

# Lineamientos técnicos para la atención de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna

---

Octubre de 2025



Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez  
Ministro de Salud y Protección Social

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

Luis Alberto Martínez Saldarriaga  
Viceministro de Protección Social

Rodolfo Enrique Salas Figueroa  
Secretario General

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

Claudia Marcela Vargas Peláez  
Directora de Medicamentos y Tecnologías en  
Salud

Julio César Cubillos Alzate  
Subdirector de Beneficios en Aseguramiento

Luis Hernando Tocaruncho Ariza  
Líder del proyecto MSPS

Adriana María Robayo García  
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González  
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco  
Gerente Técnica

Jefferson Antonio Buendía  
Coordinador de la Unidad de Síntesis

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

Rosanna Camerano Ruiz  
Epidemióloga líder del proyecto





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

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

## Autores

Camerano-Ruiz, Rosanna. Médica, MSc. Salud pública. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Baquero-Rodríguez, Richard. Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica. Experto independiente.

Calderón Franco, Carlos Hernán. Médico, Esp. Epidemiología. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Carbal Reyes, Luisa Fernanda. Bacterióloga, MSc. Epidemiología. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Endo-Cáceres, Jorge Alberto. Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica. Experto independiente.

Martínez Mera, Theo. Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en nefrología. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial



Millán Cano, José David. Químico farmacéutico, Esp. Economía, MSc. (c) Epidemiología. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Quintero-Ocaris, Mario Fernando. Médico y cirujano. Especialista en hematología. Experto independiente.

Saldaña Peñaloza, Diego Alejandro. Médico y cirujano. Especialidad en salud ocupacional y riesgos laborales. Magíster en genética humana. Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen).

Vanegas Méndez, Silvia Nathalia, Psicóloga y Msc. Epidemiología. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Villamil Patiño, Erika Vanessa. Química farmacéutica, MSc. Administración en Salud. Unidad de Síntesis de evidencia y gestión de tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

## Fuerza ampliada

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

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

## Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social

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

Avellaneda Lozada, Paola Astrid. Economista, Esp. Economía y gestión en salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.





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

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

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

Pulido García, Hildebrando. Médico, Esp. Gerencia en instituciones de servicios de salud, Esp. epidemiología y MSc. Epidemiología.

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

Vallejo Urrego, Michael Alexander. Médico, Esp. Epidemiología, Esp. Gerencia en calidad en salud, MSc. Genética humana. Grupo Gestión integrada de la Salud Cardiovascular, Bucal, del Cáncer y otras Condiciones Crónicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

## Expertos participantes

Claudia Patricia Casas. Médica y cirujana. Especialista en hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Franky Castañeda. Miembro de FUNDAPER y paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Edgar Eduardo Castro Osorio, Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Gloria María Cely. Directora FUNDAPER y paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Martha Herrera. Comunicadora social. Directora de FUNCOLEFH.

Gina Paola Gama. Presidenta de la Asociación de errores innatos del metabolismo y actual vicepresidenta de FECOER.





David Martínez Retavizca. Médico y cirujano. Especialista en epidemiología, en la práctica de la salud pública. Magíster en genómica humana de precisión.

Adriana Solano. Enfermera. Magíster en gestión y políticas en salud. Subdirectora de FUNCOLEFH.

Ramón Ricardo Vélez Pérez. Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.

## Agradecimientos (sociedades o personas naturales si aplica)

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

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica.

Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial.

Federación Colombiana de Enfermedades Raras – FECOER.

Fundación Colombiana Para Enfermedades Huérfanas - FUNCOLEFH.

Fundación de Apoyo Solidario a Pacientes con Enfermedades Raras – FUNDAPER.

## Conflictos de interés

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



## Citación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Lineamientos técnicos para la atención de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna. 1ª edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2025.

## Derechos de autor

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

## Confidencialidad

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

## Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el contrato interadministrativo No. MSPS-1497 de 2025, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

## Correspondencia

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



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





## Contenido

1. Introducción.....	1
1.1 Justificación.....	2
2. Objetivo .....	3
2.1 Objetivo general .....	3
2.2 Objetivos específicos.....	4
3. Alcance .....	4
3.1 Población objetivo .....	4
3.2 Usuarios .....	4
3.3 Contexto.....	5
3.4 Aspectos abordados en este lineamiento .....	5
3.5 Aspectos no abordados en este lineamiento .....	6
4. Descripción de la condición de salud .....	6
4.1 Conceptualización.....	6
Fisiopatología y clasificación de la enfermedad .....	6
Diagnóstico .....	8
Tratamiento .....	8
4.2 Descripción de los medicamentos para manejo de HPN en Colombia	10
4.2.1 Eculizumab.....	10
4.2.2 Ravulizumab.....	20
4.2.3 Pegcetacoplan.....	28
4.3 Epidemiología .....	36
4.4 Marco legal .....	37
5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento.....	48
5.1 Diagnóstico .....	48
5.2 Tratamiento integral .....	48
5.3 Prevención de complicaciones.....	48
5.4 Seguimiento .....	48
5.5 Equipo interdisciplinario.....	49
5.6 Educación y apoyo.....	49
6. Metodología .....	50
6.1 Conformación del grupo desarrollador.....	50
6.2 Definición de preguntas orientadoras.....	50
6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura .....	50
6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática .....	50
6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura .....	51
6.3.3 Tamización y selección de documentos .....	52

6.3.4	Evaluación de la calidad metodológica.....	52
6.3.5	Extracción de información .....	53
6.3.6	Síntesis de evidencia.....	53
6.3.7	Contextualización de los resultados .....	54
6.4	Generación de lineamientos preliminares.....	54
6.4.1	Consenso de expertos .....	55
6.4.2	Ajustes y definición de lineamientos finales.....	58
7.	Resultados .....	59
7.1	Búsqueda y selección de documentos .....	59
7.2	Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos ..	60
7.3	Síntesis de la evidencia .....	60
7.3.1	Diagnóstico .....	60
7.3.2	Tratamiento integral .....	62
7.3.3	Prevención de complicaciones.....	69
7.3.4	Seguimiento .....	70
7.3.5	Equipo interdisciplinario.....	71
7.3.6	Educación y apoyo.....	72
8.	Lineamientos.....	74
8.1	Diagnóstico .....	74
8.1.1	¿Cuáles son las recomendaciones que permiten incrementar la sospecha diagnóstica de la hemoglobinuria paroxística nocturna, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen su identificación precoz? 74	
8.1.2	¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna?.....	75
8.2	Tratamiento integral .....	77
8.2.1	¿Qué opciones terapéuticas farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base y en cada fase de la enfermedad, incluyendo criterios de inicio, continuación o suspensión, y priorización para guiar la elección más adecuada según el perfil de la persona con hemoglobinuria paroxística nocturna? .....	77
8.2.2	¿Qué opciones terapéuticas no farmacológicas deben adoptarse para el tratamiento integral de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna? .....	80
8.3	Prevención de complicaciones.....	81

¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna a lo largo del curso de la enfermedad? .....	81
8.4 Seguimiento .....	82
¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar para la atención en personas con hemoglobinuria paroxística nocturna? .....	82
8.5 Equipo interdisciplinario .....	85
¿Qué profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna y cómo debe garantizarse su articulación a lo largo del proceso de atención? .....	85
8.6 Educación y apoyo .....	87
¿Qué estrategias deben adoptarse para involucrar activamente a las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida? .....	87
9. Referencias bibliográficas .....	90
10. Anexos .....	109
Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos .....	109
Introducción .....	109
Metodología .....	110
Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras .....	136
Anexo 3. Estrategias de búsqueda .....	137
Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia .....	150
Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos .....	151
Anexo 6. Valoración de la calidad .....	153
Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia .....	155
Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos .....	165

## Listado de tablas

Tabla 1. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	11
Tabla 2. Información vigilancia post comercialización ecilizumab .....	19
Tabla 3. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	20

Tabla 4. Información vigilancia post comercialización ravulizumab .....	27
Tabla 5. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento ...	28
Tabla 6. Información vigilancia post comercialización pegcetacoplan.....	35
Tabla 7. Normativa colombiana .....	38
Tabla 8. Adecuación de la sospecha diagnóstica según el nivel de atención ...	75
Tabla 9. Componentes del seguimiento de la HPN.....	83
Tabla 10. Expertos clínicos del grupo desarrollador .....	110
Tabla 11. Actores convocados .....	111
Tabla 12. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social .....	113
Tabla 13. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS .....	115
Tabla 14. Participantes espacio deliberativo .....	116
Tabla 15. Participantes espacio de consulta .....	121
Tabla 16. Categorías de participación .....	127
Tabla 17. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés ..	128
Tabla 18. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios).....	137
Tabla 19. Estrategias de búsqueda en bases de datos, fuente Pubmed .....	141
Tabla 20. Estrategias de búsqueda en bases de datos, fuente Embase .....	143
Tabla 21. Estrategias de búsqueda para GPC (en bases de datos) fuente LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) .....	144
Tabla 22. Estrategias de búsqueda para GPC (en bases de datos) fuente Epistemonikos .....	146
Tabla 23. Estrategias de búsqueda para GPC (en bases de datos) fuente Cochrane library .....	146
Tabla 24. Estrategias de búsqueda otras fuentes .....	148
Tabla 25. Estudios incluidos (GPC) .....	151
Tabla 26. Estudios Excluidos (GPC) .....	151
Tabla 27. Estudios Excluidos (RSL).....	152
Tabla 28. Valoración de la calidad instrumento JBI .....	153
Tabla 29. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia - Paraclínicos	155
Tabla 30. Información de comercialización y financiamiento de medicamentos autorizados en Colombia .....	157
Tabla 31. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud - medicamentos - para el manejo de HPN .....	159
Tabla 32. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud -medicamentos- para el tratamiento coadyuvante de HPN .....	160

## Listado de figuras

Figura 1. Mecanismo de acción del eculizumab.....	12
Figura 2. Clasificación ATC del eculizumab.....	13
Figura 3. Mecanismo de acción del Ravulizumab.....	22
Figura 4. Clasificación ATC del ravulizumab .....	22
Figura 5. Clasificación ATC Pegcetacoplan .....	29
Figura 6. Escala Likert.....	58
Figura 7. Convocatoria por redes sociales.....	113
Figura 8. Diagrama Prisma GPC/ Consensos de expertos .....	150
Figura 9. Resultados de la votación - Lineamientos de diagnóstico .....	165
Figura 10. Resultados de la votación - Lineamientos de tratamiento integral .....	166
Figura 11. Resultados de la votación - Lineamientos de prevención de complicaciones .....	167
Figura 12. Resultados de la votación - Lineamientos de seguimiento.....	167
Figura 13. Resultados de la votación - Lineamientos de equipo interdisciplinario .....	168
Figura 14. Resultados de la votación - Lineamientos de educación y apoyo .	169



## Glosario

**Anemia aplásica:** Trastorno poco frecuente y heterogéneo de insuficiencia de la médula ósea que se caracteriza por pancitopenia periférica con médula ósea hipocelular en ausencia de infiltrado anormal o fibrosis medular. La mayoría de los casos (70-80%) son idiopáticos y puede desarrollarse a cualquier edad, ser de instauración súbita o lentamente progresiva y severidad variable (1,2).

**Célula hematopoyética:** Célula inmadura que se puede transformar en todos los tipos de células sanguíneas, como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas (3).

**Citometría de flujo:** Es una técnica de laboratorio basada en láser que puede detectar diferencias físicas o químicas en células o partículas. Comúnmente se usa para evaluar la médula ósea, la sangre periférica y otros fluidos (4).

**Clonal:** Perteneciente a la clonación. Son células genéticamente idénticas que descienden de una única célula progenitora común (5).

**Hemólisis intravascular:** Destrucción de los glóbulos rojos y la consiguiente liberación de la hemoglobina dentro de los vasos sanguíneos (6).

**Mutación somática:** Alteración a nivel celular que ocurre después de la fecundación. Las mutaciones somáticas se pueden presentar en cualquiera de las células del cuerpo, excepto en la línea germinal (espermatozoides y óvulos), y, por lo tanto, no se transmiten a la descendencia. En ocasiones, estas alteraciones causan cáncer u otras enfermedades (7,8).

**Síndrome mielodisplásico:** Grupo de trastornos causados por una morfología y maduración aberrantes de las células de la médula ósea que resulta en una producción ineficaz de células sanguíneas (9).

**Sistema del complemento:** Es la primera línea de defensa del sistema inmunitario. Consiste en un grupo de proteínas presentes en la sangre que, mediante un efecto de cascada, activan el sistema de defensas del organismo que limpia las células dañadas, ayuda al cuerpo a sanar después de una lesión o infección y destruye microorganismos que causan enfermedades (10). Se han descrito tres vías de activación del sistema del complemento: clásica, alternativa y de las lectinas las cuales convergen en la escisión de C3, que puede dar lugar



a la formación del complejo de ataque de la membrana, que causa la lisis de células extrañas (11).



## Lista de abreviaturas

AA	Anemia aplásica
AChR	Acetylcholine Receptor
ACMGEn	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
ACOPEL	Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal
ACPEIM	Asociación Colombiana de Pacientes con Errores Innatos del Metabolismo
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos
APS	Atención primaria en salud
AQP4	Acuaporina-4
ARN	Ácido ribonucleico
ATC	Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química
CAM	Complejo de ataque a la membrana
CD55	Factor acelerador de la degradación de complemento
CD59	Glicoproteína inhibidora de lisis reactiva para la membrana
CFE	Consenso formal de expertos
CIACER	Centro de Investigación en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras
Cmax	Concentración máxima plasmática
EAPB	Entidades Administradoras de Planes de Beneficios de Salud
EH-R	Enfermedades huérfanas-raras
EMA	European Medicines Agency – Agencia Europea de Medicamentos
EPS	Entidad promotora de salud
EUnethTA	Red Europea de Evaluación de Tecnologías
FcRn	Neonatal fragment crystallizable receptor - Receptor neonatal de fragmentos cristalizables
FDA	Food and Drug Administration – Administración de Alimentos y Medicamentos
FLAER	Aerolisina marcada con fluorescencia
FUNDAPER	Fundación de Apoyo Solidario a Pacientes con Enfermedades Raras
GPC	Guía de práctica clínica
GPI	Glucosilfosfatidilinositol
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna





IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IgG	Inmunoglobulinas G
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
JBÍ	Instituto Joanna Briggs
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior normal
mAb	Monoclonal Antibody - Anticuerpo monoclonal
MAC	Membrane Attack Complex - Complejo de Ataque a la Membrana
MGg	Miastenia Gravis generalizada
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEG	Polyethylene Glycol - Polietilenglicol
PIGA	Fosfatidilinositol glicano de clase A
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SHUa	Síndrome Hemolítico Urémico atípico
Sivigila	Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
SMD	Síndrome mielodisplásico
TENMO	Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Parcial activado
UMC	Uppsala Monitoring Centre - Centro de Monitoreo de Uppsala



## 1. Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad poco frecuente y crónica, y en algunos casos progresiva en la que las células madre hematopoyéticas y su descendencia celular presentan una mutación somática del gen fosfatidilinositol glicano de clase A (PIGA) ligado al cromosoma X (12,13). La HPN se manifiesta cuando la célula madre hematopoyética con la mutación del gen PIGA sufre expansión clonal (12).

La consecuencia de esta mutación es la cantidad reducida o ausente de proteínas ancladas a glucosilfosfatidilinositol (GPI) en la superficie celular (12); siendo algunas de estas inhibidoras fisiológicas de la activación del complemento: factor acelerador de la degradación de complemento (CD55) y la glicoproteína inhibidora de lisis reactiva para la membrana (CD59) (13,14). La ausencia de estas proteínas en los glóbulos rojos genera una activación descontrolada del sistema del complemento y el desarrollo de síntomas de hemólisis crónica, activación plaquetaria y trombosis, así como síntomas que afectan múltiples órganos (15).

A nivel mundial, la prevalencia de la HPN se estima en 38 casos por millón de habitantes y la incidencia de 0,08 a 0,57 por 100.000 personas-año; es más prevalente en personas entre los 20 y 50 años y afecta a hombres y mujeres por igual (16–19). La proporción de personas con actividad alta de la enfermedad es de 51,6% y esta proporción aumenta con el tamaño del clon de granulocitos deficientes de GPI (16,20). En Latinoamérica, la mayoría de datos disponibles son de Brasil y según registros administrativos del sistema de salud pública, la HPN tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 235.000 habitantes, concentrada en el rango de edad entre 21 y 35 años y en el sexo femenino (52,5%) (21). En Colombia, el Informe de evento de Enfermedades Huérfanas-Raras (EH-R), del Instituto Nacional de Salud (INS) indica que en el 2024 la HPN ocupó el puesto 66 dentro del listado de las 985 EH-R reportadas y una proporción del 0,3% (45 de 13.930) del total de casos de EH-R notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) (22).

La HPN recibe su nombre por la presencia de orina oscura en la mañana, que es el síntoma clásico descrito y que es producido por la hemólisis intravascular crónica o paroxística - debida a la acción lítica del complemento - la cual, conlleva a la liberación de hemoglobina (14). Sin embargo, clínicamente, su

presentación es variable; además, la baja prevalencia y síntomas inespecíficos dificultan el diagnóstico y el tratamiento oportuno. Debe sospecharse en personas con anemia hemolítica intravascular inexplicada, hemoglobinuria, trombosis venosa en lugares inusuales (venas hepáticas o cerebrales), distonías del músculo liso, disfunción orgánica, citopenias inexplicadas o progresión a síndrome mielodisplásico (SMD) o anemia aplásica (AA) adquirida (14,23).

La clasificación de la HPN se basa en los síntomas, la severidad de la hemólisis, presencia o antecedente de trombosis y grado de compromiso de la médula ósea (24). El *International PNH Interest Group* propone tres subtipos clínicos principales: El primero es la HPN clásica con hemólisis intravascular activa, anemia hemolítica, trombosis y sin evidencia de insuficiencia medular significativa, el cual se asocia con clones HPN grandes (>50% de granulocitos deficientes en proteínas GPI). El segundo es la HPN asociada a trastornos de la médula ósea en donde hay coexistencia con AA o SMD donde los clones HPN son más pequeños (<50%) y puede haber citopenias prominentes. El tercero es la HPN subclínica, en donde hay detección incidental de clones HPN pequeños (<10%) sin hemólisis ni síntomas clínicos, generalmente en personas con otros trastornos hematológicos (15).

La prueba diagnóstica considerada como el estándar de oro para el diagnóstico y seguimiento de la HPN es la citometría de flujo por su alta sensibilidad y especificidad (25). Permite detectar y cuantificar clones de células tipo II (deficiencia parcial) y tipo III (deficiencia completa) en eritrocitos, neutrófilos y monocitos y se recomienda el uso de al menos dos marcadores GPI en dos líneas celulares para mejorar la sensibilidad diagnóstica (15,23).

Actualmente, las opciones de tratamiento disponibles son los inhibidores del complemento como opción farmacológica (14) y el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos que está reservado para casos severos de HPN asociados a AA.

## 1.1 Justificación

En el contexto colombiano, la HPN figura dentro del listado de enfermedades huérfanas-raras (EH-R) desde la Resolución 430 de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y, en la actualidad, mediante la Resolución 023 de 2023 del MSPS. Asimismo, dentro del marco normativo para las EH-R, la Ley 1392 de 2010 categoriza a las EH-R como prioritarias, estableciendo medidas para asegurar el bienestar y la protección social de los afectados y sus



cuidadores. La Ley 1438 de 2011 define a las EH-R como aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas y según lo establecido en la Ley Estatutaria 1751 de 2015, todas las personas con EH-R son sujetos de especial protección y gozan de especial protección. Es de resaltar que la incidencia política por parte de organizaciones de pacientes ha impulsado el reconocimiento especial de las EH-R dentro de la agenda política.

No obstante, la situación de las personas con HPN, al igual que otras EH-R, enfrentan múltiples barreras de acceso a los servicios de salud tienen como consecuencia diagnóstico tardío, la fragmentación y demoras en la atención multidisciplinaria y el retraso en el inicio del tratamiento específico que impiden el goce efectivo del derecho a la salud (26).

Se hace necesario contar con herramientas basadas en evidencia que estandaricen la práctica clínica y que favorezcan la articulación de profesionales y servicios involucrados en la atención integral de personas con HPN en todos los niveles de atención. Por consiguiente, la formulación de lineamientos técnicos y sus recomendaciones orientadas al reconocimiento de la HPN como enfermedad multisistémica – incluye diagnóstico, tratamiento integral, monitoreo, seguimiento, prevención de complicaciones y recomendaciones dirigidas a familiares y cuidadores – se constituyen en una hoja de ruta para la atención integral, pertinente, oportuna, accesible, segura, continua y humanizada de personas con HPN adaptadas a las particularidades del contexto colombiano.

## 2. Objetivo

### 2.1 Objetivo general

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

## 2.2 Objetivos específicos

- Generar orientaciones sobre diagnóstico, manejo integral, seguimiento y criterios de clasificación de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Definir cuáles son los profesionales y grupos interdisciplinarios encargados de la atención de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Definir cuáles son los servicios de salud requeridos para brindar una atención integral a los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Describir orientaciones de educación a familiares y cuidadores de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Identificar los recursos sanitarios no económicos y las tecnologías requeridas para ofrecer una atención integral a las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna.

## 3. Alcance

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

### 3.1 Población objetivo

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

### 3.2 Usuarios

- Médicos generales y especialistas, equipos interdisciplinarios de salud que incluyen enfermeros, terapeutas o fisioterapeutas, nutricionistas,



odontólogos, psicólogos, y demás profesionales que participen en la atención en salud, en todos los niveles de atención.

- El Ministerio de Salud y Protección Social.
- Las EAPB, instituciones prestadoras de servicios de salud, entidades regulatorias, y organismos de vigilancia y control
- Familiares y cuidadores de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Organizaciones de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

### 3.3 Contexto

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

### 3.4 Aspectos abordados en este lineamiento

- **Diagnóstico y clasificación.** Se establecen recomendaciones para la aplicación de criterios de sospecha clínica, confirmación diagnóstica y esquemas de clasificación de la enfermedad, fenotipo y compromiso orgánico, adaptados al nivel de complejidad del servicio de salud.
- **Tratamiento integrado e integral.** Se describen las opciones **farmacológicas** y **no farmacológicas**, dirigidas a la atención sanitaria, y prevención de complicaciones.
- Definición de los **servicios** que se deben prestar para **asegurar una atención de calidad** —pertinente, oportuna, accesible, segura, continua y humanizada —.
- **Grupos y profesionales de la salud.** Se definen los **equipos interdisciplinarios** necesarios en cada etapa de la atención de la persona con hemoglobinuria paroxística nocturna.
- **Recomendaciones para familiares y cuidadores.** Se incluyen lineamientos orientados a mejorar el cuidado del paciente, el reconocimiento precoz de signos de alarma, el manejo del paciente en el hogar.



- **Seguimiento y monitoreo.** Se incluyen las actividades relacionadas con valoración periódica, monitoreo paraclínico y valoración de resultados dentro del proceso de atención en salud.

### 3.5 Aspectos no abordados en este lineamiento

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

## 4. Descripción de la condición de salud

### 4.1 Conceptualización

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad poco frecuente y crónica, de origen clonal y mediada por el complemento que se caracteriza por la destrucción de glóbulos rojos, aumento del riesgo de coágulos sanguíneos e insuficiencia de la médula ósea (27). La destrucción de los glóbulos rojos se debe a la mutación genética en las células madre hematopoyéticas que hace que los glóbulos rojos carezcan de ciertas proteínas protectoras.

La mutación es somática y se presenta en el gen PIGA que se encuentra en el cromosoma X y codifica para una proteína involucrada en la síntesis de glucosilfosfatidilinositol (GPI), necesaria para el anclaje de muchas proteínas de la membrana celular incluyendo aquellas que inhiben la lisis celular por acción del complemento (28). La ausencia de estas proteínas genera la destrucción de los glóbulos rojos, y estos a su vez liberan hemoglobina en la sangre, que luego puede aparecer en la orina, dándole un color oscuro (23).

### Fisiopatología y clasificación de la enfermedad

La HPN es un trastorno hematológico clonal, raro y adquirido, causado por mutaciones somáticas en el gen PIGA, localizado en el cromosoma X. Este gen

codifica una enzima esencial para la síntesis del anclaje del GPI, que permite la fijación de múltiples proteínas reguladoras a la membrana celular, incluidas el factor acelerador de la degradación de complemento (CD55) y la glicoproteína inhibidora de lisis reactiva para la membrana (CD59) (23). La pérdida de estas proteínas en las células sanguíneas, especialmente en glóbulos rojos, impide la regulación del sistema de complemento, dejando a las células vulnerables a la lisis mediana por el complejo de ataque a la membrana (CAM) (15,27).

El sistema del complemento puede activarse por tres vías: clásica, lectina y alternativa, todas convergen en la activación del componente C3, seguido por la formación del CAM a través de la activación de C5 y la agregación de C9. En la HPN, la activación incontrolada del complemento lleva a hemólisis intravascular por CAM y en muchos casos bajo tratamiento con inhibidores de C5 (como eculizumab), a hemólisis extravascular mediada por la degradación de fragmentos de C3 en los glóbulos rojos, promoviendo su eliminación en el hígado y el bazo (15,23).

Además de PIGA, mutaciones raras en otros genes del complejo de biosíntesis de GPI (como PIGT) también pueden provocar fenotipos similares. Las mutaciones en PIGA por sí solas no siempre generan enfermedad clínica; para que el clon mutado se expanda y se manifieste la HPN, se requiere un segundo evento, como una mutación adicional que otorgue ventaja proliferativa o escape inmunológico, o una condición predisponente como AA (15,23).

Se conocen tres subtipos clínicos principales propuestos por el *International PNH Interest Group* (15):

1. HPN clásica: con hemólisis intravascular activa, anemia hemolítica, trombosis y sin evidencia de insuficiencia medular significativa. Se asocia con clones HPN grandes (>50% de granulocitos deficientes en proteínas GPI).
2. HPN asociada a trastornos de la médula ósea: coexistencia con anemia aplásica o síndromes mielodisplásicos donde los clones HPN son más pequeños (<50%) y puede haber citopenias prominentes.
3. HPN subclínica: detección incidental de clones HPN pequeños (<10%) sin hemólisis ni síntomas clínicos, generalmente en pacientes con otros trastornos hematológicos.



## Diagnóstico

El diagnóstico del HPN se basa en la identificación de células hematopoyéticas deficientes en proteínas ancladas a GPI mediante citometría de flujo. Esta técnica permite detectar y cuantificar clones de células tipo II (deficiencia parcial) y tipo III (deficiencia completa) en eritrocitos, neutrófilos y monocitos. Se recomienda el uso de al menos dos marcadores GPI en dos líneas diagnósticas celulares para mejorar la sensibilidad diagnóstica (15,23).

La HPN debe sospecharse en personas con hemólisis intravascular inexplicada (anemia hemolítica Coombs negativa, hemoglobinuria), trombosis en sitios atípicos (venas hepáticas o cerebrales), citopenias inexplicadas o síndromes de falla medular como AA y SMD (23).

El seguimiento incluye citometría de flujo cada 6 meses en los primeros dos años tras el diagnóstico y luego anualmente si no hay cambios. En personas con clones positivos, se recomienda reevaluación cada 3-6 meses o según evolución clínica (15).

## Tratamiento

Para el tratamiento de la HPN se cuenta principalmente con dos grupos de medicamentos:

- Inhibidores del complemento terminal (C5): ambos tratamientos reducen la hemólisis intravascular pero no previenen completamente la hemólisis extravascular que puede generar anemia persistente y fatiga (3).
  - Eculizumab: fue el primer tratamiento aprobado (2007). Inhibe C5 y bloquea la formación del CAM, previniendo la hemólisis intravascular. Mejora la anemia, reduce la necesidad de transfusiones y el riesgo de trombosis.
  - Ravulizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado de acción prolongada que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento, bloqueando su escisión y evitando la formación del complejo de ataque a membrana. La frecuencia de administración puede hacerse en intervalos de dos a ocho semanas (29).

- Inhibidores proximales del complemento: pueden usarse como terapia de primera línea o tras falla de inhibidores de C5 (3).
- Pegcetacoplan (C3): mejora la anemia el recuento de reticulocitos en pacientes con hemólisis extravascular persistente.
- Iptacopan (factor B) y Danicopan (factor D): orales, eficaces en pacientes con respuesta subóptima a C5i.
- Otras opciones terapéuticas:
  - Terapias de soporte: transfusiones, ácido fólico, hierro, eritropoyetina.
  - Anticoagulación: indicada en casos con trombosis; el riesgo persiste incluso bajo inhibidores del complemento.
  - Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: única cura definitiva, reservada para casos con falla medular severa o trombosis recurrente, dada su alta mortalidad (hasta 42% al año) (15,23,30).
- Nuevos desarrollos:
  - Crovalimab: inhibidor de C5 de administración subcutánea con autorreutilización del anticuerpos (31,32).
  - Cemdisiran + Pozelimab: terapia combinada con ARN de interferencia y anticuerpo anti-C5 en estudio clínico (33,34).

### Tratamiento no farmacológico

- Estilo de vida y autocuidado: las personas con HPN presentan fatiga crónica, para lo cual se indica ejercicio adaptado, caminatas ligeras y fisioterapia para mejorar la fuerza y resistencia muscular (35).
- Dieta y nutrición: se indica dieta con requerimiento de hierro y ácido fólico, frutas, vegetales y proteínas magras. Evitar alcohol ya que puede empeorar la anemia y riesgo trombótico. Mantener hidratación adecuada especialmente en viajes o climas cálidos (36).



- Sueño y manejo del ritmo de actividades: se recomienda planificar actividades importantes en momentos del día con mayor energía, priorizar sueño reparador y descanso periódico (37).
- Manejo del estrés y salud emocional: la HPN impacta emocional y socialmente. Las personas presentan ansiedad frente al riesgo de trombosis, aislamiento debido a la fatiga o limitaciones físicas e incertidumbre por el pronóstico. Para esto, se indica psicoterapia cognitivo-conductual y apoyo psicológico (35).
- Educación del paciente: el éxito de los tratamientos se debe en gran medida al compromiso del paciente, y este se logra mediante su involucramiento en cada etapa, por lo cual, explicar el riesgo y beneficios del tratamiento, la importancia de seguimiento y el cumplimiento de las citas e indicaciones (35,38).
- Enfoque integral: la atención óptima requiere un equipo multidisciplinario que incluya pero no se limite a hematología, médico de atención primaria, ginecobstetricia, nefrología, infectología, fisioterapia, psicología y trabajo social (38).

## 4.2 Descripción de los medicamentos para manejo de HPN en Colombia

Los medicamentos que se describen en este apartado son aquellos que cuentan con registro sanitario autorizado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en estado comercializado (vigente, en trámite de renovación, temporalmente no comercializado-vigente, temporalmente no comercializado-en trámite de renovación) o como vital no disponible.

### 4.2.1 Eculizumab

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultado en las fuentes de información de EMA - *European Medicines Agency*, FDA - *Food and Drug Administration*, AEMPS - *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, WHO - *World Health Organization* y UMC - *Uppsala Monitoring Centre*. Con respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del

registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC) (Tabla 1).

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

<b>Tipo de búsqueda</b>	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
<b>Base de datos</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
<b>Fecha de búsqueda</b>	11/07/2025; 31/07/2025; 04/08/2025; 16/08/2025, 29/08/2025.
<b>Término de búsqueda</b>	Eculizumab

Fuente: Elaboración propia

### Identificación y descripción del medicamento (39):

El medicamento biológico eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG2/4κ, producido mediante cultivo celular de mieloma murino y purificado por tecnología estándar de bioprocesos. Contiene regiones constantes humanas derivadas de secuencias de IgG2 e IgG4 humanas, así como regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en las regiones variables de cadena ligera y pesada del armazón humano.

Este medicamento está compuesto por dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 148 kDa.

Eculizumab es una solución estéril, transparente, incolora, libre de conservantes, a una concentración de 10 mg/ml para administración en infusión intravenosa.

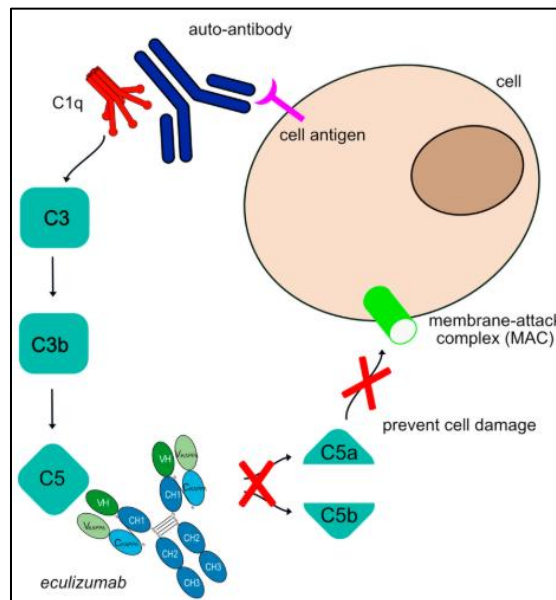
### Mecanismo de acción (40):

En la HPN, las proteínas conocidas como el *sistema del complemento*, las cuales forman parte del sistema inmunológico, se vuelven hiperactivas debido a una mutación genética y comienzan a atacar los propios glóbulos rojos.

En condiciones normales, los autoanticuerpos humanos se unen a los antígenos y facilitan la unión de la proteína C1q, lo que desencadena la activación de la cascada del complemento a través de la vía clásica. Esta activación conduce a una serie de escisiones proteolíticas que generan la molécula C3, la cual se fragmenta en C3a y C3b, y posteriormente a la escisión de C5 en C5a y C5b. Este proceso culmina en la formación del Complejo de Ataque a la Membrana (MAC por sus siglas en inglés), responsable de la lisis celular mediada por el complemento.

En este contexto, el eculizumab ejerce su acción terapéutica al inhibir de forma específica la cascada del complemento. Su mecanismo se basa en la unión selectiva a la molécula C5, lo que impide su escisión en C5a y C5b, y, en consecuencia, bloquea la formación del MAC, (ver Figura 1).

**Figura 1. Mecanismo de acción del eculizumab**

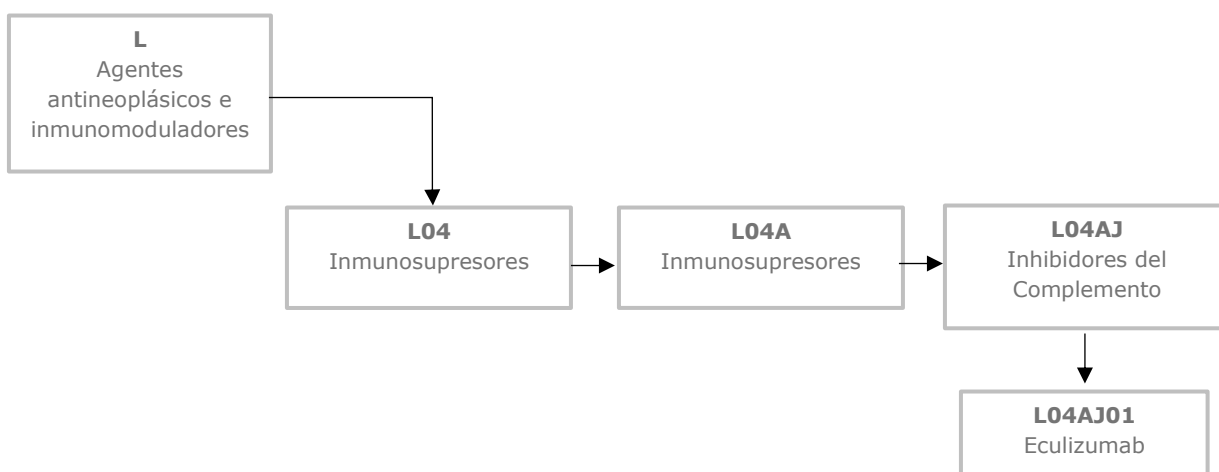


Fuente: elaboración propia a partir de (40)

## Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC (Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química), el medicamento eculizumab pertenece al grupo de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y agentes inmunosupresores, específicamente, al grupo de inhibidores del complemento (Figura 2).

**Figura 2. Clasificación ATC del eculizumab**



Fuente: Elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (41)

## Indicación autorizada en Colombia

El medicamento eculizumab está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- HPN, la evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.
- Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) (42).

**Indicación FDA:** eculizumab es un inhibidor del complemento indicado para el tratamiento de pacientes con HPN, con el fin de reducir la hemólisis (39).

### **Indicación EMA (43):**

- Eculizumab está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

- HPN: Se ha demostrado beneficio clínico en pacientes con hemólisis y síntoma(s) clínico(s) indicativos de alta actividad de la enfermedad, independientemente del historial de transfusiones.
- SHUa.
- Miastenia Gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes de 6 años en adelante que son positivos para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR por sus siglas en inglés).
- Eculizumab está indicado en adultos para el tratamiento de:
  - Trastorno del Espectro de la Neuromielitis Óptica (TENMO) en pacientes positivos para anticuerpos contra la Acuaporina-4 (AQP4) con un curso recurrente de la enfermedad.

### Contraindicaciones

El biológico eculizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes de la formulación tales como: Fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio y polisorbato 80.

El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con una infección activa por *Neisseria meningitidis* no resuelta, ni en aquellos que no hayan sido previamente vacunados contra este patógeno, a menos que reciban profilaxis antibiótica adecuada hasta completar al menos dos semanas posteriores a la vacunación (44).

### Precauciones y advertencias (42):

**Trazabilidad de medicamentos biológicos:** con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

**Posibles riesgos de infección:** infección meningocócica debido a su mecanismo de acción, el uso del medicamento aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica por la bacteria encapsulada *Neisseria meningitidis*. Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración del

medicamento, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento farmacológico sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento dentro de las 2 semanas posteriores a la aplicación de la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir profilaxis antibiótica adecuada hasta completar dicho período. Se recomienda el uso de vacunas que cubran los serogrupos A, C, Y y W-135 para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más frecuentes.

**Consideraciones sobre vacunación:** se recomienda la vacunación frente al serogrupo B de *Neisseria meningitidis*, conforme a las directrices nacionales vigentes en materia de inmunización. No obstante, debe tenerse en cuenta que la vacunación puede inducir la activación del sistema del complemento, lo que podría exacerbar enfermedades mediadas por esta vía, como la HPN. Por tanto, tras la administración de las vacunas recomendadas, se requiere una vigilancia clínica estrecha para detectar de forma temprana cualquier manifestación de actividad de la enfermedad subyacente, incluida la hemólisis.

Cabe señalar que la vacunación no garantiza una protección completa frente a infecciones meningocócicas. En consecuencia, deben considerarse medidas adicionales de profilaxis, como la administración de antibióticos en casos específicos. Los pacientes menores de 18 años deben estar adecuadamente inmunizados frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*, siguiendo estrictamente las recomendaciones nacionales de vacunación según el grupo etario.

Se han notificado casos graves e incluso mortales de infecciones por *Neisseria meningitidis* en pacientes tratados con eculizumab, con una frecuencia elevada de sepsis como presentación clínica. Por este motivo, todos los pacientes bajo tratamiento con el biológico deben ser monitorizados cuidadosamente para identificar signos o síntomas tempranos de infección meningocócica. Ante cualquier sospecha clínica, se debe realizar una evaluación médica inmediata e iniciar tratamiento antibiótico empírico adecuado oportunamente.

**Información a paciente:** es fundamental que los pacientes reciban información detallada sobre los signos y síntomas sugestivos de infección meningocócica y la necesidad de buscar atención médica inmediata en caso de presentarlos. Los profesionales de la salud deben explicar claramente los beneficios y riesgos del tratamiento con el medicamento.





Se debe instruir a los pacientes para que, ante la aparición de fiebre, cefalea acompañada de fiebre, rigidez en el cuello o fotofobia, acudan de inmediato a un centro médico, ya que estos síntomas podrían ser indicativos de una infección meningocócica potencialmente grave.

**Otras infecciones sistémicas:** debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con este medicamento debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes.

**Interrupción del tratamiento:** en caso de interrupción del tratamiento, se recomienda vigilar estrechamente al paciente durante al menos ocho semanas, con el fin de identificar oportunamente una posible reactivación de hemólisis grave u otras complicaciones asociadas.

**Consideraciones de fertilidad:** en mujeres en edad fértil, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con el biológico y al menos hasta cinco meses después de la última dosis, con el fin de prevenir un embarazo potencial durante el periodo de exposición al fármaco.

No se han realizado estudios específicos sobre los efectos de eculizumab en la fertilidad humana. Por lo tanto, no se puede descartar un posible impacto sobre la función reproductiva.

**Consideraciones en el embarazo:** actualmente, no se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas tratadas con el medicamento. Los datos clínicos existentes, limitados a menos de 300 embarazos con exposición al fármaco, no sugieren un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas ni de toxicidad fetal o neonatal. El tratamiento con eculizumab durante el embarazo se asocia con mejores resultados maternos y no hay evidencia de un mayor riesgo fetal en comparación con los resultados previos a la disponibilidad de la terapia con inhibidores del complemento.

Por ello, en mujeres embarazadas se recomienda realizar una evaluación individualizada de la relación riesgo-beneficio antes de iniciar o continuar el

tratamiento con eculizumab. En caso de considerarse médicamente necesario su uso durante el embarazo, debe establecerse una vigilancia estrecha tanto materna como fetal.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva en modelos animales. Dado que las Inmunoglobulinas G (IgG) humanas atraviesan la barrera placentaria y existe la posibilidad de que este medicamento también lo haga, lo que podría provocar inhibición del complemento terminal en la circulación fetal.

**Consideraciones en la lactancia:** los datos disponibles sobre la excreción del fármaco en la leche materna son limitados; sin embargo, sugieren que no se elimina por esta vía, por lo que no se esperan efectos adversos en lactantes o recién nacidos amamantados. No obstante, dada la escasez de evidencia clínica, se recomienda evaluar cuidadosamente los beneficios de la lactancia materna en términos de desarrollo y salud infantil, en conjunto con la necesidad clínica del tratamiento farmacológico en la madre y los posibles riesgos para el lactante, tanto por la exposición al medicamento como por la enfermedad subyacente materna.

### Información de comercialización

Eculizumab fue aprobado inicialmente en Estados Unidos por la FDA - Food and Drug Administration el 16/03/2007 (39), tres meses después fue aprobada su comercialización en Europa por la EMA - European Medicines Agency el 20/06/2007 (43), posteriormente en Canadá el 28/01/2009 por la Health Canada (45) y el 1/07/2020 en Australia por la TGA - Therapeutic Goods Administration (Administración de Productos Terapéuticos) (46).

En Colombia, de acuerdo con la base de datos del INVIMA, se cuenta con dos registros sanitarios para el biológico eculizumab, el detalle de la información regulatoria tanto para este como para el biosimilar se encuentra consignada en el (42) (Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia). La primera aprobación se otorgó en el año 2011 y fue aprobada la información técnica para la renovación del registro sanitario en las normas farmacológicas mediante el Acta No. 17 de 2015 por la Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

### Perfil de seguridad (42)

**Reacciones asociadas a la administración:** la administración de eculizumab puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debido a la infusión debe interrumpirse la administración del fármaco e instaurarse el tratamiento médico adecuado.

**Interacciones farmacológicas:** no se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas con el biológico. Sin embargo, debido a su efecto inhibidor sobre la citotoxicidad dependiente del complemento, se ha sugerido que el eculizumab podría reducir la eficacia farmacodinámica del medicamento rituximab, cuyo mecanismo de acción depende en parte de esta vía.

**Uso concomitante:**

- *Con Inmunoglobulina:* se ha documentado que algunos procedimientos como el recambio plasmático, la plasmaféresis, la perfusión con plasma fresco congelado y la administración de inmunoglobulina intravenosa reducen significativamente las concentraciones séricas del eculizumab. En tales situaciones, puede ser necesario administrar una dosis adicional del fármaco para mantener su eficacia terapéutica. Asimismo, el uso concomitante del medicamento con inmunoglobulina podría disminuir su efectividad clínica, debido a una posible interferencia en su mecanismo de acción.
- *Con bloqueantes del receptor Fc neonatal (FcRn):* el uso concomitante del medicamento con bloqueantes del FcRn puede disminuir las exposiciones sistémicas y reducir la eficacia del eculizumab. Se debe supervisar estrechamente en caso de reducción de su eficacia.
- *Con Anticoagulantes:* el tratamiento con el biológico no interfiere con la terapia anticoagulante concomitante. En pacientes con HPN, se requiere una monitorización clínica continua orientada a la detección precoz de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Este seguimiento debe incluir la medición periódica de los niveles séricos de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), como marcador indirecto de actividad hemolítica.

**Vigilancia postcomercialización**

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

**Tabla 2. Información vigilancia post comercialización eculizumab**

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
<b>INVIMA</b>	Búsqueda   Invima - Alertas Sanitarias: <a href="https://app.invima.gov.co/alertas/search/no de/">https://app.invima.gov.co/alertas/search/no de/</a> Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
<b>FDA</b>	Alertas y Comunicados sobre Medicamentos <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements</a> Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
<b>EMA</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a> Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
<b>WHO - Uppsala Monitoring Centre</b>	Base de datos de la OMS VigiBase: <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> Consultada: 29/08/2025	<p>La búsqueda del principio activo eculizumab, arrojó un resultado de 52.873 registros de sospechas de RAM - Reacciones Adversas a Medicamentos, donde las tres principales categorías corresponden a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trastornos generales y en el sitio de administración (17%, 20.458 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: fatiga (7.003), pirexia (2.490) y muerte (1.948).</li> <li>• <b>Investigaciones (10%, 12 703 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: hemoglobina disminuida (3.886), recuento de plaquetas disminuido (1.693) y LDH aumentada (1.387).</li> <li>• <b>Infecciones e infestaciones (9%, 11 366 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más</li> </ul>

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		frecuentemente reportadas son: nasofaringitis (1.626), neumonía (1.034) e infección del tracto urinario (1.026).

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

#### 4.2.2 Ravulizumab

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

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

<b>Tipo de búsqueda</b>	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
<b>Base de datos</b>	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO.
<b>Fecha de búsqueda</b>	11/07/2025; 31/07/2025; 04/08/2025; 16/08/2025, 29/08/2025.
<b>Término de búsqueda</b>	Ravulizumab

Fuente: Elaboración propia

### Identificación y descripción del medicamento

Ravulizumab es un inhibidor del complemento, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb por sus siglas en inglés) producido en células de ovario de Hámster Chino (CHO). Este medicamento consta de 2 cadenas pesadas idénticas de 448 aminoácidos, 2 cadenas ligeras idénticas de 214 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. Las regiones constantes del fármaco incluyen: i) la región constante de la cadena ligera kappa humana y ii) la región constante de la cadena pesada "IgG2/4" diseñada por ingeniería de proteínas.

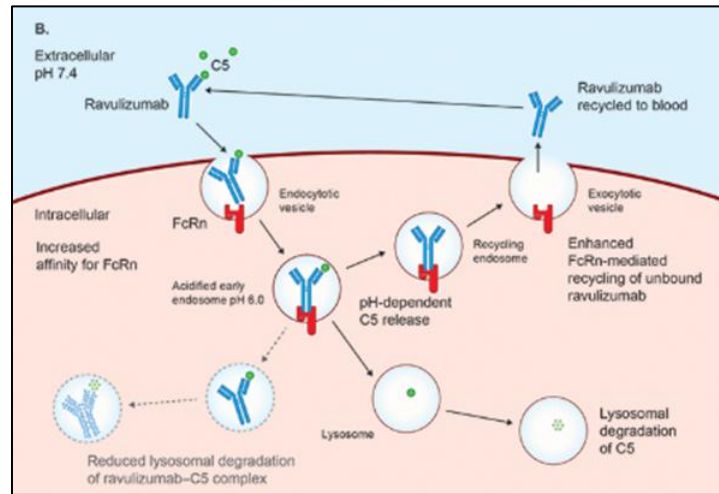
El medicamento se presenta como una solución estéril, de color claro a translúcido, ligeramente blanquecino, libre de conservantes y destinado para administración intravenosa (29).

### **Mecanismo de acción**

El ravulizumab inhibe la vía terminal del sistema del complemento al unirse con alta afinidad a la proteína C5. Esta unión impide su escisión en C5a —una anafilotoxina con propiedades proinflamatorias y protrombóticas— y en C5b, subunidad iniciadora del complejo terminal del complemento (C5b-9), el cual promueve la lisis celular.

Al bloquear la generación de la C5b, el fármaco también inhibe la formación del complejo C5b-9. De esta manera, el ravulizumab previene la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal en pacientes con HPN (29), (Figura 3).

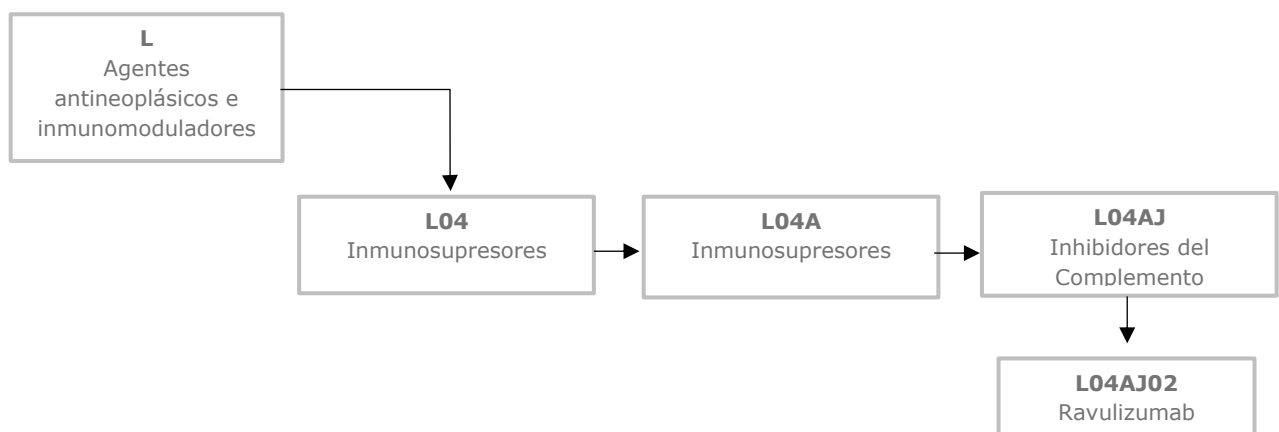
**Figura 3. Mecanismo de acción del Ravulizumab**



### Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, el medicamento ravulizumab pertenece al grupo de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y agentes inmunosupresores, específicamente al grupo de inhibidores del complemento. (ver Figura 4).

**Figura 4. Clasificación ATC del ravulizumab**



Fuente: Elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (48)



### Indicación Autorizada en Colombia

Ravulizumab está indicado en el tratamiento de pacientes con las siguientes patologías:

- Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN.
- Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa y que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a este fármaco (42).

**Indicación en FDA:** ravulizumab es un inhibidor del complemento indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HPN (29).

### Indicación en EMA (49):

HPN: ravulizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal de 10 kg o más con HPN, en pacientes con hemólisis y síntomas clínicos indicativos de alta actividad de la enfermedad. También, en pacientes clínicamente estables que hayan sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

- SHUa: ravulizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con un peso corporal de 10 kg o más con SHUa que no hayan recibido previamente tratamiento con inhibidores del complemento, o hayan recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presenten evidencia de respuesta al mismo.
- MGg: ravulizumab está indicado como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg que sean positivos para anticuerpos contra AChR.
- TENMO: ravulizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TENMO que sean positivos para anticuerpos contra AQP4.

### Contraindicaciones (42):



- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes tales como: polisorbato 80, cloruro de sodio, fosfato disódico de sodio y fosfato monosódico de sodio.
- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta al inicio del tratamiento.
- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

### Precauciones y advertencias (42):

**Riesgo de infección:** el tratamiento con ravulizumab incrementa la susceptibilidad del paciente a infecciones graves por *Neisseria meningitidis* incluida la sepsis meningocócica dado su mecanismo de acción, la inhibición de la vía terminal del complemento. La enfermedad puede estar causada por cualquier serogrupo de *N. meningitidis*.

Con el fin de reducir este riesgo, todos los pacientes deben recibir la vacunación meningocócica adecuada, incluyendo los serogrupos pertinentes, al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con ravulizumab. En situaciones clínicas donde no sea posible postergar el inicio de la terapia y los pacientes reciban la vacuna menos de dos semanas antes de comenzar el tratamiento, se recomienda administrar profilaxis antibiótica apropiada hasta completar dicho intervalo de dos semanas posteriores a la vacunación.

**Consideraciones sobre la vacunación:** se recomienda la inmunización frente a los serogrupos *Neisseria meningitidis* A, C, Y, W135 y B, siempre que las vacunas estén disponibles, con el fin de prevenir infecciones meningocócicas causadas por los serogrupos patógenos más frecuentes. La vacunación o revacunación debe realizarse de acuerdo con las guías nacionales de inmunización vigentes. En pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento con inhibidores del complemento como eculizumab, es responsabilidad del médico tratante confirmar que el esquema de vacunación meningocócica esté completo y actualizado conforme a dichas recomendaciones.

Es importante señalar que la vacunación puede no conferir una protección completa frente a la infección meningocócica. Se han reportado casos graves e incluso letales de infección y sepsis meningocócicas en pacientes tratados con

inhibidores del complemento terminal. Por tanto, todos los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para la detección precoz de signos de infección o sepsis. Ante cualquier sospecha clínica, se debe realizar una evaluación médica inmediata e iniciar tratamiento antibiótico empírico adecuado según las guías locales. También deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales sobre el uso racional de agentes antibacterianos.

Dado que la vacunación puede activar transitoriamente el sistema del complemento, existe el riesgo de exacerbación de enfermedades mediadas por esta vía. Por ello, tras la administración de vacunas recomendadas, los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar un posible empeoramiento de la enfermedad subyacente, como hemólisis en HPN o manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica.

En el caso de pacientes menores de 18 años, se debe garantizar la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*, siguiendo estrictamente los calendarios de vacunación vigentes para cada grupo etario.

Asimismo, los pacientes deben recibir información detallada sobre los signos y síntomas de infección meningocócica, incluyendo fiebre, cefalea, rigidez de cuello y fotofobia, y se les debe instruir sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata ante su aparición. Para facilitar esta educación, los profesionales de la salud deben entregar una guía informativa para el paciente y una tarjeta de seguridad que resuma las precauciones esenciales durante el tratamiento con inhibidores del complemento.

**Interrupción del tratamiento:** En pacientes con HPN, la interrupción del tratamiento con ravulizumab requiere una monitorización clínica estrecha para la detección precoz de signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. Esta puede manifestarse mediante un aumento significativo en los niveles séricos de la LDH, acompañado de una disminución súbita en el tamaño del clon HPN o en los niveles de hemoglobina, así como por la reaparición de síntomas clínicos característicos, como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, eventos vasculares graves (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

Se recomienda mantener dicha vigilancia durante al menos 16 semanas tras la interrupción del tratamiento. En caso de observarse manifestaciones clínicas o bioquímicas de hemólisis, incluidas elevaciones en los niveles de LDH, debe evaluarse la conveniencia de reanudar el tratamiento con ravulizumab.



## Información de comercialización

El medicamento ravulizumab fue aprobado inicialmente en Estados Unidos por la FDA el 18/06/2018 (29), posteriormente fue aprobada su comercialización en Europa por la EMA el 02/07/2019 (49), dos meses después fue aprobado en Canadá el 28/08/2019 por la *Health Canada* (50) y el 8/07/2024 en Australia por la TGA (51).

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con un registro sanitario para el biológico ravulizumab y el detalle de la información regulatoria se encuentra consignada en el Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia (42). La primera aprobación del ravulizumab se dio en el año 2024 y fue aprobada su inclusión en las normas farmacológicas mediante el Acta No. 12 de 2019 por la Comisión Revisora, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos del INVIMA.

## Perfil de seguridad

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas dado que bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de *Neisseria* y bacterias encapsuladas, incluidas infecciones gonocócicas diseminadas.

**Reacciones asociadas a la perfusión:** la administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia) (42).

## Vigilancia postcomercialización

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

**Tabla 4. Información vigilancia post comercialización ravulizumab**

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
<b>INVIMA</b>	<p>Búsqueda   Invima - Alertas Sanitarias:</p> <p><a href="https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/">https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/</a></p> <p>Consultada: 16/08/2025</p>	La búsqueda no produjo resultados
<b>FDA</b>	<p>Alertas y Comunicados sobre Medicamentos</p> <p><a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements</a></p> <p>Consultada: 16/08/2025</p>	La búsqueda no produjo resultados
<b>EMA</b>	<p><a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a></p> <p>consultada: 16/08/2025</p>	La búsqueda no produjo resultados
<b>WHO - Uppsala Monitoring Centre</b>	<p>Base de datos de la OMS VigiBase:</p> <p><a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a></p> <p>Consultada: 29/08/2025</p>	<p>La búsqueda del principio activo ravulizumab, arrojó un resultado de 9.303 registros de sospechas de RAM donde las tres principales categorías corresponden a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trastornos generales y en el sitio de administración (22%, 4.253 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: fatiga (1557), astenia (682) e ineffectividad del fármaco (527).</li> <li>• <b>Infecciones e infestaciones (8%, 1.602 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: COVID-19 (204), nasofaringitis (202) e infección del tracto urinario (135).</li> <li>• <b>Trastornos del sistema nervioso (11%, 2.093 RAM)</b>, dentro de esta categoría las RAM</li> </ul>

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		más frecuentemente reportadas son: cefalea (675), mareo (229) y <i>miastenia gravis</i> (214).

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

#### 4.2.3 Pegcetacoplan

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

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

<b>Tipo de búsqueda</b>	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
<b>Base de datos</b>	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS-CIMA, WHO
<b>Fecha de búsqueda</b>	11/07/2025; 31/07/2025; 04/08/2025; 16/08/2025; 29/08/2025.
<b>Término de búsqueda</b>	Pegcetacoplan

Fuente: Elaboración propia

#### Identificación y descripción del medicamento (52)

El medicamento pegcetacoplan es un inhibidor del complemento, una molécula simétrica compuesta por dos pentadecapéptidos idénticos unidos covalentemente a los extremos de una molécula lineal de polietilenglicol (PEG) de 40kDa.

Las porciones peptídicas del pegcetacoplan contienen 1-metil-L-triptófano (Trp(Me)) en la posición 4 y ácido amino(etoxietoxi)acético en la posición 14.

El peso molecular del pegcetacoplan es de aproximadamente 43,5 kDa. Su fórmula molecular es  $C_{1970}H_{3848}N_{50}O_{947}S_4$  y su estructura química se presenta a continuación. El medicamento se presenta como una solución acuosa estéril, clara, incolora o ligeramente amarillenta, destinada para administración subcutánea.

### Mecanismo de acción

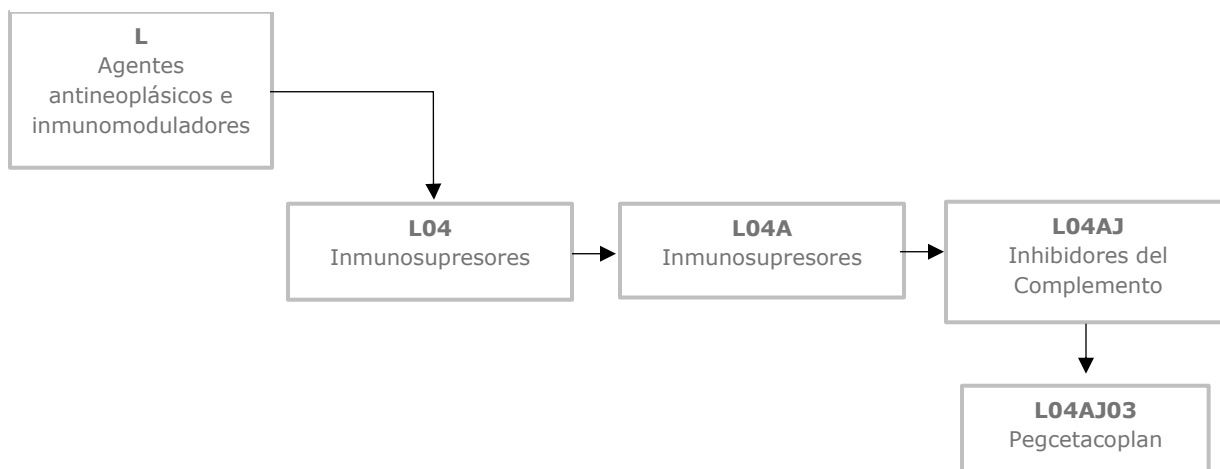
El pegcetacoplan se une a la proteína del complemento C3 y a su fragmento de activación C3b, regulando así la escisión de C3 y la generación de efectores posteriores en la activación del complemento. En la HPN, la Hemólisis Extravascular (HEV) es facilitada por la opsonización con C3b, mientras que la Hemólisis Intravascular (HIV) es mediada por el MAC en etapas posteriores.

El pegcetacoplan actúa de manera proximal en la cascada del complemento, controlando tanto la HEV mediada por C3b como la HIV mediada por el complemento terminal (52).

### Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, pegcetacoplan pertenece al grupo de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y agentes inmunosupresores, específicamente, al grupo de inhibidores del complemento (Figura 5).

**Figura 5. Clasificación ATC Pegcetacoplan**



Fuente: Elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (53)

### Indicación Autorizada en Colombia

Pegcetacoplan está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia con niveles de hemoglobina inferiores a 10,5 g/dl, después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses (42).



El registro sanitario del medicamento fue otorgado en agosto de 2025; sin embargo, antes de su aprobación, el producto se encontraba autorizado bajo la modalidad de vital no disponible (54).

**Indicación en FDA:** pegcetacoplan es un inhibidor del complemento indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HPN (52).

**Indicación en EMA:** está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica (55).

### Contraindicaciones:

Pegcetacoplan está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al pegcetacoplan o a cualquiera de los excipientes tales como: sorbitol, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, y acetato de sodio trihidratado.
- Pacientes que no estén actualmente vacunados contra bacterias encapsuladas, a menos que los riesgos de retrasar el tratamiento con pegcetacoplan superen los riesgos de desarrollar una infección bacteriana causada por un microorganismo encapsulado.
- Pacientes con una infección grave no resuelta causada por bacterias encapsuladas, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* (52).

### Precauciones y advertencias (52)

**Infecciones:** para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben estar vacunados contra bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), estas bacterias de acuerdo con las recomendaciones nacionales de vacunación para pacientes con inmunidad alterada o inmunocompetencia asociada con deficiencias del complemento. Se debe revacunar a los pacientes, teniendo en cuenta la duración del tratamiento con pegcetacoplan.

En pacientes sin antecedentes conocidos de vacunación, se debe administrar las vacunas requeridas al menos 2 semanas antes de la primera dosis de

pegcetacoplan. Si se indica iniciar el tratamiento con el fármaco de forma inmediata, administre las vacunas requeridas lo antes posible y proporcione al paciente profilaxis antibacteriana durante 2 semanas.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infección grave y evaluar de inmediato a aquellos en quienes se sospeche una infección. Tratar de forma inmediata las infecciones confirmadas dado que una infección grave puede volverse rápidamente potencialmente mortal o fatal si no se reconoce y trata a tiempo.

Considerar la interrupción del medicamento en pacientes que estén siendo tratados por infecciones graves.

**Reacciones relacionadas con la infusión:** si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave (incluida anafilaxia), se debe suspender inmediatamente la infusión de pegcetacoplan, e iniciar tratamiento adecuado según el estándar de atención, mantener la monitorización hasta que se resuelvan los signos y síntomas.

**Embarazo:** no existen datos suficientes sobre el uso de pegcetacoplan en mujeres embarazadas que permitan establecer un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la HPN no tratada durante el embarazo; El uso de pegcetacoplan puede considerarse tras una evaluación de la relación riesgo-beneficio.

**Datos preclínicos - reproducción animal:** en monas *Cynomolgus* preñadas, el tratamiento con pegcetacoplán a 28 mg/kg/día por vía subcutánea (2,9 veces la C<sub>max</sub> en estado de equilibrio en humanos), desde la gestación hasta el parto, produjo un aumento significativo de abortos, sin observarse toxicidad materna, efectos teratógenos ni alteraciones en el desarrollo de las crías hasta 6 meses posparto. Aunque se detectó exposición sistémica fetal al fármaco durante la organogénesis y hasta el segundo trimestre, esta fue mínima (<1 %) y sin relevancia farmacológica (56).

**Lactancia:** se desconoce si el pegcetacoplan se excreta en la leche humana o si existe potencial de absorción y daño para el lactante. No hay datos sobre los efectos del pegcetacoplan en la producción de leche (ver datos en animales-lactancia). El pegcetacoplan está presente en la leche de monos en período de lactancia, muchos medicamentos se excretan en la leche humana y con el fin de





evitar el riesgo potencial de reacciones adversas graves en un niño lactante, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 40 días después de la última dosis.

**Datos en animales – lactancia:** se detectó pegcetacoplan en la leche de monos en período de lactancia en concentraciones inferiores al 1% de los niveles séricos, pero no fue detectable en el suero de las crías lactantes.

**Mujeres con potencial reproductivo – anticoncepción:** el pegcetacoplan puede producir daño embrio-fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda realizar una prueba de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento.

Asimismo, se debe aconsejar a estas pacientes utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 40 días después de la última dosis.

**Uso pediátrico:** no se ha establecido la seguridad ni la eficacia.

**Uso geriátrico:** los estudios clínicos con pegcetacoplan no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más que permitiera determinar si su respuesta difiere de la observada en pacientes más jóvenes. La experiencia clínica disponible tampoco ha evidenciado diferencias en la respuesta entre pacientes geriátricos y más jóvenes.

**Monitoreo de las manifestaciones de HPN tras la suspensión del tratamiento:** tras la suspensión del tratamiento con pegcetacoplan, se debe vigilar de cerca la aparición de signos y síntomas de hemólisis, identificados por niveles elevados de DHL junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, eventos vasculares adversos graves (incluida la trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

Se debe monitorizar a todo paciente que suspenda el medicamento pegcetacoplan durante al menos 8 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones.

**Educación a paciente:** los prescriptores deben informar a los pacientes sobre el riesgo de infecciones graves y la importancia de contar con el esquema completo de vacunación contra bacterias encapsuladas.

**Interferencia con pruebas de laboratorio:** puede producirse interferencia entre los reactivos de sílice utilizados en los paneles de coagulación y pegcetacoplan, lo que puede generar un Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) artificialmente prolongado. Por lo tanto, se debe evitar el uso de reactivos de sílice en los paneles de coagulación.

**Inmunogenicidad:** como sucede con todos los péptidos terapéuticos, existe un potencial de inmunogenicidad. Los datos sobre inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo empleado.

La metodología disponible y la información sobre la formación de anticuerpos anti-pegcetacoplan no fueron suficientes para evaluar de manera completa la incidencia de dichos anticuerpos ni su posible impacto en la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o eficacia del pegcetacoplan.

### Información de comercialización

El medicamento pegcetacoplan fue aprobado inicialmente en Estados Unidos por la FDA el 14/09/2021 (52), tres meses después, fue aprobada su comercialización en Europa por la EMA el 13/12/2021 (55), posteriormente fue aprobado en Canadá el 15/02/2023 por *Health Canada* como (57) y el 3/02/2022 en Australia por la TGA (58).

En Colombia, de acuerdo con la base de datos de la agencia regulatoria nacional INVIMA, se cuenta con un (1) registro sanitario para el medicamento pegcetacoplan, el detalle de la información regulatoria se encuentra consignada en el Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia (42). La aprobación del pegcetacoplan se dio en el año 2025 y fue aprobado en las normas farmacológicas mediante el Acta No. 22 de 2024 por la Comisión Revisora, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.

### Perfil de seguridad (52)

Reacciones adversas clínicamente significativas:

**Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas:** el uso de pegcetacoplan puede predisponer a los pacientes a infecciones graves, potencialmente mortales o fatales, causadas por bacterias encapsuladas,

incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib).

**Reacciones relacionadas con la infusión:** se han presentado reacciones de hipersensibilidad sistémica (como hinchazón facial, erupción cutánea y urticaria) en pacientes tratados con pegcetacoplan. Un paciente (menos del 1% en los estudios clínicos) experimentó una reacción alérgica grave que se resolvió tras el tratamiento con antihistamínicos.

**Experiencia en ensayos clínicos:** dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios de un medicamento no pueden compararse directamente con las de otro, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica habitual.

En los ensayos clínicos para HPN, se evaluó la seguridad de pegcetacoplan en comparación con eculizumab durante 16 semanas de tratamiento. Un total de 80 pacientes adultos participaron en el estudio, de los cuales 41 recibieron pegcetacoplan y 39 eculizumab, siguiendo los esquemas de dosificación recomendados.

En el grupo tratado con pegcetacoplan, se notificaron eventos adversos graves en 7 pacientes (17%), siendo las infecciones el evento grave y más frecuente (5%).

Las reacciones adversas notificadas en  $\geq 5\%$  de los casos observados en pacientes tratados con pegcetacoplan incluyeron: reacción en el lugar de inyección (39%), fatiga (12%), dolor torácico (7%), infecciones (29%), infección del tracto respiratorio (15%), infección viral (12%), diarrea (22%), dolor abdominal (20%), dolor de espalda (7%), cefalea (7%) e hipertensión sistémica (7%); mientras que en el grupo tratado con eculizumab, los eventos incluyeron: reacción en el lugar de inyección (5%), fatiga (23%), dolor torácico (3%), infecciones (26%), infección del tracto respiratorio (13%), infección viral (8%), diarrea (3%), dolor abdominal (10%), dolor de espalda (10%), cefalea (23%) e hipertensión sistémica (3%).

Con estos resultados se concluye que el perfil de seguridad del medicamento pegcetacoplan en HPN presenta mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección además de algunos síntomas gastrointestinales en comparación con el eculizumab, mientras que este último presentó con mayor frecuencia fatiga y

cefalea. Ambos tratamientos se asociaron con infecciones, aunque con una distribución similar en su frecuencia.

## Vigilancia postcomercialización

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

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

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	Búsqueda   Invima - Alertas Sanitarias: <a href="https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/">https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	Alertas y Comunicados sobre Medicamentos <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	<a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a>  Consultada: 16/08/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	Base de datos de la OMS VigiBase: <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>  Consultada: 29/08/2025	La búsqueda del principio activo pegcetacoplan, arrojó un resultado de 1.214 registros de sospechas de RAM donde las tres principales categorías corresponden a:  - <b>Trastornos oculares (15%, 391 RAM)</b> , dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: deterioro visual (101), cuerpos flotantes vítreos (57) e inflamación ocular (46).  - <b>Trastornos generales y en el sitio de administración (16%, 414 RAM)</b> , dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: fatiga (104), dolor en el sitio de inyección (37) y malestar (34).

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		- <b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (10%, 265 RAM)</b> , dentro de esta categoría las RAM más frecuentemente reportadas son: uso por fuera de indicación (76), problema por omisión de dosis del producto (47) y dosis incorrecta administrada (17).

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

### 4.3 Epidemiología

La prevalencia global de la HPN se estima en 38 casos por millón de habitantes y la incidencia de 0,08 a 0,57 por 100.000 personas-año en estudios del Reino Unido, Estados Unidos y Dinamarca entre 2004-2018; 2015-2018 y 1980-2016 respectivamente. En estos estudios, la HPN fue más prevalente en personas entre los 20 y 50 años y afecta a hombres y mujeres por igual (16-19).

En el registro internacional de HPN, que incluye más de 5.000 pacientes a nivel global, se ha observado que aproximadamente el 60% de los pacientes presentan falla medular asociada y cerca del 19% ha sufrido eventos vasculares mayores, incluidas trombosis (20). La proporción de pacientes con actividad alta de la enfermedad es de 51,6% y esta proporción aumenta con el tamaño del clon de granulocitos deficientes de GPI (16,20).

Aunque los pacientes con clones grandes presentan mayor carga de la enfermedad y mayor riesgo trombótico, se han documentado eventos trombóticos y síntomas significativos en pacientes con clones pequeños, lo que resalta la heterogeneidad clínica de la enfermedad y la necesidad de una vigilancia constante (16,20).

En Latinoamérica, la mayoría de datos disponibles son de Brasil y según registros administrativos del sistema de salud pública, la HPN tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 235.000 habitantes, la mayoría de los pacientes tenían entre 21 y 35 años y el 52,5% eran mujeres (21).

En Colombia, un estudio tuvo una positividad de cerca del 14% para HPN entre 2010 y 2013 en muestras evaluadas por citometría de flujo, se identificó con mayor frecuencia en pacientes con anemia aplásica (34,9%) y hemólisis (23,6)



(59). El Informe de evento de Enfermedades Huérfanas-Raras (EH-R), del Instituto Nacional de Salud (INS) indica que en el 2024 la HPN ocupó el puesto 66 dentro del listado de las 985 EH-R reportadas y una proporción del 0,3% (45 de 13. 930) del total de casos de EH-R notificados al Sivigila (22).

#### 4.4 Marco legal

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

El derecho a la salud está consagrado en el Artículo 49 de la Constitución Política de Colombia, que establece la salud como derecho fundamental. En dicho artículo se indica que el Estado debe asegurar a toda la población el acceso a los servicios de salud, promover el bienestar general y garantizar una atención sanitaria equitativa. Asimismo, atribuye al Estado la responsabilidad de organizar, desarrollar y prestar los servicios de manera integral, conforme a las necesidades de la población y bajo criterios de equidad y eficiencia (60). Este mandato se aplica de forma directa a las EH-R, al exigir que el acceso equitativo incluya tanto el diagnóstico como el tratamiento. En consecuencia, la normativa y las políticas de salud deben alinearse con este mandato constitucional para asegurar que todas las condiciones, incluidas las huérfanas-raras, reciban la atención adecuada (61).

Por su parte, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas-Raras del Ministerio de Salud de Colombia, define acciones orientadas a garantizar un acceso efectivo a la atención integral e integrada dentro del marco de la Atención Primaria en Salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (62). Estas acciones buscan mejorar la calidad de vida de las personas con EH-R, así como la de sus familiares y cuidadores, promoviendo además su inclusión y participación social en el país.

Adicionalmente, el Plan Decenal de Salud Pública 2022–2031 aborda las EH-R desde un enfoque integral orientado a fortalecer su manejo y atención en Colombia (61). El enfoque se centra en promover y mantener la salud de las personas con EH-R a lo largo del curso de vida y en diversos entornos, con

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

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

**Tabla 7. Normativa colombiana**

Documento	Contenido
Sentencia T-972 de 2001 (63)	Con la que la Corte Constitucional abordó un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona diagnosticada con una enfermedad grave. La sentencia resalta la necesidad de un tratamiento prioritario y especializado para pacientes con enfermedades graves, debido a la severidad y el alto costo de estas condiciones, reafirmando que el Estado tiene la responsabilidad de garantizar los recursos necesarios y la infraestructura adecuada para la atención de enfermedades graves, promoviendo políticas públicas que faciliten el acceso a tratamientos y medicamentos para estos pacientes.
Decreto 481 de 2004 (64)	Crea un marco legal para la importación simplificada de medicamentos esenciales que no son rentables para el mercado convencional, lo que resulta fundamental para garantizar que los pacientes con enfermedades con baja prevalencia o "huérfanas" puedan acceder a los tratamientos necesarios para salvaguardar su vida o aliviar su sufrimiento, superando las barreras comerciales que de otra forma los harían inaccesibles.
Sentencia T-760 de 2008 (65)	Reconoce el derecho a la salud como fundamental y autónomo, garantizando el acceso oportuno y de calidad a los servicios necesarios para la vida digna, sin limitaciones por el POS o la capacidad de pago; ordena a EPS e IPS brindar atención integral y continua sin trabas administrativas, establece que el criterio del

Documento	Contenido
	médico tratante prima sobre otras consideraciones bajo el principio pro homine y exige al Estado corregir fallas estructurales del sistema para asegurar el goce efectivo de este derecho.
Ley 1392 de 2010 (66)	Emitida en julio del 2010, esta ley reconoce a las enfermedades huérfanas como un asunto de especial interés en salud, por su impacto en la población y el elevado costo de su atención. Establece mecanismos específicos de aseguramiento y financiación dentro del SGSSS, garantiza el acceso equitativo a servicios y medicamentos especializados, y promueve la creación de una red de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento. Además, impulsa la capacitación del personal de salud, la investigación científica, y la inclusión social de los pacientes, con principios de universalidad, solidaridad e igualdad, bajo la vigilancia de la Superintendencia Nacional de Salud. Bajo esta ley se encuentra enmarcado el Plan Nacional de Gestión para Enfermedades Huérfanas –Raras
Ley 1438 de 2011 (67)	El artículo 140 de esta ley, bajo el título otras disposiciones, modifica la definición de enfermedades huérfanas en la ley 1392 de 2010, ampliando su prevalencia a menos de 1 por cada 5.000 personas. Incluye enfermedades raras, ultra-huérfanas y olvidadas, que son crónicamente debilitantes, graves, y amenazan la vida, con un enfoque particular en aquellas que afectan a poblaciones pobres en países en desarrollo. Además, indica que el Ministerio de la Protección Social deberá actualizar la lista de estas enfermedades cada dos años en coordinación con la Comisión de Regulación en Salud (CRES) u otro organismo competente.
Decreto 1954 de 2012 (68)	Establece las condiciones y procedimientos para implementar un sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia, de acuerdo con la Ley 1392 de 2010. El sistema busca mejorar la atención en salud mediante la recopilación y consolidación de datos sobre la prevalencia, incidencia y atención de estas enfermedades. El decreto en su artículo 3, detalla las responsabilidades de las Entidades Promotoras de Salud (EPS), actualmente EAPB, Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), y Direcciones de Salud, quienes deben reportar información al Ministerio de Salud y Protección Social. Este registro nacional permitiría monitorear la política de atención y asegurar que los pacientes reciban los servicios necesarios. Además, se estipulan



Documento	Contenido
	medidas para la validación y auditoría de la información, asegurando la veracidad y confidencialidad de los datos, y se hace obligatorio, tal como está descrito en su artículo 9, el reporte de información para acceder a recursos del Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA).
Resolución 3681 de 2013 (69)	Estableció los contenidos y requerimientos técnicos para el reporte de información, por única vez, a la Cuenta de Alto Costo para la elaboración de un censo de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia. Esta información debe ser reportada por las IPS, EAPB, y Direcciones de Salud. Se especifican fechas límites para el reporte, la estructura de la información, y la responsabilidad de certificar su veracidad. El incumplimiento en la entrega de la información será sancionado por la Superintendencia Nacional de Salud. La resolución entra en vigor desde su publicación y deroga disposiciones contrarias.
Resolución 430 de 2013 (70)	Estableció el primer listado de enfermedades huérfanas/raras en el país, el cual será de uso obligatorio por parte de todos los integrantes del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS). El artículo 2 define una periodicidad de 2 años para actualización de este por parte del Ministerio de salud.
Resolución 2048 de 2015 (71)	Por el cual se actualizó el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.
Ley 1751 de 2015 (72)	<p>En el artículo 11 de esta ley, se establece a los pacientes con enfermedades huérfanas como sujetos de especial protección. El Estado deberá brindar protección especial a personas con enfermedades huérfanas, asegurando que su atención no esté limitada por restricciones administrativas o económicas. Esto implica que las personas afectadas por estas enfermedades deben recibir atención médica sin barreras, con procesos intersectoriales e interdisciplinarios que garanticen las mejores condiciones de atención.</p> <p>El artículo 15 del mismo documento, en su parágrafo 3, también establece: "Bajo ninguna circunstancia deberá entenderse que los criterios de exclusión definido en el presente artículo afectarán el</p>

Documento	Contenido
	acceso a tratamientos a las personas que sufren enfermedades raras o huérfanas”
Decreto 780 de 2016 (73)	Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. En su título 4 está dedicado al sistema de información de las enfermedades huérfanas; estableciendo en el artículo 2.8.4.4, las fases para recopilación y consolidación de información. La primera fase fue por medio del censo definido en la resolución 3681 del 2013 a través de la cuenta de alto costo. La segunda fase posterior a ese censo establece que “los nuevos pacientes que sean diagnosticados se reportarán al Ministerio de Salud y Protección Social a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), de acuerdo con las fichas y procedimientos que para tal fin se definan”.
Decreto 2265 de 2017 (74)	<u>Modifica decreto 780 de 2016</u> : En el Artículo 2.6.4.3.5.1.3. define los requisitos para la procedencia del pago de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el plan de beneficios con cargo a la UPC. El Parágrafo 1 del anterior artículo establece que “el servicio de salud o tecnología suministrado a un usuario con diagnóstico confirmado de enfermedad huérfana u otra patología de interés, será reconocido cuando el usuario se encuentre debidamente inscrito en la base de datos definida por el Ministerio de Salud y Protección Social”; es decir, en el registro nacional de pacientes con enfermedades huérfanas (RNPEH). El giro se realizará en forma directa desde ADRES a los centros de referencia o a la red de prestación que se constituya para tal fin.
Sentencia T-399 de 2017 (75)	Reafirma lo consignado en la ley estatutaria 1751 de 2015, donde en su artículo 11 define: “La atención de niños, niñas y adolescentes, mujeres en estado de embarazo, desplazados, víctimas de violencia y del conflicto armado, la población adulta mayor, personas que sufren de enfermedades huérfanas y personas en condición de discapacidad, gozarán de especial protección por parte del Estado”. La sentencia surge a raíz de una acción de tutela presentada por un paciente diagnosticado con una enfermedad huérfana/rara, quien alega que su EPS no ha proporcionado los medicamentos y tratamientos necesarios para su condición, vulnerando su derecho fundamental a la salud”

Documento	Contenido
Sentencia T-402 de 2018 (76).	En apartes de la sentencia la corte reitera: su jurisprudencia sobre: "(i) el derecho fundamental a la salud, en lo relacionado con los principios de accesibilidad, solidaridad, continuidad e integralidad, así como su protección especial para menores de edad; (ii) la especial relevancia del derecho a la salud para personas con enfermedades huérfanas; (iii) los eventos de exoneración de copagos, cuotas moderadoras y de recuperación, y su aplicación en los casos de pacientes con enfermedades huérfanas y catastróficas".
Resolución 651 de 2018 (77)	Establece las condiciones y procedimientos para la habilitación de Centros de Referencia de Diagnóstico, Tratamiento y Farmacia para la atención integral de enfermedades huérfanas. Define los requisitos que deben cumplir las instituciones prestadoras de servicios de salud para ser habilitadas, incluyendo estándares de calidad y criterios de funcionamiento detallados en el manual correspondiente. La resolución también regula la conformación de una red y subredes de centros especializados, la autoevaluación, la renovación de habilitación, y las visitas de verificación para garantizar el cumplimiento continuo. Además, aborda los procedimientos para reportar novedades, como cambios en los servicios o cierres temporales, y asegura la continuidad de la atención mediante planes de reubicación de pacientes.
Resolución 5265 de 2018 (78)	Actualiza el listado de enfermedades huérfanas, define su uso y establece nuevas disposiciones para su aplicación. Esta resolución, en cumplimiento de la Ley 1392 de 2010 y el Decreto 780 de 2016, introduce una versión actualizada del listado, asigna números secuenciales a cada enfermedad huérfana y especifica que estos números no se reutilizarán si una enfermedad es excluida. Además, regula la notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), establece que el listado estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio y deroga la Resolución 2048 de 2015.
Resolución 946 de 2019 (79)	Establece directrices para el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas y su notificación al SIVIGILA. La normativa regula la actualización continua del registro de pacientes con enfermedades huérfanas, la recopilación de datos, y la estandarización de pruebas diagnósticas. Además, detalla el

Documento	Contenido
	procedimiento para la notificación de nuevos casos y su validación, aboga por la interoperabilidad de datos entre entidades y establece la responsabilidad de estas entidades en la protección de datos personales. La resolución, aplicable a EAPB y prestadores de servicios de salud, rige desde su publicación y reemplaza disposiciones anteriores.
Ley 1980 de 2019 (80)	Establece el Programa de Tamizaje Neonatal en Colombia, cuyo objetivo principal es la detección temprana de enfermedades congénitas en recién nacidos, incluyendo problemas metabólicos. El tamizaje neonatal básico incluye pruebas para la identificación de algunas enfermedades huérfanas/raras como la fenilcetonuria, la galactosemia, la fibrosis quística o la hiperplasia suprarrenal congénita; mientras que el tamizaje ampliado agrega pruebas para otras 33 enfermedades metabólicas. Asimismo, establece que los laboratorios que realicen en Colombia pruebas diagnósticas para las enfermedades huérfanas/raras, deben someterse anualmente a los programas de evaluación externa y acreditar ante el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC) los ensayos de laboratorio relacionados.
Resolución 561 de 2019 (81)	Por el cual se establecen los procedimientos de inscripción y verificación de los laboratorios que realicen pruebas para eventos de interés en salud pública y de inspección vigilancia y control sanitario en la Red Nacional de laboratorios-RELAB.
Sentencia T-413 de 2020 (82)	“Reconoce que las personas que padecen una enfermedad huérfana son titulares de una especial protección constitucional que debe otorgar el Estado para garantizar la satisfacción de sus derechos”. Surge a raíz de las barreras generadas por una EPS a un paciente con padecimiento de una enfermedad huérfana”.
Resolución 205 de 2020 (83)	Por la cual se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con cargo a la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud - SGSSS, y se adopta la metodología para definir el presupuesto máximo.

Documento	Contenido
Resolución 586 de 2021 (84)	Modifica el artículo 10 de la resolución 205 del 2020, relacionada con la financiación de medicamentos para enfermedades huérfanas.
Resolución 1871 de 2021 (85)	Establece y reglamenta la conformación y funcionamiento de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras. Esta mesa tiene el objetivo de mejorar la atención a personas con enfermedades huérfanas, garantizando su participación en el diseño de políticas y estrategias para su divulgación y sensibilización. La resolución define la estructura de la mesa, que incluye representantes de diversas entidades y organizaciones, y establece sus funciones principales, como la formulación de planes de trabajo, la coordinación de acciones a nivel territorial y el seguimiento de políticas públicas. La mesa sesionará ordinariamente cada dos meses y podrá invitar a expertos y representantes externos según sea necesario.
Resolución 1139 de 2022 (86)	Se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS. La financiación de los medicamentos cuya indicación sea específica y única para el tratamiento que requieran las personas que sean diagnosticadas por primera vez con una enfermedad huérfana durante la vigencia del presupuesto máximo será asumida por la ADRES", cumpliendo con los requerimientos allí consignados.
Decreto 1652 de 2022 (87)	Por el cual se adiciona el Título 4 a la parte 10 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016 relativo a la determinación del régimen aplicable para el cobro de pagos compartidos o copagos y cuotas moderadoras a los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. En sus artículos 2.10.4.6 y 2.10.4.8 establece excepciones para cobro de cuotas moderadoras y copagos para pacientes con enfermedades huérfanas.

Documento	Contenido
Resolución 000023 de 2023 (88)	actualiza el listado nacional de enfermedades huérfanas y raras. Esta actualización, realizada en colaboración con ciudadanos, organizaciones y expertos, sigue los procedimientos establecidos por las leyes 1392 de 2010, 1438 de 2011 y 1751 de 2015. La resolución incorpora nuevas enfermedades y ajusta códigos según la última versión de la CIE-10. El listado actualizado será utilizado para la administración de registros médicos, notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio. La resolución entra en vigor a partir de su publicación y reemplaza a la Resolución 5265 de 2018.
Ley 2281 de 2023 (89)	Por medio de la cual se creó el Ministerio de la Igualdad y Equidad, instituyó el Sistema Nacional de Cuidado (SNC), cuyo objetivo es reconocer, reducir, redistribuir, representar y recompensar el trabajo de cuidado, remunerado y no remunerado, a través de un modelo corresponsable entre el Estado, el sector privado, la sociedad civil, las familias, las comunidades y entre mujeres y hombres en sus diferencias y diversidad, para compartir equitativamente las responsabilidades respecto a dichas labores, dar respuesta a las demandas de cuidado de los hogares y las personas que necesitan cuidados, y garantizar los derechos de las personas cuidadoras.
Ley 2294 del 2023 (90)	Plan Nacional de desarrollo. En su artículo 106 establece que el Sistema Nacional de Cuidado, creará, fortalecerá e integrará una oferta de servicios para la formación, el bienestar, la generación de ingresos, fortalecimiento de capacidades para personas cuidadoras remuneradas y no remuneradas así como servicios de cuidado y de desarrollo de capacidades para las personas que requieren cuidado o apoyo, a saber: niños, niñas y adolescentes, personas con discapacidad, personas mayores y demás poblaciones definidas por el Ministerio de la Igualdad y la Equidad.
Ley 2297 de 2023 (91)	Se establecen medidas efectivas y oportunas en beneficio de la autonomía de las personas con discapacidad y los cuidadores o asistentes personales bajo un enfoque de derechos humanos, biopsicosocial, se incentiva su formación, acceso al empleo,

Documento	Contenido
	emprendimiento, generación de ingresos y atención en salud y se dictan otras disposiciones.
Resolución 207 de 2024 (92)	Por la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos para el Programa de Tamizaje Neonatal. Incluye directrices para enfermedades huérfanas-raras.
Resolución 2696 de 2024 (93)	Se centra en la atención primaria y la sustentabilidad ambiental, su énfasis en un modelo de atención integral, centrada en el usuario, y la definición de atributos de calidad como la accesibilidad, oportunidad, seguridad, pertinencia, continuidad y coordinación, que sienta las bases para mejorar la atención de enfermedades complejas como las huérfanas/raras, al promover un sistema de salud más organizado, eficiente y que responda mejor a las necesidades individuales de los pacientes.
Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras del 2024 (62)	<p>Publicado en abril del 2024, el documento es un marco de referencia que describe antecedentes, avances normativos y el marco conceptual relacionado con las enfermedades huérfanas-raras, contribuyendo con una visión global y estado actual del problema.</p> <p>Este Plan tiene como propósito reconocer la importancia de estas enfermedades en la agenda pública, tanto a nivel sectorial como intersectorial, por lo cual procura movilizar acciones del Estado para minimizar el impacto de las enfermedades huérfanas-raras, mediante la formulación e implementación de estrategias y metas para garantizar el derecho a la salud y contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas con este tipo de condiciones y sus familias. Este plan tiene como objetivo central formular acciones que promuevan el acceso efectivo a la atención integral e integrada de salud en el marco de la Atención Primaria en Salud (APS) y del SGSSS; y como objetivos específicos, implementar acciones de prevención y detección temprana, mejorar la oportunidad en el diagnóstico y el acceso a la atención especializada, contribuir al mejoramiento de la salud y la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras y sus familias, promover la autonomía y funcionalidad estas personas; así como fortalecer la gestión del talento humano, el conocimiento y la investigación; además de gestionar también recursos de financiamiento.</p>

Documento	Contenido
Resolución 542 de 2025 (94)	Define los criterios bajo los cuales el Ministerio de Salud y Protección Social podrá realizar la compra centralizada de medicamentos a través del Fondo Rotatorio Regional para la Adquisición de Productos Estratégicos de Salud Pública OPS/OMS. Además de la compra, establece pautas para la distribución y el suministro de estos medicamentos. La resolución surge de la necesidad de garantizar la disponibilidad de servicios y tecnologías en salud para la población, procurando la mejor utilización de recursos para el derecho a la salud, especialmente considerando que las enfermedades huérfanas son un problema de especial interés en salud.
Resolución 067 de 2025 (95)	Define el marco metodológico y operativo para la gestión y financiación de los servicios de salud no cubiertos por la UPC, incluyendo los medicamentos para enfermedades raras

Fuente: elaboración propia.



## 5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento

### 5.1 Diagnóstico

- ¿Cuáles son las recomendaciones que permiten incrementar la sospecha diagnóstica de la hemoglobinuria paroxística nocturna, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen su identificación precoz?
- ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna?

### 5.2 Tratamiento integral

- ¿Qué opciones terapéuticas farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base y en cada fase de la enfermedad, incluyendo criterios de inicio, continuación o suspensión, y priorización para guiar la elección más adecuada según el perfil de la persona con hemoglobinuria paroxística nocturna?
- ¿Qué opciones terapéuticas no farmacológicas deben adoptarse para el tratamiento integral de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?

### 5.3 Prevención de complicaciones

- ¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna a lo largo del curso de la enfermedad?

### 5.4 Seguimiento

- ¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar para la atención en personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?



## 5.5 Equipo interdisciplinario

- ¿Qué profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna y cómo debe garantizarse su articulación a lo largo del proceso de atención?

## 5.6 Educación y apoyo

- ¿Qué estrategias deben adoptarse para involucrar activamente a las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

## 6. Metodología

### 6.1 Conformación del grupo desarrollador

Se conformó un grupo desarrollador con epidemiólogos clínicos expertos en metodología de investigación y en desarrollo de GPC y lineamientos del IETS encargados de la búsqueda, valoración y síntesis de la evidencia, así como de la formulación de las preguntas orientadoras y lineamientos preliminares derivados de ese proceso. Adicionalmente, se contó con la participación de especialistas clínicos con experiencia en el manejo de personas con HPN quienes apoyaron y acompañaron todo el proceso. El proceso de mapeo de actores, convocatoria y evaluación de conflictos de interés para el involucramiento de los expertos clínicos se puede observar en el Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos

### 6.2 Definición de preguntas orientadoras

Las preguntas orientadoras para el desarrollo de los lineamientos para la atención de la HPN se definieron en conjunto con el equipo técnico de Ministerio de Salud y Protección Social, luego de las mesas técnicas en las que se discutieron aspectos que requerían ser abordados en el documento.

Seguido de esto, tras el involucramiento de los expertos clínicos al grupo desarrollador, se realizó un espacio de socialización en el que se refinaron el alcance y las preguntas orientadoras del punto 5.

El proceso de refinamiento de estas preguntas se puede ver en el Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras

### 6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura

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

#### 6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática

Se realizó una estrategia de búsqueda exhaustiva haciendo uso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS) y términos en texto libre (considerando términos

alternativos, variantes de ortografía y truncamiento) de acuerdo con cada base consultada, con etiquetas de campo (título y resumen) y operadores booleanos (OR, AND). Se buscó en bases de datos bibliográficas (Pubmed/Medline, Embase, LILACS, Epistemonikos), repositorios de entes productores o recopiladores de Guías de Práctica Clínica (GPC) (Anexo 3. Estrategias de búsqueda) y motores de búsqueda como Tripdatabase y Google scholar. Como fuentes de información se buscaron GPC, revisiones sistemáticas de literatura (RSL), lineamientos, consensos y protocolos. Las búsquedas se realizaron limitando a publicaciones de los últimos cinco años en inglés y español. Este paso se complementó con una búsqueda de publicaciones adicionales en las páginas web de otros recursos como Orphanet.

Además, se realizó una búsqueda manual adicional basada en las listas de referencias de los artículos incluidos. Finalmente, se generó un reporte estructurado de la búsqueda de evidencia garantizando la reproducibilidad y transparencia del proceso, tal como se muestra en las bitácoras de búsqueda que son presentadas en detalle en el Anexo 3. Estrategias de búsqueda.

El listado de las referencias bibliográficas identificadas se descargó en una biblioteca del gestor bibliográfico Zotero® para la identificación de duplicados y organización de la librería de proyecto.

### 6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura

#### Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios integrativos que aportaran información para responder de forma parcial o completa a las preguntas orientadoras en el marco del alcance establecido para el lineamiento. Fueron de preferencia GPC, protocolos, manuales, consensos formales, documentos de directrices clínicas formales y documentos normativos que estuviesen disponibles en textos completos.

Se seleccionaron las GPC, consensos formales y RSL publicadas en los últimos 5 años, idioma español e inglés y se incluyeron revisiones narrativas como complemento a la síntesis de evidencia que da respuesta a algunas preguntas orientadoras.

## Criterios de exclusión

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

### 6.3.3 Tamización y selección de documentos

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

A partir de todos los textos preseleccionados en la tamización primaria se realizó la selección de los estudios y dos evaluadores revisaron el texto completo de cada publicación verificando los criterios de selección predefinidos.

En el caso puntual de las GPC se aplicó la herramienta de tamización secundaria de GPC de la Guía metodológica para la Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia (96), la cual permitió realizar una tamización con mayor profundidad, con el objetivo de hacer el proceso más eficiente, evitando que documentos no adecuados se llevaran a valoración de calidad. Si se contestaba afirmativamente a todas las preguntas, la GPC pasaba a la etapa siguiente, evaluación de la calidad. Finalmente, las discrepancias se resolvieron con un tercer revisor.

### 6.3.4 Evaluación de la calidad metodológica

Los documentos recuperados se evaluaron en su calidad metodológica de acuerdo con el diseño epidemiológico. Considerando que se incluyeron consensos de expertos, se utilizó la lista de verificación para la evaluación crítica de directrices de consenso del Instituto Joanna Briggs (JBI) (97).

### 6.3.5 Extracción de información

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

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

La información extraída correspondió a:

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

### 6.3.6 Síntesis de evidencia

Se realizó una síntesis narrativa de la información recuperada. Mediante un análisis utilizando meta síntesis cualitativa se agrupó la información de acuerdo con las preguntas orientadoras. Para cada pregunta se evaluó la información



teniendo presente las recomendaciones clave y relevantes para cada una de ellas, la exploración de puntos comunes y divergentes, y la selección de aquellos que apliquen al contexto colombiano.

#### 6.3.7 Contextualización de los resultados

Una vez se contó con la evidencia que respondiera a cada pregunta, esta se presentó para discusión con los expertos clínicos del grupo desarrollador, verificando que las recomendaciones sean factibles, apropiadas y suficientes en el contexto de la atención clínica en Colombia. En este proceso se discutió la evidencia en contraste con los marcos normativos en Colombia relacionados con el derecho a la salud y la atención de personas que viven con HPN, los recursos que puedan requerir las intervenciones y recomendaciones recuperadas de la evidencia para su implementación y consideraciones o requerimientos adicionales para los grupos priorizados en este lineamiento desde el enfoque de equidad.

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

La información relacionada con la clasificación y descripción de tecnologías en salud incluidas en los lineamientos se tamizó aplicando un formato tipo tabla diseñado en Microsoft Excel® (Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia).

### 6.4 Generación de lineamientos preliminares

Como resultado del ejercicio de contextualización de la evidencia que se recuperó, se generaron los lineamientos preliminares que daban respuesta a cada una de las preguntas orientadoras. Estos lineamientos fueron realizados por el grupo desarrollador (equipo metodológico y expertos clínicos). Asimismo, se realizaron revisiones internas y en conjunto con el equipo técnico del MSPS para incorporar la perspectiva del organismo gestor frente a los lineamientos y se realizaron los respectivos ajustes. Una vez realizados los ajustes, los lineamientos preliminares fueron discutidos en paneles de consenso en los que participaron actores clave en el proceso de atención de los pacientes con HPN.



#### 6.4.1 Consenso de expertos

##### Desarrollo del consenso de expertos

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

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

Antes del CFE se enviaron los insumos preparatorios de las sesiones al grupo participante. En cada reunión, el grupo desarrollador presentó los lineamientos preliminares propuestos para cada una de las preguntas orientadoras como resultado de la síntesis de evidencia seleccionada, y estos fueron discutidos y ajustados conforme a los argumentos de los expertos participantes en cada sesión.

Para los lineamientos de HPN se desarrollaron dos paneles de expertos los días 26 y 27 de agosto a las 06:30 a.m., en modalidad virtual a través de la plataforma de Microsoft Teams. La información de los asistentes a cada uno de los espacios participativos se encuentra en la Tabla 15. En cada ronda de discusión, los participantes dieron a conocer su opinión con relación a los lineamientos que fueron formulados con base en la evidencia recuperada y analizada.

En el primer panel, llevado a cabo el 26 de agosto de 6:30 a.m. a 9:00 a.m., se presentaron los lineamientos de las preguntas:

Diagnóstico:





- ¿Cuáles son las recomendaciones que permiten incrementar la sospecha diagnóstica de la hemoglobinuria paroxística nocturna, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen su identificación precoz?
- ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna?

#### Equipo interdisciplinario

- ¿Qué profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna y cómo debe garantizarse su articulación a lo largo del proceso de atención?

#### Educación y apoyo

- ¿Qué estrategias deben adoptarse para involucrar activamente a las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna, familias, cuidadores y organizaciones de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

Frente a la pregunta de diagnóstico, los expertos clínicos sugirieron precisar en el diagnóstico los resultados de la citometría de flujo para la confirmación de la HPN y la clasificación de acuerdo con el tamaño del clon, fenotipo eritrocitario y según subtipo clínico y hallazgos de laboratorio. La inclusión de estos puntos se hizo después de finalizar el primer panel y fue sometida a votación asincrónica.

Por su parte, no hubo comentarios sobre las preguntas de equipo interdisciplinario y educación y apoyo, por cual, se sometieron a votación sincrónica mediante el enlace de Google Forms. Hubo consenso sobre las dos preguntas y los resultados de la votación (Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos) se socializaron durante el espacio.

El segundo panel virtual, desarrollado el 27 de agosto, inició con la socialización de los puntos incluidos en el diagnóstico. Seguido de esto, se presentaron los lineamientos de las preguntas:

#### Tratamiento integral:

- ¿Qué opciones terapéuticas farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base y en cada fase de la enfermedad, incluyendo criterios de inicio, continuación o suspensión, y priorización para guiar la elección más adecuada según el perfil de la persona con hemoglobinuria paroxística nocturna?
- ¿Qué opciones terapéuticas no farmacológicas deben adoptarse para el tratamiento integral de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?

#### Prevención de complicaciones

- ¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna a lo largo del curso de la enfermedad?

#### Seguimiento

- ¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar para la atención en personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?

En la pregunta de tratamiento se precisaron las indicaciones del tratamiento farmacológico con inhibidores del complemento y se incluyó un lineamiento que mencionaba que el uso de corticoides en HPN no está indicado. Adicionalmente, en la pregunta de seguimiento se definió la responsabilidad administrativa que debe garantizar la continuidad del tratamiento y seguimiento de la HPN. Estos tres lineamientos y sus debidos ajustes fueron enviados a los expertos participantes para su votación asincrónica. El detalle de los resultados de la votación se encuentra en el Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos

#### Criterios de votación

Los lineamientos fueron votados mediante enlace de Google Forms con opciones de respuesta de acuerdo con la escala de Likert, que permitió evaluar el grado de acuerdo del grupo frente a los lineamientos formulados que dieron respuesta a cada una de las preguntas orientadoras.

La escala tipo Likert aplicada para la votación correspondió a una escala con nueve opciones de votación: 1-3 desacuerdo total, 4-6 acuerdo relativo y 7-9 de acuerdo total (Figura 6).

**Figura 6. Escala Likert**

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

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

A partir de estos resultados se consideraron las siguientes acciones:

- Incluir la directriz: si el 80% votó entre 7 y 9 y/o una mediana de 8 IC95% entre 7 y 9.
- No incluir la directriz: si el 80% votó entre 1 y 3 y/o una mediana de 2 IC95% entre 1 y 3.
- Realizar una nueva discusión si no se alcanza una votación del 80% en los rangos 1 a 3 o 7 a 9 con el grupo de participantes, quienes vuelven a realizar la votación hasta lograr consenso.

#### 6.4.2 Ajustes y definición de lineamientos finales

El proceso de formulación, discusión, ajuste de lineamientos y resultados de votación se presentó de manera concisa en el documento y se apoyó en los anexos que hubiera lugar. Estos espacios participativos permitieron generar recomendaciones adaptadas al contexto nacional o recomendaciones por opinión de expertos, consintiendo que estas sean factibles a la prestación de servicios de salud en Colombia conforme a la organización y estructura de nuestro sistema de salud.

## 7. Resultados

### 7.1 Búsqueda y selección de documentos

Los términos de búsqueda y las bases de datos empleadas para la identificación de GPC se encuentran en el Anexo 3. Estrategias de búsqueda En los repositorios de GPC fueron identificadas 36 GPC que al ser revisadas no respondían las preguntas orientadoras por lo que no se incluyeron en las siguientes fases.

En las bases de datos especializadas se identificaron 204 referencias y, mediante otras fuentes, una referencia adicional, para un total de 205 registros que fueron sometidos a tamización por título y resumen en Rayyan®. Tras eliminar 30 duplicados, se excluyeron 162 registros en esta primera etapa. Posteriormente, en la evaluación de elegibilidad, se descartaron 11 referencias: cuatro por estar escritas en chino mandarín, una por corresponder a un diseño distinto a GPC/consenso, una por ser una guía rápida y tres por fecha de publicación, una por incluir otra población y una por tener una baja calidad metodológica. Finalmente, se incluyeron tres consensos: dos identificados en la búsqueda sistemática y uno a través de otras fuentes

Dado que estos tres documentos respondían a las preguntas orientadoras, no fue necesario realizar una búsqueda específica de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). No obstante, se identificó una RSL mediante motores de búsqueda (*Google Scholar*), que fue excluida por centrarse en una población diferente.

Con los tres consensos de expertos seleccionados, se evaluó la calidad metodológica mediante el instrumento del JBI, lo que llevó a excluir uno de ellos, como se describe en el apartado siguiente.

A los tres consensos seleccionados se les aplicó el instrumento del JBI para evaluar la calidad metodológica. Uno de estos cumplió con 4 de los 7 criterios (Anexo 6. Valoración de la calidad) y por considerar los tres criterios no cumplidos como críticos para la trazabilidad y transparencia de la información, se excluyó de la síntesis.

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

Los consensos formales incluidos (25,98) evaluados con la lista de verificación para la evaluación crítica de directrices de consenso del Instituto Joanna Briggs (JBI) (97), indicaron cumplimiento en 7 de 7 de los criterios evaluados, por lo cual fueron incluidos en la síntesis de la evidencia (Anexo 6. Valoración de la calidad).

## 7.3 Síntesis de la evidencia

### 7.3.1 Diagnóstico

¿Cuáles son las recomendaciones que permiten incrementar la sospecha diagnóstica de la hemoglobinuria paroxística nocturna, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen su identificación precoz?

La fisiopatología de la HPN ubicada en la **Descripción de la condición de salud**, determina como principal característica la destrucción de glóbulos rojos que tienen ausencia de GPI. A causa de la hemólisis intravascular (99), la hemoglobinuria de predominio matutino es un síntoma clásico, pero no siempre frecuente, además de dos grupos de síntomas principales: los que están asociados a anemia hemolítica no autoinmune y los asociados a distonía del músculo liso (100).

La evidencia extraída de los dos consensos evaluados recomienda mantener un alto grado de sospecha clínica ante la presencia de trombosis en sitios usuales o inusuales inexplicables, hemoglobinuria, fatiga persistente, disnea, cefalea, ictericia, dolor abdominal, disfagia, disfunción eréctil, hipertensión arterial o lesión renal aguda que no se explican por otras condiciones médicas conocidas o que no responden a tratamientos específicos (101–103). Adicionalmente, debe sospecharse la HPN como diagnóstico diferencial en pacientes con síndromes de falla medular, citopenias no explicadas o necesidad recurrente de transfusiones sanguíneas.

Los hallazgos de laboratorio claves para el incremento de la sospecha clínica son aquellos que confirman la hemólisis como la elevación de reticulocitos, lactato deshidrogenasa, hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de haptoglobina y

una prueba de antiglobulina directa negativa que confirma la hemólisis no autoinmune. En complemento, cuando hay sospecha de trombosis, se debe complementar con estudio de *doppler* venoso y arterial.

En el contexto colombiano, la adecuación de la sospecha clínica según el nivel de atención depende de los recursos disponibles. Con base en la evidencia disponible sobre las pruebas indicadas y lo discutido con los expertos clínicos, se determinó que los síntomas referidos y las pruebas básicas para evaluar la hemólisis son transversales a todos los niveles de atención. La prueba de Coombs para confirmar hemólisis autoinmune y el *doppler* para el estudio de trombosis en el segundo y tercer nivel de atención. Finalmente, los niveles de haptoglobulina y la citometría de flujo solo están disponibles en el tercer nivel de atención.

### ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna?

La citometría de flujo es el estándar de oro para el diagnóstico de HPN. La marcación de células con anticuerpos monoclonales contra antígenos GPI-AP o aerolisina marcada con fluorescencia (FLAER), permite detectar clones celulares defectuosos en GPI en la HPN e identificar un número aún menor de células con el fenotipo de HPN (104). El diagnóstico requiere demostrar la deficiencia de al menos dos proteínas ancladas a GPI en dos líneas celulares distintas (granulocitos, monocitos o eritrocitos), mediante citometría de flujo multiparamétrica (105).

Se confirma el diagnóstico en individuos que cumplen los siguientes criterios (105):

- Granulocitos: ausencia o disminución de la expresión de FLAER o CD24.
- Monocitos: ausencia o disminución de la expresión de FLAER o CD14.
- Eritrocitos: ausencia o disminución de la expresión de CD59, lo que permite identificar las poblaciones de HPN tipo II y tipo III (105).

### 7.3.2 Tratamiento integral

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

En las últimas dos décadas, la introducción de terapias dirigidas a la inhibición del sistema del complemento, particularmente los inhibidores de C5, ha cambiado el pronóstico de la HPN. No obstante, el manejo óptimo de esta enfermedad requiere una estrategia individualizada que considere la fase de la enfermedad, las características clínicas del paciente y la disponibilidad de recursos (106).

El abordaje terapéutico se orienta hacia cuatro objetivos principales (107), i) controlar la hemólisis intravascular crónica y reducir la necesidad de transfusiones y los síntomas derivados de la anemia; ii) prevenir los eventos trombóticos que constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad; iii) mejorar la calidad de vida al disminuir síntomas debilitantes como fatiga, dolor abdominal, cefalea o disnea; iv) evitar el daño orgánico crónico, especialmente la insuficiencia renal, hepática y la hipertensión pulmonar (25).

La primera línea de tratamiento son los inhibidores de C5 y la evidencia indica que, en comparación con la terapia transfusional, proporciona un mejor control del dolor y reduce el riesgo de trombosis y de la necesidad de transfusiones (108). Los criterios para iniciar tratamiento con inhibidores del complemento son (109):

- Hemólisis LDH > 1,5 límite superior normal (LSN) + sintomatología de hemólisis significativa.
- Trombosis atribuible a HPN.
- Enfermedad renal crónica atribuible a HPN.
- Episodios repetidos de lesión renal aguda.
- Transfusiones regulares.
- Hipertensión pulmonar.
- Distonía de músculo liso: dolor abdominal intenso, dolor lumbar, disfagia, disfunción eréctil.
- Embarazo.

La elección del tratamiento farmacológico debe acordarse entre el médico tratante y la persona diagnosticada con HPN en el marco de esquemas de autorregulación, ética, racionalidad y evidencia científica y que favorezca la calidad de vida.

## **Terapias farmacológicas específicas**

### **Inhibidores de C5**

- Eculizumab: es un anticuerpo monoclonal que bloquea la escisión de C5 e impide la formación del complejo de ataque de membrana. Desde su aprobación, ha demostrado reducción marcada de la hemólisis intravascular, disminución significativa en la incidencia de eventos trombóticos, así como mejoras sustanciales en la calidad de vida y en la supervivencia global. Su principal limitación radica en la necesidad de administración intravenosa cada dos semanas, lo que puede presentar un desafío en términos de adherencia y logística hospitalaria (110).
- Ravulizumab: es un anticuerpo monoclonal derivado del eculizumab, ofrece una eficacia clínica equivalente, pero con una ventaja relevante, su vida media prolongada permite infusiones cada ocho semanas. que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento. La frecuencia de administración puede hacerse en intervalos de dos a ocho semanas (29). Este esquema de administración reduce la carga asistencial y favorece la adherencia terapéutica. Ambos fármacos requieren vacunación previa contra meningococo debido al incremento en el riesgo de infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis* (111).

### **Ajuste de dosis, frecuencia y duración en hemólisis persistente**

La evidencia señala que la hemólisis persistente en pacientes con HPN puede presentarse incluso bajo tratamiento con inhibidores del complemento, debido a la continua destrucción de glóbulos rojos secundaria a la activación desregulada de la cascada (107). En un estudio con 501 pacientes tratados con terapia anticomplemento, solo el 20% alcanzó la normalización de los niveles de hemoglobina (107).

Ante este escenario, puede considerarse la modificación del esquema de dosificación o el cambio de la terapia inhibidora de complemento, con el fin de mejorar el control de la hemólisis y, al mismo tiempo, reducir la frecuencia de



infusiones (111) (112). La hemólisis persistente puede ser intravascular o extravascular, y debe sospecharse en presencia de elevación de LDH, hiperbilirrubinemia no conjugada, aumento de reticulocitos, niveles bajos de C3 o prueba de Coombs directa positiva (25).

El objetivo central de la terapia con inhibidores del complemento, se centra en reducir la hemólisis y, la evidencia demuestra que el beneficio es evidente desde las primeras semanas de tratamiento (113), con una reducción en los requerimientos transfusionales, que pasan de 2,1 a 0,6 unidades por paciente por mes, y con algunos casos de independencia transfusional durante un periodo de 52 semanas (114). Estos resultados se acompañan de un mejoramiento significativo en la calidad de vida (113) (115).

### **Criterios de respuesta inadecuada a inhibidores del complemento**

Se considera respuesta inadecuada a la terapia cuando persiste la anemia, la cual puede ser multifactorial e incluir falla medular, HIV residual, hemólisis extravascular mediada por C3 o presencia de clones residuales de HPN (116). Otros criterios incluyen la necesidad continua de transfusiones de glóbulos rojos, elevación de LDH por encima de 1,5 veces el LSN durante el tratamiento, persistencia de hemólisis extravascular, y la aparición de eventos adversos mayores como trombosis o complicaciones vasculares a pesar de la terapia (117).

### **Nuevos inhibidores del complemento**

Los avances en biotecnología han permitido el desarrollo de terapias que actúan en etapas más proximales de la cascada del complemento, como los inhibidores de C3. Dentro de estos, destaca el pegcetacoplan, inhibidor de C3 que permite controlar tanto la hemólisis intravascular como la extravascular (118).

Actualmente el pegcetacoplan cuenta con registro sanitario otorgado por el INVIMA en agosto de 2025; sin embargo, antes de su aprobación, el producto se encontraba autorizado bajo la modalidad de vital no disponible (54), ver sección 4.2.3.

### **Posología**

#### **Eculizumab (42)**

#### Pacientes adultos:

Para pacientes mayores de 18 años, el esquema terapéutico con eculizumab comprende una fase inicial y una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de eculizumab administrados mediante infusión intravenosa con duración entre 25 y 45 minutos, una vez por semana durante las primeras cuatro semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de eculizumab administrados mediante infusión intravenosa de 25 a 45 minutos en la quinta semana, seguidos de 900 mg cada  $14 \pm 2$  días.

#### Pacientes pediátricos:

- En población pediátrica con peso corporal superior a 40 kg, se recomienda seguir las mismas pautas de dosificación establecidas para adultos.
- En casos de peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica debe ajustarse de acuerdo con el peso, siguiendo las siguientes recomendaciones: en pacientes pediátricos, la dosificación de eculizumab se ajusta de acuerdo con el peso corporal. Para aquellos con peso entre 30 y <40 kg, se administran 600 mg semanalmente durante 2 semanas como fase inicial, seguidos de 900 mg en la tercera semana y posteriormente 900 mg cada 2 semanas.
- En pacientes de 20 a <30 kg, la fase inicial consiste igualmente en 600 mg semanales durante 2 semanas, continuando con 600 mg en la tercera semana y luego 600 mg cada 2 semanas.
- En el grupo de 10 a <20 kg, la pauta contempla 600 mg en la primera semana, seguidos de 300 mg en la segunda semana y posteriormente 300 mg cada 2 semanas.
- Finalmente, en pacientes con peso entre 5 y <10 kg, la fase inicial corresponde a 300 mg en la primera semana, seguida de 300 mg en la segunda semana y después 300 mg cada 3 semanas.

#### **Ravulizumab (42)**

#### Pacientes adultos:

- El régimen de dosis recomendado para pacientes adultos  $\geq 18$  años, consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante infusión intravenosa.

- Las dosis para administrar se basan en el peso corporal del paciente, para aquellos con un peso entre  $\geq 40$  y  $< 60$  kg, la dosis de carga recomendada es de 2.400 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 3.000 mg.
- En los pacientes con peso entre  $\geq 60$  y  $< 100$  kg, la dosis de carga es de 2.700 mg y la dosis de mantenimiento de 3.300 mg. Finalmente, en quienes presentan un peso  $\geq 100$  kg, la pauta contempla una dosis de carga de 3.000 mg y una dosis de mantenimiento de 3.600 mg.
- Las dosis de mantenimiento deben administrarse con una periodicidad de una vez cada 8 semanas, iniciando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. Se permite una variación ocasional en el intervalo de infusión de hasta  $\pm 7$  días respecto a la fecha programada (con excepción de la primera dosis de mantenimiento); sin embargo, la dosis siguiente deberá retomarse conforme al esquema original.
- En los pacientes que realizan la transición de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab debe aplicarse 2 semanas después de la última infusión de eculizumab. Posteriormente, las dosis de mantenimiento se administran cada 8 semanas, iniciando 2 semanas después de la dosis de carga.
- En mayores de 65 años no existe evidencia que indique la necesidad de precauciones especiales para el tratamiento de la población geriátrica.

Población pediátrica:

No se ha establecido seguridad y eficacia del medicamento en niños menores de 18 años. No existen datos disponibles.

### **Pegcetacoplan (52)**

La dosis recomendada es de 1.080mg administrados dos veces por semana por vía subcutánea con un sistema de bomba de infusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20mL. La dosis de dos veces por semana se debe administrar el día 1 y el día 4 de cada semana de tratamiento.

Dosificación para pacientes que cambian a pegcetacoplan desde inhibidores de C5 con el fin de reducir el riesgo de hemólisis por suspensión abrupta del tratamiento:

- Pacientes que cambian de eculizumab, iniciar pegcetacoplan manteniendo eculizumab en su dosis habitual. Después de 4 semanas, suspender eculizumab y continuar con pegcetacoplan en monoterapia.

- Pacientes que cambian desde ravulizumab, iniciar pegcetacoplan a más tardar 4 semanas después de la última dosis de ravulizumab.

Ajuste de dosis: en pacientes con niveles de deshidrogenasa láctica superiores a 2 veces el límite superior normal, ajustar el esquema a 1.080 mg cada tres días. En caso de incremento de dosis, monitorizar los niveles de LDH dos veces por semana durante al menos 4 semanas.

Dosis omitida: administrar pegcetacoplan tan pronto como sea posible después de una dosis omitida. Posteriormente, reanudar el esquema de dosificación regular.

### **Tratamientos de soporte**

Además de la terapia específica, los pacientes con HPN pueden beneficiarse de medidas de apoyo, tales como (119):

- Anticoagulación: indicada en pacientes con trombosis documentada y en algunos casos con alto riesgo trombótico en ausencia de inhibidores de C5 (119).
- Transfusiones de eritrocitos: no son parte del manejo estándar de la HPN debido a los riesgos asociados, las transfusiones se relacionan con una variedad de resultados adversos para el paciente incluyendo coagulopatía, inmunomodulación y exacerbación de la hemólisis, que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad (120). Se consideran necesarias en pacientes con anemia sintomática, especialmente antes de la disponibilidad de anti-C5 (121).
- Ácido fólico y hierro: el suplemento de ácido fólico es útil para prevenir la deficiencia relacionada y aumentar la producción de glóbulos rojos, las dosis altas pueden aumentar significativamente los niveles de folato en suero, estableciendo dosis de acuerdo con las necesidades específicas del paciente, la evidencia es limitada en los casos de HPN (122).

Por su parte, la suplementación con hierro se podría considerar a pesar de los avances en el tratamiento con inhibidores del complemento, cuando la deficiencia es causada por la HIV. Sigue siendo utilizada en algunos casos para tratar las manifestaciones de la HPN, no hay una dosis estándar, se ajusta según a las necesidades del paciente, basados en el perfil ferrocínético (25,119).

- Corticosteroides: no se describe evidencia en HPN que soporte la administración prolongada de corticoides sea beneficiosa en el tratamiento y prevención de complicaciones, incluso solo con la administración de los inhibidores la dosis de los corticoides debe ser replanteada. Un estudio evaluó la eficacia de la prednisolona en dosis altas en días alternos, mostrando que algunos pacientes mejoraron sus niveles de hemoglobina, aunque ninguno alcanzó niveles normales, por lo anterior no se recomienda en el manejo general de la HPN (123,124). Por lo anterior, se consideran útiles solo en crisis hemolíticas agudas; su uso crónico no se recomienda por los efectos adversos (119).
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (125): constituye la única opción curativa para la HPN. Sin embargo, su uso se restringe a casos con aplasia medular grave, síndromes mielodisplásicos de mal pronóstico, hemólisis intratable, evolución clonal a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda y falta de respuesta a terapia inmunosupresora debido al riesgo elevado de mortalidad asociada al procedimiento (126,127). En pacientes con HPN clásica, los inhibidores de C5 son la primera elección (125).

### **Terapia con inhibidores del complemento en el embarazo y la lactancia**

En la actualidad, el eculizumab es el único inhibidor del C5 con evidencia científica en embarazo que ha demostrado ser eficaz en la reducción de complicaciones maternas y mejorar la supervivencia en el embarazo. La evidencia reciente incluyó 75 embarazadas con HPN y se reportaron cero muertes maternas, tres muertes fetales (4%), seis abortos espontáneos (8%) durante el primer trimestre y un tercio de los embarazos concluyó en parto prematuro (128,129). No hay evidencia disponible sobre el uso de ravulizumab durante el embarazo. Se necesitan estudios para evaluar la eficacia y seguridad de ravulizumab.

En relación con la lactancia, el eculizumab no se detectó en la leche materna, lo que podría sugerir que podría ser seguro durante este periodo, aunque se necesita más evidencia (129).

### **Anticoagulación profiláctica primaria en pacientes con HPN.**

La anticoagulación como profilaxis primaria en casos de HPN clásica, puede considerarse como una terapia puente hasta iniciar inhibidores del complemento, o en pacientes con clones grandes (142).

## **Anticoagulación para prevención secundaria en HPN**

La anticoagulación en HPN como prevención secundaria está indicada para evitar recurrencias en pacientes con antecedentes de trombosis, y la elección del tratamiento depende de la preferencia del paciente y del médico tratante (143).

## **Vacunación en pacientes con HPN**

La vacunación y revacunación en HPN es fundamental por la alta susceptibilidad a infecciones por microorganismos encapsulados, especialmente *Neisseria meningitidis*, en pacientes tratados con inhibidores del complemento como eculizumab. Se recomienda administrar, al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento, vacunas conjugadas contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B, ya que ofrecen mayor inmunogenicidad, protección más duradera y evitan el estado de portador (168).

La vacunación contra SARS-CoV-2 suele ser bien tolerada en HPN, aunque se han documentado episodios de hemólisis progresiva en ~6% de los pacientes, principalmente tras la segunda dosis, por ello, debe programarse dentro de las 48–72 h posteriores a eculizumab o en las primeras cuatro semanas después de ravulizumab (preferentemente a las dos semanas). Se recomienda un seguimiento clínico y de laboratorio estrecho para detectar y tratar posibles exacerbaciones hemolíticas (148).

### **7.3.3 Prevención de complicaciones**

**¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna a lo largo del curso de la enfermedad?**

El manejo de la HPN requiere un enfoque integral que combine intervenciones diagnósticas, preventivas, terapéuticas y de soporte. Las intervenciones más relevantes incluyen (130):

- Prevención y control de la hemólisis

Uso de inhibidores del complemento (eculizumab o ravulizumab) en pacientes con hemólisis significativa, síntomas graves, trombosis o evidencia de daño orgánico progresivo (130).

- Prevención de la trombosis

La terapia con inhibidores de C5 es la estrategia principal para reducir el riesgo trombótico (130). En pacientes con antecedentes de trombosis o sin acceso a terapia anti-C5, puede considerarse anticoagulación profiláctica, evaluando individualmente el riesgo de sangrado (130).

- Prevención de infecciones

Esquema de vacunación actualizado frente a neumococo, influenza y otras infecciones prevenibles, educación al paciente y su familia sobre la identificación temprana de signos de infección (130).

- Monitoreo y manejo de daño orgánico crónico

Evaluación periódica de la función renal (creatinina, proteinuria), estudio de hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma en pacientes sintomáticos (130).

Uso de estudios de imagen (TC, RMN, ecografía) para la detección precoz de trombosis en localizaciones atípicas (venas hepáticas, mesentéricas o cerebrales) (130).

#### 7.3.4 Seguimiento

¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar para la atención en personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?

Los componentes del seguimiento clínico en la HPN incluyen tanto la evaluación clínica como estudios de laboratorio e imagen, con una frecuencia que depende de la fase de la enfermedad, tipo de tratamiento recibido y condición clínica, como se describe a continuación:

- Primeros 6 meses: los pacientes deben someterse a controles clínicos y de laboratorio cada 1 a 3 meses, con el objetivo de ajustar el tratamiento y valorar la respuesta inicial (131).
- Pacientes estables sin tratamiento específico: cada 3–6 meses, incluyendo valoración clínica y exámenes básicos de laboratorio (hemograma, LDH, creatinina)(98).

- Pacientes bajo tratamiento con inhibidores del complemento (eculizumab o ravulizumab): controles cada 2–3 meses, con mayor frecuencia al inicio del tratamiento (98).
- Pacientes con complicaciones trombóticas o insuficiencia medular: seguimiento más estrecho (mensual o según evolución clínica) (98).
- Imagen y estudios especializados: solo si hay síntomas o hallazgos clínicos que lo indiquen (98).

Dentro de los parámetros clave a controlar durante el seguimiento se encuentran:

- Lactato deshidrogenasa: principal marcador de hemólisis intravascular. Su disminución refleja un adecuado control de la hemólisis (131).
- Hemoglobina: permite valorar la presencia de anemia y la eficacia del tratamiento. Un incremento de los niveles indica mejoría clínica (131).
- Recuento de reticulocitos: el valor absoluto evalúa la respuesta medular y la capacidad regenerativa de los glóbulos rojos (106).
- Bilirrubina indirecta: marcador adicional de hemólisis. Su reducción se relaciona con menor hemólisis extravascular (HEV) y puede correlacionarse con la actividad del complemento (C5b-9 y C3) (106).
- Seguimiento con citometría de flujo: monitorizar el tamaño del clon HPN y su relación con la progresión de la enfermedad (104).

### 7.3.5 Equipo interdisciplinario

¿Qué profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna y cómo debe garantizarse su articulación a lo largo del proceso de atención?

Si bien la importancia del equipo interdisciplinario se expone en las opiniones de expertos, no se cuenta con evidencia directa de los profesionales involucrados. Sin embargo, se destaca que el manejo clínico multidisciplinario implica no solo un manejo óptimo de la hemólisis con inhibidores del complemento C5 de atención estándar, sino también tratamientos de apoyo personalizados para





anemia sintomática, hemoglobinuria, deficiencia de hierro, trombosis, distonía del músculo liso, daño renal y/o trastornos subyacentes del fallo medular, como anemia aplásica y síndrome mielodisplásico (25,98), para lo cual se involucran los siguientes profesionales:

1. Hematólogo, como líder clínico del manejo de HPN.
2. Médico de atención primaria o internista, para la coordinación de cuidados generales y comorbilidades.
3. Enfermería capacitada en seguimiento, educación y apoyo en adherencia terapéutica.
4. Químico farmacéutico para optimizar la farmacoterapia y supervisar interacciones.

Especialistas de apoyo según complicaciones o comorbilidades:

1. Nefrólogo (si hay afectación renal).
2. Cardiólogo (si hay riesgo cardiovascular o trombosis).
3. Gastroenterólogo (en complicaciones hepáticas).
4. Neumólogo (en el manejo de hipertensión pulmonar)
5. Especialista en trasplante de médula ósea (en casos indicados).
6. Psicólogo o psiquiatra para manejo del impacto emocional y calidad de vida.
7. Trabajador social para apoyo en aspectos sociales, laborales y de acceso a servicios.

Por otro lado, para garantizar la articulación del equipo se debe procurar:

- Coordinación liderada por el hematólogo con reuniones periódicas multidisciplinarias.
- Uso de protocolos estandarizados y registros clínicos compartidos.
- Comunicación activa entre niveles de atención (primario, secundario, terciario) para garantizar continuidad.
- Inclusión de las personas con HPN y sus cuidadores en la toma de decisiones.

### 7.3.6 Educación y apoyo

¿Qué estrategias deben adoptarse para involucrar activamente a las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna, familias, cuidadores y organizaciones



de pacientes; con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación social en la toma de decisiones y la calidad de vida?

Se incluyeron dos revisiones de la literatura y un consenso formal utilizando método Delphi modificado (1-3), en el cual se integraron opiniones de expertos de distintas disciplinas y formaciones para analizar la evidencia disponible y así formular recomendaciones que se deben implementar en la práctica clínica:

Para involucrar activamente a las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), familias, cuidadores y organizaciones de pacientes, es importante adoptar un enfoque multifacético en el cual se aborde la educación continua, evaluación y manejo psicológico, valoración integral de la calidad de vida, la toma de decisiones de manera compartida y la sensibilización (25,132,133).

## 8. Lineamientos

### 8.1 Diagnóstico

#### 8.1.1 ¿Cuáles son las recomendaciones que permiten incrementar la sospecha diagnóstica de la hemoglobinuria paroxística nocturna, según nivel de complejidad del servicio de salud, que garanticen su identificación precoz?

El incremento de la sospecha clínica de HPN está sustentado en **síntomas referidos por la persona con sospecha, hallazgos clínicos y criterios paraclínicos**, con el fin de garantizar una identificación temprana (134).

#### Síntomas referidos

- Asociados a hemólisis (99):
  - Orina roja u oscura recurrente (hemoglobinuria) con mayor frecuencia en las mañanas (134).
  - Cefalea, fatiga y disnea de causa no explicada y recurrentes.
  - Ictericia.
- Asociados a distonía del músculo liso (100):
  - Dolor abdominal y disfagia (135).
  - Disfunción eréctil.
  - Hipertensión pulmonar o insuficiencia renal asociada a hemólisis crónica o microtrombosis (135).

#### Criterios clínicos

- Hemólisis intravascular no autoinmune - prueba de Coombs directa negativa (136).
- Trombosis venosa no provocada o en sitios inusuales (p. ej., venas esplácnicas, senos venosos cerebrales, síndrome de Budd-Chiari), o trombosis recurrente a pesar de anticoagulación (137,138).
- Anemia aplásica o síndromes mielodisplásicos al momento del diagnóstico y durante el seguimiento (139).
- Citopenias inexplicadas (anemia, leucopenia o trombocitopenia) (134).

## Adecuación de la sospecha diagnóstica según el nivel de atención

La Tabla 8 indica los criterios a considerar de acuerdo con la capacidad y disponibilidad de recursos en cada nivel de atención que permiten un incremento en la sospecha clínica de la HPN.

**Tabla 8. Adecuación de la sospecha diagnóstica según el nivel de atención**

Criterios para considerar	Primer nivel	Segundo nivel	Tercer nivel
Síntomas referidos	Sí	Sí	Sí
Pruebas básicas de hemólisis (hemograma, bilirrubinas, LDH)	Sí	Sí	Sí
Prueba de Coombs para confirmar hemólisis no autoinmune*	No	Sí	Sí
Estudio de trombosis con Doppler arterial y venoso en caso de sospecha	No	Sí	Sí
Niveles de haptoglobina**	No	No	Sí
Citometría de flujo para confirmación diagnóstica	No	Pediatra / internista puede solicitar la prueba diagnóstica	Sí
Evaluar riesgo de complicaciones	No	No	Sí
Planear manejo integral	No	No	Sí

Fuente: elaboración propia

\* La disponibilidad de estas pruebas varía entre laboratorios y nivel de atención

\*\*La muestra puede remitirse a un tercer nivel para su procesamiento

### 8.1.2 ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la confirmación diagnóstica y la clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna?

La confirmación diagnóstica de la HPN se hace mediante **citometría de flujo de alta sensibilidad con FLAER** (aerolisina marcada con fluorescencia) en la

que se demuestre la presencia de deficiencia de  $\geq 2$  antígenos GPI en al menos 2 linajes celulares (140).

La estandarización de los criterios diagnósticos incluye:

**1. Clasificación según el tamaño del clon (141)**

- Clon HPN:  $>1\%$
- Clon menor de HPN:  $0,1\% - 1\%$
- Células raras con deficiencia de GPI:  $<0,1\%$

**2. Fenotipo eritrocitario:** informar la proporción de células de cada tipo permite estimar la actividad hemolítica y la clasificación clínica (141).

- Tipo I: normales
- Tipo II: deficiencia parcial
- Tipo III deficiencia completa

**3. Clasificación de la HPN según subtipo clínico y hallazgos de laboratorio (25):**

- Clásica: hemólisis intravascular activa, gran tamaño clonal ( $>50\%$ ).
- Asociada a trastornos de médula ósea: tamaño clonal variable, citopenias y hallazgos de anemia aplásica o síndromes mielodisplásicos.
- Subclínica: clones pequeños ( $<10\%$ ), sin hemólisis ni manifestaciones clínicas.
- Una vez la persona ha sido confirmada con HPN se debe de notificar de acuerdo con lo establecido en la normatividad, lineamientos y demás documentos técnicos vigentes en materia de vigilancia en salud pública para enfermedades huérfanas-raras.

## 8.2 Tratamiento integral

### 8.2.1 ¿Qué opciones terapéuticas farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base y en cada fase de la enfermedad, incluyendo criterios de inicio, continuación o suspensión, y priorización para guiar la elección más adecuada según el perfil de la persona con hemoglobinuria paroxística nocturna?

#### 1. Criterios de inicio del tratamiento

- Iniciar tratamiento con inhibidores del complemento en casos con LDH >1,5 veces el LSN, síntomas atribuibles a HPN, o antecedente/alto riesgo de trombosis (142,143).
- La elección del tratamiento farmacológico debe acordarse entre el médico tratante y la persona diagnosticada con HPN en el marco de esquemas de autorregulación, ética, racionalidad y evidencia científica y que favorezca la calidad de vida.

#### 2. Terapias disponibles

- **Inhibidores de la vía clásica del complemento (C5):**
  - Eculizumab o ravulizumab como terapia de primera línea en pacientes con hemólisis intravascular activa y manifestaciones clínicas significativas (anemia sintomática, trombosis, disfunción renal, síntomas incapacitantes) (109).
  - Durante la gestación, eculizumab es el único inhibidor con evidencia de seguridad. No atraviesa la placenta en concentraciones significativas, mejora la supervivencia fetal y reduce complicaciones maternas. Se recomienda ajustar dosis o intervalos si aparece hemólisis en brecha. El uso de otros inhibidores anticomplemento no cuenta con evidencia en gestantes (128,129).
- **Inhibidores proximales del complemento (C3):**

- Pegcetacoplan (C3) se considera en casos de hemólisis extravascular persistente o respuesta subóptima a inhibidores de C5 tras  $\geq 3$  meses de tratamiento (118,144,145).

- **Criterios de continuación, modificación o suspensión:**

- No hay criterios claros para definir duración del tratamiento de los inhibidores proximales del complemento (C3) (146). La continuidad del tratamiento con inhibidores proximales del complemento (C3), se establece como la administración crónica, de carácter indefinido mientras se tenga evidencia clínica del beneficio.
- Se describe continuidad del tratamiento basado en la evidencia describe puntos como:
  - a. Disminución de LDH 1,5 veces LSN (o retorno a valores cercanos a la normalidad)
  - b. Reticulocitos en rango esperado sin crisis de hemolisis.
  - c. Aumento de la hemoglobina  $> 10$  g/dL o  $> 2$  g/dL (118).
  - d. Reducción de la necesidad de transfusiones.
- Hemólisis en brecha: ante exacerbación de hemólisis, realizar ajuste en la dosis y su frecuencia (147).
- Modificar el tratamiento en ausencia de respuesta clínica y bioquímica o si el riesgo supera los beneficios.
- No existen criterios de suspensión establecidos, ya que los inhibidores del complemento han demostrado seguridad a largo plazo (148,149).

**Consideraciones adicionales:**

- **Vacunación**

- No retrasar el inicio del tratamiento en caso de que el esquema de vacunación esté incompleto.

- Antes de iniciar inhibidores del complemento, vacunar contra meningococo, neumococo, influenza estacional y SARS-CoV-2 con esquema completo (150–152).
- Si no hay disponibilidad inmediata de vacunación, administrar profilaxis antibiótica. Después de completar el esquema de vacunación, la profilaxis antibiótica debe continuar por 4 semanas más (153).
- En población pediátrica, verificar y completar el esquema de vacunación.
- **Anticoagulación (154,155)**
  - Como profilaxis primaria en HPN clásica con clones grandes, mientras se inicia el tratamiento con inhibidores del complemento. Suspender cuando haya estabilidad clínica y paraclínica.
  - Trombosis confirmada, antecedentes de trombosis o alto riesgo trombótico, incluso bajo tratamiento con inhibidores del complemento.
  - Embarazo y posparto: anticoagulación profiláctica junto con eculizumab en el tercer trimestre y durante al menos 6 semanas postparto (128,129).
  - Procedimientos quirúrgicos programados.
- **Uso de esteroides:** En el momento de la realización de este lineamiento no se encontró evidencia que recomiende el uso de esteroides como parte del tratamiento de la HPN. Por lo tanto, el panel no recomienda su uso.
- **Transfusión de glóbulos rojos**
  - La indicación de transfusión como medida de soporte debe ser individualizada y basada en la condición y en el contexto clínico.
  - Utilizar unidades leucorreducidas y fenotipadas para minimizar riesgo de aloinmunización y reacciones hemolíticas (114,120).



### 8.2.2 ¿Qué opciones terapéuticas no farmacológicas deben adoptarse para el tratamiento integral de personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?

#### **Manejo integral de la anemia mediante programas de *Patient Blood Management* (PBM) (156):**

- **Corrección de deficiencia de hierro (157,158):**

- La suplementación con hierro se emplea para corregir la deficiencia crónica secundaria a la hemólisis intravascular.
- La dosis debe ajustarse según parámetros séricos (hierro sérico, ferritina, TIBC) y respuesta clínica, ya que no existe un esquema estándar definido en HPN.
- Incluso en pacientes en tratamiento con inhibidores del complemento, puede persistir la necesidad de suplementación, siempre bajo monitoreo regular del estado férrico.
- Suspender la suplementación al lograr repleción adecuada para evitar sobrecarga férrica.
- En casos de sobrecarga grave, considerar flebotomías terapéuticas o uso de agentes quelantes.

- **Suplementación con ácido fólico (130):**

- Debe ajustarse de forma individual según el grado de hemólisis y de los niveles de folato.
- Se recomienda una dosis de 5mg día y debe ajustarse con base en la medición periódica de niveles séricos de ácido fólico.

- **Minimización de pérdidas sanguíneas evitables (156):**

- Implementación de medidas para prevenir sangrado en procedimientos y hospitalización.
- Racionalizar la toma de muestras de laboratorio y pruebas confirmatorias, evitando el muestreo excesivo.

### 8.3 Prevención de complicaciones

¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y garantizar la estabilidad clínica de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna a lo largo del curso de la enfermedad?

#### 1. Asegurar adecuada continuidad y adherencia al tratamiento

- Se debe garantizar desde los prestadores y aseguradores o quien cumpla su función, la programación oportuna de citas, exámenes y administración de medicamentos, resolviendo con agilidad los trámites y autorizaciones. Es fundamental mantener una comunicación clara y un acompañamiento permanente al paciente, para asegurar continuidad y adherencia a las intervenciones.
- Establecer un plan de seguimiento estructurado para monitorizar la respuesta clínica y paraclínica, identificar efectos adversos y reforzar la importancia del tratamiento.
- Brindar educación continua a la persona con HPN, familia y cuidadores sobre la enfermedad, los objetivos del tratamiento y la relevancia de mantener las dosis y los intervalos prescritos.
- Implementar recordatorios, sistemas de cita o apoyo comunitario para favorecer la adherencia, especialmente en terapias de administración periódica o subcutánea.
- Coordinar la articulación entre niveles de atención y con el equipo interdisciplinario para garantizar el acceso oportuno y sin interrupciones a los medicamentos e intervenciones indicadas.
- Educación al paciente y familia sobre reconocimiento de signos de hemólisis y complicaciones, así como adherencia a tratamiento.

#### 2. Prevención de trombosis

- Iniciar y mantener anticoagulación profiláctica o terapéutica en pacientes con antecedentes de trombosis, alto riesgo trombótico o trombosis

documentada, incluso bajo tratamiento con inhibidores del complemento (154,155).

- Realizar seguimiento clínico y de laboratorio para ajustar dosis y evaluar seguridad del tratamiento.

### **3. Prevención de infecciones**

- Vacunar contra meningococo, neumococo, influenza estacional y SARS-CoV-2 con esquema completo (150–152).
- Administrar profilaxis antibiótica en pacientes con alto riesgo de infección meningocócica, especialmente durante las primeras semanas tras iniciar tratamiento con inhibidores del complemento (159).
- Educar al paciente para reconocer signos de infección grave y buscar atención médica inmediata.

### **4. Prevención de progresión de la enfermedad y de eventos adversos asociados al tratamiento (106,131,160–163)**

- Monitorear regularmente la actividad hemolítica (LDH, hemoglobina, reticulocitos, bilirrubina indirecta) para detectar recurrencia o falta de control.
- Evaluar periódicamente la función renal, hepática y medular para identificar complicaciones asociadas a la HPN o a su tratamiento.
- Ajustar o cambiar tratamiento farmacológico en caso de respuesta subóptima, efectos adversos graves o progresión de la enfermedad.

## **8.4 Seguimiento**

¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar para la atención en personas con hemoglobinuria paroxística nocturna?

El asegurador o quien haga sus veces debe garantizar la continuidad del tratamiento y seguimiento de la HPN, implementando herramientas o recursos

que permitan al paciente obtener su medicación y recibir seguimiento mientras accede a controles con el especialista.

**Tabla 9. Componentes del seguimiento de la HPN**

Componente	Actividades	Frecuencia	Observaciones / Contexto
<b>Administrativo</b>	Generar mecanismos que permitan y garanticen la continuidad del tratamiento.	Permanente	En el marco de la Ley estatutaria, el plan de gestión de EH-R es implementen mecanismos de gestión clínica y de riesgo.
<b>Evaluación clínica periódica</b>	Realizar valoración clínica integral en cada consulta, enfocada en síntomas de hemólisis, anemia, trombosis, infecciones y calidad de vida.	En cada consulta.	Incluir evaluación de fatiga, capacidad funcional, dolor abdominal, disnea y signos neurológicos que puedan indicar complicaciones trombóticas. Asimismo, Evaluar el sistema venoso superficial y signos de tromboembolismo o hipertensión pulmonar.
<b>Monitoreo de laboratorio</b>	Solicitar hemograma completo, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta, reticulocitos.	En el control inicial y luego cada 3 meses o según evolución clínica.	Útil para seguimiento de hemólisis y función renal.
	Evaluar función renal mediante creatinina sérica, BUN y relación albuminuria/creatinuria para detectar daño renal crónico o agudo.	Trimestral en pacientes en tratamiento; anual en HPN subclínica; según clínica en casos especiales.	Ajustar tratamiento y seguimiento si hay deterioro renal.

	Realizar citometría de flujo para determinación del tamaño clonal HPN.	Al diagnóstico y posteriormente cada 6-12 meses, o antes si hay cambios clínicos significativos.	Reportar tamaño de clon y fenotipo eritrocitario (tipos I-III).
	Monitorizar niveles de hierro, ferritina, ácido fólico y vitamina B12.	Al menos una vez al año o si hay anemia no explicada.	Detectar y corregir deficiencias.
<b>Seguimiento terapéutico</b>	Valorar la respuesta al tratamiento con inhibidores del complemento (C5 o C3) mediante control de LDH, necesidad transfusional y estado clínico.	Según el esquema de tratamiento y la estabilidad clínica.	Ajustar el tratamiento ante hemólisis persistente, eventos trombóticos o efectos adversos.
	Documentar y reportar eventos adversos graves relacionados con la terapia.	Inmediatamente tras su ocurrencia.	Reportar al sistema de farmacovigilancia.
<b>Prevención y vacunación</b>	Revisar y actualizar el esquema de vacunación.	Al inicio del seguimiento, antes del inicio del tratamiento farmacológico	Meningococo, neumococo, influenza estacional y SARS-CoV-2 con esquema completo.
	Confirmar adherencia a profilaxis antibiótica cuando esté indicada.	En cada control.	Especialmente en pacientes con alto riesgo infeccioso.

<b>Frecuencia de seguimiento</b>	Realizar controles clínicos y de laboratorio en pacientes en tratamiento activo.	Mensuales al inicio, luego cada 2-3 meses según estabilidad clínica.	Ajustar según respuesta y aparición de complicaciones.
	Realizar controles clínicos y de laboratorio en pacientes sin tratamiento específico y estables.	Cada 6-12 meses.	Ajustar según progresión de la enfermedad.

Fuente: Goh YT et al. Consensus recommendations for optimizing the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. (98)

## 8.5 Equipo interdisciplinario

¿Qué profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con hemoglobinuria paroxística nocturna y cómo debe garantizarse su articulación a lo largo del proceso de atención?

### Composición del equipo interdisciplinario

El equipo multidisciplinario responsable de la atención de pacientes con HPN debe estar entrenado específicamente en el manejo integral de esta condición, incluyendo la identificación temprana de complicaciones, la administración y seguimiento de terapias de alto costo y la prevención y control de infecciones. Este entrenamiento debe abarcar tanto a los profesionales médicos como al personal de enfermería y otros actores de apoyo, garantizando competencias en seguridad clínica, adherencia terapéutica y coordinación interprofesional, particularmente en contextos de difícil acceso (25).

- Hematólogo(a): responsable del diagnóstico, clasificación, seguimiento clínico y ajuste terapéutico. Líder clínico del manejo.
- Médico internista/ Pediatra: coordinación general y manejo de comorbilidades.



- Nefrología: seguimiento de función renal y manejo de lesión renal aguda o enfermedad renal crónica.
- Neumología: manejo de hipertensión pulmonar.
- Medicina crítica: soporte en complicaciones agudas graves.
- Medicina de emergencias: detección temprana y estabilización inicial.
- Enfermería: personal capacitado para administrar el tratamiento farmacológico de HPN, educar al paciente y a la familia y en la vigilancia de eventos adversos.
- Bacteriología/microbiología con experiencia en citometría de flujo: diagnóstico y monitoreo clonal.
- Químico farmacéutico: monitoreo de interacciones medicamentosas, adherencia y ajuste de dosis.
- Psicología/Psiquiatría: apoyo en salud mental y manejo de ansiedad o depresión asociada a la adaptación a la enfermedad crónica.
- Trabajo social: orientación sobre recursos sociales, acceso a programas de apoyo y articulación con organizaciones de pacientes.

### **Mecanismos de articulación del equipo**

- Implementar reuniones interdisciplinarias periódicas para revisión de casos complejos y ajuste de planes de manejo.
- Documentar en la historia clínica un plan de atención único consensuado por todo el equipo.
- Utilizar sistemas de referencia y contrarreferencia claros entre niveles de atención, asegurando continuidad del cuidado.
- Establecer un coordinador clínico que centralice la comunicación entre profesionales y con el paciente/familia.

### **Consideraciones**



En pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que residen en áreas apartadas, se recomienda garantizar la continuidad del cuidado especializado mediante modelos de atención integrados y flexibles, que incluyan:

- Teleconsulta en hematología como herramienta principal para el seguimiento clínico y ajuste terapéutico, con apoyo en plataformas seguras y en coordinación con el médico tratante local.
- Red de hospitales de referencia y “hospitales hermanos”, que permitan remisiones oportunas para valoraciones presenciales, procedimientos diagnósticos o administración de terapias de alto costo.
- Articulación con pediatría o medicina interna en el primer nivel de atención, quienes pueden desempeñar un papel activo en la monitorización clínica, reporte de síntomas de alarma, administración de medicamentos y seguimiento básico de laboratorio.
- Protocolos estandarizados de comunicación y referencia, asegurando la transferencia ágil de información clínica entre los diferentes niveles de atención.

## 8.6 Educación y apoyo

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

### 1. Educación continua:

Realizar programas de apoyo especializados con los pacientes, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de divulgar conocimiento sobre la sintomatología de HPN, causas, consecuencias y opciones de tratamiento médico. Para esto, es importante que la información sea accesible a los pacientes y sus familias para que estos tomen un rol activo en el tratamiento.





## **2. Evaluación y manejo psicológico:**

Realizar evaluaciones estructuradas sobre la carga emocional que pueden experimentar los pacientes, así como proporcionar apoyo psicológico para mejora del bienestar general.

## **3. Valoración integral de la calidad de vida:**

Evaluar la calidad de vida de las personas con HPN, considerando la afectación emocional, las limitaciones que produce la enfermedad en la vida diaria, el dolor físico, la sintomatología y las complicaciones que se pueden experimentar, acciones propias de la gestión del tratamiento y el diagnóstico (efectos en la carga emocional) (132,133,164).

Esta evaluación integral permite comprender de manera amplia las necesidades que presenta la persona con HPN, y así desarrollar estrategias de manejo que resulten más efectivas. Además, estas herramientas permiten que los pacientes adopten un rol activo en las decisiones sobre su tratamiento, brindando una atención centrada en el paciente. Es decir, no solo se pretende que las decisiones terapéuticas sean clínicamente adecuadas, sino que también estén alineadas con las prioridades y necesidades de cada paciente.

## **4. Programas de soporte de pacientes:**

Además de la valoración de la calidad de vida de las personas con HPN, se debe considerar la carga emocional de los cuidadores, por lo que la implementación de las siguientes estrategias articula diferentes actores para mejorar el bienestar de la persona con HPN, sus familiares y cuidadores:

Implementar gestores de casos o navegadores de pacientes en las instituciones de salud, responsables de acompañar a la persona con HPN y su familia en los procesos de autorización, acceso a medicamentos de alto costo e interconsultas.

Fortalecer el rol del trabajo social y psicología clínica para brindar soporte emocional a los cuidadores y orientación en el manejo de trámites complejos.

Optimizar los circuitos de referencia y contrarreferencia dentro de la red de atención, garantizando rutas rápidas y claras para diagnóstico, inicio de tratamiento y seguimiento.



Desarrollar canales de comunicación directa (líneas telefónicas o virtuales) entre las instituciones, las aseguradoras y los cuidadores para reducir desplazamientos innecesarios y tiempos de espera.

Facilitar programas de educación institucional dirigidos a cuidadores sobre los derechos en salud, rutas administrativas y recursos de apoyo disponibles, con el fin de empoderarlos en la gestión del cuidado.

### **5. Toma de decisiones compartida:**

Adoptar un modelo colaborativo en la relación entre los profesionales vinculados con la atención y la persona con HPN, con el fin de decidir conjuntamente sobre las estrategias terapéuticas, teniendo en cuenta los objetivos de salud y de vida del paciente.

Para esto, se recomiendan escalas de medición de resultados reportadas por personas con HPN u organizaciones de pacientes, las cuales permiten a los profesionales comprender mejor el impacto de la enfermedad y el tratamiento en la vida diaria del paciente, facilitando así la toma de decisiones informada y consciente.

### **6. Campañas de sensibilización:**

Llevar a cabo campañas de sensibilización que estén dirigidas a las comunidades, pacientes y cuidadores, acerca de la sintomatología de HPN y las alternativas de tratamiento que se encuentran disponibles.

Desarrollar espacios de apoyo entre pares y organizaciones de pacientes, que permitan el intercambio de experiencias y el fortalecimiento de la participación social.

Implementar estas estrategias de forma coordinada permite crear entornos de apoyo que soporten a las personas con HPN, sus familias y cuidadores, para así participar de manera activa en el manejo de la enfermedad, lo cual se traduce en una mejor adherencia al tratamiento y mayor calidad de vida.

## 9. Referencias bibliográficas

1. Mayo Clinic. Aplastic anemia [Internet]. 2025 [cited 2025 Sept 3]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/aplastic-anemia/symptoms-causes/syc-20355015>
2. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):784–804.
3. Instituto Nacional del Cáncer. Célula madre hematopoyética [Internet]. [cited 2025 July 23]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/celula-madre-hematopoyetica>
4. Cleveland Clinic. Flow Cytometry [Internet]. 2024 [cited 2025 July 21]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/22086-flow-cytometry>
5. Descriptores en Ciencias de la Salud. Células clonales [Internet]. [cited 2025 July 24]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=3024>
6. Cleveland Clinic. Hemolysis [Internet]. [cited 2025 July 17]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24108-hemolysis>
7. Instituto Nacional del Cáncer. Mutación somática [Internet]. [cited 2025 July 23]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/buscar/resultados?swKeyword=mutaci%C3%B3n+som%C3%A1tica>
8. Millas B, Tadi P. Genética, mutación somática [Internet]. 2023 [cited 2025 July 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557896/>
9. Besa EC, Nagalla S. Aplastic Anemia. 2024. Myelodysplastic Syndrome. Available from: [https://emedicine.medscape.com/article/207347-overview?\\_gl=1\\*1k2xyls\\*\\_gcl\\_au\\*NjA5MzYwMzYxLjE3NTMzNzg4ODc.&form=fpf](https://emedicine.medscape.com/article/207347-overview?_gl=1*1k2xyls*_gcl_au*NjA5MzYwMzYxLjE3NTMzNzg4ODc.&form=fpf)
10. Cleveland Clinic. Complement system [Internet]. 2022 [cited 2025 July 23]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/23370-complement-system>

11. Delves PJ. Sistema del complemento [Internet]. Vol. 2024. 2024 [cited 2025 July 23]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunología-y-trastornos-alérgicos/biología-del-sistema-inmunitario/sistema-del-complemento>
12. Brodsky RA, Larson RA, Rosmarin AG. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet]. 2023 [cited 2025 July 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
13. Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM). Guías prácticas clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Internet]. 2020 [cited 2025 July 14]. Available from: [https://www.sochihem.cl/site/docs/guia\\_clinica\\_tratamiento\\_hemoglobinuria.pdf](https://www.sochihem.cl/site/docs/guia_clinica_tratamiento_hemoglobinuria.pdf)
14. Besa EC, Talavera F, Conrad ME, Grethlein SJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Internet]. [cited 2025 July 14]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/207468-overview>
15. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2022 June 6 [cited 2025 May 29]; Available from: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16271>
16. Dingli D, Maciejewski JP, Larratt L, Go RS, Höchsmann B, Zu K, et al. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2023 July;102(7):1637–44.
17. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021 Aug 1;107(2):211–8.
18. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019;134((Jalbert J.J.; Chaudhari U.; Zhang H.; Weyne J.) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, United States):3407.

19. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980–2016. *Clin Epidemiol*. 2020 May;Volume 12:497–508.
20. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020 July 1;99(7):1505–14.
21. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli De Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. Kenmoe S, editor. *PLOS ONE*. 2023 July 26;18(7):e0288708.
22. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento 2024: Enfermedades Huérfanas – Raras [Internet]. 2025 June [cited 2025 July 23]. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20HU%C3%89RFANAS%20INFORME%20DE%20EVENTO%202024.pdf>
23. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. *Transfus Med Hemotherapy*. 2024 Aug 21;51(5):310–20.
24. Brodsky RA, Larson RA, Rosmarin AG. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet]. 2025 [cited 2025 July 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
25. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, Sociedad Peruana de Hematología, Sociedad Ecuatoriana de hematología, Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Asociación Colombiana de Nefrología e hipertensión, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, et al. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Consenso Andino 2025 [Internet]. 2025 [cited 2025 July 14]. Available from: <https://amci.org.co/wp-content/uploads/2025/04/Consenso-andino-HPN-2025.pdf>
26. Moreno Murillo OE. Enfermedades huérfanas en Colombia: Análisis de los obstáculos jurídicos para acceder a medicamentos y procedimientos de alto costo durante el año 2021 [Internet]. [Colombia]: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2023 [cited 2025 July 14]. Available from: <https://repository.udca.edu.co/server/api/core/bitstreams/b9a4db21-8c32-4755-8ee1-cdde938a6dd7/content>

27. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 May 18;3(1):17028.
28. Graf M, Gallicchio VS. History, Etiology, and Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Trends Intern Med* [Internet]. 2022 June 30 [cited 2025 May 29];2(1). Available from: <https://www.scivisionpub.com/pdfs/history-etiology-and-treatment-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-2289.pdf>
29. US Food & drug administration. Ultomiris (ravulizumab) [Internet]. 2018 [cited 2025 Aug 28]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761108s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761108s000lbl.pdf)
30. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S14–20.
31. Anwar D, Khan AA, Ahmed H, Rashmeen S, Farhat S, Shahnoor S, et al. FDA approval of crovalimab: a milestone in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment. *Ann Med Surg*. 2025 Jan;87(1):27–9.
32. FDA C for DE and. Novel Drug Approvals for 2024. FDA [Internet]. 2025 Jan 21 [cited 2025 May 29]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2024>
33. Novel Combination of Pozelimab and Cemdisiran (Poze-Cemdi) Achieved Greater Control of Intravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Compared to Ravulizumab | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [Internet]. [cited 2025 May 29]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/novel-combination-pozelimab-and-cemdisiran-poze-cemdi-achieved/>
34. Patriquin C, Jang JH, Aurand L, Taneja D, Magyar A, Dain B, et al. Efficacy and Safety of Pozelimab Plus Cemdisiran Vs Ravulizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Are Naïve to Complement Inhibition. *Blood*. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):306–306.
35. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev*. 2024 Mar 1;64:101158.
36. Yamakawa PE, Fonseca AR, Guerreiro da Silva IDC, Gonçalves MV, Marchioni DM, Carioca AAF, et al. Biochemical phenotyping of paroxysmal

nocturnal hemoglobinuria reveals solute carriers and  $\beta$ -oxidation deficiencies. PLOS ONE. 2023 Aug 1;18(8):e0289285.

37. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J ichi, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3699–709.
38. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hematol Transfus Cell Ther. 2021 Sept;43(3):341–8.
39. US Food & drug administration. Soliris (eculizumab) [Internet]. 2007 [cited 2025 Aug 28]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/125166lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/125166lbl.pdf)
40. Golfinopoulou R, Giudicelli V, Manso T, Kossida S. Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. Vaccines. 2023 Nov 26;11(12):1756.
41. Eculizumab [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. ATCDDD - ATC/DDD Index. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AJ01](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AJ01)
42. Consulta registros sanitarios | INVIMA [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: <https://www.invima.gov.co/consulta-registros-sanitarios>
43. Soliris (eculizumab) [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 26]. Soliris | European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>
44. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Comisión revisora. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos [Internet]. 2015 [cited 2025 Sept 20]. Available from: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/2023-10/actas/2015/Acta%20No.%2017%20de%202015%20SEMPB.pdf>
45. Health Canada [Internet]. Government of Canada [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00076446.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076446.PDF)
46. Administration (TGA) TG. Soliris | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA); 2025 [cited 2025 Aug

- 26]. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/prescription-medicines-registrations/soliris-alexion-pharmaceuticals-australasia-pty-ltd>
47. Vu T, Wiendl H, Katsuno M, Reddel S, Howard Jr J. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 Dec;Volume 19:2639–55.
48. Ravulizumab [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. ATCDDD - ATC/DDD Index. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AJ02](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AJ02)
49. European Medicines Agency (EMA). Ultomiris [Internet]. [cited 2025 Aug 28]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf)
50. Health Canada, Government of Canada. Ultomiris (ravulizumab) [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 28]. Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00073059.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073059.PDF)
51. Administration (TGA) TG. Ultomiris | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA); 2024 [cited 2025 Aug 26]. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/auspar/auspar-ultomiris-0>
52. US Food & drug administration. Empaveli (pegcetacoplan) [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 28]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215014s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215014s000lbl.pdf)
53. ATCDDD - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AJ03](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AJ03)
54. Medicamentos vitales no disponibles | INVIMA [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Available from: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/medicamentos-vitales-no-disponibles>
55. European Medicines Agency (EMA). Aspaveli (pegcetacoplan) [Internet]. [cited 2025 Aug 28]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_en.pdf)
56. CIMA: FICHA TECNICA ASPAVELI 1080 MG SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2025 Aug 27]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211595001/FT\\_1211595001.htm](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211595001/FT_1211595001.htm)



57. Empaveli (pegcetacoplan) [Internet]. [cited 2025 Aug 26]. Health Canada [Internet]. Government of Canada. Available from: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition>
58. Administration (TGA) TG. Empaveli | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA); 2022 [cited 2025 Aug 26]. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/346216>
59. Londoño M, Arenas-Mantilla M, Henao-Uribe AM, Novoa R, Naranjo A, Bedón F. Characteristics Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones In Colombian Patients. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):4869–4869.
60. Constitución Política de Colombia. Art. 49. Constitución Política de Colombia. Bogotá: Congreso de Colombia; 1991 [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Available from: [http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion\\_politica\\_1991\\_pr001.html#49](http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/constitucion_politica_1991_pr001.html#49)
61. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/PDSP-2022-2031.aspx>
62. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras [Internet]. 2024 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
63. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-972 de 2001 [Internet]. 2001 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2001/T-972-01.htm>
64. Ministerio de la Protección Social. Decreto 0481 de 2004 [Internet]. 2004 [cited 2025 Sept 24]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-0481-de-2004.pdf>
65. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-760 de 2008 [Internet]. 2008 [cited 2025 Sept 24]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2008/t-760-08.htm>
66. Congreso de la República de Colombia. Ley 1392 de 2010 [Internet]. 2010 [cited 2025 July 16]. Available from:



<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>

67. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 de 2011 [Internet]. 2011 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY%201438%20DE%202011.pdf)
68. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1954 de 2012 [Internet]. 2012 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-1954-de-2012.pdf>
69. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3681 de 2013 [Internet]. 2013 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3681-de-2013.pdf>
70. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 430 de 2013 [Internet]. 2013 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2019/10/Resolucion\\_0430\\_de\\_2013-ENF-HUERFANAS.pdf](https://www.cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2019/10/Resolucion_0430_de_2013-ENF-HUERFANAS.pdf)
71. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015 [Internet]. 2015 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%202048%20de%202015.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%202048%20de%202015.pdf)
72. Congreso de la República de Colombia. Ley 1751 de 2015 [Internet]. 2015 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=60733>
73. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 780 de 2016 [Internet]. 2016 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto%20780%20de%202016.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20780%20de%202016.pdf)
74. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2265 de 2017 [Internet]. 2017 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=85063>

75. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-399 de 2017 [Internet]. 2017 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2017/t-399-17.htm>
76. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-402 de 2018 [Internet]. 2018 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2018/T-402-18.htm>
77. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 651 de 2018 [Internet]. 2018 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-651-de-2018.pdf>
78. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5265 de 2018 [Internet]. 2018 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
79. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 946 de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-946-de-2019.pdf>
80. Congreso de la República de Colombia. Ley 1980 de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf)
81. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 561 de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20561%20de%202019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20561%20de%202019.pdf)
82. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-413 de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2020/t-413-20.htm>
83. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 205 de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolucion%20205%20%20de%20feb%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%20205%20%20de%20feb%202020.pdf)
84. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 586 de 2021 [Internet]. 2021 [cited 2025 July 16]. Available from:

[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20586%20de%202021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20586%20de%202021.pdf)

85. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1871 de 2021 [Internet]. 2021 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201871%20de%202021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201871%20de%202021.pdf)
86. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1139 de 2022 [Internet]. 2022 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.1139%20de%202022.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.1139%20de%202022.pdf)
87. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1652 de 2022 [Internet]. 2022 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto%20No.%201652%20de%202022.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20No.%201652%20de%202022.pdf)
88. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 000023 de 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%200023%20de%202023.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%200023%20de%202023.pdf)
89. Congreso de la República de Colombia. Ley 2281 de 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=200325>
90. Congreso de la República de Colombia. Ley 2294 del 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 July 16]. Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=209510>
91. Congreso de la República de Colombia. Ley 2297 de 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley%202297%20de%202023.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%202297%20de%202023.pdf)
92. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 207 de 2024 [Internet]. 2024 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20207de%202024.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20207de%202024.pdf)
93. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2696 de 2024 [Internet]. 2024 [cited 2025 Sept 24]. Available from:

[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%202696%20de%202024.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%202696%20de%202024.pdf)

94. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 542 de 2025. 2025.
95. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 067 de 2025 [Internet]. 2025 [cited 2025 July 16]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20067%20de%202025.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20067%20de%202025.pdf)
96. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. In: Edición 1ª. Bogotá DC. 2017; 2017 [cited 2025 July 24]. p. 45. Available from: [gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co)
97. Joanna Briggs Institute Global Wiki [Internet]. 2024 [cited 2025 Sept 3]. JBI Critical Appraisal Checklist for Policy / Consensus Guidelines Evidence - JBI Manual for Evidence Synthesis. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355862165/5.2.6.4.1+JBI+Critical+Appraisal+Checklist+for+Policy+%2F+Consensus+Guidelines+Evidence>
98. Goh YT, Yap ES, Tan CW, Tan D, Loh YSM, Lee YS, et al. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2024 June 28;53(6):371–85.
99. Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol*. 2016 June 1;103(6):649–54.
100. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *JMCP*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S3–8.
101. Mohith H N, Pinto CJ, Jana P, Rajput AK, Marziyeh B, Basawantrao P, et al. Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Presenting With Severe Anemia and Pigmented Acute Kidney Injury. *Cureus [Internet]*. 2022 [cited 2025 Aug 20];14(8). Available from: <https://www.proquest.com/docview/2708670673/abstract/96C9F17ED95F48FFPQ/1>
102. Shakir A, Narula S, LaGrow A, Nusrat S. Two Roads Diverge: Treatment Choice in Coexisting Severe Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *J Med Cases*. 2020 June;11(6):182–4.

103. Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou M, Asimakopoulos JV, Loutsidi NE, Chatzikonstantinou T, et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Aug 20];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1128994/full>
104. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1 – Clinical Utility. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):16–22.
105. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022 June 29;132(6):16271.
106. Zhang M, Wang X, Yang C, Chen M, Zhuang J, Han B. The Change of Complement Deposition after Complement Inhibitor Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):1350.
107. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2024 Mar 21;143(12):1157–66.
108. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Treatment and prognosis [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-treatment-and-prognosis>
109. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clínica*. 2016 Mar 18;146(6):278.e1-278.e7.
110. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica*. 2010 Apr 1;95(4):523–6.
111. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):389–97.

112. Pharmacological and clinical profile of ravulizumab 100 mg/mL formulation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome: Expert Review of Clinical Pharmacology: Vol 16, No 5 [Internet]. [cited 2025 Sept 11]. Available from: [https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/17512433.2023.2209317?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/17512433.2023.2209317?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
113. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):552–9.
114. Risitano A, Jang JH, Gyeong-Won L, Wanachiwanawin W, Schrezenmeier H, Yonemura Y, et al. Transfusion Requirements in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or without a History of Bone Marrow Disorder Receiving Ravulizumab and Eculizumab: Results from a Phase 3 Non-Inferiority Study Extension. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):31–3.
115. Bessler M, Schrezenmeier H, Maciejewski JP, Hill A, Rollins SA, Young NS, et al. Significant Disease Burden in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Lower Levels of Hemolysis, Mild Anemia and Minimal Transfusion: Clinical Improvement with Eculizumab Therapy. *Blood*. 2007 Nov 16;110(11):840.
116. Shammo J, Gajra A, Patel Y, Tomazos I, Kish J, Hill A, et al. Low Rate of Clinically Evident Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with a Complement C5 Inhibitor: Results from a Large, Multicenter, US Real-World Study. *J Blood Med*. 2022 Aug 12;13:425–37.
117. Kulasekararaj A, Glasmacher A, Liu P, Szer J, Araten D, Rauch G, et al. Composite endpoint to evaluate complement inhibition therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2022;108(5):391–402.
118. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028–37.
119. Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S, Brodsky RA. A 15-year, single institution experience of anticoagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal complement inhibition with history of thromboembolism. *Am J Hematol*. 2022;97(2):E59–62.

120. Delaforce A, Duff J, Munday J, Hardy J. Overcoming barriers to evidence-based patient blood management: a restricted review. *Implement Sci.* 2020 Jan 1;15(1):1–13.
121. Fishman J, Kuranz S, Yeh MM, Brzozowski K, Chen H. Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network. *Hematol Rep.* 2023 Apr 21;15(2):266–82.
122. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87(6):473–9.
123. Lee J, Jang J, Lee JH, Jo DY, Park Y, Sohn S, et al. Ineffective Corticosteroid Treatment for Hemolysis Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2014 Dec 6;124:5151–5151.
124. Yang H, Chen X, Gong Y, Zhang Y, Xu J, Xu D, et al. No Benefits from Glucocorticoid Maintenance Therapy in Patients with PNH. *Blood.* 2023 Nov 2;142(Supplement 1):5638.
125. Markiewicz M, Drozd-Sokolowska J, Biecek P, Dzierzak-Mietla M, Boguradzki P, Staniak M, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Multicenter Analysis by the Polish Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2020 Oct;26(10):1833–9.
126. Yılmaz F, Soyer N, Seval GC, Bozdağ SC, Topcuoğlu P, Ünal A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or without Aplastic Anemia: A Multicenter Turkish Experience. *Turk J Hematol.* 2021 Aug 1;38(3):195–203.
127. Prata PH, Eikema DJ Sr, Piepenbroek B, Kulasekararaj A, Drexler B, Tjon J, et al. Transplant Outcomes for Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes Secondary to Acquired Aplastic Anemia or Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Report from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Blood.* 2023 Nov 2;142(Supplement 1):704.
128. Alashkar F, Saner FH, Vance C, Schmücker U, Herich-Terhürne D, Dührsen U, et al. Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia–Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med [Internet].* 2020 Sept 24 [cited 2025 Aug 27];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2020.543372/full>



129. Kelly Richard J., Höchsmann Britta, Szer Jeff, Kulasekararaj Austin, de Guibert Sophie, Röth Alexander, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1032–9.
130. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med*. 2023;14:613–28.
131. Lee J, Lee H, Siin K, Sun SH. Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 20];14. Available from: <https://www.proquest.com/docview/2920184795?pq-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals>
132. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med*. 2022 June 17;13:327–35.
133. Kaiser K, Yount SE, Martens CE, Webster KA, Shaunfield S, Sparling A, et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Apr 5;14:705–15.
134. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020 July;99(7):1505–14.
135. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 June 20;121(25):4985–96.
136. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):208–16.
137. Wang R, Guo X, Tang Y, Qi X. Portal vein thrombosis as the first presentation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Drug Discov Ther*. 2022;16(4):200–3.
138. Delvasto-Nuñez L, Jongerius I, Zeerleder S. It takes two to thrombosis: Hemolysis and complement. *Blood Rev*. 2021 Nov 1;50:100834.

- 139.Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, Medeiros LJ, Stachurski D, Anderson M, et al. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica*. 2009 Jan 1;94(1):29–37.
- 140.Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B, Babushok DV. Insights Into the Emergence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Aug 20];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.830172/full>
- 141.Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 3 – Data Analysis, Reporting and Case Studies. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):49–66.
- 142.Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2022 June [cited 2025 May 29]; Available from: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16271>
- 143.Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol*. 2018;101(6):737–49.
- 144.Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. *Transfus Med Hemotherapy*. 2024 Aug;51(5):310–20.
- 145.Wong R, Al-Adhami M, Savage J, Horneff R, Yeh M, Dumagay T, et al. P838: Pegcetacoplan rapidly stabilizes complement inhibitor naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria experiencing hemolysis with acute hemoglobin decreases; prince trial post hoc analysis. *HemaSphere*. 2022 June 23;6(Suppl):732–3.
- 146.de Castro C, Kelly RJ, Griffin M, Patriquin CJ, Mulherin B, Höchsmann B, et al. Efficacy and Safety Maintained up to 3 Years in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan. *Adv Ther* [Internet]. 2025 July 28 [cited 2025 Aug 27]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03310-8>

147. Fattizzo B, Versino F, Barcellini W. Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice. *Blood*. 2025 July 24;146(4):411–21.
148. Kulasekararaj A, Schrezenmeier H, Usuki K, Kulagin A, Gualandro SF, Notaro R, et al. Ravulizumab Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis and Improves Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Follow-up of Study 301 and Comparisons with Patients of the International PNH Registry. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):2714.
149. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530–9.
150. McNamara LA. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 28];66. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6627e1.htm>
151. Shi JJ, Ozcan YM, Santos CIA, Patel H, Shammo J, Bat T. Current landscape of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitors and regulators. *Ther Adv Hematol*. 2024 Oct 1;15:20406207241307500.
152. Giannotta JA, Fattizzo B, Bortolotti M, Girmenia C, Ielo C, Metafuni E, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An Italian multicenter survey. *Am J Hematol*. 2022;97(7):E229–32.
153. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36–52.
154. Apodaca Chavez E, Rangel-Patiño J, Tuna-Aguilar EJ, Garcés-Martínez A, Demichelis R. Total Oral Anticoagulation for Classic PNH As Primary Prophylaxis Strategy in a Complement Inhibitor Restricted Scenario: A Retrospective Analysis. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):1118.
155. Croden J, Oliver M, Wu CM. Anticoagulation Use and Patient Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Province-Wide Retrospective Review. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):1283.

156. World Health Organization. Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/380784>
157. Peng GX, Zhang L, Yang WR, Jing LP, Zhou K, Li Y, et al. [Evaluation of the efficacy and safety of iron therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with iron deficiency anemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 2020 Aug 14;41(8):671–4.
158. Lukina K, Tsvetaeva N, Nikoulina O, Sysoeva E, Sinitsyn V, Lukina E, et al. Iron Overload in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):1051.
159. Goldschmidt V, Apodaca EI, Gálvez KM, Wannesson B, Scheinberg P. Clinical characteristics and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Latin America: a narrative review. *Ann Hematol*. 2025 Feb;104(2):867–79.
160. Lundberg P, de la Iglesia S, Kelly RJ, Kulasekararaj A, Nishimura JI, Risitano AM, et al. Biomarker Analyses in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial. *Blood*. 2023 Nov 2;142:4088.
161. Panse J, Daguindau N, Okuyama S, Peffault de Latour R, Schafhausen P, Straetmans N, et al. P828: Normalization of hematologic and health-related quality of life markers in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan and baseline hemoglobin at or above 10 g/dl. *HemaSphere*. 2022 June 23;6(Suppl):722–3.
162. Risitano AM, Han B, Kulasekararaj A, Ueda Y, Scheinberg P, de Castro C, et al. Categorization of Hematological Responses to Oral Iptacopan Monotherapy in Anti-C5-Treated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia in the Phase III APPLY-PNH Trial and Complement Inhibitor-Naïve Patients in the Phase III APPOINT-PNH Trial. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):4084.
163. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, de Latour RP, Devos T, Okamoto S, et al. Predictors for improvement in patient-reported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomized, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2024 Jan 1;103(1):5–15.

164. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S8–14.
165. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS; 2014 [cited 2024 Feb 15]. Available from: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
166. Mesa L, Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020 [cited 2024 Feb 15]. Available from: [https://www.iets.org.co/Archivos/Guia\\_para\\_el\\_involucramiento\\_de\\_actores.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf)
167. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016 Jan;32(3):131–9.
168. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual para el desarrollo de lineamientos técnicos basados en evidencia [Internet]. 2024 [cited 2024 Sept 4]. Available from: <https://www.iets.org.co/wp-content/uploads/2024/08/Manual-desarrollo-lineamientos-tecnicos-basados-evidencia-IETS2024.pdf>
169. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010–2012 [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf>
170. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 16]. Available from: [https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica\\_Transparencia\\_final.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf)
171. Beltrán E. Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020.
172. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: <http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/>

## 10. Anexos

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

#### Introducción

La participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que los afectan (25).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores en los proyectos que ejecuta, pues configura una participación muy importante, en la medida en que los espacios de deliberación con las partes interesadas son clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (26). En términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (25), y que orienten los procesos de toma de decisiones en salud (27).

Para el caso específico de la conformación del equipo o del grupo desarrollador (GD) de lineamientos, se requiere de la participación de expertos que sean especialistas en el tema y que tengan un conocimiento a profundidad en el área específica del lineamiento (por ejemplo, médicos especializados en una condición particular o en el uso de una tecnología de interés) (25). El involucramiento de estos expertos se da en forma consultiva en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular (28) y acompañan el proceso desde su trayectoria y experiencia clínica.

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

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

## Metodología

### Mapeo de los actores

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHTA, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a individuos, grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión; también son grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política en salud (169).

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

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

Dada la urgencia de contar rápidamente con los especialistas clínicos necesarios para el grupo desarrollador, también se contactaron profesionales independientes que expresaran su voluntad de hacer parte del proceso. La Tabla 10 muestra la conformación del equipo de expertos clínicos que decidieron hacer parte del GD:

**Tabla 10. Expertos clínicos del grupo desarrollador**

Organización que delega	Delegado	Perfil
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Theo Martínez	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en nefrología.

Organización que delega	Delegado	Perfil
Experto independiente	Richard Baquero Rodríguez	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.
Experto independiente	José Alberto Endo Cáceres	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.
Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen)	Diego Alejandro Saldaña Peñaloza	Médico y cirujano. Especialidad en salud ocupacional y riesgos laborales. Magíster en genética humana.
Experto independiente	Mario Fernando Quintero	Médico y cirujano. Especialista en hematología.

Fuente: elaboración propia.

Para el momento de consulta de lineamientos preliminares con grupo desarrollador, interesados, academia, expertos y dependencias técnicas del Ministerio de Salud y Protección Social, se hizo una ampliación de los actores a convocar para los espacios de deliberación. En la Tabla 11 se relacionan los actores convocados:

**Tabla 11. Actores convocados**

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



Organización que delega	Delegado	Perfil
Instituciones prestadoras de Salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediacarte</li> <li>• Fundación Santa Fe</li> <li>• Hospital Universitario Nacional</li> </ul>	
Representantes de pacientes y cuidadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Federación de Enfermedades Raras (FECOER)</li> <li>• Fundación Colombiana Para Enfermedades Huérfanas (FUNCOLEHF)</li> <li>• Asociación Colombiana de Pacientes con Errores Innatos del Metabolismo (ACPEIM)</li> <li>• Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal (ACOPEL)</li> </ul>	
Academia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) – Universidad Icesi (Cali)</li> <li>• Grupo GENIUIROS- Universidad del Rosario</li> <li>• Red Técnica de Enfermedades Huérfanas / Raras (Medellín – Secretaría de Salud)</li> <li>• Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana</li> <li>• Instituto de Genética Humana – Universidad Nacional</li> <li>• Grupo de Estudio de Enfermedades Raras - Universidad Nacional</li> <li>• Fundación Médica de Enfermedades Raras</li> </ul>	

Fuente: elaboración propia

Adicionalmente, por las redes sociales del IETS se hizo una convocatoria abierta para participar en el proceso como expertos (Figura 7):

**Figura 7. Convocatoria por redes sociales**



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

- [https://www.linkedin.com/posts/iets\\_eres-experto-en-enfermedades-raras-y-activity-7362260429655404544-WdC-?utm\\_source=share&utm\\_medium=member\\_desktop&rcm=ACoAAEiRIJ4B8Dc9N7EuFxYjOykNqVAsMT9II\\_8](https://www.linkedin.com/posts/iets_eres-experto-en-enfermedades-raras-y-activity-7362260429655404544-WdC-?utm_source=share&utm_medium=member_desktop&rcm=ACoAAEiRIJ4B8Dc9N7EuFxYjOykNqVAsMT9II_8)
- <https://x.com/IETSColombia/status/1956495540805337230>

Del lado del Ministerio de Salud y Protección Social, los referentes técnicos que acompañaron el proceso fueron (Tabla 12):

**Tabla 12. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social**

Dependencia	Delegado	Perfil
Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y	Roberto Bejarano Rojas	Médico cirujano. Especialista en administración de salud con énfasis en

Dependencia	Delegado	Perfil
Tarifas del Aseguramiento en Salud		seguridad social. Especialista en auditoría de servicios de salud.
	Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magister en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.
Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud	Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.
	Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.
	María Cristina D’Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía
Oficina de calidad	Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.
Subdirección de Enfermedades No Transmisibles – Grupo de gestión integrada de la salud cardiovascular, bucal, del cáncer y otras condiciones crónicas	Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magister en genética.
	Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.

Fuente: elaboración propia

De parte del IETS, el equipo metodológico se conformó de la siguiente manera (Tabla 13):

**Tabla 13. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS**

Nombre	Rol
Rosanna Camerano	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Luisa Fernanda Carbal Reyes	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Carlos Hernán Calderón Franco	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.
Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia

### Desarrollo de espacios participativos

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

Con este punto de partida, en lo relacionado con la validación y refinamiento del alcance, objetivos y preguntas que orientarán la construcción de los lineamientos, se desarrolló un espacio deliberativo el día 9 de julio a las 6:00 p.m., de forma virtual por medio de la plataforma de Microsoft Teams. Durante este espacio se socializó la propuesta de alcance, objetivos y preguntas de los lineamientos, y se promovió un diálogo abierto para recoger las percepciones, comentarios y recomendaciones por parte de los participantes. En la Tabla 14 se ilustra la trazabilidad de la asistencia:

**Tabla 14. Participantes espacio deliberativo**

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
<b>1</b>	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Theo Martínez Mera	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en nefrología.	No asiste
<b>2</b>	Experto independiente	Richard Baquero Rodríguez	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.	Asiste
<b>3</b>	Experto independiente	Jorge Alberto Endo Cáceres	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.	Asiste
<b>4</b>	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen)	Diego Alejandro Saldaña Peñaloza	Médico y cirujano. Especialidad en salud ocupacional y riesgos laborales. Magíster en genética humana.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
5	Experto independiente	Mario Fernando Quintero	Médico y cirujano. Especialista en hematología.	Asiste
6	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Claudia Patricia Casas	Médica y cirujana. Especialista en hematología.	Asiste
7	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Ramón Ricardo Vélez Pérez	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.	Asiste
8		Edgar Eduardo Castro Osorio	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en geriatría.	Asiste
9	FUNDAPER	Gloria María Cely	Directora de la Fundación y paciente con HPN.	Asiste
10		Franky Castañeda	Paciente con HPN.	Asiste
11	FUNCOLEFH	Adriana Solano	Enfermera. Magíster en gestión y políticas en salud. Subdirectora de la Fundación.	Asiste
12		Martha Herrera	Comunicadora social. Directora de la Fundación.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
13	FECOER	Gina Paola Gama	Presidenta de la asociación de errores innatos del metabolismo. Actual vicepresidenta de FECOER.	Asiste
14	Ministerio de Salud y Protección Social	Roberto Bejarano Rojas	Médico cirujano. Especialista en administración de salud con énfasis en seguridad social. Especialista en auditoría de servicios de salud.	Asiste
15		Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magister en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.	Asiste
16		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
17		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste
18		María Cristina D’Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía	Asiste
19		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste
20		Michael Alexander	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en	No asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
		Vallejo Urrego	gerencia en calidad en salud. Magíster en genética humana.	
21		Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	No asiste
22	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Kelly Patricia Estrada Orozco	Gerente técnica.	Asiste
23		Jefferson Antonio Buendía Rodríguez	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
24		Rosanna Camerano Ruiz	Líder y epidemióloga del grupo desarrollador.	Asiste
25		Luisa Fernanda Carbal Reyes	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
26		Carlos Hernán Calderón Franco	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
27		Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste



No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
28		José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
29		César Huérfano	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
30		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
31		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
32		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste

Fuente: elaboración propia

Para el momento de consulta de lineamientos preliminares con grupo desarrollador, interesados, academia, expertos y dependencias técnicas del MSPS, se programaron varios espacios de deliberación. A continuación (Tabla 15), se da cuenta de la asistencia de los participantes a los dos espacios participativos realizados de forma virtual por la plataforma de Microsoft Teams:

**Tabla 15.** Participantes espacio de consulta

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 26 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 agosto 6:30 a.m.
<b>1</b>	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial	Theo Martínez Mera	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en nefrología.	No asiste	No asiste
<b>2</b>	Experto independiente	Richard Baquero Rodríguez	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.	Asiste	Asiste
<b>3</b>	Experto independiente	Jorge Alberto Endo Cáceres	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.	Asiste	Asiste
<b>4</b>	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen)	Diego Alejandro Saldaña Peñaloza	Médico y cirujano. Especialidad en salud ocupacional y riesgos laborales. Magíster en genética humana.	No asiste	Asiste
<b>5</b>	Experto independiente	Mario Fernando Quintero	Médico y cirujano. Especialista en hematología.	No asiste	Asiste
<b>6</b>	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	Claudia Patricia Casas	Médica y cirujana. Especialista en hematología.	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 26 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 agosto 6:30 a.m.
7	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Ramón Ricardo Vélez Pérez	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.	Asiste	Asiste
8		Edgar Eduardo Castro Osorio	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en geriatría.	No asiste	No asiste
9	Experto Independiente	David Felipe Martínez Retavizca	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología en la práctica de la salud pública. Magíster en genómica humana de precisión.	Asiste	Asiste
10	FUNDAPER	Gloria María Cely	Directora de la Fundación y paciente con HPN.	Asiste	Asiste
11		Franky Castañeda	Paciente con HPN.	Asiste	Asiste
12	FUNCOLEFH	Adriana Solano	Enfermera. Magíster en gestión y políticas en salud. Subdirectora de la Fundación.	No asiste	Asiste
13		Martha Herrera	Comunicadora social. Directora de la Fundación.	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 26 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 agosto 6:30 a.m.
14	FECOER	Gina Paola Gama	Presidenta de la Asociación de errores innatos del metabolismo. Actual vicepresidenta de FECOER.	No asiste	No asiste
15	Ministerio de Salud y Protección Social	Roberto Bejarano Rojas	Médico cirujano. Especialista en administración de salud con énfasis en seguridad social. Especialista en auditoría de servicios de salud.	Asiste	Asiste
16		Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magister en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.	No asiste	Asiste
17		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste	Asiste
18		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste	Asiste
19		María Cristina	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 26 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 agosto 6:30 a.m.
		D’Pino Franco			
20		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste	Asiste
21		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en gerencia en calidad en salud. Magíster en genética humana.	No asiste	No asiste
22		Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	Asiste	Asiste
23	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Kelly Patricia Estrada Orozco	Gerente técnica.	Asiste	Asiste
24		Jefferson Antonio Buendía Rodríguez	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste
25		Rosanna Camerano Ruiz	Líder y epidemióloga del grupo desarrollador.	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 26 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 agosto 6:30 a.m.
26		Luisa Fernanda Carbal Reyes	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste
27		Carlos Hernán Calderón Franco	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	No asiste	No asiste
28		Erika Vanessa Villamil	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste
29		José David Millán	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste
30		César Huérfano	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	No asiste	No asiste
31		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 26 agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 agosto 6:30 a.m.
32		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	No asiste
33		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste

### Gestión de los conflictos de intereses

Se parte de entender los conflictos de intereses (CDI) como aquellas “*posibles situaciones de orden moral, intelectual y económico que pueden impedirle a una persona actuar en forma objetiva e independiente, ya sea porque le resulte particularmente conveniente, le sea personalmente beneficioso o porque sus familiares en los grados indicados en la ley se vean igualmente beneficiados*” (170). En otras palabras, los conflictos de intereses son las tensiones que existen cuando los intereses privados pueden llegar a prevalecer sobre los intereses generales, colectivos o públicos (31).

En el IETS se ha establecido la política de transparencia mediante la cual se busca gestionar de forma adecuada los potenciales conflictos de intereses, asegurando la legitimidad y la transparencia de todos los procesos que el IETS tiene a su cargo, especialmente garantizando que quienes participen en los procesos no tengan intereses que puedan afectar su objetividad o incidir en las recomendaciones a favor de sus intereses personales (172).

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

entregada es analizada por parte del Comité de gestión de los conflictos de intereses con el fin de identificar, tipificar y gestionar los potenciales conflictos.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a la emisión de recomendaciones que se generan desde el IETS (172).

También se toman en cuenta los hechos con vigencia de dos años hacia atrás del momento en el que se hace la declaración, así como las características de los procesos o proyectos en los que las personas participarán o ejercerán sus funciones. Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del tema utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (171).

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

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI, las aclaraciones adicionales y el reporte de la consulta en el RVTSS dado por el Ministerio), el comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la política de transparencia, como se muestra en la Tabla 16:

**Tabla 16. Categorías de participación**

Alcance de la participación	Definición	Implicación
<b>Participación</b>	Identifica el conflicto como inexistente. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés en particular o cuando se declara algún interés que no guarda relación específica con el tema, proyecto o proceso.	La persona puede participar en todos los procesos y pasos sin limitaciones.



Alcance de la participación	Definición	Implicación
<b>Limitación parcial</b>	Identifica el conflicto como probable. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia y objetividad de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo. Así, su participación solo se dará en aquellos ámbitos en los que el conflicto no se materialice.
<b>Exclusión</b>	Identifica el conflicto como confirmado. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	Se considera que, dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés, el individuo no debe participar ya que pondría en riesgo la validez del y/o la confianza en el proceso.

Fuente: elaboración propia

Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (171), lo que quiere decir que se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

Con estas consideraciones, se presenta a continuación la síntesis de los resultados del análisis y deliberación del comité de gestión de CDI respecto a los expertos del GD (Tabla 17):

**Tabla 17. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés**

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Theo Martínez Mera	Experto del grupo desarrollador	Asistencia a evento académico sobre cuidado del riñón. Trabaja como	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista	Conflicto de interés financiero y no específico ni relacionado con el tema	Considerando el alcance de rol y que el conflicto declarado no está relacionado directamente con el tema en el que

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
		nefrólogo en una IPS.	en nefrología.	en el que participa.	va a participar, se le da aval de participación completa.
Richard Baquero Rodríguez	Experto del grupo desarrollador	Ha sido conferencista en: Raquitismo, cateterismo vesical, ERC y enfermedad de Fabry.	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.	Conflictos de interés financieros y no específicos ni relacionados con el tema en el que participa.	En el análisis de sus potenciales conflictos y su trayectoria, se considera que son potenciales conflictos cuyo riesgo de materialización es bajo. Por tanto, se le da aval de participación completa.
Jorge Alberto Endo Cáceres	Experto del grupo desarrollador	Ha sido conferencista para algunos tratamientos para enfermedad renal en pacientes pediátricos.	Médico y cirujano. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología pediátrica.	Conflictos de interés financieros y potencialmente relacionados con el tema en el que participa.	En el análisis de sus potenciales conflictos y de su experiencia se concluye que, si bien no son conflictos directamente relacionados con la condición, sí se considera que puede existir un riesgo medio de materialización del conflicto en la dimensión de tratamiento. Por tanto, se le da aval de participación limitada; la restricción que

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
					tendrá será que no podrá votar los lineamientos correspondientes a la dimensión de tratamiento.
Diego Alejandro Saldaña Peñaloza	Experto del grupo desarrollador	Ha asistido a eventos de formación con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médico y cirujano. Especialidad en salud ocupacional y riesgos laborales. Magíster en genética humana.	Conflictos de interés financieros y no específicos ni relacionados con el tema en el que participa.	Considerando la aclaración solicitada al experto, las formaciones recibidas no han estado relacionadas con temas específicos sobre hemoglobinuria. Por tanto, se le da aval de participación completa.
Mario Fernando Quintero	Experto del grupo desarrollador	Asistencia a un evento sobre hematología con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médico y cirujano. Especialista en hematología.	Conflicto de interés financiero y no específico ni relacionado con el tema en el que participa.	Considerando que el conflicto declarado no está relacionado con el tema en el que va a participar, se le da aval de participación completa.
Claudia Patricia Casas	Experta participante	Asistencia a difusión de Consenso de HPN con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en hematología.	Conflicto de interés financiero y no específico ni relacionado con el tema en el que participa.	Considerando las aclaraciones solicitadas a la experta (menciona que son temas educativos) y su trayectoria, se le da aval de

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
					participación completa.
Ramón Ricardo Vélez Pérez	Experto participante	Es socio de una IPS.	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna.	Conflicto de interés financiero y no específico ni relacionado con el tema en el que participa.	Considerando que el conflicto declarado no está relacionado con el tema en el que va a participar, se le da aval de participación completa.
Edgar Eduardo Castro Osorio	Experto participante	Ninguno	Médico y cirujano. Especialista en medicina interna. Especialista en geriatría.	Ninguno	Considerando que no reporta conflictos, se le da aval de participación completa.
David Felipe Martínez Retavizca	Experto participante	Ninguno	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología en la práctica de la salud pública. Magíster en genómica humana de precisión.	Ninguno	Considerando que no reporta conflictos, se le da aval de participación completa.
Gloria María Cely	Experta participante	Menciona que FUNDAPER recibe donaciones de la industria farmacéutica.	Directora de la Fundación FUNDAPER y paciente con HPN.	Conflicto de interés financiero y no específico ni relacionado con el tema	Considerando la trayectoria de la organización y el rol que representa, se le da aval de participación completa. De

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
				en el que participa.	todos modos, se indica que las organizaciones de pacientes solo pueden participar en la votación de las dimensiones no clínicas.
Franky Castañeda	Experto participante	Ninguno	Paciente con HPN.	Ninguno	Considerando que no reporta conflictos, se le da aval de participación completa. De todos modos, se indica que las organizaciones de pacientes solo pueden participar en la votación de las dimensiones no clínicas.
Adriana Marcela Solano	Experta participante	Ninguno	Enfermera. Magíster en gestión y políticas en salud. Subdirectora de FUNCOLEHF.	Ninguno	Considerando que no reporta conflictos, se le da aval de participación completa. De todos modos, se indica que las organizaciones de pacientes solo pueden participar en la votación de las dimensiones no clínicas.
Martha Herrera	Experta participante	Ninguno	Comunicadora social. Directora de	Ninguno	Considerando que no reporta conflictos, se le da aval de

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			FUNCOLEHF .		participación completa. De todos modos, se indica que las organizaciones de pacientes solo pueden participar en la votación de las dimensiones no clínicas.
Gina Paola Gama	Experto participante	Ninguno	Presidenta de la Asociación de errores innatos del metabolismo. Actual Vicepresidenta de FECOER.	Ninguno	Considerando que no reporta conflictos, se le da aval de participación completa. De todos modos, se indica que las organizaciones de pacientes solo pueden participar en la votación de las dimensiones no clínicas.
Rosanna Camerano	Líder del proyecto y experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Líder y epidemióloga del grupo desarrollador.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Luisa Fernanda Carbal Reyes	Experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			tecnologías sanitarias.		
Carlos Hernán Calderón Franco	Experto metodológico del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Erika Vanessa Villamil	Experta metodológica del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
José David Millán	Experto metodológico del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo de participación	No declara intereses relacionados.	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			investigación social.		
Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista en participación	No declara intereses relacionados.	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Fuente: elaboración propia



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

La construcción de las preguntas orientadoras inició con una búsqueda exploratoria de información por parte del equipo técnico del IETS con el objeto de conocer aspectos relevantes de la HPN y del manejo integral. Posterior a esto, se sostuvieron reuniones con los referentes técnicos del MSPS y se discutieron los tópicos de interés identificados, el alcance del lineamiento, objetivos, aspectos abordados y no abordados y el enfoque de las preguntas de orientadoras.

Finalmente, en el espacio de socialización con actores interesados se hicieron las siguientes modificaciones:

- Se eliminó la pregunta orientadora relacionada con el tamizaje de la HPN.
- En el apartado de diagnóstico y clasificación se incluyó la pregunta: ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben adoptarse para la confirmación diagnóstica y la clasificación de la HPN según la presentación y el nivel de atención?
- La pregunta sobre el tratamiento integral se dividió en dos preguntas: ¿Qué opciones terapéuticas farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base y en cada fase de la enfermedad, incluyendo criterios de inicio, continuación o suspensión, y priorización para guiar la elección más adecuada según el perfil de la persona con HPN? Y ¿Qué opciones terapéuticas no farmacológicas deben adoptarse para el manejo de la HPN?
- La pregunta de seguimiento se ajustó así: ¿Cuáles son los componentes del seguimiento clínico, incluyendo su frecuencia, que se deben adoptar para la atención de personas con HPN?

La versión definitiva de las preguntas orientadoras se encuentra en el **punto 5.**

## Anexo 3. Estrategias de búsqueda

**Tabla 18. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios)**

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Julio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
1	ACP, American College of Physicians	<a href="https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines">https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	14	0
2	Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="https://www.ahrq.gov/">https://www.ahrq.gov/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
3	Australian Clinical Practice Guidelines- NHMRC	<a href="https://www.nhmrc.gov.au/guidelines">https://www.nhmrc.gov.au/guidelines</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
4	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	<a href="https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/">https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
5	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"	14	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Julio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
			"Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"		
6	Canadian Task Force on Preventive Health Care	<a href="https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/">https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"	0	0
7	Cenetec	<a href="https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a>	"hemoglobinuria paroxística nocturna"	0	0
8	CISMeF, Catalogage et Indexation des Sites Médicaux	<a href="https://www.cismef.org/cismef/">https://www.cismef.org/cismef/</a>	"hemoglobinuria paroxística nocturna"	0	0
9	CNZGG (New Zealand Guidelines Group)	<a href="https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group">https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
10	Database of GRADE EtD's and Guidelines	<a href="https://guidelines.gradepro.org/search">https://guidelines.gradepro.org/search</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
11	Database of WHO guidelines	<a href="https://www.who.int/publications/who-guidelines">https://www.who.int/publications/who-guidelines</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Julio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
12	Fisterra	<a href="https://www.fisterra.com/guias-clinicas/">https://www.fisterra.com/guias-clinicas/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
13	GIN (Guideline International Network)	<a href="https://guidelines.ebmportal.com">https://guidelines.ebmportal.com</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
14	GPC infobase: CMA joule	<a href="https://joulecma.ca/cpg/homepage">https://joulecma.ca/cpg/homepage</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"	3	0
15	Guía Salud	<a href="https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1">https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1</a>	"Hemoglobinuria paroxística nocturna"	0	0
16	Guidelines in practice	<a href="https://www.guidelinesinpractice.co.uk/">https://www.guidelinesinpractice.co.uk/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
17	NHS England	<a href="https://www.england.nhs.uk/nhsidentity/">https://www.england.nhs.uk/nhsidentity/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Julio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
18	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	13	0
19	RedSalud	<a href="https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/">https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/</a>	"Hemoglobinuria paroxística nocturna"	0	0
20	Repositorio argentino	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica">https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica</a>	"Hemoglobinuria paroxística nocturna"	0	0
21	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	<a href="https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/">https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
22	Singapore Ministry of health Guidelines	<a href="https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical">https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0
23	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria	<a href="https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/">https://www.semfyc.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Julio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
24	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	<a href="https://www.uspreventiv.eservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics">https://www.uspreventiv.eservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"	0	0
25	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	<a href="http://apps.who.int/iris/discover?&amp;query=guidelines%20as%20topic">http://apps.who.int/iris/discover?&amp;query=guidelines%20as%20topic</a>	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" "Hemoglobinuria, Paroxysmal" "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"	0	0

Fuente: elaboración propia

**Tabla 19. Estrategias de búsqueda en bases de datos, fuente Pubmed**

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Pubmed		
Plataforma	Medline		
Fecha de búsqueda	21/07/25		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Guías de práctica clínica y consensos		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[MeSH Terms] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Title/Abstract] OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[Title/Abstract] OR	770

Característica	Reporte		
		"Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"[Title/Abstract] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal"[Title/Abstract] OR "Marchiafava-Micheli syndrome"[Title/Abstract] OR "Marchiafava Micheli Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Marchiafava-Micheli"[Title/Abstract] OR "Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal"[Title/Abstract] OR "Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal"[Title/Abstract] OR "Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"[Title/Abstract] OR "Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"[Title/Abstract] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold"[Title/Abstract] OR "Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold"[Title/Abstract] OR "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"[Title/Abstract] OR "Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal"[Title/Abstract])	
	2	("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Guidelines as Topic"[Title/Abstract] OR "Clinical Practice Guideline"[Title/Abstract] OR "Clinical Practice Guidelines"[Title/Abstract] OR "Best Practices"[Title/Abstract] OR "Best Practice"[Title/Abstract])	43.245
	3	("Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH Terms] OR "Consensus"[MeSH Terms] OR "Consensus Statement"[Title/Abstract] OR "Consensus Statements"[Title/Abstract] OR "Consensus Development"[Title/Abstract] OR "Consensus Recommendations"[Title/Abstract] OR "Expert Consensus"[Title/Abstract] OR "Expert Panel"[Title/Abstract] OR "Expert Opinion"[Title/Abstract] OR "Position Statement"[Title/Abstract] OR "Position Paper"[Title/Abstract])	39.560

Característica	Reporte		
	4	#1 AND #2 AND #3	4
Referencias identificadas	4		

Fuente: elaboración propia

**Tabla 20. Estrategias de búsqueda en bases de datos, fuente Embase**

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Embase		
Plataforma	Elsevier		
Fecha de búsqueda	21/07/25		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Guías de práctica clínica y consensos		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	('Hemoglobinuria, Paroxysmal'/exp OR 'Hemoglobinuria, Paroxysmal':ti,ab OR 'Paroxysmal Hemoglobinuria':ti,ab OR 'Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria':ti,ab OR 'Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal':ti,ab OR 'Marchiafava-Micheli Syndrome':ti,ab OR 'Marchiafava Micheli Syndrome':ti,ab OR 'Syndrome, Marchiafava-Micheli':ti,ab OR 'Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal':ti,ab OR 'Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal':ti,ab OR 'Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria':ti,ab OR 'Paroxysmal Cold Hemoglobinuria':ti,ab OR 'Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold':ti,ab OR 'Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold':ti,ab OR 'Cold Paroxysmal	2.351



Característica	Reporte		
		Hemoglobinuria':ti,ab OR 'Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal':ti,ab) AND [2020-2025]/py	
	2	(term:it OR 'Practice Guidelines as Topic'/exp OR 'Clinical Guidelines as Topic':ti,ab OR 'Clinical Practice Guideline':ti,ab OR 'Clinical Practice Guidelines':ti,ab OR 'Best Practices':ti,ab OR 'Best Practice':ti,ab) AND [2020-2025]/py	308.281
	3	(term:it OR 'Consensus Development Conferences as Topic'/exp OR Consensus/exp OR 'Consensus Statement':ti,ab OR 'Consensus Statements':ti,ab OR 'Consensus Development':ti,ab OR 'Consensus Recommendations':ti,ab OR 'Expert Consensus':ti,ab OR 'Expert Panel':ti,ab OR 'Expert Opinion':ti,ab OR 'Position Statement':ti,ab OR 'Position Paper':ti,ab) AND [2020-2025]/py	86.379
	4	#1 AND #2 AND #3	11
Referencias identificadas	11		

**Tabla 21. Estrategias de búsqueda para GPC (en bases de datos) fuente LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)**

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	21/07/25
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna

Característica	Reporte		
Otros límites	Guías de práctica clínica y consensos		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	Hemoglobinuria Paroxística OR Hemoglobinuria, Paroxysmal OR Hémoglobinurie paroxystique OR Hemoglobinúria Paroxística OR Hemoglobinuria Paroxística Nocturna OR Hemoglobinuria Paroxística a Frigore OR Hemoglobinuria Paroxística al Frío	
	2	Guía de Práctica Clínica OR Practice Guideline OR Guia de Prática Clínica OR Guide de bonnes pratiques OR Directiva Práctica OR Directiva de Práctica Clínica OR Directiva de Práctica Médica OR Directiva para la Práctica Clínica OR Directiva para la Práctica Médica OR Directriz Práctica OR Directriz de Práctica Médica OR Directriz para la Práctica Clínica OR Guía Clínica OR Guía Terapéutica OR Guía de Buenas Prácticas OR Guía de Intervención OR Guía de Tratamiento OR Guía para la Práctica Médica OR Guías Clínicas OR Pauta Práctica OR Consensus OR Consenso	
	3	#1 AND #2	50
Referencias identificadas	50		

Fuente: elaboración propia

**Tabla 22. Estrategias de búsqueda para GPC (en bases de datos) fuente Epistemonikos**

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Epistemonikos		
Plataforma	Epistemonikos		
Fecha de búsqueda	21/07/25		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Systematic review *		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	(title:(("Hemoglobinuria paroxística nocturna" OR "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" OR PNH)) OR abstract:(("Hemoglobinuria paroxística nocturna" OR "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" OR PNH)))	33
Referencias identificadas	33		

Fuente: elaboración propia

**Tabla 23. Estrategias de búsqueda para GPC (en bases de datos) fuente Cochrane library**

Característica	Reporte
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane

Característica	Reporte		
Plataforma	Cochrane		
Fecha de búsqueda	21/07/25		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Systematic review *		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	Hemoglobinuria, Paroxysmal	435
	2	Paroxysmal Hemoglobinuria	435
	3	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	409
	4	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal	409
	5	Marchiafava-Micheli Syndrome	1
	6	Marchiafava Micheli Syndrome	1
	7	Syndrome, Marchiafava-Micheli	1
	8	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal	409
	9	Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal	409
	10	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria	409
	11	Paroxysmal Cold Hemoglobinuria	13
	12	Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold	13
	13	Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold	13

Característica	Reporte		
	14	Cold Paroxysmal Hemoglobinuria	13
	15	Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal	13
	16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR#5 OR#6 OR#7 OR#8 OR#9 OR#10 OR#11 OR#12 OR#13 OR#14 OR#15	424
	17	Clinical practice guidelines	23.402
	18	Practice Guidelines as Topic	10.558
	19	Clinical Guidelines as Topic	11.494
	20	Best Practices	3.473
	21	Best Practice	13.574
	22	Consensus	19.828
	23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR#22	44.356
	24	#16 AND #23	19
<b>Referencias identificadas</b>	19		

Fuente: elaboración propia

**Tabla 24. Estrategias de búsqueda otras fuentes**

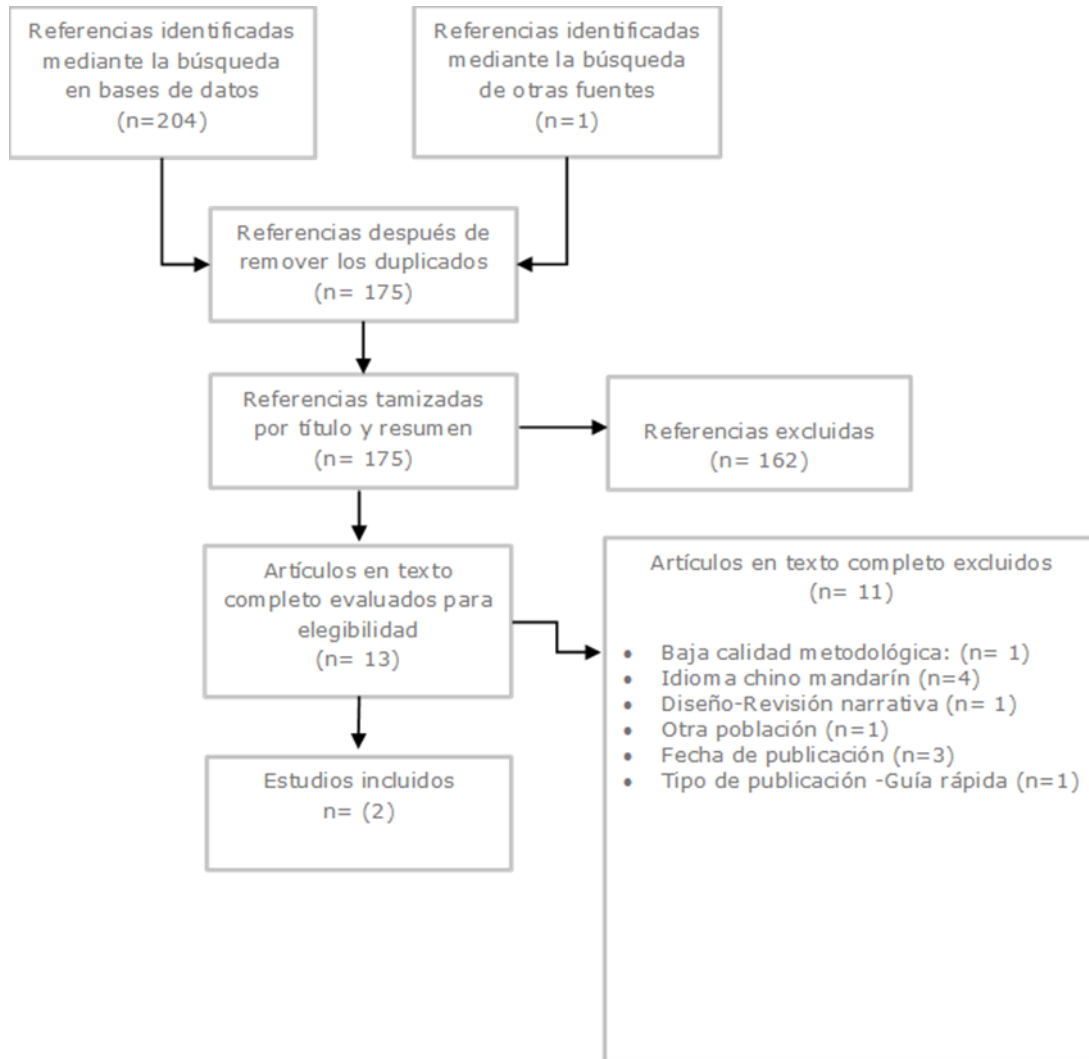
Tipo de fuente	Recursos	Estrategias	Identificadas	Duplicados	Preseleccionada
<b>Motores de Búsqueda</b>	TRIP Database	"Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" OR PNH to_date:2025 filtro: All secondary evidence"	26		
	Google Scholar	("Paroxysmal hemoglobinuria") AND (protocol OR	100		

Tipo de fuente	Recursos	Estrategias	Identificadas	Duplicados	Preseleccionada
		guide OR recommendation OR consensus)			
Otros recursos	ORPHANET	Hemoglobinuria paroxística nocturna	0	0	0

Fuente: elaboración propia

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

**Figura 8. Diagrama Prisma GPC/ Consensos de expertos**



Fuente elaboración propia

## Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos

**Tabla 25. Estudios incluidos (GPC)**

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Casas, 2025	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Consenso Andino 2025	Consenso de expertos
2	Goh, 2025	Consensus recommendations for optimizing the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore	Consenso de expertos
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia

**Tabla 26. Estudios Excluidos (GPC)**

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Röth, 2018	Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus	Fecha publicación
2	Patriquin, 2019	How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry	Fecha publicación
3	Röth, 2019	A new diagnostic algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria based on expert consensus	Fecha publicación
4	Cançado, 2021	Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Baja calidad metodológica
5	Oliver, 2023	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current management, unmet needs, and recommendations	Revisión narrativa
6	Miao, 2024	Expert Consensus of Multidisciplinary Diagnosis and Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (2024)	Idioma
7	Ueda, 2024	[New treatment strategies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the guideline update and novel complement-targeting drugs].	Idioma
8	Zhonghua, 2024	[Expert consensus on clonal screening and monitoring of complement inhibitor therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2024)].	Idioma



No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
9	Zhonghua, 2024	Guidelines for the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2024)	Idioma
10	Pitombeira, 2025	Guidelines for the Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) at Hospital Universitário Walter Cantídio.	Guía rápida
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia

**Tabla 27. Estudios Excluidos (RSL)**

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Jacobs, 2023	Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review	Otro tipo de hemoglobinuria
RSL: revisión sistemática de la literatura			

Fuente: elaboración propia

## Anexo 6. Valoración de la calidad

**Tabla 28. Valoración de la calidad instrumento JBI**

<b>Título</b>	<b>Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</b>	<b>Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Consenso Andino 2025</b>	<b>Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore</b>
Autor (año)	Cançado (2021)	Casas (2025)	Goh (2024)
¿Están claramente identificados los desarrolladores de la directriz de consenso (y cualquier afiliación)?	Sí	Sí	Sí
¿Los desarrolladores de la directriz de consenso tienen prestigio en el campo de la experiencia?	Sí	Sí	Sí
¿Participan las partes interesadas apropiadas en el desarrollo de la directriz y las conclusiones extraídas representan las opiniones de los usuarios a los que van dirigidos?	Sí	Sí	Sí
¿Se reconocen y se responde a los sesgos debidos a intereses contrapuestos?	Sí	Sí	Sí
¿Se describen los procesos de recopilación y resumen de la evidencia?	NO	Sí	Sí
¿Se defiende lógicamente alguna incongruencia con la literatura/evidencia existente?	NO	Sí	Sí

<b>Título</b>	<b>Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</b>	<b>Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Consenso Andino 2025</b>	<b>Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore</b>
¿Se describen los métodos utilizados para elaborar recomendaciones?	NO	Sí	Sí
Valoración global	EXCLUIR	INCLUIR	INCLUIR

Fuente: elaboración propia

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

**Tabla 29. Disponibilidad de tecnologías en salud en Colombia - Paraclínicos**

CUPS	Descripción	Financiación
906728	Linfocitos CD15 semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906748	Monocitos CD64 semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906803	Células rojas glicoforina semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906759	Linfocitos B transicionales: CD24 CD19 CD38 semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906703	Leucocitos CD14 monocitos granulocitos por inmunohistoquímica	Financiada con recursos del presupuesto máximo
906702	Leucocitos CD14 monocitos granulocitos semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906766	Monocitos CD14	Financiado con recursos de la UPC
902115	Hemólisis ácida (PRUEBA DE HAM)	Financiado con recursos de la UPC
903828	Deshidrogenasa láctica	Financiado con recursos de la UPC
903020	Haptoglobina semiautomatizada	Financiado con recursos de la UPC
903021	Haptoglobina automatizada	Financiado con recursos de la UPC

CUPS	Descripción	Financiación
902113	Hemoglobina plasmática	Financiado con recursos de la UPC
906858	Hemoglobinas (específico) cualitativa o cuantitativa	Financiado con recursos de la UPC
902207	Hemograma I (hemoglobina hematocrito y leucograma) manual	Financiado con recursos de la UPC
902208	Hemograma II (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas e índices plaquetarios) semiautomatizado	Financiado con recursos de la UPC
902209	Hemograma III (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica) automatizado	Financiado con recursos de la UPC
902210	Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	Financiado con recursos de la UPC
902227	Hemograma V (hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índice eritrocitario, leucograma, recuento de plaquetas e índice plaquetario, morfología electrónica, recuento automatizado de células maduras e inmaduras, dispersogramas 2d y 3d e histogramas).	Financiado con recursos de la UPC
902224	Recuento de reticulocitos automatizado	Financiado con recursos de la UPC
902223	Recuento de reticulocitos método manual	Financiado con recursos de la UPC
911003	Anticuerpos irregulares detección (coombs indirecto, rastreo anticuerpos irregulares, prueba de antiglobulina indirecta escrutinio de anticuerpos irregulares) por microtécnica	Financiado con recursos de la UPC
911004	Anticuerpos irregulares detección (coombs indirecto, rastreo anticuerpos irregulares, prueba de antiglobulina indirecta, escrutinio de anticuerpos irregulares) en tubo	Financiado con recursos de la UPC
911007	Coombs directo fraccionado monoespecífico (inmunoglobulinas y fracciones del complemento) por microtécnica	Financiado con recursos de la UPC
911008	Coombs directo fraccionado monoespecífico (inmunoglobulinas y fracciones del complemento) en tubo	Financiado con recursos de la UPC
911009	Coombs directo cualitativo por microtécnica	Financiado con recursos de la UPC

CUPS	Descripción	Financiación
911010	Coombs directo cualitativo en tubo	Financiado con recursos de la UPC
903846	Hierro total	Financiado con recursos de la UPC

Fuente: elaboración propia

**Tabla 30. Información de comercialización y financiamiento de medicamentos autorizados en Colombia**

Principio activo	Nombre producto	Registro sanitario	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	IUM	Financiamiento
<b>Eculizumab</b>	<i>Soliris®</i>	2017MBT-0012634-R1	Vigente	Solución concentrada para infusión	Caja que contiene 1 vial de vidrio tipo I de 30 mL de solución concentrada de eculizumab con tapón de butilo siliconado y sello de aluminio.	Astrazeneca Colombia S.A.S.	SOLIRIS® está indicado en adultos y niños para el tratamiento de: Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).	1E1032291000100	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se financia con recursos del presupuesto máximo
<b>Eculizumab</b>	<i>Elizaria®</i>	2023MBT-0000074	Vigente	Solución concentrada para infusión	Caja por 1 vial de vidrio tipo I con tapón de caucho y sello de aluminio	Generium S.A.	Elizaria® (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN). Síndrome	1E1032291001100	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se

Principio activo	Nombre producto	Registro sanitario	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	IUM	Financiamiento
					con disco flip-off amarillo conteniendo 30mL de solución (10mg/mL) más inserto.		Hemolítico Urémico Atípico (SHUa).		financia con recursos del presupuesto máximo
Ravulizumab	Ultomiris®	2024MBT-0000110	Vigente	Solución concentrada para infusión	Caja con 1 vial de 3mL de vidrio tipo I con tapón de butilo con cierre de aluminio	Astrazeneca Colombia S.A.S.	Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes con las siguientes patologías: 1.Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN:(Hemoglobinuria paroxística nocturna) 2.Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, (Síndrome hemolítico urémico atípico) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab.	1R1042021000100	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se financia con recursos del presupuesto máximo
					Caja con 1 vial de 11mL de vidrio tipo I con tapón de butilo con cierre de aluminio				
Pegcetacoplan	Empaveli®	2025M-0022218	Vigente	Solución Inyectable	Caja con un 1 vial de vidrio tipo I transparente	Pint Pharma GMBH	Pegcetacoplan (empaveli®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria	1P1041891000100	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de

Principio activo	Nombre producto	Registro sanitario	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	IUM	Financiamiento
					de 20mL y sellado con un tapón de goma gris		paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia con niveles de hemoglobina inferiores a 10,5 g/dl, después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses.		la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se financia con recursos del presupuesto máximo
					Caja con 8 viales de vidrio tipo I transparente de 20mL y sellado con un tapón de goma gris				

Fuente: elaboración propia

**Tabla 31. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud - medicamentos - para el manejo de HPN**

Principio activo	IUM	Concentración	Nombre Comercial	Forma Farmacéutica	Presentación comercial	Financiamiento
<b>Pegcetacoplan</b>	1P1041891001100	54mg/mL	<i>Aspaveli®</i>	Solución Inyectable	Caja x 1 vial de 20mL	Financiado con recursos del presupuesto máximo

Fuente: elaboración propia



**Tabla 32. Disponibilidad en Colombia de tecnologías en salud -medicamentos- para el tratamiento coadyuvante de HPN**

ATC	Grupo farmacológico	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Financiamiento
<b>J07AH03</b>	Vacunas	Antígeno de polisacáridos purificados bivalente de meningococo A, C	Suspensión inyectable	Financiado con recursos del presupuesto máximo
<b>J07AH05</b>	Vacunas	Antígeno de polisacárido meningocócico serogrupo A, C, Y, W-135, conjugado con proteína de toxoide diftérico	Solución Inyectable	Financiado con recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI). Fuera del PAI se financia con recursos del Presupuesto Máximo
<b>J07AH08</b>	Vacunas	Oligosacárido capsular de meningococo grupo A, conjugado con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Financiado con recursos de la Salud Pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI). Fuera del PAI se financia con recursos del Presupuesto Máximo

ATC	Grupo farmacológico	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Financiamiento
<b>J07AH08</b>	Vacunas	Antígeno de polisacáridos purificados tetravalente de meningococo A, C, Y, W-135, conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Financiado con recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI). Fuera del PAI se financia con recursos del Presupuesto Máximo
<b>J07AH08</b>	Vacunas	Antígeno de polisacáridos purificados tetravalente de meningococo A, C, Y, W-135, conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico	Solución inyectable	Financiado con recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI). Fuera del PAI se financia con recursos del Presupuesto Máximo
<b>J07AH09</b>	Vacunas	Vacuna meningocócica del grupo B, multicomponente	Suspensión inyectable	Financiado con recursos del Presupuesto Máximo
<b>J07AL01</b>	Vacunas	Antígeno de polisacáridos purificados capsulares de <i>streptococcus pneumoniae</i> serotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6B,	Solución inyectable	Financiado con recursos de la UPC en todas las concentraciones y formas farmacéuticas para uso según las "guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Financiado con

ATC	Grupo farmacológico	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Financiamiento
		7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F		recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI), para uso en población de 2 meses a 5 años. En usos diferentes a los descritos en la UPC o en el PAI se financia con recursos del presupuesto máximo
<b>J07AL02</b>	Vacunas	Oligosacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, conjugados con la proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> ; serotipo 18C conjugado con toxoide tetánico; y serotipo 19F conjugado con toxoide diftérico.	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de la UPC en todas las concentraciones y formas farmacéuticas para uso según las "guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Financiado con recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI), para uso en población de 2 meses a 5 años. En usos diferentes a los descritos en la UPC o en el PAI se financia con recursos del presupuesto máximo
<b>J07AL02</b>	Vacunas	Oligosacárido capsular de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 13 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V,	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de la UPC en todas las concentraciones y formas farmacéuticas para

ATC	Grupo farmacológico	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Financiamiento
		14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugado con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>		uso según las "guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Financiado con recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI), para uso en población de 2 meses a 5 años. En usos diferentes a los descritos en la UPC o en el PAI se financia con recursos del presupuesto máximo
<b>J07AL02</b>	Vacunas	Oligosacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 15 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, conjugados con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de la UPC para uso según las "guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". En usos diferentes a los descritos en la UPC se Financia con recursos del Presupuesto Máximo
<b>J07BX03</b>	Vacunas	Raxtozinameran 100mcg (Vacuna de ARNm Covid-19)	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de Salud pública según los lineamientos del Plan Ampliado de Inmunización (PAI)
<b>J07BB02</b>	Vacunas	Vacuna contra la influenza	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de Salud pública en todas las concentraciones y formas

ATC	Grupo farmacológico	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Financiamiento
				farmacéuticas consideradas necesarias por el Ministerio de Salud y Protección Social según lineamientos del programa ampliado de inmunización (PAI), en población menor de 5 años, adultos mayores de 60 años y población gestante. Fuera del PAI se financia con recursos del Presupuesto Máximo
<b>B03BB01</b>	Antianémico	Ácido fólico	Tableta	Financiado con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC), en todas las concentraciones y formas farmacéuticas

Fuente: elaboración propia

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

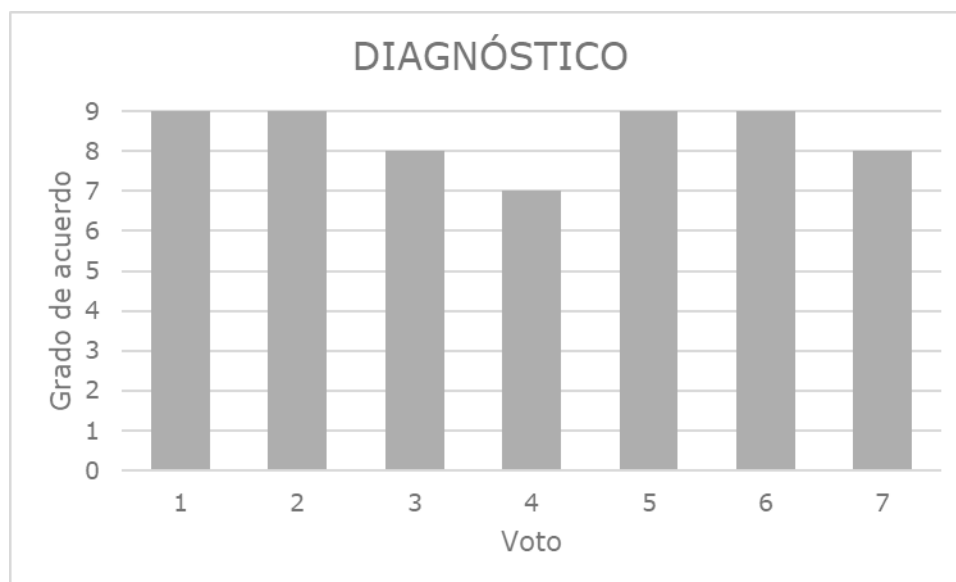
Los lineamientos preliminares fueron presentados y discutidos en dos espacios de consulta los días 26 y 27 de agosto de 2025 y el listado de participantes se encuentra en la Tabla 15. Adicionalmente, la Tabla 17 presenta el resultado de la deliberación del Comité de gestión de conflictos de Interés y el aval de participación de cada experto participante.

Durante los espacios, se realizaron modificaciones a los lineamientos y fueron sometidos a votación de manera sincrónica y asincrónica aplicando los métodos descritos en la sección de **Consenso de expertos**. Las preguntas de investigación orientadoras y los lineamientos definitivos validados y aprobados se encuentran en la sección de **Lineamientos**.

A continuación, se presentan los resultados de la votación de los lineamientos de cada pregunta orientadora:

1. Diagnóstico: la Figura 9 muestra la distribución de los siete votos recibidos. Los lineamientos de esta pregunta fueron aprobados con una mediana de 9 en su grado de acuerdo.

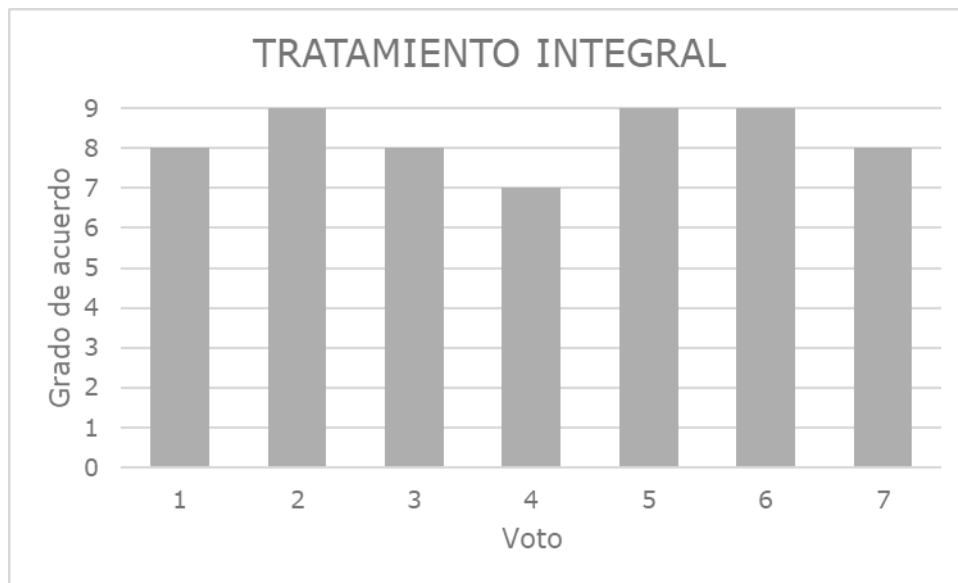
**Figura 9. Resultados de la votación - Lineamientos de diagnóstico**



Fuente: elaboración propia

2. Tratamiento integral: los lineamientos de esta pregunta orientadora, que contemplaba el tratamiento farmacológico y no farmacológico, obtuvieron siete votos y fue aprobada con una mediana de 8. La distribución de los votos se muestra en la Figura 10:

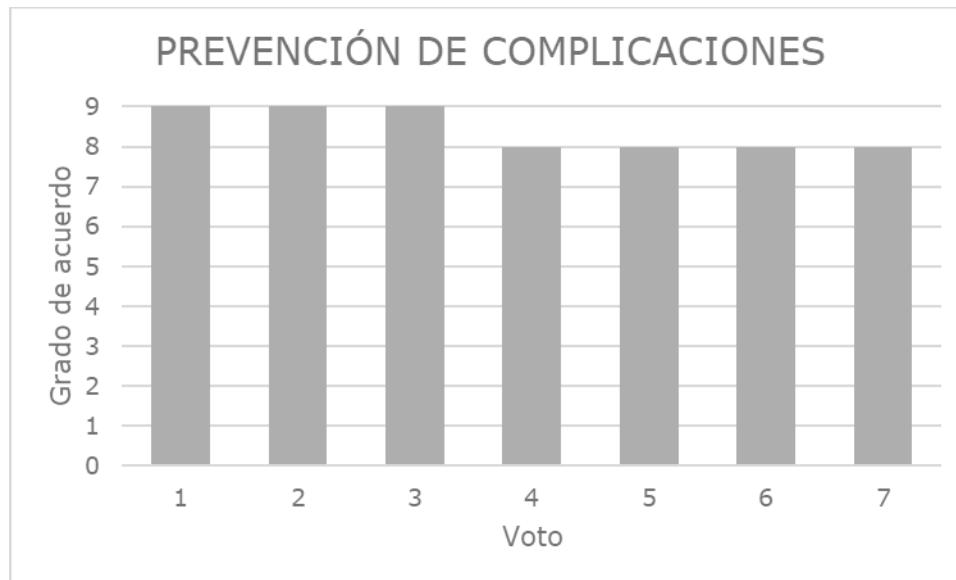
**Figura 10. Resultados de la votación - Lineamientos de tratamiento integral**



Fuente: elaboración propia

3. Prevención de complicaciones: los lineamientos fueron aprobados con una mediana de 8 en su grado de acuerdo y un total de siete votos distribuidos como se muestra en la Figura 11.

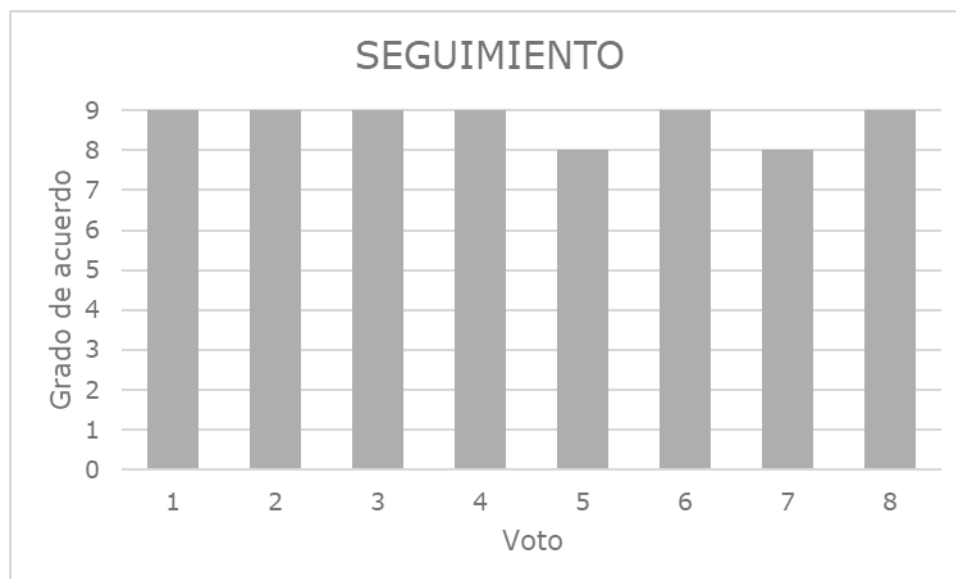
**Figura 11. Resultados de la votación - Lineamientos de prevención de complicaciones**



Fuente: elaboración propia

4. Seguimiento: los lineamientos de esta pregunta orientadora fueron aprobados con un total de 7 votos (Figura 12) y una mediana de 9 en el grado de acuerdo.

**Figura 12. Resultados de la votación - Lineamientos de seguimiento**

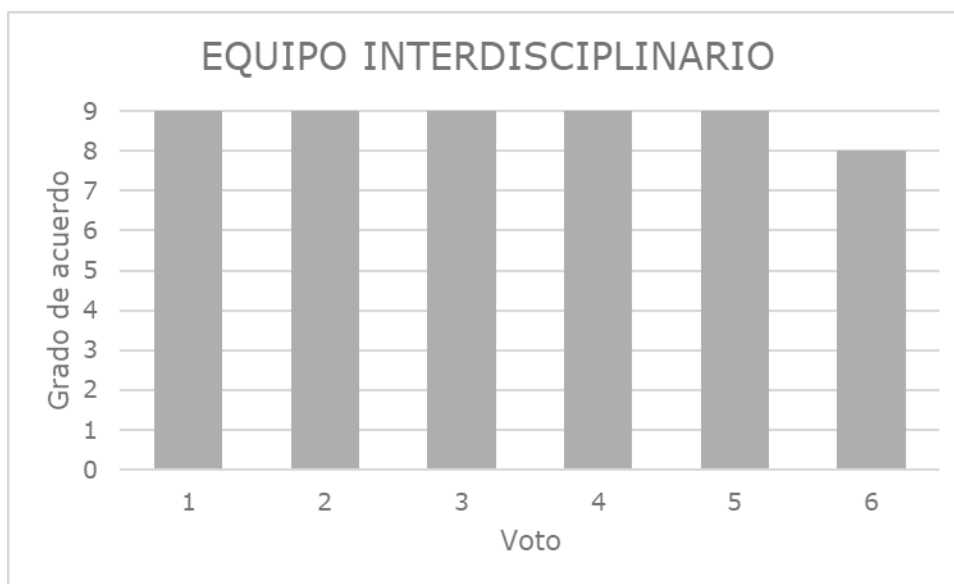




Fuente: elaboración propia

5. Equipo interdisciplinario: se obtuvieron seis votos (Figura 13) y una mediana de 9 en el grado de acuerdo con el que se aprobaron los lineamientos de esta pregunta orientadora.

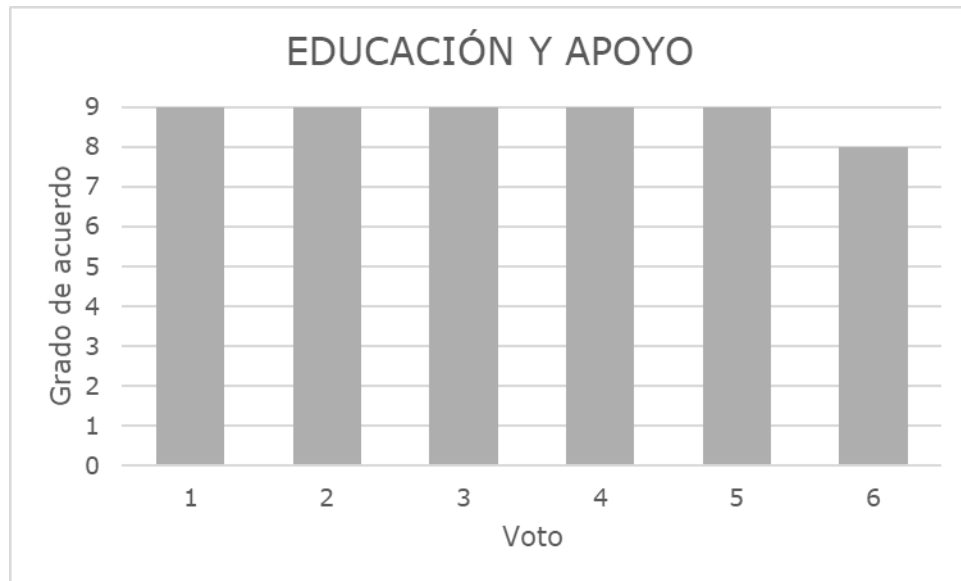
**Figura 13. Resultados de la votación - Lineamientos de equipo interdisciplinario**



Fuente: elaboración propia

6. Educación y apoyo: los lineamientos de esta pregunta orientadora fueron aprobados con seis votos y una mediana de 9 en el grado de acuerdo. La Figura 14 muestra la distribución de los votos:

**Figura 14. Resultados de la votación - Lineamientos de educación y apoyo**



Fuente: elaboración propia