



**MINSALUD**



**TODOS POR UN  
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

**ESTUDIO TÉCNICO DEL MECANISMO DE CÁLCULO PARA  
DEFINIR EL MONTO QUE LAS EPS Y EOC DEBEN  
APORTAR SOBRE LOS RECURSOS DE LA UPC DE LOS  
REGÍMENES CONTRIBUTIVO Y SUBSIDIADO Y SU  
DISTRIBUCIÓN, PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD  
HUÉRFANA "DÉFICIT CONGÉNITO DEL FACTOR VIII"  
(HEMOFILIA A SEVERA)**

---

**Marzo, 2016**

**Dirección de Regulación de Beneficios,  
Costos y Tarifas del Aseguramiento en  
Salud.**

**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**

Ministro de Salud y Protección Social

**CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO**

Viceministra de la Protección Social

**FERNANDO RUÍZ GÓMEZ**

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

**GERARDO BURGOS BERNAL**

Secretario General

**FÉLIX RÉGULO NATES SOLANO**

Director de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en  
Salud

**AMANDA VEGA FIGUEROA**

Subdirectora de Costos Tarifas del Aseguramiento en Salud

**OLINDA GUTIÉRREZ ÁLVAREZ**

Subdirectora de Beneficios en Aseguramiento en Salud

### **Autores del Estudio**

Adriana Marcela Caballero Otálora

Alida Marlén Saavedra González

Giovanni Esteban Hurtado Cárdenas

Jesus Alercio Ortega Bolaños

Luis Hernando Tocaruncho Ariza

## Contenido

|       |   |    |
|-------|---|----|
| I.    | Introducción .....  | 7  |
| II.   | Objetivos.....  | 10 |
|       | Objetivo General .....  | 10 |
|       | Objetivos específicos .....   | 10 |
| 1.    | Historia Natural de la Enfermedad.....  | 11 |
| 1.1   | Período Prepatogénico de la Enfermedad.....   | 11 |
| 1.2   | Período Patogénico o Clínico De La Enfermedad .....   | 12 |
| 1.3   | Tratamiento de Hemofilia .....  | 15 |
| 1.3.1 | Tratamiento a demanda .....   | 16 |
| 1.3.2 | Profilaxis.....   | 16 |
| 2.    | Antecedentes analíticos.....  | 18 |
| 2.1   | Análisis desde la base de prestación de servicios reportada por las aseguradoras .....          | 18 |
| 2.2   | Respuesta desde el plan de beneficios.....  | 19 |
| 2.3   | Análisis desde la Base de información sobre Hemofilia y demás deficiencias de coagulación ..... | 20 |
| 3.    | Metodología .....   | 25 |
| 3.1   | Tipo de estudio.....  | 25 |
| 3.2   | Periodo de análisis .....   | 25 |
| 3.3   | Unidad de Observación.....  | 25 |
| 3.4   | Universo .....  | 25 |
| 3.5   | Tipo de información.....  | 25 |
| 3.6   | Variables .....   | 26 |
| 3.7   | Fuentes de información.....   | 27 |
| 3.8   | Validación de la información.....   | 28 |
| 4.    | Método del cálculo.....   | 29 |

|   |    |
|---|----|
| 4.1 Descripción de la población.....  | 29 |
| 4.2 Mecanismo de cálculo para la distribución de recursos .....   | 30 |
| Peso promedio de la población colombiana por edad y sexo .....  | 30 |
| Dosis recomendada para la atención de los pacientes en profilaxis .....   | 34 |
| Precio reportado a SISMED ponderado por frecuencia de venta según CUM.....  | 35 |
| Estimación del valor per cápita de tratamiento en pacientes en profilaxis sin complicaciones.....   | 48 |
| Estimación del valor per cápita de tratamiento reportada en la base de prestación de servicios de salud.....                              | 50 |
| Estimación del valor de reconocimiento .....  | 51 |
| Estimación del valor del monto necesario para el tratamiento con Factor VIII de pacientes con Hemofilia A severa sin complicaciones. .... | 52 |
| Determinación de la distribución de recursos.....   | 55 |
| 5. Conclusiones y Recomendaciones.....  | 57 |
| 6. Bibliografía.....  | 58 |

#### Índice de tablas

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1 Clasificación de la Severidad de la Hemofilia .....  | 13 |
| Tabla 2 Medidas estadísticas del comportamiento de los pacientes con Hemofilia A. Severa .....                   | 21 |
| Tabla 3 Fuentes de información por tipo .....  | 28 |
| Tabla 4 Resultado de la búsqueda de registros sanitarios relacionados con Factor VIII. ....                      | 35 |
| Tabla 5 Registros sanitarios relacionados con Factor VIII y adicionales a las búsqueda por principio activo..... | 40 |
| Tabla 6. Expedientes relacionados con medicamentos que contienen factor VIII según origen de fabricación. ....   | 41 |
| Tabla 7 Ejemplo estadístico para el Factor VIII plasmático y recombinante en concentración de 250 U.I.....       | 47 |

|   |    |
|---|----|
| Tabla 8 Resumen de resultados para el precio promedio de reconocimiento para U.I de Factor VIII .....               | 48 |
| Tabla 9 Costeo de tratamiento por persona en profilaxis sin complicaciones con Factor VIII en adultos y niños ..... | 49 |

### Índice de graficas

|   |    |
|---|----|
| Gráfica 1 Patrones de Herencia de Hemofilia.....  | 11 |
| Gráfica 2 Ordenamiento de Capítulos CIE-10 por Gasto Promedio Persona. Percentil 99.9. Año 2012 .....                                       | 19 |
| Gráfica 3 Número de casos de pacientes con Hemofilia A Severa por EPS. Año 2015   | 22 |
| Gráfica 4 Distribución de pacientes con Hemofilia A severa por grupo etario .....   | 24 |
| Gráfica 5 Ejemplo de distribución de frecuencias para el Factor VIII de origen plasmático y recombinante en concentraciones de 250 U.I..... | 46 |

## I. Introducción

Las enfermedades huérfanas son enfermedades de baja prevalencia, crónicamente debilitantes, graves y de alto nivel de complejidad en su manejo. La mayoría de ellas son enfermedades genéticas, otras son cánceres poco frecuentes, enfermedades autoinmunes, malformaciones congénitas o enfermedades tóxicas e infecciosas, entre otras categorías. Para abordarlas es preciso un planteamiento global, con esfuerzos especiales y combinados, para prevenir la morbilidad significativa o evitar la mortalidad prematura, y para mejorar la calidad de vida o el potencial socioeconómico de las personas afectadas.

La causa exacta de una enfermedad huérfana sigue siendo desconocida. Sin embargo para una proporción significativa de la población el problema se puede originar en alteraciones genéticas, que pueden pasar de generación en generación, explicando por qué algunas de estas enfermedades son familiares. Dada la baja prevalencia y la diversidad que presentan, es difícil obtener un diagnóstico precoz y prácticamente todas las especialidades y disciplinas de la salud están involucradas de una u otra manera en su tratamiento.

Adicionalmente, suelen requerir exámenes especializados, debido a que la variedad de sus manifestaciones clínicas pueden generar confusiones con otro tipo de enfermedades más comunes.

Con el fin de garantizar la atención oportuna de los pacientes que sufren de enfermedades huérfanas, el Gobierno Nacional reconoció estas patologías como de especial interés en Salud a través de la Ley 1392 de 2010 y propuso la identificación de los pacientes en el país. Por lo anterior, expidió el Decreto 1954 de 2012, mediante el cual se implementó el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. El primer paso consistió en la definición del listado de enfermedades huérfanas mediante Resolución 430 de 2013, para continuar con el segundo paso, que fue la realización del censo de pacientes con enfermedades huérfanas, por única vez y a cargo de la Cuenta de Alto Costo, acorde con la Resolución 3681 de 2013.

En el año 2015, dicho censo fue actualizado en virtud de la Resolución 2048, definiendo además el número de identificación de cada enfermedad para el sistema de información

de pacientes con enfermedades huérfanas, censo que incluye el déficit congénito de Factor VIII (Hemofilia A).

Con base en el censo obtenido, la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social, efectuó un proceso de auditoría de la información, encontrando un número importante de pacientes con déficit congénito de Factor VIII (Hemofilia A), que motivó el desarrollo de mayores análisis sobre esta patología, expidiéndose la Resolución 123 en el año 2015, mediante la cual se estableció el reporte de información de pacientes diagnosticados con hemofilia y otras cuagulopatías asociadas a déficit de factores de la coagulación a la Cuenta de Alto Costo, con periodicidad anual, corte a enero de cada año y plazo máximo de reporte el 31 de Marzo.

Por otra parte y en el marco de sus competencias, la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud adelantó un estudio de los pacientes con manejo de mayor impacto en el costo, a partir de la información de prestación de servicios de salud reportada por las aseguradoras al estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste de riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación para garantizar el Plan Obligatorio de Salud, en donde sobresalió la Hemofilia Tipo A.

De igual manera, desde la oficina de Calidad del mismo Ministerio, se lideró la producción de un protocolo clínico para el tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores, el cual fue elaborado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ahora bien, respecto a la cobertura desde el Plan de Beneficios, es importante precisar que el tratamiento de esta patología y en particular el medicamento Factor VIII se encuentra incluido y por tanto está reconocido en la Unidad de Pago por Capitación.

Por tanto, el mecanismo de ajuste que se explica en este documento, busca incentivar la eficiencia en el tratamiento y disminuir la selección de riesgos para favorecer la calidad en la atención de los pacientes afectados, sin pretender reconocer casos específicos ni costos ineficientes del sistema, sino dándole a esta enfermedad, la relevancia que requiere al ser de especial interés por su baja prevalencia y elevando costo en la atención.

En este marco, es el estado quien define los beneficios y la forma de financiación, pero teniendo en cuenta que se pueden presentar situaciones específicas donde se evidencia una desviación del costo dada principalmente por la concentración de riesgo en algunas aseguradoras, se introducen mecanismos prospectivos que las reconozcan, como es el caso de la Enfermedad Renal Crónica, cuyo mecanismo ha ido migrando a medir resultados en salud, el mecanismo de gestión para los pacientes diagnosticados con VIH/Sida y ahora, la Hemofilia A Severa.

A continuación se desarrolla el mecanismo de distribución de recursos para Hemofilia A Severa, teniendo en cuenta: i) la historia natural de enfermedad, ii) los antecedentes analíticos, iii) la metodología, iv) el método de cálculo y finalmente, se presentan las conclusiones y recomendaciones.

## II. Objetivos

### ***Objetivo General***

Determinar el mecanismo de cálculo, que defina los montos de aporte y distribución de recursos para las Empresas Promotoras de Salud - EPS y demás Entidades Obligadas a Compensar - EOC, derivados de la concentración de pacientes con casos de Hemofilia A Severa, con el fin de corregirla y fundamentalmente incentivar la gestión de riesgo de la enfermedad, en el marco de las responsabilidades de las EPS.

### ***Objetivos específicos***

1. Diseñar el mecanismo de aporte, reconocimiento y pago de recursos provenientes de la UPC para pacientes con Hemofilia A severa en profilaxis.
2. Establecer el impacto del mecanismo de cálculo en cada aseguradora según el número de pacientes con Hemofilia A severa.
3. Incentivar la eficiencia en el tratamiento y disminuir la selección de riesgos para las personas que padecen esta enfermedad.

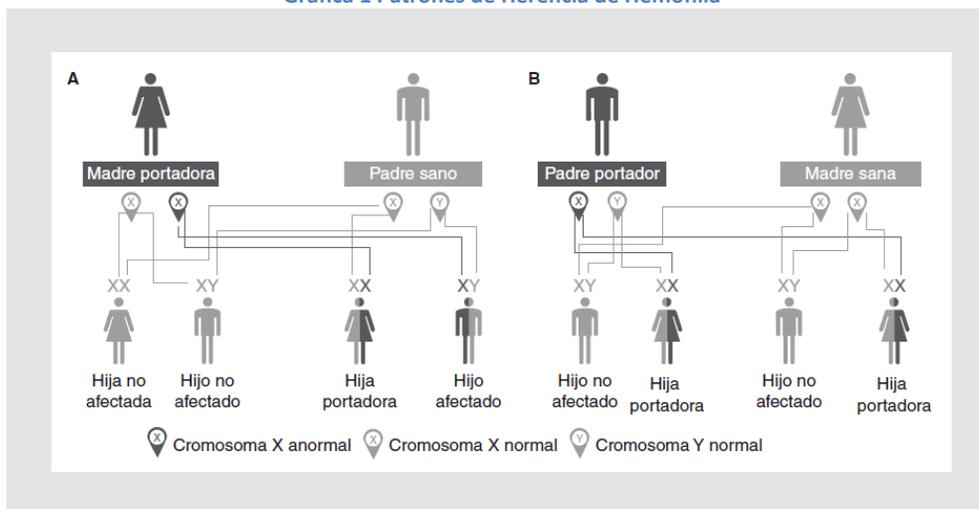
## 1. Historia Natural de la Enfermedad

### 1.1 Período Prepatogénico de la Enfermedad

La Hemofilia es una enfermedad que afecta la coagulación de la sangre, de carácter hereditaria ligada al cromosoma X. Se caracteriza por mutaciones específicas en los genes que producen los factores de coagulación, lo cual ocasiona una ausencia o deficiencia del factor VIII (Hemofilia tipo A) o de factor IX (Hemofilia tipo B). La transmisión de la Hemofilia es recesiva y no dominante, es decir, que puede no aparecer en la siguiente generación (salto de generación), donde simplemente se presenten portadores, pero sí en otra generación posterior.

La enfermedad se transmite por los genes de los padres y por su asociación con el cromosoma X, se manifiesta clínicamente en los hijos varones (genéticamente XY), ya que poseen un único cromosoma X mutado que no tiene una copia de respaldo; en tanto que las mujeres (genéticamente XX) son generalmente portadoras sanas y excepcionalmente, la padecen bajo condicionantes muy especiales. No obstante lo anterior, en el 30% de los casos puede presentarse aún sin antecedentes familiares de la enfermedad, por cambios en los propios genes.

Gráfica 1 Patrones de Herencia de Hemofilia



Fuente: Hemofilia. Jaime García-Chávez y Abraham Majluf-Cruz. Gaceta Médica de México. 2013;149:308-21

Sobre esta enfermedad, se han documentado casos en todas las razas y etnias, lo cual señala una distribución casi mundial de la misma. A su vez, la frecuencia aproximada es de 1 caso por cada 10.000 nacimientos de varones para la Hemofilia tipo A y 1 por cada 60.000 nacimientos de varones para la Hemofilia tipo B, se estiman en el mundo aproximadamente 400.000 personas que la padecen, de las cuales entre el 80 y el 85% corresponden a HA, de acuerdo a sondeos de la Federación Mundial de Hemofilia - FMH.

En el Estudio de las *Variaciones en los informes de Prevalencia de la Hemofilia alrededor del Mundo* publicado por la FMH en el año 2011, Colombia reportó para el año 2006 una prevalencia de 5.2 casos por cada 100.000 varones con una media entre los años 1998 y 2006 de 3.2 casos, dato que es menor al informado en países de ingresos elevados y menor al esperado con base en la incidencia internacional promedio. De igual manera, para el Informe Anual sobre la Encuesta Global del año 2013 elaborado por la misma organización, Colombia reportó 1744 casos de Hemofilia A, B o de tipo desconocido (el 98.7% en hombres y 44% de tipo severo), que equivaldrían a una prevalencia aproximada de 6.08 casos por cada 100.000 varones; no obstante, la baja prevalencia, que le ha dado el reconocimiento como enfermedad huérfana, la Hemofilia tiene fuertes impactos en la calidad de vida y sobrevida de las personas.

La cifra actual de los casos de Hemofilia A, según el reporte de la cuenta de alto costo para el corte de enero 2015, es de 1436 casos para una prevalencia de 3,33 por cada 100.000 afiliados activos; en Hemofilia B se cuenta con 295 casos para una prevalencia de 0,68 por cada 100.000 afiliados activos.

### **1.2 Período Patogénico o Clínico De La Enfermedad**

El periodo patogénico, entendido como los signos y síntomas que permiten un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno que prevenga las secuelas de la enfermedad, muestra que la deficiencia de los factores de coagulación causantes de la Hemofilia conlleva a episodios hemorrágicos espontáneos de difícil control, debidos a una incapacidad del organismo para ampliar, controlar y mantener la generación de trombina (enzima que hace parte del complejo molecular que mantiene a la sangre dentro de los vasos sanguíneos, en respuesta a una lesión). Las hemorragias pueden afectar cualquier parte del cuerpo pero en su mayoría se localizan en las articulaciones principalmente

rodillas, tobillos y codos (incidencia aproximada del 70 al 80%), generando lesiones severas e incapacitantes en el paciente. Algunos otros episodios hemorrágicos ocurren en los músculos (incidencia aproximada del 10 al 20%) y otros en el sistema nervioso central o en el tracto gastrointestinal, y aunque en estos últimos casos, su incidencia es menor al 5% pueden poner en peligro la vida del paciente y requerir tratamiento inmediato.

Después de un trauma, la hemorragia se presenta al cabo de unos minutos y no inmediatamente, debido a que esta enfermedad se maneja una hemostasia primaria adecuada, a diferencia de otros trastornos hemorrágicos como las trombocitopatías y la enfermedad de Von Willebrand (EvW).

Las manifestaciones clínicas se relacionan con el nivel de severidad de la enfermedad, la cual es proporcional al nivel funcional del factor deficiente, tal y como se observa en la siguiente tabla:

**Tabla 1 Clasificación de la Severidad de la Hemofilia**

| <b>Nivel</b>       | <b>Porcentaje de actividad normal de factor en la sangre</b> | <b>Número de unidades internacionales (UI) por mL de sangre entera</b> |
|--------------------|--|--|
| Rango normal       | 50%-150%   | 0.50–1.5 IU  |
| Hemofilia leve     | 5%-40%   | 0.05–0.40 IU   |
| Hemofilia moderada | 1%-5%  | 0.01–0.05 IU   |
| Hemofilia severa   | por debajo del 1%  | por debajo del 0.01 IU   |

**Fuente:** Guía Para El Tratamiento De La Hemofilia. 2ª Edición. Federación Mundial de Hemofilia. 2012

En los casos graves de la enfermedad, la hemorragia ocurre de manera espontánea y recidivante. Las hemartrosis se empiezan a presentar en los primeros 2 años de vida como efecto del aumento de la movilidad y estrés articular. El sangrado frecuente hacia el espacio intraauricular propicia el depósito de hierro, que dispara una reacción inflamatoria y oxidativa mediada por citoquinas, la cual resulta en proliferación vascular. Este círculo vicioso promueve la hipertrofia sinovial y predispone a las hemartrosis repetitivas en la misma articulación (articulación «blanco»), que finalmente lleva a la incapacidad locomotora del paciente, conocida como artropatía hemofílica.

A pesar de las variaciones entre los pacientes, la mayoría tiene 10-15 hemartrosis/año, dependiendo de ello, la gravedad del daño articular y la disfunción subsecuente. Clínica y radiológicamente, el 50% de los casos graves tienen degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; no obstante, la evidencia ha demostrado que el cuadro clínico característico de inflamación, debilidad muscular, rigidez matinal, dolor crónico y movimientos limitados, puede intervenir mediante la profilaxis primaria.

En los casos leves y moderados, la hemorragia se presenta generalmente luego de un trauma; si la hemorragia es muy leve, puede inclusive pasar inadvertida hasta que se descubra con nuevos traumas. Sin embargo, las manifestaciones más frecuentes de compromiso articular son crepitación, parestesias y calor local, que avanzan hacia dolor e inflamación junto con el aumento del sangrado (3).

Sumado al comportamiento clínico, el diagnóstico de la Hemofilia requiere la realización de pruebas de laboratorio, como: cuadro hemático con recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT), tiempo de sangría y fibrinógeno. La confirmación del diagnóstico de Hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente.

Los pacientes con la forma severa se diagnostican en el primer año de vida, sobre todo en los casos de Hemofilia A, dada su tendencia hemorrágica y el nivel del factor por debajo del 1%; en tanto que los casos leves y algunos moderados requieren medición de los FVIII, FIX y Von Willebrand (FvW), ante un cuadro clínico sugestivo que amerita un diagnóstico diferencial o cuando se presenta un trauma de tal intensidad, que dispara los signos clínicos.

Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial de la Hemofilia con la EVW en sus distintas expresiones, ya que algunas de ellas tienen un cuadro clínico similar y niveles muy bajos de FVIII, lo cual enmascara una hemofilia clásica, aunque se trata de una alteración de la hemostasia primaria y no un trastorno de la coagulación como lo es la Hemofilia.

### **1.3 Tratamiento de Hemofilia**

Con un tratamiento incorrecto o insuficiente, las hemorragias frecuentes producen daños progresivos e irreversibles de las articulaciones y músculos, dando lugar a la pérdida de la funcionalidad, atrofia, dolor, deformidad articular y contracturas; la enfermedad evoluciona clínicamente a la muerte durante la infancia o adolescencia. Por lo tanto, una vez diagnosticada la afección, se requiere prevenir y tratar las hemorragias mediante la reposición del factor faltante, ya sea profilácticamente (lo cual es preferible), o en su defecto, como tratamiento a demanda.

No obstante lo anterior, la Hemofilia requiere un manejo integral orientado a fomentar la salud física y psicosocial de los enfermos, mejorar su calidad de vida y reducir la morbilidad y mortalidad; y esto incluye no solamente la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias, sino la prevención de las mismas y del consecuente daño articular, el manejo de las posibles complicaciones y la atención psicosocial del paciente y su familia. Esta última con el fin de enfrentar los riesgos de la vida cotidiana, los cambios derivados del crecimiento y desarrollo del individuo afectado, la interacción escolar o laboral, entre otros.

Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad son las siguientes:

- a. Desarrollo de inhibidores, es decir, anticuerpos que neutralizan la acción del factor de coagulación haciendo que el tratamiento de los episodios de sangrado se vuelva más difícil y que aumente el costo de la atención, ya que una persona con inhibidor necesita más cantidad de factor o un tipo diferente de factores de la coagulación. Ocurre en el 15 a 20% de los casos y aunque el cuadro clínico del paciente con inhibidor no difiere mucho del que no lo tiene, su presencia si repercute significativamente en la esperanza y calidad de vida del paciente con Hemofilia (8). Ante la presencia de inhibidores, se pueden usar dosis más grandes del factor de coagulación u otras opciones farmacológicas.
- b. Infección por el virus del VIH o de la Hepatitis C.
- c. Lesiones de las articulaciones, músculos u otras partes del cuerpo por demoras en el tratamiento.

Los actuales enfoques de tratamiento permiten evitar dichas complicaciones y gozar de pronósticos más favorables (6), ajustando el tratamiento del paciente con el fin de prevenir la aparición de episodios hemorrágicos y evitar con ello las consecuencias deletéreas de la enfermedad (profilaxis) o tratar cada uno de los episodios que se presenten (a demanda).

### **1.3.1 Tratamiento a demanda**

Es el tratamiento que se aplica para detener el sangrado cuando este ocurre, supliendo el factor hemostático deficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión. Se indica en pacientes adultos con compromiso severo de la función osteomuscular, que no accedieron tempranamente al esquema profiláctico (5). Si bien, el manejo a demanda es menos intensivo que el tratamiento profiláctico, involucra un mayor riesgo de complicaciones de la enfermedad.

### **1.3.2 Profilaxis**

El manejo con profilaxis consiste en prevenir los procesos hemorrágicos, mediante la administración de concentrado del factor deficiente, con el objetivo primario de preservar la salud articular y secundario de evitar hemorragias.

Se considera actualmente como el estándar de oro en el tratamiento de la Hemofilia, principalmente en niños y adolescentes, para proporcionar al paciente una vida casi normal, con actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. La evidencia ha demostrado mayor efectividad clínica de esta modalidad de tratamiento sobre todo cuando la profilaxis se inicia tempranamente (Profilaxis Primaria) porque evita cualquier alteración articular, en tanto que cuando se inicia luego de varias hemorragias (Profilaxis Secundaria), se busca disminuir la frecuencia hemorrágica para retrasar la evolución de la artropatía (3).

En esta modalidad de tratamiento se pueden utilizar esquemas de dos a tres dosis, y si bien se han aplicado a nivel internacional algunos protocolos, en Colombia se ha sido elaborado el “Protocolo Clínico Para Tratamiento De Personas Con Hemofilia A Severa Sin Inhibidores”, por parte del Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de

Evaluación Tecnológica en Salud el cual fue adoptado en Marzo de 2015, en el cual se determina con base en la evidencia, un esquema de administración de factor efectivo y seguro, que se muestra a continuación:

|                            | <b>Dosis</b>            | <b>Periodicidad</b> |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|
| Concentrado de factor VIII | 15 a 40 UI/kg por dosis | 3 veces por semana  |
| <i>Menores de 3 años</i>   | Infusión 50 UI/kg       | 1 vez por semana    |

Adicionalmente, establece que es el equipo interdisciplinario de tratamiento quien debe evaluar e individualizar la dosis de tratamiento de acuerdo con la respuesta individual, sin ser inferior o superior a los límites de dicho rango, dado que no hay evidencia que soporte efectividad en dosis diferentes.

Así mismo, el mencionado protocolo indica la profilaxis en los siguientes casos:

- a. Pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa o moderada con patrón de sangrado severo
- b. Niños con hemofilia severa o moderada con patrón de sangrado severo

La profilaxis primaria, como un tratamiento regular y continuo que debe iniciarse antes del segundo sangrado articular o antes de los 3 años de edad, para aquellos pacientes con ausencia de enfermedad articular osteocondral documentada por examen físico o imágenes diagnósticas. Al llegar a la edad adulta, lo sugerido es no suspender la profilaxis primaria y secundaria para evitar hemartrosis y otras complicaciones.

La profilaxis secundaria, después de dos episodios de sangrado de articulaciones blanco y antes del inicio de enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas; después del comienzo de enfermedad articular documentada por examen físico e imágenes diagnósticas, se utiliza también como profilaxis intermitente para prevenir sangrados por periodos que no exceden las 45 semanas en el año, y finalmente como profilaxis a corto plazo para tratamiento durante 4 a 8 semanas en pacientes con

hemorragias reiteradas, particularmente en las articulaciones diana, para interrumpir el ciclo hemorrágico.

Para los adultos con Hemofilia severa también se han documentado beneficios con la terapia profiláctica, representados en una disminución de la ocurrencia de hemorragia grave, presencia de articulaciones blanco y tiempo de ausentismo laboral, a pesar de los inconvenientes de adherencia terapéutica que se presentan, dada la frecuencia e incomodidad de la aplicación intravenosa.

## 2. Antecedentes analíticos.

Estando la Hemofilia considerada como una enfermedad huérfana, se realizó un análisis del comportamiento de esta patología en el Sistema General de Seguridad Social a partir de las dos principales fuentes de información: i) la base de prestación de servicios reportada por las EPS de ambos régimen en el marco del “Estudio de Suficiencia y de los Mecanismos de Ajuste de Riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación, para garantizar el Plan de Beneficios”, ii) Base de información sobre Hemofilia y demás deficiencias de coagulación de la Cuenta de Alto Costo (Resolución 123 de 2015).

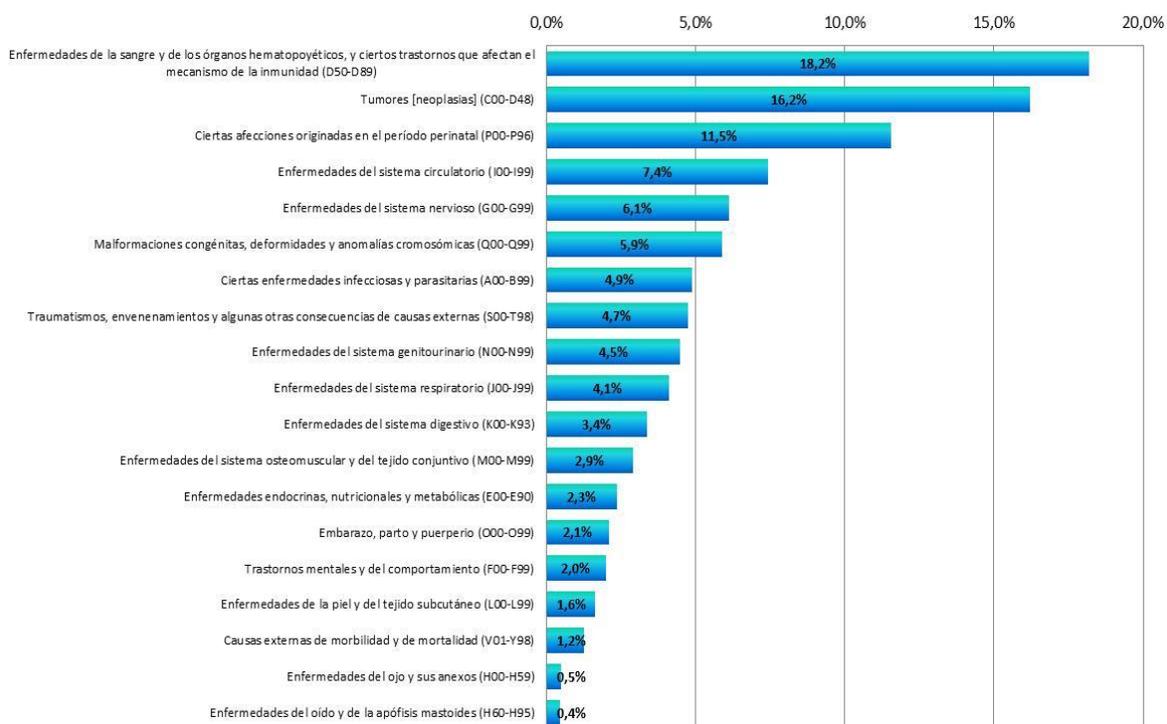
### **2.1 Análisis desde la base de prestación de servicios reportada por las aseguradoras**

Análisis que muestra que en el percentil 99.9 del gasto reportado por las aseguradoras que pasan las mallas de validación, la concentración de la atención en 155.780 personas que tuvieron algún contacto con los servicios de salud en el año 2012. Para dicho análisis, fueron excluidos los códigos “R” y “Z”, que corresponden a los capítulos del CIE 10: *Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud y Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte*, por no corresponder a diagnósticos formales o patologías existentes sino a otros motivos de contacto con los servicios de salud, eventos relacionados con la atención o clasificaciones de discapacidades, procedimientos médicos y quirúrgicos, que no aportaban a este análisis.

Estos dos capítulos representaron el 23.10% del gasto total del percentil 99.9, en tanto que los 19 capítulos restantes, correspondieron al 76.90% siendo a partir de esta información que se desarrollaron los siguientes procedimientos:

Con base en la estructura del CIE-10, se realizó en primer lugar un ordenamiento de los 19 capítulos según gasto promedio reportado por persona única, tal y como observa en la siguiente gráfica:

**Gráfica 2 Ordenamiento de Capítulos CIE-10 por Gasto Promedio Persona. Percentil 99.9. Año 2012**



**Fuente:** Elaboraciones propias de los autores con la información de la Base de Prestación de Servicios reportada por las EPS-Año 2012. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social. Año 2015.

Según este análisis las dos principales categorías dominantes en el gasto fueron: i) Deficiencia hereditaria del factor VIII y ii) Deficiencia hereditaria del factor IX donde las personas que sufren de estas patologías concentran el 96% del gasto de la atención, en el medicamento de Factor VIII de la coagulación.

## **2.2 Respuesta desde el plan de beneficios.**

El plan de beneficios es el conjunto de tecnologías en salud a las cuales tiene derecho en caso de necesitarlo, todo afiliado al Sistema General de Seguridad Social en Salud –

SGSSS. Los Factores antihemofílicos necesarios para el tratamiento de esta patología, se encuentran incluidos en dicho plan, sin considerar diferencia alguna de cobertura derivada del origen de fabricación del principio activo. Son los siguientes:

| Código ATC + consecutivo* | DESCRIPCIÓN CÓDIGO ATC        | PRINCIPIO ACTIVO      | CONCENTRACIÓN                     | FORMA FARMACÉUTICA           |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| B02BD0201                 | FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO | No menos de 100 UI de factor VIII | POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN |
| B02BD0401                 | FACTOR IX DE LA COAGULACIÓN   | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO | No menos de 100 U.I. de factor IX | POLVO ESTÉRIL PARA INYECCIÓN |

La eficacia, efectividad y seguridad de los factores antihemofílicos garantizan la prevención de hemorragias en pacientes con Hemofilia, siendo uno de los más grandes retos actualmente la erradicación de inhibidores que interfieren con la respuesta adecuada al factor y su eficiente desempeño clínico. Las consideraciones de seguridad, según algunos autores, han sido superadas; y la misma Federación Española de Hemofilia indica que la seguridad frente a los virus conocidos como el VIH (SIDA), VHC (hepatitis C), VHB (hepatitis B) y otros virus con cubierta lipídica está, hoy día, casi asegurada en todos los productos. Los métodos de inactivación junto con la cada vez más rigurosa evaluación de los donantes, han conducido a una mejora extraordinaria en la seguridad de los concentrados de factor derivados de plasma, como se indica por el hecho de que ninguna transmisión por vía sanguínea de virus de la hepatitis o el VIH ha ocurrido hace más de 20 años (4).

En razón de lo anterior, el tratamiento de esta patología está reconocido por la prima correspondiente para financiar las tecnologías en salud necesarias para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación oportuna. No obstante, dada la concentración de pacientes y la variabilidad en los costos, se evidencia la necesidad de mejorar la gestión de la enfermedad.

### **2.3 Análisis desde la Base de información sobre Hemofilia y demás deficiencias de coagulación**

Al realizar el análisis estadístico del comportamiento de los pacientes con Hemofilia A Severa por aseguradora, se observa que existe mayor concentración de estos pacientes

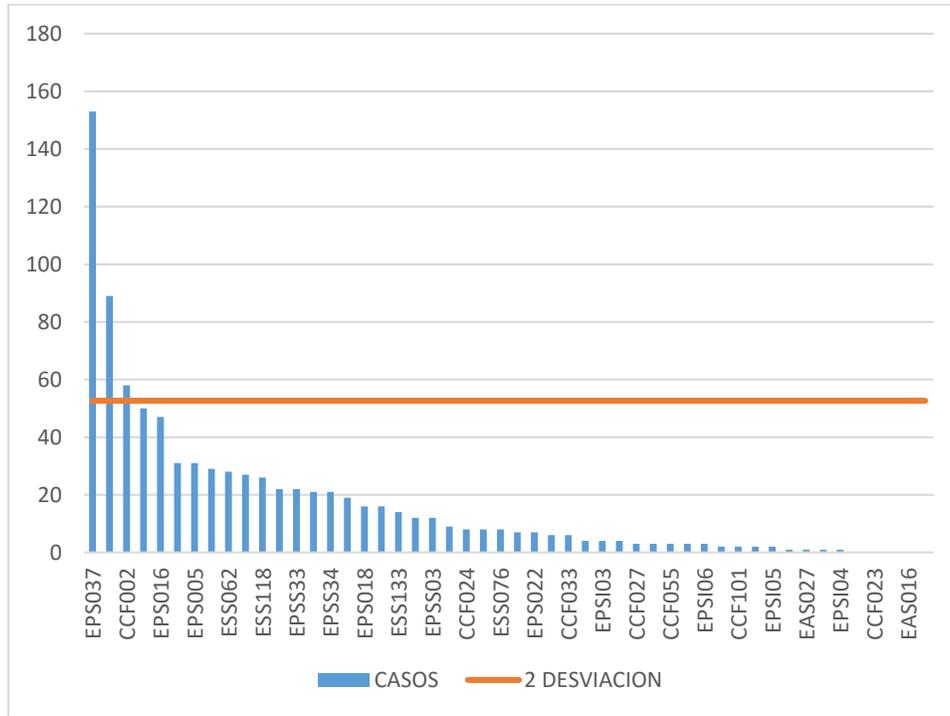
en las EPS037, CCF002 hoy EPSS40 y la EPS016. A continuación se presentan los resultados desde la estadística descriptiva:

**Tabla 2 Medidas estadísticas del comportamiento de los pacientes con Hemofilia A. Severa**

|                                  |        |
|----------------------------------|--------|
| <b>Media</b>                     | 16,84  |
| <b>Error típico</b>              | 3,72   |
| <b>Mediana</b>                   | 7,50   |
| <b>Moda</b>                      | 0,00   |
| <b>Desviación estándar</b>       | 26,32  |
| <b>Varianza de la muestra</b>    | 692,63 |
| <b>Curtosis</b>                  | 14,94  |
| <b>Coefficiente de asimetría</b> | 3,46   |
| <b>Rango</b>                     | 153,00 |
| <b>Mínimo</b>                    | 0,00   |
| <b>Máximo</b>                    | 153,00 |
| <b>Suma</b>                      | 842,00 |
| <b>Cuenta</b>                    | 50,00  |
|                                  |        |
| <b>NÚMERO DE DESVIACIONES</b>    | 2,00   |

Fuente: Elaboraciones propias de los autores. Base de Datos Resolución 123 de 2015. Corte Enero 2015. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015.

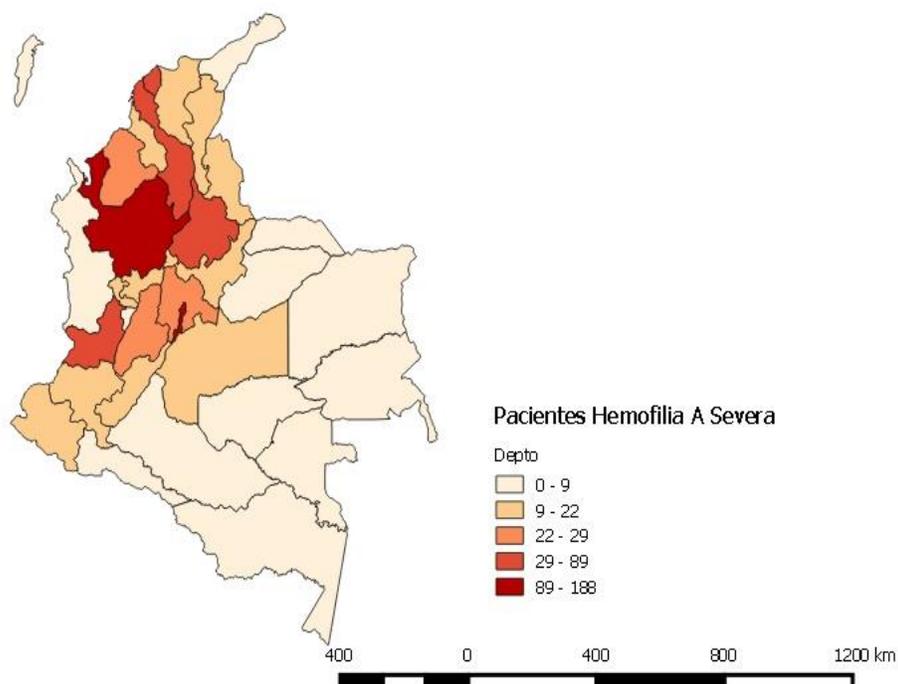
Gráfica 3 Número de casos de pacientes con Hemofilia A Severa por EPS. Año 2015



Fuente: Base Resolución 123 de 2015. Corte Enero 2015. Elaboraciones propias de los autores.

La distribución geográfica de los pacientes con Hemofilia A Severa, se presenta a continuación:

Mapa 1 Distribución geográfica de pacientes con Hemofilia A severa. Año 2015

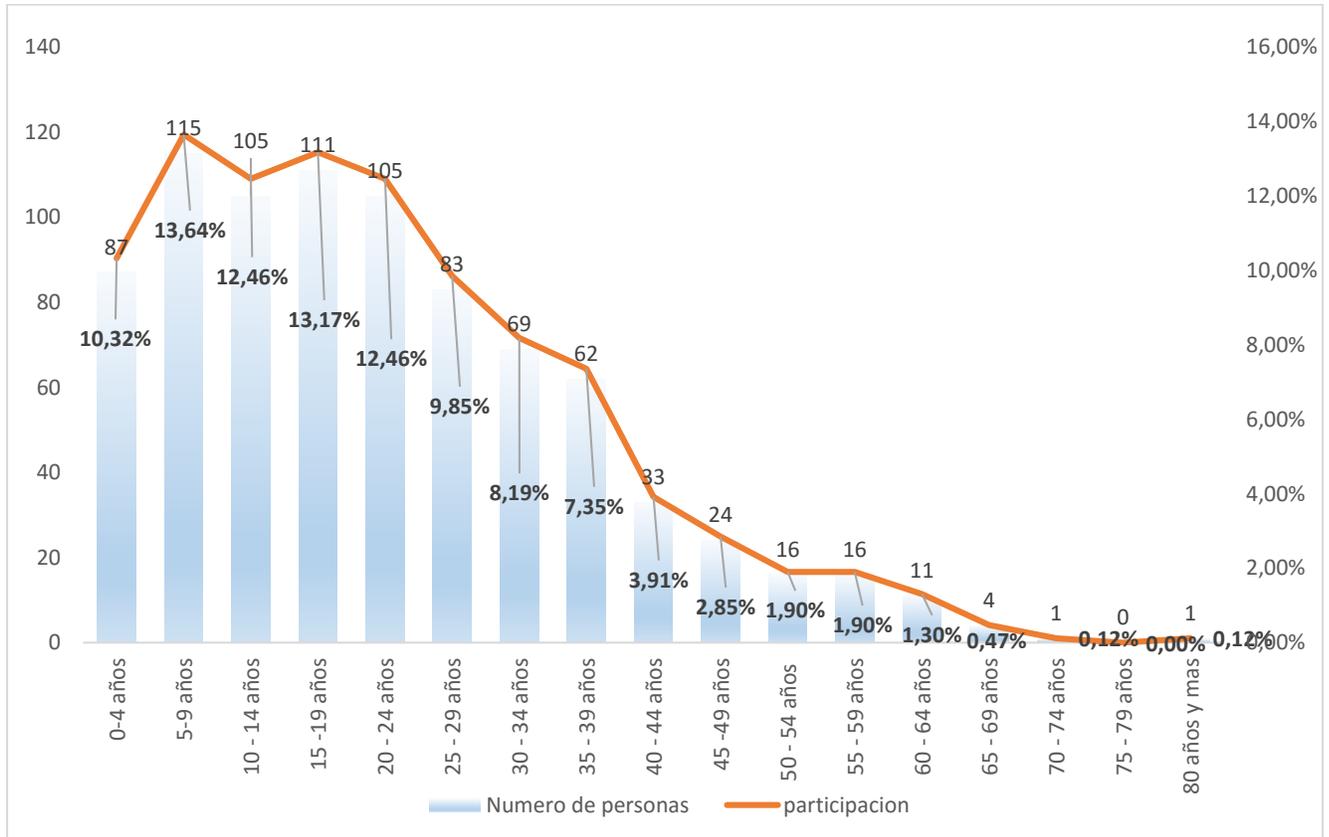


Fuente: Elaboraciones propias de los autores. Base de Datos Resolución 123 de 2015. Corte Enero 2015. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015.

Como se aprecia en el mapa 1, los pacientes se concentran en Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca; así mismo, no se encuentran pacientes en los departamentos de Vichada, Vaupés y Arauca.

El análisis por grupo etario, muestra una concentración de pacientes hasta los 34 años, siendo el grupo etario entre los 5 y 9 años, el que presenta el mayor número de casos.

Gráfica 4 Distribución de pacientes con Hemofilia A severa por grupo etario



Fuente: Cálculos propios de los autores. Base resolución 123 corte Enero de 2015.

Tal y como se mencionó anteriormente, la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, siendo estas últimas las portadoras de la enfermedad. La distribución por género de los pacientes con Hemofilia A severa indica una distribución del 96,04% en Hombres y el 0,6% en Mujeres.

### 3. Metodología

#### **3.1 Tipo de estudio**

Observacional de corte transversal en la que se toman los datos de caracterización e intervención de los pacientes con Hemofilia A Severa. En la medida en que se realicen los reportes de información, la misma será contrastada con el fin de evaluar el comportamiento de las aseguradoras para el tratamiento de esta patología.

#### **3.2 Periodo de análisis**

El período de análisis es un año completo comprendido entre febrero y enero según lo establece la normatividad vigente.

#### **3.3 Unidad de Observación**

La unidad de observación son los casos de pacientes con Hemofilia A severa con su tratamiento con el fin de evaluar los recursos necesarios para el manejo por parte de cada aseguradora.

#### **3.4 Universo**

El universo de estudio lo componen las entidades aseguradoras del Régimen Contributivo, Subsidiado y Entidades Obligadas a Compensar en el período de análisis.

#### **3.5 Tipo de información**

Para efectuar los análisis y aplicar el mecanismo de cálculo y en una fase posterior sus indicadores de gestión se necesita la siguiente información:

- a. Población: la afiliada al Sistema General de Seguridad Social en Salud que al momento del corte de la información se encuentre activa, identificando su lugar de residencia, fecha de nacimiento, fecha de afiliación y aseguradora.
- b. Caracterización de los pacientes: la totalidad de variables que solicita la cuenta alto costo y las demás que el Ministerio de Salud consideren indispensables para la revisión según lo establecido por la Resolución 123 de 2015.

### **3.6 Variables**

Cada tipo de información requiere las variables que se enumeran a continuación de las cuales se detalla su uso dentro del mecanismo de cálculo de distribución de recursos.

Las variables de población son:

- Tipo y número de identificación
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Código del departamento y municipio (Codificación DANE)
- Aseguradora
- Fecha de afiliación
- Régimen

Las variables de caracterización de los pacientes son:

- Régimen
- Primer Nombre
- Segundo Nombre
- Primer apellido
- Segundo Apellido
- Tipo de Identificación
- Identificación
- Fecha de Nacimiento del paciente
- Sexo
- Código del municipio de residencia del paciente
- Código de la EAPB o entidad territorial
- Grupo poblacional
- Código de pertenencia étnica
- Fecha de afiliación a la EPS que lo registra
- Estado de gestación en el momento del corte de información
- Usuario en programa de planificación o consejería genética
- Edad del usuario en el momento del diagnóstico

- Motivo de la prueba diagnóstica
- Fecha del diagnóstico
- Código de habilitación de la IPS donde se realiza la confirmación diagnóstica
- Tipo de deficiencia diagnosticada
- Clasificación de severidad según nivel de factor
- Factor recibido
- Esquema
- Fecha de inicio del primer tratamiento
- Peso
- Dosis
- Frecuencia por semana (profilaxis)
- Número de unidades totales en el período (demanda)
- Número de aplicaciones en el período (demanda)
- Modalidad de aplicación del tratamiento
- Códigos CUM de los medicamentos
- Código de habilitación de la IPS donde se realiza el seguimiento
- Hemartrosis
- Número de hemartrosis espontáneas durante los últimos doce meses
- Número de hemartrosis traumáticas durante los últimos doce meses

### ***3.7 Fuentes de información***

Las fuentes de información para el mecanismo de cálculo en la primera fase y la implementación de los indicadores de gestión en la segunda fase, son las bases de datos poblacionales y de caracterización de pacientes que se establecieron mediante la Resolución 123 de 2015, la cual debe ser recopilada, consolidada, auditada y validada por la Cuenta de Alto Costo quien a su vez debe remitirla al Ministerio de Salud y Protección Social.

De igual manera, se debe contar con la información de la prestación de servicios reportada por las aseguradoras en el marco de la estimación de la Unidad de Pago por Capitación.

**Tabla 3 Fuentes de información por tipo**

| <b>Tipo de información</b>          | <b>Fuente</b>   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Población</b>                    | Base de datos Única de afiliados (BDUA)   |
| <b>Caracterización de pacientes</b> | Base de datos de la Cuenta de Alto Costo  |
| <b>Servicios</b>                    | Base de servicios reportada por las aseguradoras para el estudio de suficiencia del período de análisis |

Fuente: Elaboración propia de los autores. Dirección de Regulación Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud Colombia 2014

**Base de datos única de afiliados BDUA:** Esta base debe ser entregada de manera oficial por parte de la Oficina de Tecnología de la información y la Comunicación – TIC a la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

**Base de datos de la Cuenta de Alto Costo:** Hace referencia a la información que las EPS reportan a este fondo ínter EPS con corte enero 30, en la cual se registra la condición de los pacientes con Hemofilia A Severa, así como su tratamiento, dicha información es remitida al Ministerio de Salud y Protección Social una vez se ha llevado a cabo el proceso de auditoría.

**Servicios:** La información que las EPS y EOC reportan a la Cuenta de Alto Costo debe ser consistente con la reportada por las aseguradoras para estimar la Unidad de Pago por Capitación que se fija de manera anual.

### **3.8 Validación de la información**

El Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo dentro de sus funciones realiza la auditoría de campo de la información reportada por las diferentes EPS tanto del régimen Contributivo como del Régimen Subsidiado y demás entidades obligadas a compensar, dicha auditoría puede presentar un porcentaje de glosa.

Ahora bien, es importante señalar que los cálculos deben estar soportados en información confiable y robusta. En dicho sentido la información que presente una glosa con un alto porcentaje no debería ser tomada en cuenta lo cual se soporta en que el

margen de error se refiere a la cantidad de error muestral en un diseño de determinado, medido como el radio del intervalo de confianza del indicador bajo estudio.

Por ejemplo, una confianza del 99% es más alta que una confianza del 90% lo que implica que la probabilidad que el mencionado intervalo contenga al verdadero parámetro poblacional es mayor en el primer caso que en el segundo caso, bajo las mismas condiciones estadísticas como el tamaño de la muestra y la variación de la misma; por lo tanto, el radio del intervalo de confianza es mayor en el primer caso.

La relación del tamaño de muestra con el concepto de margen de error y nivel de confianza es inversamente proporcional. Bajo las mismas condiciones, un mayor tamaño de muestra implica una menor longitud del nivel de confianza y por lo tanto un menor margen de error.

En los estudios estadísticos empíricos generalmente se utilizan niveles de confianza de 99%, 95% o mínimo un 90%, que corresponden a niveles de significancia del 1%, 5% y máximo 10%. De la misma manera, los valores generalmente utilizados en términos del margen de error son 5% y como máximo 10%.

Dado lo anterior, y en la fase en la cual se apliquen los indicadores de gestión y en el caso tal que se presente una glosa como resultado de la auditoría realizada, para la aplicación de la Resolución 975 de 2015 y demás normas que la modifiquen, se realizará censura para glosas superiores al 10% en la primera medición con indicadores de gestión, a partir de la segunda medición la glosa no podrá superar el 5%.

#### **4. Método del cálculo**

##### ***4.1 Descripción de la población***

La población afiliada activa cuya fuente de información es la Base de Datos Única de afiliados a la fecha de corte de la información, es decir enero de cada año, se distribuye por edades quinquenales según lo establecido en la Resolución 975 de 2015.

En caso de que existan diferencias en las EPS que se encuentran vigentes en el momento de aplicación del mecanismo de distribución de recursos y el período de recolección de la información dadas por liquidación o retiro voluntario de las mismas, al total de los afiliados activos reportados en la BDUA de enero se le aplicará la distribución de la última BDUA disponible en la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, esta misma verificación se realizará para los pacientes con la patología objeto del mecanismo de distribución establecido en el presente documento.

#### **4.2 Mecanismo de cálculo para la distribución de recursos**

El mecanismo de cálculo para la distribución de recursos no pretende reconocer ineficiencias del sistema y dado que las tecnologías en salud para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, se encuentran cubiertas por el plan de beneficios, este mecanismo está diseñado a partir de la desviación del gasto de las EPS, dado por la diferencia entre el valor que se encuentra reconocido en la Unidad de Pago por Capitación y el valor en condiciones de tratamiento óptimas de los pacientes con Hemofilia A severa, partiendo del supuesto de que estos pacientes, están recibiendo tratamiento con profilaxis. Para ello se tendrá en cuenta: i) el peso promedio de la población colombiana por edad y sexo; ii) la dosis recomendada para la atención de los pacientes en profilaxis; iii) el precio reportado a SISMED ponderado por frecuencia de venta según CUM.

#### **Peso promedio de la población colombiana por edad y sexo**

Cuando se trata de calcular una dosis específica para un paciente, el objetivo consiste en administrar la dosis óptima de un medicamento de manera que éste resulte efectivo sin producir toxicidad o que esta se mantenga dentro de lo esperado en la relación riesgo/beneficio.

Existen diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y fisiológicas entre los pacientes, más aún si se habla de poblaciones adultas y pediátricas, en las que una simple extrapolación de la dosis adulta no es lo más adecuado, puesto que existen casos en los que un niño puede necesitar una dosis igual o más alta por kilogramo que un adulto debido a su mayor metabolismo o su peso.

A su vez, es de tener en cuenta que las diferentes etapas de la vida no se comportan de forma homogénea, abarcando períodos de edad extremos, desde prematuros y recién nacidos hasta adolescentes, adultos y adultos mayores, presentando cada etapa sus propias características farmacológicas y las poblaciones a nivel mundial se encuentran en continuo cambio, influenciado por los malos hábitos alimenticios o las prácticas sedentarias, que hacen que la población presente “desviaciones” de lo que se considera el peso normal relacionado con la edad.

Existen métodos de aproximación a la dosis para pacientes, que se presentan principalmente de 4 formas como las que señala la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria:

1. Métodos porcentuales: presentan la ventaja de que resulta muy fácil realizar la estimación de dosis a partir del adulto, pero por el contrario la correlación no es muy precisa. (hay niños con grandes diferencias de peso y talla para su edad).
2. Dosificación por edad: Es fácil de aplicar y además considera la maduración fisiológica, utilizando varias fórmulas por rango de edad.
3. Dosificación por peso: Es el método más simple, conocido y usado. Su fácil cálculo se verifica mediante una simple regla de tres a partir de la dosis del adulto.
4. Dosificación a partir de la superficie corporal: es la forma más precisa y científica, ya que muchos fenómenos fisiológicos guardan una mayor correlación con la superficie corporal. De hecho es la que se emplea para quimioterápicos y medicamentos de margen terapéutico estrecho.

El uso de uno u otro método depende de las circunstancias específicas de cada caso atenuando la complejidad del análisis por la presencia del paciente gracias a la cual las 2 últimas técnicas (Peso corporal y superficie corporal) son las más aplicadas, máxime si se tiene en cuenta que la mayoría de los medicamentos ya tienen las dosis definidas por kilogramo de peso o por metro cuadrado de superficie corporal.

Sin embargo, el considerar todas estas variables antes descritas puede complicar los supuestos cuando se requieren cálculos econométricos que utilizan modelos

matemáticos y estadísticos o de programación lineal, llegando en algunas situaciones a incluir modelos basados en teoría de juegos para analizar, interpretar y hacer predicciones sobre sistemas económicos y gracias a ellos poder predecir, con un porcentaje de incertidumbre “establecido”, variables como el consumo de un medicamento, su precio, las reacciones del mercado, la tendencia posible que surja de la adopción de una política en salud y las consecuencias que de ella se deriven, como por ejemplo, el impacto presupuestal que puede conllevar la inclusión de un medicamento en el Plan de beneficios y más específicamente, el impacto en la Unidad de Pago per Cápita que genera dicha inclusión en el Plan Obligatorio de Salud.

En estos casos, es usualmente aceptado trabajar con pacientes “promedio” de 70 Kg, aunque algunos autores trabajen con pacientes promedio de 60 Kg (que podría corresponder a mujeres) o 70 Kg (para hombres). Sin embargo, surgen las siguientes preguntas:

1. ¿Tiene Colombia bien sea por características étnicas o culturales un “paciente promedio” diferente al aceptado en el resto del mundo?
2. ¿Qué pasa con medicamentos relacionados específicamente con el género del paciente, por ejemplo, medicamentos para hemofilia que se presenta en más del 99% en pacientes masculinos?
3. ¿Qué sucede con pacientes promedio cuando se incluyen a los niños en el cálculo?
4. ¿Las diferencias marcadas en el peso de un niño desde su nacimiento hasta los 17 años pueden afectar el modelo matemático?
5. ¿Qué tan adecuado es trabajar con pacientes promedio de 70 kilogramos sin un soporte documental específico sino basado en “la costumbre”?

Ante estas preguntas, se revisó la documentación necesaria que permitiera definir si el paciente de 70 kg o 60 kg es el adecuado para los cálculos econométricos y los resultados se presentan a continuación:

### **Fuentes de Datos**

Se establecieron diversas fuentes con el ánimo de aproximar de la forma más precisa la información al caso de un paciente colombiano.

1. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia de 2010. (ENSIN 2010). Es un estudio muestral de cobertura nacional con representatividad urbana y rural para 6 regiones, 14 subregiones y 32 departamentos<sup>1</sup>. Abarca la población colombiana entre 0 y 64 años de edad.
2. Proyecciones de población 2005-2020. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas – DANE<sup>2</sup>. Documento técnico sobre las proyecciones por el método de los componentes a nivel Nacional y Departamental por sexo y edad del período 2005-2020. Estas proyecciones fueron realizadas tomando como base los resultados ajustados de población del Censo 2005 y la conciliación censal 1985 - 2005; así como los análisis sobre el comportamiento de las variables determinantes de la evolución demográfica, las hipótesis y algunos comentarios sobre sus resultados, presentando proyecciones de población total por sexo y grupos de edad de 0 hasta 80 y más años (2005 - 2020).
3. Patrones de crecimiento infantil – Organización Mundial de la Salud (OMS). 2006. Describe la muestra y el proceso metodológico utilizado para desarrollar los estándares, presentando las curvas finales como:
  - a. Talla/estatura para la edad
  - b. Peso para la edad
  - c. Peso para la longitud
  - d. Peso para la estatura
  - e. Índice de masa corporal (IMC) para la edad
4. Curvas Colombianas de Crecimiento ¿Cómo crecen los niños en Colombia?

---

<sup>1</sup> Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia de 2010. Disponible en <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortallCBF/NormatividadC/ENSIN1/ENSIN2010/Resumenfi.pdf>

<sup>2</sup> Estimaciones y Proyecciones de Población – DANE. DISPONIBLE EN: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/proyecciones-de-poblacion>

En Colombia se adoptaron los nuevos patrones de crecimiento de la OMS mediante la Resolución 2121 de 2010.

## **Dosis recomendada para la atención de los pacientes en profilaxis**

Para identificar las dosis recomendadas para la atención de los pacientes con Hemofilia A severa que se encuentren en profilaxis, se consultaron varias fuentes de información:

1. Organización Vihonco - IPS. Guía para la realización de profilaxis en pacientes con hemofilia y otras deficiencias sanguíneas.

- A. Dosificación del factor en paciente en tratamiento quirúrgico:

- A.1 Aplicar bolo de 50 ui/kg/dosis, inmediatamente antes de la inducción anestésica y continúe con infusión a una dosis de 2 a 5 ui/kg hora.

- A.2. Solicite dosificación de Factor VIII diaria cada 12 horas. Mantener los niveles de factor VIII en sangre en el 100% en las primeras 24 horas; luego disminuya la meta según evolución

2. Profilaxis Farmacológica

- B.1. La dosis de medicamento varía entre 25 y 40 UI/Kg según el protocolo de Malmo y 15 a 30ui/kg según el protocolo de Utrecht, dos o tres veces por semana de acuerdo con las características propias de cada paciente.

3. Protocolo Minsalud-IETS

- A. Profilaxis Farmacológica

- A.1. Concentrado de factor VIII 15 a 40 UI/kg por dosis administrada, 3 veces por semana.

- A.2. Para menores de 3 años como esquema de profilaxis primaria, se sugiere el protocolo canadiense: inicia la infusión 1 vez a la semana 50 UI/kg, y se modifica de acuerdo al comportamiento clínico del sangrado.

Con dicha información se realizaron 3 escenarios de dosificación para personas mayores de 3 años, i) 15 UI/kg por dosis administradas tres veces a la semana, ii) 28 UI/kg por dosis administradas tres veces a la semana; iii) 40 UI/kg por dosis administradas tres veces a la semana.

Para los niños menores de tres años el escenario es único 50 UI/kg por dosis administradas una vez a la semana.

### Precio reportado a SISMED ponderado por frecuencia de venta según CUM.

Para calcular los precios de mercado de factores VIII y IX de origen plasmático y recombinante se toman como fuentes de datos la información contenida en la página de registros sanitarios del Instituto Nacional de medicamentos y Alimentos INVIMA, la información reportada el Sistema de Información de Medicamentos SISMED y el listado de Códigos Únicos de Medicamento vigente.

A continuación se describe la búsqueda realizada para cada uno de los factores antihemofílicos:

#### FACTOR VIII

En búsqueda de registros sanitarios de la página del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), realizada el 18 de Febrero de 2015, se encuentra bajo la denominación de Factor VIII en principio activo y medicamentos: 51 registros sanitarios de los cuales 12 no corresponden a factor VIII como monofármaco sino a la asociación entre Factor VIII y Factor de Von Willebrand o a complejos entre diferentes factores. De los 39 restantes, 8 aparecen como VENCIDOS por lo cual se toman 31 registros VIGENTES.

**Tabla 4 Resultado de la búsqueda de registros sanitarios relacionados con Factor VIII.**

| Expediente            | Principio Activo  | Nombre del Producto             | Registro sanitario      | Estado Registro | Fecha Vencimiento | Modalidad         |
|-----------------------|---|---------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <a href="#">28996</a> | FACTOR DE COAGULACIÓN FACTOR VIII   | KOATE MR D.V.I.                 | INVIMA 2009 M-010618-R2 | Vigente         | 23/07/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">43792</a> | FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO ENRIQUECIDO CON FACTOR VIII (EQUIVALENTE A UNA ACTIVIDAD DE 250 UI) | FACTOR VIII X 10 ML DE 250 U.I. | M-013191                | Vencido         | 18/05/2002        | IMPORTAR Y VENDER |

| Expediente             | Principio Activo   | Nombre del Producto                        | Registro sanitario      | Estado Registro | Fecha Vencimiento | Modalidad         |
|------------------------|--|--|-------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <a href="#">43793</a>  | FRACCIÓN ENRIQUECIDA DE PLASMA HUMANO CONTENIDO DE FACTOR VIII ACTIVIDAD DE 500 UI   | FACTOR VIII X 20 ML DE 500 U.I.            | M-013143                | Vencido         | 04/05/2002        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">43794</a>  | FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO ENRIQUECIDO CON SUSTANCIA CONGELADA SECA, CON FACTOR VIII CUBIERTO (EQUIVALE A UNA ACTIVIDAD DE 1000 UI) | FACTOR VIII X 30 ML DE 1000 U.I.           | M-013190                | Vencido         | 18/05/2002        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">64092</a>  | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FACTOR VIII)   | EMOCLOT 1000 U.I.                          | INVIMA 2007M-006885 R1  | Vigente         | 19/12/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">64093</a>  | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FACTOR VIII)   | EMOCLOT D.I. 250 U.I.                      | INVIMA M-010410         | Vencido         | 23/04/2008        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">64094</a>  | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FACTOR VIII)   | EMOCLOT 500 U.I.                           | INVIMA 2006M-005032 R1  | Vigente         | 07/12/2016        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">201884</a> | FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO (PROTEÍNAS TOTALES)   | FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO | INVIMA 2007M-004878-R1  | Vigente         | 16/05/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">201885</a> | FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO   | FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO | INVIMA 2006M-004879 R1  | Vigente         | 20/10/2016        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">208308</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO  | HAEMOCTIN SDH 500                          | INVIMA 2007M-006084-R1  | Vigente         | 23/05/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">208310</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO  | HAEMOCTIN SDH 250                          | INVIMA 2007M-006083-R1  | Vigente         | 31/05/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">228736</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO  | BERIATE 1000 U.I.                          | INVIMA 2009 M-012104 R1 | Vigente         | 10/03/2019        | IMPORTAR Y VENDER |

| Expediente               | Principio Activo  | Nombre del Producto  | Registro sanitario       | Estado Registro | Fecha Vencimiento | Modalidad         |
|--------------------------|---|--|--------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <a href="#">228737</a>   | FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO CON FACTOR VIII* (400-600UI)  | BERIATE® P 500U.I.   | INVIMA 2009 M-012194 R1  | Vigente         | 12/03/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">228738</a>   | FACTOR VIII ACTIVIDAD   | BERIATE 250 U.I.   | INVIMA 2008 M-012195 R-1 | Vigente         | 27/11/2018        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">229775</a>   | FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO ENRIQUECIDO CON FACTOR VIII DE COAGULACIÓN Y UNA ACTIVIDAD FACTOR VIII C      | MONOCLATE P 1000 U.I.  | INVIMA M-012215          | Vencido         | 02/03/2009        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">229776</a>   | FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO FACTOR VIII CON UNA ACTIVIDAD FACTOR VIII C                                   | MONOCLATE P 250 U.I.   | INVIMA M-012214          | Vencido         | 02/03/2009        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">229777</a>   | FRACCIÓN DE PLASMA HUMANO ENRIQUECIDA CON FACTOR VIII DE COAGULACIÓN Y CON U8NA ACTIVIDAD FACTOR VIII C | MONOCLATE P 500 U.I.   | INVIMA M-012216          | Vencido         | 02/03/2009        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">1980749</a>  | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANA   | NORDIOCTO 1000 UI  | INVIMA M-001200          | Vencido         | 26/05/2005        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19900493</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN  | KOATE® D.V.I. 250 UI.  | INVIMA 2009 M-012629 R1  | Vigente         | 03/06/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19900494</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN  | KOATE® D.V.I 1000UI  | INVIMA 2008 M-012621 R-1 | Vigente         | 24/12/2018        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19959426</a> | FACTOR VIII   | OPTIVATE® FACTOR ANTIHEMOFILICO HUMANO VIII 500 UI DE DOBLE INACTIVACION VIRAL | INVIMA 2006M-0005443     | Vigente         | 03/04/2016        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19963036</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN DE SANGRE, CONCENTRADO (HUMANO)  | HEMORAAS 500 I.U.  | INVIMA 2006M-0006627     | Vigente         | 07/12/2016        | IMPORTAR Y VENDER |

| Expediente               | Principio Activo   | Nombre del Producto                                       | Registro sanitario   | Estado Registro | Fecha Vencimiento | Modalidad         |
|--------------------------|--|---|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <a href="#">19963039</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN DE SANGRE, CONCENTRADO (HUMANO), ACTIVIDAD C          | HEMORAAS 250 I.U.   | INVIMA 2006M-0006667 | Vigente         | 24/01/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19986294</a> | FACTOR VIII HUMANO (PROTEÍNA TOTAL MÁX. 11 MG.)                                  | OCTANATE 500 UI.  | INVIMA 2008M-0008155 | Vigente         | 13/06/2018        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19986299</a> | FACTOR VIII HUMANO (TOTAL MAXIMO DE PROTEINA 22 MG.)                             | OCTANATE 1000 UI.   | INVIMA 2008M-0008163 | Vigente         | 13/06/2018        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19993113</a> | FACTOR VIII RECOMBINANTE (OCTOCOG ALFA)  | ADVATE® 1000UI  | INVIMA 2009M-0009158 | Vigente         | 20/02/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19993114</a> | FACTOR VIII RECOMBINANTE (OCTOCOG ALFA)  | ADVATE® 250 UI  | INVIMA 2009M-0009159 | Vigente         | 25/02/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19993115</a> | FACTOR VIII RECOMBINANTE (OCTOCOG ALFA)  | ADVATE® 500 UI  | INVIMA 2009M-0009160 | Vigente         | 20/02/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20005015</a> | MOROCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE)(EXCESO 15-17%: 294 UI) | XYNTHA® 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE | INVIMA 2009M-0009692 | Vigente         | 10/06/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20005016</a> | MOROCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE)(EXCESO 15-17%: 578 UI) | XYNTHA® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE | INVIMA 2009M-0009675 | Vigente         | 05/06/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20009693</a> | FACTOR VIII  | FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 500 UI                  | INVIMA 2010M-0010774 | Vigente         | 13/05/2020        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20022502</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN   | FANHDI® 1500 U.I.   | INVIMA 2012M-0012865 | Vigente         | 01/03/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20022505</a> | FACTOR VIII (PROTEÍNAS TOTALES)  | FANHDI 1000 U.I.  | INVIMA 2011M-0012373 | Vigente         | 10/08/2016        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20022583</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO  | FACTANE® 500 U.I  | INVIMA 2012M-0013378 | Vigente         | 09/08/2017        | IMPORTAR Y VENDER |

| Expediente               | Principio Activo  | Nombre del Producto  | Registro sanitario   | Estado Registro | Fecha Vencimiento | Modalidad         |
|--------------------------|---|--|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <a href="#">20028525</a> | FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO                                | GREEN VIII LYOPHILIZED® 250UI                              | INVIMA 2012M-0013861 | Vigente         | 14/08/2018        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20046518</a> | MOROCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE) | XYNTHA® 1000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE | INVIMA 2012M-0013847 | Vigente         | 27/12/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20046519</a> | MOROCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE) | XYNTHA® 2000 UI  | INVIMA 2012M-0013753 | Vigente         | 30/11/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20059157</a> | FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE                   | GREEN GENE RECOMBINANT                                     | INVIMA 2014M-0015100 | Vigente         | 28/07/2019        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20059321</a> | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN DE SANGRE HUMANA               | GREEN VIII LYOPHILIZED 500 UI                              | INVIMA 2014M-0014969 | Vigente         | 14/05/2019        | IMPORTAR Y VENDER |

Fuente: Página web INVIMA.

Como validación de la anterior información, se busca uno a uno cada producto, encontrándose que para el producto OCTANATE, en la búsqueda aparecen 2 registros sanitarios correspondientes a 1000 U.I. y 500 U.I. pero al realizar la búsqueda por nombre aparece un registro adicional para 250 U.I., por lo que se decide incluirlo.

Lo mismo ocurre con el producto FACTOR HUMANO ANTIHEMOFÍLICO MÉTODO M HEMOFIL M que tampoco aparece en la búsqueda por factor VIII pero si por nombre comercial del producto, al igual que el producto FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 250 UI/IU que sólo aparece en concentración de 500 U.I., pero al buscarlo por nombre comercial aparece otra concentración con registro VIGENTE (250 U.I.); el producto HAEMOCTIN SDH 1000 que solo apareció en la primera búsqueda en concentración de 250 y 500 U.I.

En los factores de origen recombinante no se encontró en la primera búsqueda el producto RECOMBIMATE® FACTOR ANTIHEMOFILICO (RECOMBINANTE) en sus 3 concentraciones disponibles (250,500, 1000 U.I. y 2000 U.I.) o el Kogenate® en sus 4 concentraciones por lo cual también se incluye.

Así entonces se obtiene un total de 42 registros sanitarios con estado VIGENTE (14 para factor VIII de origen recombinante y 28 para origen Plasmático)

## Registro adicional:

**Tabla 5 Registros sanitarios relacionados con Factor VIII y adicionales a las búsqueda por principio activo.**

| Expediente               | Principio Activo  | Nombre del Producto  | Registro sanitario                      | Estado Registro  | Fecha Vencimiento | Modalidad         |
|--------------------------|---|--|---|------------------|-------------------|-------------------|
| <a href="#">19986298</a> | FACTOR VIII HUMANO (TOTAL MAXIMO DE PROTEINA 22 MG.)    | OCTANATE 250 UI.   | INVIMA 2008M-0008168                    | Vigente          | 13/06/2018        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">35076</a>    | FACTOR VIII   | FACTOR HUMANO ANTIHEMOFÍLICO METODO M HEMOFIL M                                | <a href="#">INVIMA 2009 M-010893-R1</a> | Vigente          | 12/02/2020        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20009694</a> | FACTOR VIII   | FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 250 UI/IU                                    | INVIMA 2010M-0010593                    | Vigente          | 12/04/2020        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">208309</a>   | FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO                       | HAEMOCTIN SDH 1000   | INVIMA 2007M-006136-R1                  | Vigente          | 31/05/2017        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20009720</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE                      | RECOMBINATE® FACTOR ANTIHEMOFÍLICO (RECOMBINANTE) 500 UI                       | <a href="#">INVIMA 2010M-0010472</a>    | Vigente          | 15/03/2020        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20010100</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE                      | RECOMBINATE FACTOR ANTIHEMOFÍLICO (RECOMBINANTE) 1000UI                        | <a href="#">INVIMA 2010M-0010683</a>    | Vigente          | 03/05/2020        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20010101</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE                      | RECOMBINATE® FACTOR ANTIHEMOFÍLICO (RECOMBINANTE) 250 UI                       | <a href="#">INVIMA 2010M-0010426</a>    | Vigente          | 26/02/2020        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19947689</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINADO FORMULADO CON SUCROSA | KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 500 UI .FORMULADO CON SUCROSA. | INVIMA 2005M-0004033                    | En trámite renov | 01/02/2015        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19947690</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINADO FORMULADO CON SUCROSA | KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 1000 UI                        | <a href="#">INVIMA 2005M-0004110</a>    | Vigente          | 21/02/2015        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">19947691</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINADO FORMULADO CON SUCROSA | KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 250 UI. FORMULADO CON SUCROSA  | INVIMA 2004M-0004005                    | En trámite renov | 25/01/2015        | IMPORTAR Y VENDER |
| <a href="#">20021928</a> | FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINADO FORMULADO CON SUCROSA | KOGENATE FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 2000 UI                         | <a href="#">INVIMA 2011M-0012203</a>    | Vigente          | 09/06/2016        | IMPORTAR Y VENDER |

Fuente: Página web INVIMA

Con esta búsqueda, se consultan los números de expediente para los registros que tienen estado VIGENTE y se procede a realizar la consulta de precios reportados en SISMED durante 2014. La consulta de precios se realiza en línea estableciendo el rango de fechas para los precios según lo permite la pestaña de búsqueda del SISMED, 2014-Marzo-31 a 2014 Diciembre-31. Al revisar los meses de reporte que arroja la búsqueda no se

encuentran febrero o enero de 2014, por lo que podría pensarse que están contenidos en Marzo, ya que la pestaña de búsquedas sólo tiene cuatro opciones que corresponderían a trimestres de reporte: marzo, junio, septiembre y diciembre.

**Tabla 6. Expedientes relacionados con medicamentos que contienen factor VIII según origen de fabricación.**

| <b>FACTOR VIII PLASMÁTICO</b>                   | <b>EXPEDIENTE</b> |
|---|-------------------|
| BERIATE 1000 U.I.                               | 228736            |
| BERIATE 250 U.I.                                | 228738            |
| BERIATE® P 500U.I.                              | 228737            |
| EMOCLOT 1000 U.I.                               | 64092             |
| EMOCLOT 500 U.I                                 | 64094             |
| FACTANE® 500 U.I                                | 20022583          |
| FACTOR HUMANO ANTIHEMOFÍLICO MÉTODO M HEMOFIL M | 35076             |
| FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO 250 UI/IU     | 20009694          |
| FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO 500 UI        | 20009693          |
| FANHDI 1000 U.I.                                | 20022505          |
| FANHDI 250 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO      | 201885            |
| FANHDI 500 U.I. FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO      | 201884            |
| FANHDI® 1500 U.I.                               | 20022502          |
| GREEN GENE RECOMBINANT                          | 20059157          |
| GREEN VIII LYOPHILIZED 500 UI                   | 20059321          |
| GREEN VIII LYOPHILIZED® 250UI                   | 20028525          |
| HAEMOCTIN SDH 1000                              | 208309            |

| <b>FACTOR VIII PLASMÁTICO</b>   | <b>EXPEDIENTE</b> |
|---|-------------------|
| HAEMOCTIN SDH 250   | 208310            |
| HAEMOCTIN SDH 500   | 208308            |
| HEMORAAS 250 I.U.   | 19963039          |
| HEMORAAS 500 I.U.   | 19963036          |
| KOATE ® D.V.I 1000UI  | 19900494          |
| KOATE ® D.V.I. 250 UI.  | 19900493          |
| KOATE MR D.V.I.   | 28996             |
| OCTANATE 1000 UI.   | 19986299          |
| OCTANATE 250 UI.  | 19986298          |
| OCTANATE 500 UI.  | 19986294          |
| OPTIVATE ® FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO VIII 500 UI DE DOBLE INACTIVACIÓN VIRAL | 19959426          |
|   |                   |
| <b>FACTOR VIII RECOMBINANTE</b>   | <b>EXPEDIENTE</b> |
| ADVATE® 1000UI  | 19993113          |
| ADVATE® 250 UI  | 19993114          |
| ADVATE® 500 UI  | 19993115          |
| KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 1000 UI                        | 19947690          |
| KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 250 UI. FORMULADO CON SUCROSA  | 19947691          |
| KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 500 UI .FORMULADO CON SUCROSA. | 19947689          |
| KOGENATE FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 2000 UI                          | 20021928          |

| FACTOR VIII PLASMÁTICO                                     | EXPEDIENTE |
|--|------------|
| RECOMBINATE FACTOR ANTIHEMOFÍLICO(RECOMBINANTE) 1000UI     | 20010100   |
| RECOMBINATE® FACTOR ANTIHEMOFÍLICO (RECOMBINANTE) 250 UI   | 20010101   |
| RECOMBINATE® FACTOR ANTIHEMOFÍLICO (RECOMBINANTE) 500 UI   | 20009720   |
| XYNTHA® 1000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE | 20046518   |
| XYNTHA® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  | 20005016   |
| XYNTHA® 2000 UI  | 20046519   |
| XYNTHA® 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE  | 20005015   |

Fuente: Página web INVIMA.

Con la información obtenida se inicia el análisis de precios estableciendo el canal a revisar como VENTAS – INSTITUCIONAL – LABORATORIO.

### **Metodología de cálculo para establecer el precio promedio del Factor VIII Antihemofílico.**

Para establecer el valor por unidad internacional tanto de factor VIII como de Factor IX, se utilizaron las concentraciones en cada registro (tomando como una sola unidad farmacéutica el polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y la solución inyectable), que son estandarizadas a una sola Unidad de Medida de Concentración (U.M.C.), que depende de cada medicamento y registro de reporte en la base de SISMED. Para ello se utilizaron, según correspondiera las Unidades Mínimas de Concentración (U.M.C.) en Unidades Internacionales (U.I.), ajustando todos los registros (reportes) de un mismo principio activo (factor VIII o IX) a una sola unidad. De esta forma se estableció la cantidad total de principio activo reportado en ventas del canal analizado (VEN-INS-LAB).

Junto con el valor calculado por U.M.C. y las cantidades vendidas por registro en las mismas U.M.C., se obtuvo un promedio ponderado por registro, luego por grupo de registros con la misma concentración y principio activo; y por último, por principio activo, todos ellos con la misma forma farmacéutica, así:

### **Parámetros y variables:**

$P_{mín_i}$ : Precio mínimo reportado para un registro  $i$ , expresado por forma farmacéutica.

$Un_{ffi}$ : Cantidad de Formas farmacéuticas por presentación comercial en el registro  $i$ .

$Um_{ffi}$ : Cantidad de unidades mínimas de concentración (mg, mcg, U.I.) por una forma farmacéutica en el registro  $i$ .

$q_i$ : Cantidades reportadas como vendidas en el registro  $i$ .

$i$ : Índice del registro (fila) de la base de datos.

$j$ : Índice de concentración del principio activo en el registro  $i$ .

$i$ : Índice de principio activo.

**Valor único por registro:** Para obtener un valor por Unidad Mínima de Concentración (U.M.C.) en cada registro (reporte) de la base de datos del SISMED se calculó el Promedio ponderado del precio mínimo reportado y la cantidad vendida (expresada en la mínima unidad de concentración: mg, mcg, U.I.),  $PP_i$ :

$$PP_i = \frac{P_{mín_i} * Un_{ffi}}{Un_{ffi} * Um_{ffi}}$$

Para cada registro  $i$ , de un mismo principio activo en cada concentración  $j$ .

**Valor único por concentración:** Para obtener un único valor por unidad mínima de concentración en cada grupo de registros de una misma concentración de principio activo analizado, se calculó el promedio ponderado de los precios mínimos reportados junto con su cantidad total vendida (expresada en la mínima unidad de concentración) de cada registro que tenga la misma concentración del principio activo  $l$ , ( $PP_j$ ):

$$PP_j = \frac{\sum_{\forall i} P_{mín_i} * Un_{ffi}}{\sum_{\forall i} Un_{ffi} * Um_{ffi}}$$

Obteniendo de esta forma un promedio ponderado para todos los registros de una misma concentración  $j$  del principio activo  $l$ .

**Valor Único por Principio Activo.** Es el promedio ponderado de los  $PP_j$  del mismo Principio Activo ( $PPA_l$ ). Si el principio activo tiene “ $n$ ” concentraciones:

$$PPA_l = \frac{\sum_{j:1}^n \sum_{vi \in l} Pmin_i * Un_{ffi}}{\sum_{j:1}^n [\sum_{vi \in l} Un_{ffi} * Um_{ffi}]}$$

Obteniendo como resultado final un valor por unidad mínima de concentración de todos registros que corresponden al mismo principio activo (Factor VIII o Factor IX) y forma farmacéutica.

## Resultados

Este ejercicio se realizó en varias agrupaciones.

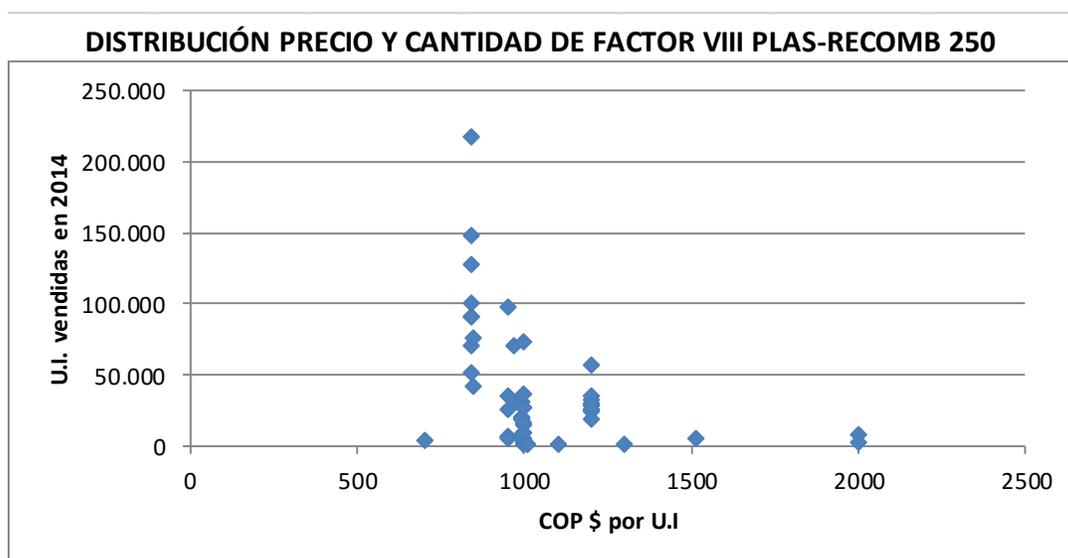
- Para factor VIII de origen plasmático por cada concentración reportada y finalmente por un valor por Unidad internacional.
- Para factor VIII de origen recombinante por cada concentración reportada y finalmente por un valor por Unidad internacional.
- Para factor VIII (de origen plasmático y recombinante) por cada concentración reportada y finalmente por un valor por Unidad internacional.
- Para factor IX de origen plasmático por cada concentración reportada y finalmente por un valor por Unidad internacional.
- Para factor IX de origen recombinante por cada concentración reportada y finalmente por un valor por Unidad internacional.
- Para factor IX (de origen plasmático y recombinante) por cada concentración reportada y finalmente por un valor por Unidad internacional.

Se corrió un ejercicio adicional en el cual no se toman algunos valores que se consideran atípicos al reportar unidades internacionales de factor VIII de origen plasmático con valores de COP\$195 u otros menores a COP \$400 y se obtuvo de nuevo el cálculo general para el factor VIII de origen plasmático, sin embargo la variación en cuanto al valor general total por U.I. fue únicamente del 2.7%, por lo cual no se corrió un nuevo escenario para la mezcla entre plasmático y recombinante.

### Distribución de Frecuencias en Ventas

Para cada factor anti hemofílico y en cada concentración se realizó una revisión de la distribución de frecuencias de ventas reportadas (ver ejemplo en gráfica No. 5), con el fin de verificar que exista un porcentaje unidades de cada medicamento analizado, cuyo precio reportado sea menor al valor máximo de reconocimiento para cálculo en la UPC propuesto, en un porcentaje total no menor al 70% de las ventas totales en un año. De esta forma disminuye la incertidumbre de posible centralización de mercado en unos pocos productores si el porcentaje es menor, puesto que concentraría posiblemente la demanda en ellos lo que podría llegar a generar fallos de suministro por capacidad de producción.

Gráfica 5 Ejemplo de distribución de frecuencias para el Factor VIII de origen plasmático y recombinante en concentraciones de 250 U.I



Fuente. SISMED 2014. Construcción propia del autor.

Adicionalmente, se calcularon otros parámetros para cada distribución de frecuencias en cada principio activo.

**Tabla 7 Ejemplo estadístico para el Factor VIII plasmático y recombinante en concentración de 250 U.I**

| <b>RESUMEN FACTOR VIII PLAS-RECOMB 250</b>                         |           |                                     |
|--|-----------|-------------------------------------|
| Total unidades vendidas  | 1.996.750 |                                     |
| Precio POS   | 0,00      |                                     |
| Mediana de precio  | 850,00    |                                     |
| Media de precio (Promedio)   | 949,96    |                                     |
| Intervalo de Confianza para la media del precio (99% de confianza) | 949,75    | 950,18                              |
| Desviación estándar de precio                                      | 152,23    |                                     |
| Porcentaje de ventas menor o igual al precio promedio              | 51,06%    |                                     |
| Porcentaje de ventas con precio mayor o igual al precio POS        | 48,94%    |                                     |
| (Personalizable) % de ventas menor o igual a \$990                 | 72,66%    |                                     |
| <b>Ir a Datos</b>  | \$        | <b>990,00</b> precio de comparación |

Fuente. SISMED 2014. Construcción propia del autor.

En los casos en que la primera media ponderada arroje como resultado un valor que no soporte por lo menos el 70% de las ventas, la última fila (personalizable) permite ajustar el valor calculado como media ponderada. En el ejemplo anterior fue necesario ajustar debido a que la media ponderada se calcula como COP 949,96 por U.I., representando el percentil 51, esto significa que el 51% de las unidades vendidas en el mercado tienen un precio menor o igual a este valor promedio. Se ajusta a COP 990,00 lo que daría un 72,66% de ventas con precio menor o igual ajustando a COP 990,00.

A modo de resumen se presentan la siguiente tabla de resultados

**Tabla 8 Resumen de resultados para el precio promedio de reconocimiento para U.I de Factor VIII**

|  | FACTOR VIII (PRECIO SISMED 2014)                        |   |  |   |                              |
|--|---|---|--|---|------------------------------|
|  | PRECIO POR U.I. EN PRESENTACIÓN DE 250 U.I (REC Y PLAS) | PRECIO POR U.I. EN PRESENTACIÓN DE 500 U.I (REC Y PLAS) | PRECIO POR U.I. EN PRESENTACIÓN DE 1000 U.I (REC Y PLAS) | PRECIO POR U.I. EN PRESENTACIÓN DE 2000 U.I (REC) | PRECIO POR U.I. (REC Y PLAS) |
| Total unidades vendidas  | 1.996.750,0   | 74.027.156,0  | 24.720.000,0   | 1.392.000,0                                       | 102.135.906,0                |
| Precio POS EN SUFICIENCIA 2012                                     | 1.747,66  | 1.747,66  | 1.747,66   | 1.747,66  | 1.747,66                     |
| Mediana de precio  | 850,00  | 776,16  | 960,00   | 840,00  | 780                          |
| Media de precio (Promedio)   | 949,96  | 846,40  | 782,72   | 844,12  | 832,9817033                  |
| Intervalo de Confianza para la media del precio (99% de confianza) | 949,74 - 950,17   | 846,35 - 846,45   | 782,58 - 782,85  | 844,12 - 844,13                                   | 832,93 - 833,03              |
| Desviación estándar de precio                                      | 152,23  | 214,41  | 333,73   | 4,92  | 248,48                       |
| Porcentaje de ventas menor o igual al precio promedio              | 51,06%  | 56,21%  | 41,53%   | 58,76%  | 50,79%                       |
| Porcentaje de ventas con precio mayor o igual al precio POS        | 48,94%  | 43,79%  | 58,47%   | 41,24%  | 49,21%                       |
| (Personalizable) % de ventas menor o igual a \$ PR PROPUESTO       | 72,66%  | 76,83%  | 79,45%   | 100,00%   | 77,55%                       |
| <b>VALOR DE RECONOCIMIENTO PROPUESTO POR U.I.</b>                  | <b>990,00</b>   | <b>969,00</b>   | <b>969,00</b>  | <b>850,00</b>                                     | <b>969,00</b>                |

Fuente: SISMED 2014 Y Cálculos propios de los autores

|                             |
|-----------------------------|
| REC: Origen recombinante.   |
| PLAS: Origen plasmático     |
| U.I.: Unidad Internacional. |

### Estimación del valor per cápita de tratamiento en pacientes en profilaxis sin complicaciones.

Una vez definido el peso promedio, la dosis y los precios se realiza la estimación del costo anual del tratamiento por persona y grupo etario aplicando la siguiente fórmula:

$$CAFVIII: ((Pppi * Do * 3) * (SemT)) * \$COPFVIII$$

Donde,

CAFVIII: Costo anual de factor VIII por paciente

P<sub>ppi</sub>: Peso promedio del paciente según grupo

D<sub>o</sub>: Dosis establecida en cada escenario expresada en U.I.

SemT: Número de semanas en el período a calcular. En un año gregoriano el período de semanas es de 52.

\$COPFVIII: precio promedio expresado en pesos (\$COP) de una Unidad Internacional de Factor VIII.

**Tabla 9 Costeo de tratamiento por persona en profilaxis sin complicaciones con Factor VIII en adultos y niños**

| <b>ADULTOS Y NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS</b>                             |                                  |                                   |                     |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Peso promedio del paciente por grupo (Kg)                            |                                  | 0                                 |                     |
| Dosis de Factor VIII   | Escenario 1                      | 15                                | 3 veces a la semana |
|  | Escenario 2                      | 28                                |                     |
|  | Escenario 3                      | 40                                |                     |
| Período analizado expresado en semanas                               |                                  | 0                                 |                     |
| Precio promedio de U.I. factor VIII (\$COP)                          |                                  | 0                                 |                     |
| <b>Costo promedio de factor VII por paciente según grupo (\$COP)</b> |                                  |                                   |                     |
| <i>Escenario 1 (Dosis mínima)</i>                                    | <i>Escenario 2 (Dosis media)</i> | <i>Escenario 3 (Dosis máxima)</i> |                     |
| \$0,00   | \$0,00                           | \$0,00                            |                     |
| <b>NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS</b>                                       |                                  |                                   |                     |
| Peso promedio del paciente por grupo (Kg)                            |                                  | 0                                 |                     |
| Dosis de Factor VIII   | Escenario único                  | 50                                |                     |
| Período analizado expresado en semanas                               |                                  | 0                                 |                     |
| Precio promedio de U.I. factor VIII (\$COP)                          |                                  | 0                                 |                     |
| <b>Costo promedio de factor VII por paciente según grupo (\$COP)</b> |                                  |                                   |                     |
| <i>Escenario 1 (Dosis mínima)</i>                                    |                                  |                                   |                     |
| \$0,00   |                                  |                                   |                     |

Fuente: Elaboraciones propias de los autores. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015

El costo anual del tratamiento se calcula por edades simples y sexo por lo cual es necesario para obtener un único valor realizar la agrupación de las edades en grupos etarios de manera quinquenal, para ello se pondera por la cantidad de personas con Hemofilia A Severa; siguiendo:

$$PC_j = \sum_{\substack{i=0 \\ j=GE}}^{110} \overline{C_{i,M}} * \frac{\rho_{i,M}}{\rho_{j,M}} * \frac{\rho_{j,M}}{\rho_j} + \sum_{\substack{i=0 \\ j=GE}}^{110} \overline{C_{i,F}} * \frac{\rho_{i,F}}{\rho_{j,F}} * \frac{\rho_{j,F}}{\rho_j}$$

Donde;

$PC_j$  Valor per cápita del tratamiento en condiciones ideales para un paciente con Hemofilia A severa, en el grupo de etario (j)

$\overline{C_{i,M}}$  Valor per cápita promedio del tratamiento en condiciones ideales de un paciente en la edad (i) y del género masculino

$\rho_{i,M}$  Número de pacientes en la edad (i) y género masculino

$\rho_{j,M}$  Número total de pacientes en el grupo etario (j) y del género masculino

$\rho_j$  Número de pacientes con Hemofilia A severa en grupo de edad (j)

$\overline{C_{i,F}}$  Valor per cápita promedio del tratamiento en condiciones ideales de un paciente en la edad (i) y del género femenino

$\rho_{i,F}$  Número de pacientes en la edad (i) y género femenino

$\rho_{j,F}$  Número total de pacientes en el grupo etario (j) y del género femenino

### **Estimación del valor per cápita de tratamiento reportada en la base de prestación de servicios de salud.**

Se toma la información de prestación detallada de servicios de salud reportada por las aseguradoras al estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste de riesgo para garantizar el plan de beneficios.

Dado que en esta información no se dispone de una variable que exprese la severidad de la patología, se buscan las personas identificadas desde la base de la Cuenta de Alto Costo, para realizar la estimación del valor per cápita del tratamiento con factor VIII de coagulación.

El costo anual del tratamiento por grupo etario desde la base de prestación de servicios se estima aplicando la siguiente fórmula:

$$PC_{Si} = \frac{VTB_j}{\rho_{js}}$$

Donde,

$PC_{Si}$  Valor per cápita de los pacientes con Hemofilia A severa reportados en la base de suficiencia en el grupo etario (j)

$VTB_j$  Valor total reportado en la base de suficiencia para pacientes con Hemofilia A severa por grupo etario (j)

$\rho_{js}$  Número de pacientes con Hemofilia A severa reportados en la base de suficiencia por grupo etario (j).

### Estimación del valor de reconocimiento

La estimación del valor de reconocimiento por el tratamiento de pacientes con Hemofilia A severa en profilaxis sin complicaciones, se calcula como la diferencia entre el valor per cápita por grupo etario ponderado por los pacientes reportados con Hemofilia A Severa y el valor per cápita reportado en la base de suficiencia, ponderado por los pacientes reportados con Hemofilia A Severa, aplicando las siguientes fórmulas:

$$PC_l = PC_j * \frac{\rho_j}{\sum_{j=GE}^{17} \rho_j}$$

Donde,

$PC_l$  Valor per cápita del tratamiento para pacientes con Hemofilia A severa en profilaxis sin complicaciones ponderado por la población con esta patología.

$\rho_j$  Número de pacientes con Hemofilia A severa en grupo de edad (j)

$PC_j$  Valor per cápita del tratamiento en condiciones ideales para un paciente con Hemofilia A severa, en el grupo de etario (j)

$$PC_s = PC_{Si} * \frac{\rho_j}{\sum_{j=GE}^{17} \rho_j}$$

Donde,

$PC_S$  Valor per cápita de los pacientes con Hemofilia A severa reportados en la base de suficiencia en el grupo de edad (j) ponderado por la población con esta patología.

$\rho_{js}$  Número de pacientes con Hemofilia A severa reportados en la base de suficiencia por grupo etario (j).

$PC_{Si}$  Valor per cápita de los pacientes con Hemofilia A severa reportados en la base de suficiencia en el grupo etario (j).

$$VR = PC_I - PC_S$$

Donde,

VR Valor de reconocimiento por paciente con Hemofilia A severa en profilaxis sin complicaciones.

### **Estimación del valor del monto necesario para el tratamiento con Factor VIII de pacientes con Hemofilia A severa sin complicaciones.**

Una vez definido el valor de reconocimiento se procede a estimar el monto necesario para tratar a estos pacientes, para ello se sigue.

1. Cálculo de la prevalencia de Hemofilia A Severa para cada grupo edad (j) y para cada aseguradora (x)

$$f_{x,j} = \frac{\rho_{x,j}}{\alpha_{x,j}} * 100.000,$$

Donde;

$f_{x,j}$  Prevalencia de Hemofilia A severa para cada grupo edad (j) y para cada aseguradora (x)

$\rho_{x,j}$  Número de pacientes con Hemofilia A severa en el grupo de edad (j), afiliados a la aseguradora (x).

$\alpha_{x,j}$  Número de afiliados activos a la aseguradora (x) por grupo de edad (j).

2. Cálculo Prevalencia ( $f_j$ ) total de Hemofilia A severa en cada grupo de edad, para la totalidad de las aseguradoras.

$$f_j = \frac{\sum_{x=1}^N \rho_{x,j}}{\sum_{x=1}^N \alpha_{x,j}} * 100.000$$

Donde,

$f_j$  Prevalencia total del Hemofilia A severa en cada grupo de edad (j), para la totalidad de las aseguradoras (x)

$\rho_{x,j}$  Número de pacientes con Hemofilia A severa en el grupo de edad (j), afiliados a la aseguradora (x).

3. Cálculo de la diferencia entre las prevalencias

$$\beta_{x,j} = f_{x,j} - f_j$$

Donde,

$\beta_{x,j}$  Diferencia entre prevalencias de pacientes con Hemofilia A severa por grupo de edad (j), afiliados a la aseguradora (x); y la prevalencia de pacientes con Hemofilia A severa, para el grupo de edad (j) de todas las aseguradoras (x).

$f_{x,j}$  Prevalencia de Hemofilia A severa para cada grupo edad (j) y para cada aseguradora (x)

$f_j$  Prevalencia total del Hemofilia A severa en cada grupo de edad (j), para la totalidad de las aseguradoras (x).

4. Cálculo de la diferencia entre las prevalencias de Hemofilia A severa expandido a la población de la aseguradora x, por grupo de edad j.

$$\rho_{x,j}^* = (\beta_{x,j} * \frac{\alpha_{x,j}}{100.000})$$

Donde,

$\rho_{x,j}^*$  Diferencia entre las prevalencias de Hemofilia A severa expandido a la población de la aseguradora (x), por grupo de edad (j).

$\beta_{x,j}$  Diferencia entre prevalencias de pacientes con Hemofilia A severa por grupo de edad (j), afiliados a la aseguradora (x); y la prevalencia de pacientes con Hemofilia A severa, para el grupo de edad (j) de todas las aseguradoras (x).

$\alpha_{x,j}$  Número de afiliados activos a la aseguradora (x) por grupo de edad (j).

5. Cálculo de la Diferencia entre prevalencias de Hemofilia A Severa expandido a la población de la aseguradora i

$$\rho_x^* = \sum_{\substack{j=GE \\ x=1}}^{17} \rho_{x,j}^*$$

Donde,

$\rho_x^*$  Diferencia entre las prevalencias de Hemofilia A severa expandido a la población de la aseguradora (x)

$\rho_{x,j}^*$  Diferencia entre las prevalencias de Hemofilia A severa expandido a la población de la aseguradora (x), por grupo de edad (j).

6. Estimación del valor necesario para la gestión de riesgo y adecuado tratamiento de los pacientes con Hemofilia A en condición severa por aseguradora.

$$VER_x = (\rho_x^* * VR)$$

Donde,

$VER_x$  Valor por cada aseguradora (x)

$\rho_x^*$  Diferencia entre las prevalencias de Hemofilia A severa expandido a la población de la aseguradora (x)

$VR$  Valor de reconocimiento por paciente con Hemofilia A severa en profilaxis sin complicaciones.

Determinación de la distribución de recursos.

Una vez estimado el monto necesario para el tratamiento con Factor VIII de pacientes con Hemofilia A severa en profilaxis sin complicaciones, se determina la distribución de este monto para ello y teniendo en cuenta que uno de los principios consagrados en la Ley 100 de 1993 y su posterior Ley 1438 de 2011 es la solidaridad, los recursos son aportados por todas las aseguradas dependiendo de la participación de afiliados que tenga, para luego realizar la distribución en aquellas aseguradoras que tienen dentro de su población pacientes con Hemofilia A severa, lo anterior se realiza siguiendo:

1. Determinar el aporte de cada EPS al fondo común.

$$FC = \sum_{x=1}^N VER_x ; \text{para } VER_x > 0$$

Donde,

$FC$  Valor del fondo común.

$VER_x$  Valor por cada aseguradora (x)

2. Determinar el aporte el cual provendrá de los recursos recibidos por Unidad de Pago por Capitación, de cada aseguradora al mecanismo de gestión y adecuado tratamiento para Hemofilia A severa, aplicando la siguiente fórmula:

$$MA_x = FC * \frac{\alpha_x}{\sum_{x=1}^N \alpha_x}$$

Donde,

$MA_x$  Aporte de cada aseguradora (x) al fondo común

$FC$  Valor del fondo común.

$\alpha_x$  Número de afiliados activos a la aseguradora (x).

3. Estimar la distribución de recursos por el número de pacientes con Hemofilia A severa por la aseguradora x, así:

$$D_h = FC * \frac{\rho_x}{\sum_{x=1}^N \rho_x}$$

Donde,

$D_h$  Distribución de recursos por el número de pacientes con Hemofilia A severa

$FC$  Valor del fondo común.

$\rho_x$  Número de pacientes con Hemofilia A severa por aseguradora (x)

## 5. Conclusiones y Recomendaciones

La información analizada permite establecer que si bien la Hemofilia es una enfermedad de alto costo para el sistema dado el gasto reportado por consumo del medicamento Factor VIII que se requiere para su tratamiento, es también fundamental proveer un manejo multidisciplinario pertinente y oportuno, que prevenga la aparición de episodios hemorrágicos y aporte a estos pacientes una mayor calidad de vida.

Lo anterior, justifica ampliamente la medición y el seguimiento a la gestión de riesgo realizada por las aseguradoras, lo cual requiere del consenso de indicadores de medición entre los diferentes actores del sistema. Una vez realizado, será involucrado en la aplicación de este mecanismo.

## 6. Bibliografía

1. Consulta Pública, Las enfermedades Raras: Un desafío para Europa. Comisión Europea.2008. Consultado en [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_threats/non\\_com/docs/raredis\\_comm\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf)
2. Tomado de Enfermedades huérfanas <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
3. Garcia Chavez Jaime & Majluf-Cruz Abraham (2013). Hemofilia. Gaceta Medica de México
4. Guía para el tratamiento de la Hemofilia (2012). Federación Mundial de Hemofilia. Segunda edición.
5. J. S. Stonebraker, p. H. B. Bolton-Maggs, j. Michael Soucie, i. Walkert y m. Brooker. (2011). Estudio de las variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo. Hechos y Cifras. No 8.
6. Hemofilia. Recuperado de [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=448](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=448)
7. Ministerio de salud y protección social & Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (2014). Protocolo Clínico Para Tratamiento De Personas Con Hemofilia A Severa Sin Inhibidores.
8. Hemofilia. Recuperado de <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>
9. Abella Fabián et al Propuesta de la ruta metodológica para el análisis ex post por patologías. Mimeo (2015). Dirección de Regulación de Beneficios, costos y Tarifas del aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.
10. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. (2014).Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.
11. Tocaruncho L, Galindo I. (2015). revisión rápida de evidencia relacionada con diferencias en cuanto a efectividad y seguridad de factor viii de origen plasmático comparado con factor viii de origen recombinante. Bogotá d.c: Ministerio de Salud y protección social.

12. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia de 2010. Disponible en <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortallICBF/NormatividadC/ENSIN1/ENSIN2010/Resumenfi.pdf>
13. Estimaciones y Proyecciones de Población – DANE. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/proyecciones-de-poblacion>
14. Patrones de crecimiento infantil. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>