocurrir hemartrosis, otras hemorragias y disminución de la calidad de vida si se discontinúa esta.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕

Fuerza de la recomendación: Débil a favor

- Se sugiere en pacientes adultos con compromiso severo de la función osteomuscular, que no hayan accedido o adherido de manera temprana al esquema profiláctico, la administración de tratamiento a demanda cada vez que se presente un nuevo episodio de sangrado.

Calidad de la evidencia: Consenso de expertos

Fuerza de la recomendación: Débil a favor

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ Siempre se deberá valorar de manera integral la respuesta al tratamiento, evaluación de la función músculo esquelética, frecuencia y sitios de hemorragia y calidad de vida, teniendo en cuenta las actividades y ocupaciones de la persona con diagnóstico de hemofilia A hereditaria.
- ✓ Motivar al paciente a continuar con la profilaxis al llegar a la edad adulta.
- ✓ Motivar y educar al paciente para el auto cuidado en relación a las conductas de riesgo.
- ✓ Brindar al paciente y su familia educación acerca de los factores de riesgo que pueden producir eventos hemorrágicos.
- ✓ Motivar al equipo de salud a realizar seguimiento a los eventos hemorrágicos que presenten los pacientes.

Indicadores de seguimiento

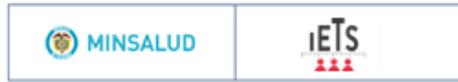
Posterior a realizar una revisión de la literatura, de las recomendaciones planteadas en este protocolo, y de acuerdo al consenso con expertos, se sugieren dos indicadores para realizar seguimiento al tratamiento farmacológico con factor de coagulación de reemplazo, para personas con diagnóstico de hemofilia A severa sin inhibidores.

Indicador	Operacionalización	Responsable
Tasa anual de hemorragias <ul style="list-style-type: none"> • Hemartrosis • Hemorragia en general 	# de episodios de hemartrosis/personas año de seguimiento # de episodios de sangrado/personas año de seguimiento	Institución prestadora de servicios de salud
Semanas total de profilaxis al año <ul style="list-style-type: none"> • Primaria • Secundaria 	# de semanas al año que recibió tratamiento con profilaxis	Institución prestadora de servicios de salud



BIBLIOGRAFIA

1. A C. Hemofilia: terapéutica en las alteraciones hemostáticas. Colombia Medica. 1999;30(1).
2. CDC Cpeypde. Hemofilia 2014.
3. Hemofilia WFO. Report on the Annual Global Survey 2012.
4. SRIVASTAVA A. Guidelines for the management of hemophilia. WFH GUIDELINES. Haemophilia. 2013;19.
5. Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type A treatment: A systematic review. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2014;30(1):1-11.
6. Salud Md. Guía Clínica Hemofilia. 2013.
7. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
8. OMS. Lista Modelo de Medicamentos esenciales. OMS: 2013.
9. Martin AC, Samama C. Medicamentos derivados del plasma: fracciones coagulantes y anticoagulantes. EMC - Anestesia-Reanimación. 2014;40(4):1-13.
10. ALEDORT LM. The Evolution of Recombinant Factors for Hemophilia: Making Therapeutic Choices. Haematologica. 2004;89(s1):1-2.
11. CCST CCpIST. Hemofilia - Guía terapéutica. In: epidemiología Sgdpdlsy, editor. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad 2012.
12. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
13. Truven Health Analytics Inc. Drug details - MICROMEDEX®. Micromedex 2.02014.
14. AEMPS. Ficha técnica del producto - Fanhdi. 2014.
15. Team APW. Recombinant factor VIII. Australian Prescriber. 1996;19:24-7.
16. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - ADVATE. European Medicines Agency: 2014.
17. FDA. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Food and Drug Administration 2014 [cited 2014 20/12]. Available from: http://google2.fda.gov/search?q=VIII&client=FDAGov&proxystylesheet=FDAGov&output=xml_no_dtd&site=FDAGov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive:Yes&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&filter=0.
18. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda_por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
19. MHRA MaHpRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from:



<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>.

20. MSPS FSdB. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y EE. Bogotá 2014.
21. Liberati A AD, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Loannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009.
22. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan Anthony KC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (9). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003429.pub4/abstract>.
23. Valentino La MVHAQDVCASPPLWYPSG. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH.10(3):359-67.
24. Manco-Johnson Mj KCLRMTLTGSLRGLGMUVRVHW. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH.11(6):1119-27.
25. Lindvall K AJBSLRCKSPSBE. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia*.18(6):855-9.
26. Manco-Johnson Mj KCLRMTLTGSLRGLGMUVRVHW. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6).
27. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
28. Guzmán, J. Hemofilia. In: Clínica AP-DGdP, editor. Correo electrónico de la Dirección de Medicamentos y tecnologías en salud del MSPS acerca de registros sanitarios de productos vigentes y en trámite relacionados con hemofilia y anexo de comunicación INVIMA 2015.

ANEXOS

Anexo No.1

Expediente	Registro	Principio Activo	Nombre del Producto	Indicación	Titular
19986294	INVIMA 2008M-0008155	FACTOR VIII HUMANO (PROTEINA TOTAL MÁX. 11 MG.)	OCTANATE 500 UI.	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)	OCTAPHARMA PHARMAZE UTIKA PRODUKTIO NSGES M.B.H
19986299	INVIMA 2008M-0008163	FACTOR VIII HUMANO (TOTAL MAXIMO DE PROTEINA 22 MG.)	OCTANATE 1000 UI.	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)"	OCTAPHARMA PHARMAZE UTIKA PRODUKTIO NSGES M.B.H
28996	INVIMA 2009 M-010618-R2	FACTOR DE COAGULACIÓN FACTOR VIII	KOATE MR D.V.I.	Tratamiento de la hemofilia en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII (tratamiento de la hemofilia a).	GRIFOLS THERAPEUTICS INC.
64094	INVIMA 2006M-005032 R1	FACTOR ANTIHEMOFILICO HUMANO (FACTOR VIII)	EMOCLOT 500 U.I	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.	KEDRION S.P.A
64092	INVIMA 2007M-006885 R1	FACTOR ANTIHEMOFILICO HUMANO (FACTOR VIII)	EMOCLOT 1000 U.I.	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.	KEDRION S.P.A

20009693	INVIMA 2010M- 0010774	FACTOR VIII	FACTOR VIII DE COAGULA CION HUMANO 500 UI	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.	CSL LIMITED
19959426	INVIMA 2006M- 0005443	FACTOR VIII	OPTIVATE ® FACTOR ANTIHEM OFILICO HUMANO VIII 500 UI DE DOBLE INACTIVAC ION VIRAL	Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.	BIO PRODUCTS LABORATOR Y LIMITED
20022505	INVIMA 2011M- 0012373	FACTOR VIII (PROTEINA S TOTALES)	FANHDI 1000 U.I.	Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia a.	
228738	INVIMA 2008 M- 012195 R-1	FACTOR VIII ACTIVIDAD	BERIATE 250 U.I.	Tratamiento de la hemofilia a, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII	CSL BEHRING GMBH
20028525	INVIMA 2012M- 0013861	FACTOR VIII ANTIHEMO FILICO	GREEN VIII LYOPHILIZ ED® 250UI	Para el tratamiento de la hemofilia a con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.	GREEN CROSS CORPORATI ON
201885	INVIMA 2006M- 004879 R1	FACTOR VIII ANTIHEMO FILICO	FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII ANTIHEM OFILICO	Defectos de coagulación de hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa, enfermedad de willbrand's.	INSTITUTO GRIFOLS S.A.
201884	INVIMA 2007M- 004878- R1	FACTOR VIII ANTIHEMO FILICO (PROTEINA S TOTALES)	FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII ANTIHEM OFILICO	Defectos de coagulación de hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa, enfermedad de willbrand's.	INSTITUTO GRIFOLS S.A.

20059157	INVIMA 2014M- 0015100	FACTOR VIII ANTIHEMO FILICO RECOMBIN ANTE	GREEN GENE RECOMBIN ANT	Tratamiento y profilaxis del sangrado en hemofilia a. el factor VIII anti hemofílico recombinante no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	GREEN CROSS CORPORATI ON
20022502	INVIMA 2012M- 0012865	FACTOR VIII DE COAGULAC ION	FANHDI® 1500 U.I.	Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia a.	INSTITUTO GRIFOLS S.A.
19900494	INVIMA 2008 M- 012621 R-1	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN	KOATE ® D.V.I 1000UI	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.	GRIFOLS THERAPEUTI CS INC.
19900493	INVIMA 2009 M- 012629 R1	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN	KOATE ® D.V.I. 250 UI.	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.	GRIFOLS THERAPEUTI CS INC.
20059321	INVIMA 2014M- 0014969	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN DE SANGRE HUMANA	GREEN VIII LYOPHILIZ ED 500 UI	Para el tratamiento de la hemofilia a con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.	GREEN CROSS CORPORATI ON
19963036	INVIMA 2006M- 0006627	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN DE SANGRE, CONCENTR ADO (HUMANO)	HEMORAA S 500 I.U.	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa. enfermedad de willebrand's	RARE ANTIBODY ANTIGEN SUPPLY, INC.
19963039	INVIMA 2006M- 0006667	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN DE SANGRE, CONCENTR ADO	HEMORAA S 250 I.U.	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia a) con hemorragia severa. Enfermedad de willebrand's	RARE ANTIBODY ANTIGEN SUPPLY, INC.

		(HUMANO) , ACTIVIDAD C			
20067732	INVIMA 2014M- 0015550	FACTOR VIII DE COAGULAC ION HUMANA	WILATE 500UI	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.	OCTAPHAR MA A.G
20051834	INVIMA 2014M- 0015529	FACTOR VIII DE COAGULAC ION HUMANA	WILATE®1 000	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.	OCTAPHAR MA A.G
228736	INVIMA 2009 M- 012104 R1	FACTOR VIII DE COAGULAC ION HUMANO	BERIATE 1000 U.I.	tratamiento de la hemofilia a, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII	CSL BEHRING GMBH
208310	INVIMA 2007M- 006083- R1	FACTOR VIII DE COAGULAC ION HUMANO	HAEMOCTI N SDH 250	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a	BIOTEST PHARMA GMBH
208308	INVIMA 2007M- 006084- R1	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN HUMANO	HAEMOCTI N SDH 500	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a	BIOTEST A.G
20022583	INVIMA 2012M- 0013378	FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN HUMANO	FACTANE ® 500 U.I	El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia a), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII. el tratamiento puede ser seguido por los pacientes que desarrollan una inhibición al factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a una tasa inferior de 5 unidades de	LFB BIOMEDICA MENTS

				bethesda (ub) si la respuesta clínica persiste con un aumento de tasa del factor VIII circulante. El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento del inhibidor por inducción de tolerancia inmune. El Factane no contiene el factor willebrand en cantidad.	
20011864	INVIMA 2010M- 0011421	FACTOR VIII HUMANO	WILATE 450 UI	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 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.	OCTAPHAR MA A.G.
20011862	INVIMA 2010M- 0011189	FACTOR VIII HUMANO	WILATE® 900 UI	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 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 VII. En caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado, con éxito, con un	OCTAPHAR MA A.G.

				paciente con la enfermedad de von willebrand y con inhibidor.	
19993113	INVIMA 2009M- 0009158	FACTOR VIII RECOMBIN ANTE (OCTOCOG ALFA)	ADVATE® 1000UI	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	LABORATOR IOS BAXTER S.A.
19993115	INVIMA 2009M- 0009160	FACTOR VIII RECOMBIN ANTE (OCTOCOG ALFA)	ADVATE® 500 UI	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	LABORATOR IOS BAXTER S.A.
19993114	INVIMA 2009M- 0009159	FACTOR VIII RECOMBIN ANTE (OCTOCOG ALFA)	ADVATE® 250 UI	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	LABORATOR IOS BAXTER S.A.
20046519	INVIMA 2012M- 0013753	MOROCTO COG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULAC IÓN RECOMBIN ANTE)	XYNTHA® 2000 UI	Está 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). xyntha® no contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand.	PFIZER S.A.S.
20046518	INVIMA 2012M- 0013847	MOROCTO COG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULAC	XYNTHA® 1000 UI POLVO LIOFILIZAD O PARA	Está 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	PFIZER S.A.S.

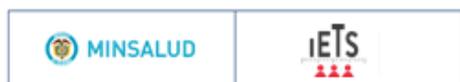
		IÓN RECOMBINANTE)	SOLUCION INYECTABLE	hemofilia clásica). xyntha® no contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand.	
20005015	INVIMA 2009M-0009692	MOROCTO COG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE)(EXCESO 15-17%: 294 UI)	XYNTHA® 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE	Está 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). xyntha® no contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand.	PFIZER S.A.S.
20005016	INVIMA 2009M-0009675	MOROCTO COG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE)(EXCESO 15-17%: 578 UI)	XYNTHA® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	Está 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). xyntha® no contiene el factor von willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von willebrand.	PFIZER S.A.S.
20021928	INVIMA 2011M-0012203	*	KOGENATE FS FACTOR ANTIHEMIFILICO RECOMBINANTE 2000 UI	Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado. - tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia a. - tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate® no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.	BAYER PHARMA A.G.
19947689**	INVIMA 2005M-0004033	FACTOR ANTIHEMIFILICO (RECOMBI	KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEM	Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado. - tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con	BAYER PHARMA A.G.

		NADO) FORMULA DA CON SUCROSA	OFILICO RECOMBIN ANTE 500 UI .FORMULA DO CON SUCROSA.	hemofilia a. - tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	
19947690**	INVIMA 2005M- 0004110	FACTOR ANTIHEMO FILICO RECOMBIN ADO FORMULA DO CON SUCROSA	KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEM OFILICO RECOMBIN ANTE 1000 UI	Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado. - tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia a. - tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	BAYER PHARMA A.G.
19947691**	INVIMA 2004M- 0004005	FACTOR ANTIHEMO FILICO RECOMBIN ADO (FORMULA DO CON SUCROSA)	KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEM OFILICO RECOMBIN ANTE 250 UI. FORMULA DO CON SUCROSA	Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia a. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.	BAYER HEALTHCAR E A.G

* Dato no disponible en base de registros sanitarios SIVICOS del INVIMA.

** Registros sanitarios vigentes y en trámite de renovación de acuerdo a comunicación de INVIMA del 12/05/12.

Fuente: Construcción propia con base en (27), (28).



Anexo No.2 Proceso de participación

CONSENSO DE EXPERTOS: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LAS PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A SEVERA EN PROFILAXIS PRIMARIA Y SECUNDARIA

Fecha del informe: 22/12/2014

Tipo de proceso:

- Evaluación de tecnologías en salud
- Producción de guía de práctica clínica corta
- Producción de lineamientos
- Producción de protocolo
- Adopción de guía de práctica clínica
- Otro ¿Cuál? _____

Fase del proceso: Refinamiento criterios y esquema de tratamiento para pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores.

Objetivos del proceso:

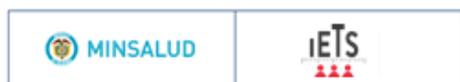
En el marco del Convenio de Asociación 762 de 2014 celebrado entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS, el IETS desarrolló un protocolo de tratamiento farmacológico para las personas con diagnóstico de hemofilia A severa en profilaxis primaria y secundaria a través de la realización de una revisión sistemática de literatura. En este proceso se determinaron los criterios y el esquema de tratamiento para pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores.

Por lo anterior, la Subdirección de Participación y Deliberación invitó a un grupo multidisciplinario a un consenso de expertos que tuvo como objetivo formular la o las recomendaciones derivadas de la mejor evidencia disponible, para la profilaxis primaria y secundaria en personas con diagnóstico de Hemofilia A sin inhibidores.

Fechas reuniones:

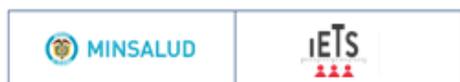
3 de diciembre de 2014.

Convocatoria:



Actores invitados a la reunión (para delegación de representante)

Nombre	Entidad
Carmen Rosales. Presidenta	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Adriana Linares. Presidenta	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica
Heli Hernández Ayazo. Presidente	Asociación Colombiana de Medicina Interna
Esperanza Morales Correa. Presidente	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia
Sergio Robledo Riaga. Director Científico	Liga Colombiana de Hemofílicos
Nicolás Ramos. Presidente	Sociedad Colombiana de Pediatría
Maria Adelaida Aristizabal	Pediatra – Hematóloga. Experta temática
María Helena Solano Trujillo	Internista – Hematóloga. Experta temática
Claudia Patricia Casas	Especialista en medicina interna, hematología y epidemiología. Experta temática
Virginia Abello	Especialista en medicina interna y hematología. . Experta temática
Carlos Varón	Internista - Hematólogo
Jimena Delgado	Enfermera - Experta Temática
Yadira Valderrama	Enfermera - Experta Temática
Angie Ubaque	Enfermera - Experta Temática
Adolfo Llinás Volpe	Experto Temático



Confirmación de la participación de actores invitados:

Nombre	Entidad	Confirmación
Carmen Rosales. Presidenta	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Confirmó
Adriana Linares. Presidenta	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica	Confirmó
Heli Hernández Ayazo. Presidente	Asociación Colombiana de Medicina Interna	No asiste
Esperanza Morales Correa. Presidente	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia	No asiste
Sergio Robledo Riaga. Director Científico	Liga Colombiana de Hemofílicos	Confirmó
Nicolás Ramos. Presidente	Sociedad Colombiana de Pediatría	No Asiste
Maria Adelaida Aristizabal	Pediatra – Hematóloga. Experta temática	No Asiste
María Helena Solano Trujillo	Internista – Hematóloga. Experta temática	No Asiste
Claudia Patricia Casas	Especialista en medicina interna, hematología y epidemiología. Experta temática	Confirmó
Virginia Abello	Especialista en medicina interna y hematología. . Experta temática	No asiste
Carlos Varón	Internista - Hematólogo	No asiste
Jimena Delgado	Enfermera - Experta Temática	Confirmó
Yadira Valderrama	Enfermera - Experta Temática	No asiste
Angie Ubaque	Enfermera - Experta Temática	Confirmó



Adolfo Llinás Volpe	Experto Temático	No asiste
---------------------	------------------	-----------

Actores que participaron en la reunión:

Nombre	Entidad
Agustín Contreras	Oncohematologo pediatra
Claudia Casas	Hematóloga – Hospital San José
Maria Helena Solano	Hematóloga – Hospital San José
Angie Ubaque	Enfermera experta - Hospital de la Misericordia
Sergio Robledo	Medico Liga Colombiana de Hemofílicos
Jimena Delgado Martínez	Enfermera experta – Hospital San José
Claudia Sosa	Hematóloga – Clínica Foscal
Jesús Ardila Novoa	Oncohematologo pediatra-
Adriana Linares	Hematóloga Pediátrica _ Universidad nacional

Participación del público:

¿Se recibieron comentarios del público durante las fases del proceso?

No

¿Se recibieron derechos de petición relacionados con las fases del proceso?

No

¿Se recibió solicitud de información del público relacionada con las fases del proceso?

No

Indicadores de evaluación del proceso:

Grado de participación



Momentos participativos:

- **Momento participativo:** Reunión para discusión refinamiento de la pregunta de evaluación
- **Tipo de participación:**
 - Activa
 - Consultiva
 - Informativa

Fecha: 3/12/2014

Métodos y técnicas de participación: Los expertos invitados asistieron a una reunión presencial en las instalaciones del IETS. La metodología utilizada permitió al grupo desarrollador exponer la o las pregunta (s) de investigación planteadas y a través del consenso de expertos, en el cual, un grupo de personas con experiencia, habilidad o determinados conocimientos científicos, técnicos y prácticos en un área específica adoptaron una decisión de común acuerdo empleando métodos sistemáticos y procesos estructurados.

La reunión siguió la siguiente agenda:

Bienvenida: Presentación general del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud A cargo de Angela Perez, Epidemióloga Senior de la Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica.

1. Autorización grabación de audio y toma de fotografías. A cargo Angela Perez Epidemióloga Senior de la Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica.
2. Presentación de integrantes del consenso.
3. Presentación política de transparencia _ Calificación declaración de conflictos de interés. A cargo de Diana Esperanza Rivera, Subdirectora de Participación y Deliberación.
4. Presentación Protocolo Profilaxis primaria y secundaria en personas con diagnóstico de hemofilia a congénita severa sin inhibidores

i. Plenaria de Opiniones

ii. Definición de recomendaciones finales

5. Evaluación y Cierre

- **Aspectos relevantes de la implementación de la metodología:** Gracias a la metodología planteada, los expertos participantes pudieron aportar información diversa que refinó el protocolo planteado y formalizar sus posibles efectos.
 - Soportes de esta reunión pueden encontrarse en los anexos II y 0

- **Momento participativo:** Socialización protocolo de tratamiento farmacológico para las personas con diagnóstico de hemofilia A severa en profilaxis primaria y secundaria
- **Tipo de participación:**
 - Activa
 - Consultiva
 - Informativa
- **Fecha:** 19/12/2014

- **Métodos y técnicas de participación:** Se realizó una socialización de las recomendaciones definidas en el protocolo de tratamiento farmacológico para las personas con diagnóstico de hemofilia A severa en profilaxis primaria y secundaria dirigida a los actores interesados
 - **Aspectos relevantes de la implementación de la metodología:** Este momento participativo de índole informativa se propuso bajo la modalidad presencial, se realizó de manera abierta ya que se informó a través de la página web del IETS
 - Soportes de este momento participativo pueden encontrarse como anexos **¡Error! o se encuentra el origen de la referencia..**

Grado de satisfacción de los participantes en las reuniones programadas:

Con respecto a la reunión realizada el 3 de diciembre por el IETS, los resultados sobre satisfacción se encuentran a continuación.

Cada uno de los ítems se mide con valores entre uno (1) y cinco (5) y los valores reportados son el promedio simple de las valoraciones emitidas por los participantes que entregaron el formato.

Formatos entregados: 9

Formatos recibidos: 9

Evaluación del conferencista o moderador: Con respecto a este ítem, la escala de valoración se representa así:



Grado percibido de dominio del tema: 4,67 - Sobresaliente

Claridad en la transmisión de los conocimientos: 5,00 - Excelente

Respuesta clara a las inquietudes de los asistentes: 5,00 - Excelente

Evaluación de los contenidos desarrollados: Con respecto a este ítem, la escala de valoración se representa así:



Aplicabilidad directa al ámbito de trabajo o al área de interés: 4,5 - Sobresaliente

Distribución/ordenamiento de los temas: 4,5 - Sobresaliente

Evaluación general de la reunión: Con respecto a este ítem, la escala de valoración se representa así:



Entorno de trabajo / instalaciones / Condiciones Logísticas: 5,00 - Excelente

Dinámica general aplicada: 4,67 - Sobresaliente

Nivel de satisfacción con la actividad: 4,67 - Sobresaliente

Nivel de satisfacción con la participación promovida en el proceso: El promedio de los que sí la respondieron es 4,50 – Sobresaliente.

¿Se cumplió con las expectativas?

R/: El 100% de los participantes respondió afirmativamente.

- **Comentarios:** No hubo comentarios sobre la reunión.

¿Se cumplió con los tiempos establecidos en el proceso?

R/: Sí

Componente ético:

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, la producción de Guías de Práctica Clínica y la implantación de evidencia deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos adjunta a estos requisitos la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses deben ser analizadas por un comité conformado para tal fin. El comité emitirá una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso¹.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, la clasificación supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.

¹ Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. (2014). Manual de procesos participativos. Bogotá D. C.

	impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	
C	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	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica debido a la naturaleza de sus intereses.

○ **¿El proceso de componente ético se llevó a cabalidad?**

R/: Sí. Todos los participantes en la reunión completaron su componente ético y las hojas de vida fueron entregadas poco tiempo después de haber realizado la solicitud.

○ **¿Cuántos formatos de declaración de conflictos de intereses y hojas de vida actualizadas se solicitaron?**

R/: El IETS solicitó nueve (9) formatos de declaración de intereses acompañados de la hoja de vida respectiva. Sin embargo, el requisito de hoja de vida no aplica para representantes de pacientes, cuidadores y usuarios, por lo que la entrega de este documento es considerada como adicional al formato de declaración de conflictos.

○ **¿Cuántos formatos de declaración de conflictos de intereses se recibieron?**

R/: Fueron recibidos por IETS para revisión del Comité de Conflictos de Intereses nueve (9) formatos diligenciados de conflictos de intereses.

○ **¿Cuántas hojas de vidas se recibieron?**

R/: Fueron recibidos por IETS para revisión del Comité de Conflictos de Intereses nueve (9) hojas de vida actualizadas.

○ **¿Cuántos comités de conflictos de intereses se realizaron?**

R/: Uno (1), el 2 de diciembre de 2014. Los resultados de esta sesión están consignados en el Acta No. 20 del Comité de Conflictos de Intereses.

- **¿Cuál es la calificación de los participantes de acuerdo a sus conflictos de intereses?**

Nombre	Entidad	Calificación
Agustín Contreras	Oncohematologo peditra	A
Claudia Casas	Hematóloga – Hospital San José	A
Maria Helena Solano	Hematóloga – Hospital San José	A
Angie Ubaque	Enfermera experta - Hospital de la Misericordia	A
Sergio Robledo	Medico Liga Colombiana de Hemofílicos	A
Jimena Delgado Martínez	Enfermera experta – Hospital San José	A
Claudia Sosa	Hematóloga – Clínica Foscal	A
Jesús Ardila Novoa	Oncohematologo peditra-	A
Adriana Linares	Hematóloga Pediátrica _ Universidad nacional	A

Informe elaborado por: Subdirección de Participación y Deliberación

I. Actas

En el marco del Convenio de Asociación 762 de 2014 celebrado entre el Ministerio de Salud y Protección social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS, el IETS desarrollará un protocolo de tratamiento farmacológico para las personas con diagnóstico de hemofilia A severa en profilaxis primaria y secundaria a través de la realización de una revisión sistemática de literatura. En este proceso se pretende determinar los criterios y el esquema de tratamiento para pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa sin inhibidores.



Por lo anterior, la Subdirección de Participación y Deliberación invitó a un grupo multidisciplinario de expertos a un consenso de expertos que tendrá como objetivo formular la o las recomendaciones derivadas de la mejor evidencia disponible, para la profilaxis primaria y secundaria en personas con diagnóstico de Hemofilia A sin inhibidores.

Se enviaron invitaciones a: Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia, Liga Colombiana de Hemofílicos, Sociedad Colombiana de Pediatría, expertos temáticos: María Adelaida Aristizabal, María Helena Solano Trujillo, Claudia Patricia Casas, Virginia Abello, Carlos Varón, Adolfo Llinás Volpe, como enfermeras expertas en el tema de hemofilia : Jimena Delgado, Yadira Valderrama, Angie Ubaque.

Asistieron a la reunión, además de colaboradores del IETS:

- Agustín Contreras: Oncohematólogo pediatra
- Claudia Casas: Hematóloga – Hospital San José
- María Helena Solano: Hematóloga – Hospital San José
- Angie Ubaque: Enfermera experta - Hospital de la Misericordia
- Sergio Robledo: Médico Liga Colombiana de Hemofílicos
- Jimena Delgado Martínez: Enfermera experta – Hospital San José
- Claudia Sosa: Hematóloga – Clínica Foscal
- Jesús Ardila Novoa: Oncohematólogo pediatra- Clínica Neiva
- Adriana Linares: Hematóloga Pediátrica _ Universidad nacional

Siendo las 8.30 a. m. se dio inicio al evento con una breve presentación del IETS, a cargo de Angela Perez, Epidemióloga Senior de la Subdirección de Guías de Práctica Clínica, enseguida, Diana Esperanza Rivera. Subdirectora de Participación y Deliberación explicó el componente ético del proceso y presentó la calificación de los participantes del consenso por parte del comité de conflictos. Posteriormente se continúa con la presentación de Angela Perez, quien inició su intervención con la presentación de la evidencia, para pasar a la plenaria de opiniones y por último llegar a la definición de recomendaciones finales. Se llegó a consenso en todas las recomendaciones generadas para este protocolo.

II. Listados de asistencia

Miércoles, 3 de diciembre – Consenso de Expertos

IETS		LISTADO DE ASISTENCIA A REUNIONES				
DEPENDENCIA		VERSIÓN	FECHA	LUGAR		
Dependencia			3-DIC-2014			
Objetivo: <u>CONSENSO EXPERTOS Profilaxis primaria y secundaria en personas con diagnóstico de Hemofilia A severa en individuos</u>						
Fecha: <u>3-DIC-2014</u>		Hora Inicialización				
Nº	NOMBRE	CARGO	DEPENDENCIA Y/O ENTIDAD	TELÉFONO / FAX	E-MAIL	BOVA
1	Ana María Contreras	coordinadora proyecto	Hospital Zamudio	313 85 1518	afan@cebsa.gub.uy	AC
2	Cleofeida Castro	Asesorista	II Jornada	222001316	10marta.parmarcastro@opn.gub.uy	
3	Marta Helena Sotelo	Administrativa	Hospital de Flores, San José	PAÍS 315231575	mhsotelo@opn.gub.uy	
4	Ana María Utrera	Enfermera	Hospital de la Merced	313414214	utrera@opn.gub.uy	
5	Sandra Delgado	Medicinas	Hospital de la Merced	313281520	utrera@opn.gub.uy	
6	Juan Pablo Naranjo	Enfermeras	Hospital de San José	330200007	juanpablo.naranjo@opn.gub.uy	
7	Claudia Sosa	Hemofilia	Clínica FOS de	313 64 4673	claudia.sosa@opn.gub.uy	
8	Sandra Nolasco	Administrativa	Clínica FOS de	313 64 4673	sandra.nolasco@opn.gub.uy	
9	Valentina Linares	Administrativa	Hemofilia País Uruguay	3003851628	valentina.linares@gmail.com	
10						
11						
12						
13						
14						
15						

I. Listados de asistencia

Viernes, 19 de Diciembre de 2014 – Socialización

IETS		LISTADO DE ASISTENCIA A REUNIONES					
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud		VERSION:	FECHA:			19 de diciembre/2014	
Dependencia:		SUBDIRECCION DE PARTICIPACION - GUIAS					
Objetivo:		Socialización Protocolo Clínico para personas con Dx Hemofilia A congénita sin Inhibidores					
Fecha:		19-12-2014	Hora Inicio:	10:30 a.m.	Hora Finalización:	11:15 a.m.	Lugar:
		Auditorio IETS					
No	NOMBRE	CARGO	DEPENDENCIA Y/O ENTIDAD	TELÉFONO / Ext.	E-MAIL	FIRMA	
1	Sergio Robledo	Presidente	Asociación de Hemofilia	3023041	sergio@asociaciondehemofilia.com		
2	Patricia Sierra	Asociación de Hemofilia	Laboratorio Praxair	581 3162	patricia.sierra@laboratorio-praxair.com		
3	Luz Andrea Ramírez	Gasista Médico	Laboratorio Praxair	581 3164	luz.andrea@laboratorio-praxair.com		
4	Randy Guerra Olivares	Médico Cuba Centro	Laboratorio Praxair	581 3164	randy.guerra@laboratorio-praxair.com		
5	Alfonso Torres González	Auditor Sena No 105	Saludvida EPS	3004355492	medico2@saludvida.com		
6	Angela María León	Dir. Alto Costo	Saludvida EPS	312 7627151	angelamarialeon@saludvida.com		
7	CARHEN - BORDE ABOGADOS	GT ASIGURAMIENTO	ESS ARBUB. ESS	319 592 9350	calacaca@bordeabogados.com		
8	ANDRÉS ALVAREZ ARIZA	CONSULTOR	MIN SAUO. DR. SAP	330200 1850	alvarez@minsa.gub.ve		
9	Valce Velázquez Torres	Esquero	Chavez	782621 1000	valce.velazquez@chavez.com		
10	Angie Marala Chaza	Enfermera	Hospital de la Hileranda	3142419094	angelamarala@hospitaldehileranda.com		
11	Adriana Limón	Pres. dnc	ACTOAP	604 7881620	adriana@actoap.com		
12	Sandra P. Benavides	Coord. EPS Altiplano	Altiplano Salud	3165758603	sandrabenavides@altiplanosalud.org		
13	Luis Manuel Rojas	Coordinador de FIC	FIC	3100 1352021	luismanuel@ficsa.com		
14	Ms. Lorena Nakandari	Ge. medica	ACTOAP	310341249	lorena.nakandari@actoap.com		
15	Ignacio Contreras	Ortolabista	ACTOAP	7170533150	ignacio@actoap.com		

II. Invitación Socialización



Presentación de protocolos clínicos de tratamiento para personas con diagnóstico de:

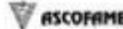
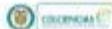
Trastorno del Espectro Autista
9:00 a.m. - 10:15 a.m.

Hemofilia A congénita severa sin inhibidores
10:30 a.m. - 11:45 a.m.

Viernes 19 de diciembre de 2014
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS
Autopista Norte # 118 - 30 oficina 201



Miembros IETS:



Anexo No.3 Preguntas genéricas y en formato PICO

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la profilaxis primaria y secundaria en personas con diagnóstico de hemofilia A?

¿Cuál es el mejor esquema de tratamiento en profilaxis primaria y secundaria para estas personas, desde la perspectiva de seguridad y efectividad?

P	Personas con diagnóstico de hemofilia A severa sin inhibidores
I	Tratamiento farmacológico con profilaxis
C	Tratamiento farmacológico a demanda
O	Frecuencia de sangrados Tasa de sangrados Eventos adversos Calidad de vida

Anexo No.4 Estrategias de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta Diagnóstico	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/11/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	10/11/2011
Rango de fecha de búsqueda	5 años
Restricciones de lenguaje	NA
Otros límites	Revisiones sistemáticas

Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp hemophilia A/ 2. hemophilia A.tw. 3. hemophilia As.tw. 4. (hemophilia\$ adj2 classic).tw. 5. hemophilia.tw. 6. (hemophilia A adj2 congenital).tw. 7. (autosomal adj2 hemophilia).tw. 8. factor VIII deficiency.tw. 9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10. exp drug therapy/ 11. drug therapy.tw. 12. (therap\$ adj2 drug\$.tw. 13. pharmacotherap\$.tw. 14. prophylaXIs.tw. 15. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. 9 and 15 17. limit 16 to systematic reviews 18. limit 17 to last 5 years
# de referencias identificadas	123
# de referencias sin duplicados	123

Reporte de búsqueda electrónica- Pregunta seguimiento	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	01/11/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	10/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	5 años
Restricciones de lenguaje	Revisiones sistemáticas
Otros límites	NA
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 'hemophilia a':ab,ti</p> <p>#2 'antihemophilic factor deficiency congenital':ab,ti</p> <p>#3 'blood clotting factor 8 deficiency':ab,ti</p> <p>#4 'blood clotting factor VIII deficiency':ab,ti</p> <p>#5 'classic haemophilia':ab,ti</p> <p>#6 'classic hemophilia':ab,ti</p> <p>#7 'clotting factor 8 deficiency congenital':ab,ti</p> <p>#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 'drug therapy'/exp</p> <p>#10'drug therapy':ab,ti</p> <p>#11'drug treatment':ab,ti</p> <p>#12medic*:ab,ti AND therapy:ab,ti</p> <p>#13medic*:ab,ti AND treatment:ab,ti</p> <p>#14pharma*:ab,ti AND therapy:ab,ti</p> <p>#15pharma*:ab,ti AND treatment:ab,ti</p> <p>#16'pharmacotherapy':ab,ti</p> <p>#17'prophylaXIs':ab,ti</p>

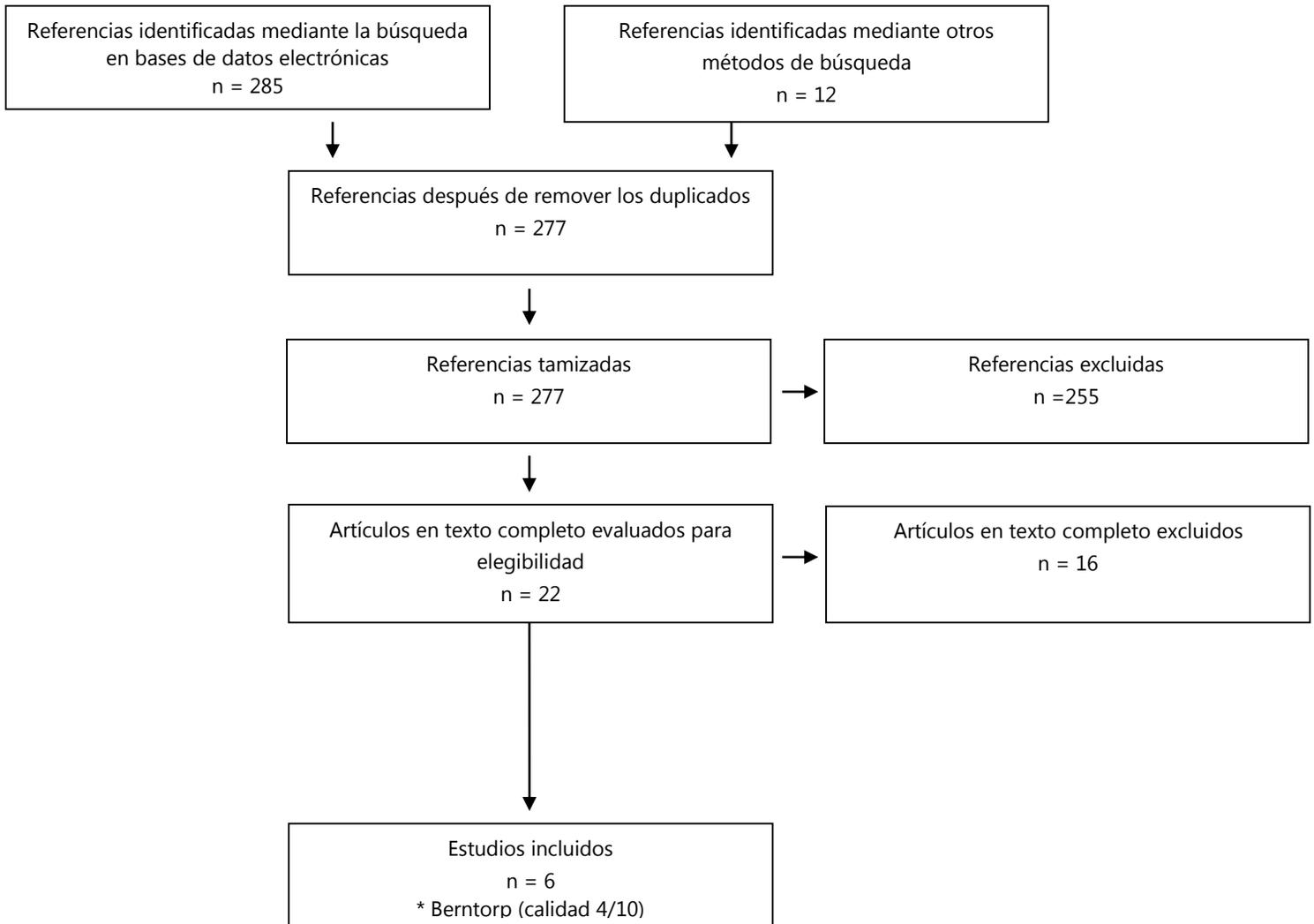
	#18 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19 #8 AND #18 #20 #8 AND #18 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py
# de referencias identificadas	39
# de referencias sin duplicados	39

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane
Fecha de búsqueda	01/11/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	10/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	NA
Otros límites	Cochrane Reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 hemophilia a #2 classic haemophilia #3 blood clotting factor 8 deficiency #4 antihemophilic factor deficiency congenital #5 clotting factor 8 deficiency congenital #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 #7 drug therapy #8 drug treatment #9 pharmacotherapy

	#10 prophylaXIs #11 #7 or #8 or #9 or #10 #12 #6 and #11 # 103 seleccionadas # 1
# de referencias identificadas	103
# de referencias sin duplicados	103

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	16/05/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	24/05/2013
Rango de fecha de búsqueda	2006 - 2013
Restricciones de lenguaje	Ingles Español portugues
Otros límites	Humans País assunto
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(haemphilia A)) (tw:(haemphilia A)) AND (tw:(therapy))
# de referencias identificadas	20
# de referencias sin duplicados	20

Anexo No.5 Diagrama PRISMA



*se limita la inclusión de esta revisión posterior al análisis de su calidad, por tal razón aparece en el cuadro de calificación de la evidencia AMSTAR.

Anexo No.6 Evaluación individual de calidad. AMSTAR

Criterio	Berntorp 2012	Iorio A 2011	Castro 2014
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori?</p> <p>Se establecieron antes de conducir la revisión:</p> <p>La pregunta de investigación.</p> <p>Los criterios de inclusión.</p>	Si	Si	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:</p> <p>EXIstieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos.</p> <p>EXIstió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</p>	Si	Si	Si
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:</p> <p>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.</p> <p>El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).</p> <p>Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</p> <p>Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</p>	Si	Si	Si
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:</p> <p>Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.</p> <p>Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</p>	No	Si	Si
<p>5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?</p>	No	Si	No
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <p>Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.</p> <p>Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</p>	No	Si	Si

<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <p>Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</p> <p>Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</p>	No	Si	Si
---	----	----	----

critério	Berntorp 2012	Iorio A 2011	Castro 2014
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <p>Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</p>	No	Si	No
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <p>Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2).</p> <p>Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</p>	NA	Si	NA
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:</p> <p>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</p>	No	Si	No
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:</p> <p>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</p>	Si	No	Si
Calidad global †	4/10 Media	10/11 Alta	7/11 Media

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo No.7 Evaluación individual de calidad. Riesgo de sesgo para ECC

Dominio	Lindvall 2012	Manco 2013	Valentino 2011	Manco 2007
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Alto	Bajo	No claro	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto	No claro	Alto	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto	No claro	No claro	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto	No claro	Alto	No claro
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	No claro	Bajo	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	No claro	Bajo	Bajo	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	No claro	Alto	Alto	Bajo
Resumen del riesgo de sesgo ††	Alto	Alto	Alto	Alto

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo No. 8 Características de los estudios. Revisiones Sistemáticas

	Iorio 2011	Castro 2014	Berntorp 2011
Tipo de revisión	Sistemática	Sistemática, síntesis cualitativa	Sistemática
Población	Niños y adultos con hemofilia A y B congénita, de todas las edades, y grados de severidad. Se excluyeron personas con inhibidores	Hemofilia A	Pacientes con Hemofilia A y B, con y sin inhibidores, pacientes con Enf VW
Subgrupos	Ninguno	Ninguno	Con y sin Inhibidores
Comparaciones	Tratamiento a demanda, placebo, alternativas de profilaxis	Estrategias de tratamiento clásicas o actuales	Diferentes esquemas de profilaxis
Desenlaces	Numero de episodios de sangrado o frecuencia de sangrado	Episodios de sangrado	Calidad de vida, sangrados articulares
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	6 (2 ECC A, 4 CO) n=142	38	34 (27 R, 7 P)
Bases de datos consultadas	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE	MEDLINE, EMBASE, Health Economics, Ovid, ACP journal, Cochrane	PubMed, Cochrane, Embase y otras relevantes
Fuentes de literatura gris	International society for Thrombosis	Expertos	No se menciona
Fecha de búsqueda	2011	SD	2010
Rango de fecha de búsqueda	1988-2011	1970 - 2010	1985-2010
Restricciones de lenguaje	No	No	No
Otros límites empleados	No	No	No
Calidad de los estudios primarios	Alto riesgo de sesgo	NA	No se menciona
Fuentes de financiación	Cochrane	Ninguna	No se menciona

<p>Conclusiones</p>	<p>-Profilaxis Vs placebo: frecuencia de sangrado: -10.73 (IC 95% -16.55 -4.91)</p> <p>-Profilaxis Vs tratamiento a demanda: tasa de sangrado 0.30 (IC 95% 0.12 a 0.76) I2 99%; Tasa de sangrado articular 0.22 (IC 95% 0.08 a 0.63) I2 98%</p> <p>Comparación de dos regímenes:</p> <p>-Frecuencia de sangrado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.</p> <p>-Un estudio mostro diferencias los sangrados por año a favor del esquema de 2 veces a la semana Vs 1 vez a la semana -3.30 (IC 95% -5.50 a -1.10)</p>	<p>La literatura ha demostrado ampliamente la superioridad en efectividad clínica de la profilaxis comparada con el tratamiento a demanda</p>	<p>La evidencia es insuficiente para determinar si existen diferencias en efectividad entre factor recombinante y factor derivado de plasma.</p> <p>La evidencia es insuficiente para determinar si hay diferencias en efectividad entre diferentes estrategias de dosis de reemplazo de factores. Resultados de un ensayo clínico y varios estudios no aleatorizados sugieren menos sangrados articulares y menor sangrado mayor en terapia profiláctica comparado con terapia a demanda.</p> <p>La evidencia es insuficiente para determinar si existe mayor riesgo de desarrollar inhibidores en tratamiento profiláctico comprado con tratamiento a demanda</p>
----------------------------	---	---	---

Anexo No. 9 Características de los estudios Ensayos Clínicos

	Valentino 2011	Manco 2013	Lindvall 2012	Manco 2007
Estado de publicación	Texto completo	Texto completo	Texto completo	Texto completo
Diseño	Ensayo multicéntrico open label (1. Aleatorizado, 2 longitudinal)	Ensayo aleatorizado open label fase 3b/4	Estudio aleatorizado, prospectivo, crossover.	Ensayo multicéntrico open label
Población	Personas > 7 años y < 65 años, con diagnóstico de Hemofilia A moderada y severa	Hombres de 12 - 50 años con hemofilia A severa	Pacientes don Hemofilia A severa, mayores de 2 años, en tratamiento profiláctico con buena adherencia , no historia de inhibidores, no problemas de acceso venoso	Menor de 30 meses, nivel de actividad de factor VIII <2 UI, historia de 2 o menos hemorragias, imágenes normales, no inhibidores, movimiento normal.
Lugar	9 ciudades de Estados Unidos y 21 ciudades de Europa.	USA, Bulgaria, Rumania y Argentina	Suecia	USA
Comparaciones	Profilaxis estándar (20-40 IU Kg cada 48 h/ PK (20-80 IU Kg cada 72 horas	Profilaxis de rutina con rFVIII-FS comparado con terapia a demanda	Dosis de profilaxis estándar Vs Dosis ajustada diaria	Esquema profilaxis (25 UI/kg) Vs tratamiento a demanda
Desenlaces	Tasa de sangrado anualizada	Número total de episodios de sangrado	Episodios de sangrado por año, calidad de vida	Índice de estructura articular, episodios de sangrado
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo)	Se analizó por intención de tratar y por protocolo	Intención a tratar	Por protocolo	Intención a tratar, 2 análisis interinos

o intención de tratar)				
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	82	84	13 (10)	65
Tiempo de seguimiento	18 meses, 6 meses a demanda y 12 meses a profilaxis, de esto estándar 32 y PK 34	Seguimiento a 1 año	24 meses	49 meses (media)
Pérdidas (%)	36%	19%	23%	24%
Fuentes de financiación	Baxter	Bayer	Ninguna	Grant CDC and NIH (Bayer aportó el factor VIII)
Conclusiones	<p>-Los dos esquemas de profilaxis demostraron no tener diferencias estadísticamente significativas en efectividad y seguridad para la prevención y el manejo del sangrado.</p> <p>-Los dos regímenes de profilaxis en comparación con el tratamiento a demanda reducen de manera significativa el sangrado.</p>	<p>-La media de número de sangrados fue significativamente más baja en el grupo que recibió profilaxis vs el grupo que recibió tratamiento a demanda (0 vs 54.9, $p < 0.0001$)</p>	<p>El número de sangrados espontáneos fue significativamente más alto en el esquema diario Vs la profilaxis estándar</p>	<p>Hemorragia en articulaciones $P=0,63$, $D=4,89$ $P= <0,001$</p> <p>Hemorragia global $P=3,27$, $D=17,69$, $P= <0,001$</p>

Anexo No.10 Calidad global de la evidencia. Perfil GRADE

Hemofilia A Congénita Severa sin inhibidores Profilaxis Vs tratamiento a demanda											
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos			Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. De eventos /No. de pacientes (%)	Efecto			
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			Tasa de sangrado [IC 95%]		
Desenlace: Frecuencia de sangrados											
Iorio 2/9	Ensayos clínicos	No claras	No	No	Si	I ² 99%	**	**	0.30 [0.12 a 0.76]	⊕⊕ Baja	Crítico
Desenlace: Sangrado articular											
Iorio 2/9	Ensayos clínicos	No claras	No	No	Si	I ² 98%	**	**	0.22 [0.08 a 0.63]	⊕⊕ Baja	Crítico
Desenlace: Eventos adversos Infecciones											
Iorio 2/9	Ensayos clínicos	No claras	No	No	Si	I ² 75%	**	**	0.14 [-0.14 a 0.42]	⊕⊕ Baja	Crítico
Desenlace: Eventos adversos Inhibidores											
Iorio 2/9	Ensayos clínicos	No claras	No	No	No	I ² 0%	**	**	0.06 [-0.03 a 0.15]	⊕⊕⊕ Modera da	Crítico
Calidad global	Baja										

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

* No es claro la secuencia de aleatorización (Manco 2007), Otros sesgos (Gringerri 2011) ** No hay datos absolutos

