



EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL USO DE EMICIZUMAB

Fondo Nacional de Recursos

Unidad de Evaluación

Autores

Dra. Mariana Guirado, Dr. Abayubá Perna, Dra. Carolina Majó

Colaboradores

Dra. Jimena Janssen y Dr. José María Carissi

Mayo de 2026

Contenido

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO	3
a) General.....	3
b) Específicos	3
METODOLOGÍA	4
Definición de variables	4
Análisis estadístico	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
ANEXO 1	20
ANEXO 2.....	21
BIBLIOGRAFÍA	23

INTRODUCCIÓN

El Fondo Nacional de Recursos (FNR), creado en diciembre de 1980, financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo para usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) en Uruguay. La financiación se implementa mediante un sistema de autorización previa que requiere, desde el prestador, la aplicación de protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento definidos en base a evidencia científica y comprendidos en las normativas de cobertura. El FNR, de acuerdo a sus cometidos, realiza evaluación de los resultados de los tratamientos y procedimientos de medicina altamente especializada que financia.

La hemofilia A es una coagulopatía congénita, ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia del factor VIII (FVIII) de la coagulación. Su incidencia es de 24,6 casos por 100.000 recién nacidos de sexo masculino.⁽¹⁾ En nuestro país en el año 2019 se reportaron un total de 280 personas con hemofilia, de las cuales 120 eran menores de 18 años.⁽²⁾

La hemofilia A se manifiesta por sangrados espontáneos o posteriores a traumatismos en diversas localizaciones, con una frecuencia de 1 a 2 episodios semanales en casos severos, siendo características las hemartrosis y el sangrado muscular.⁽³⁾ Las articulaciones más afectadas son tobillos, rodillas y codos. Los episodios hemorrágicos articulares repetidos con frecuencia conducen al desarrollo de artropatía hemofílica potencialmente invalidante y con impacto negativo en la calidad de vida. La gravedad de la enfermedad se clasifica según la actividad residual del FVIII, considerándose enfermedad severa cuando ésta es inferior al 1 %.⁽²⁻⁴⁾

En lo que respecta a la terapéutica la disponibilidad de administración de FVIII ha revolucionado el manejo de estos pacientes. Sin embargo, una de las principales complicaciones del tratamiento sustitutivo es el desarrollo de aloanticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el FVIII exógeno, lo que dificulta el manejo de los episodios hemorrágicos y aumenta la morbilidad. La presencia de inhibidores se desarrolla en la evolución de aproximadamente 20–30 % de los pacientes con hemofilia A severa (como incidencia acumulada), pudiendo observarse una prevalencia cercana al 12 % debido a la posibilidad de terapia de inducción a la inmunotolerancia.⁽²⁻⁵⁾

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal que imita la función de cofactor del FVIII, promoviendo así la activación del factor X (FX), lo que

permite el desarrollo de un coágulo estable de fibrina. Los inhibidores del FVIII no tienen la capacidad de unirse al emicizumab, por lo tanto, no pueden neutralizar la actividad de esta molécula.⁽⁵⁾

La profilaxis con emicizumab constituye una estrategia eficaz, que se asocia a reducción sostenida en el tiempo de la tasa de sangrados en personas con hemofilia A tanto con inhibidor como sin inhibidor, con una elevada proporción de pacientes libres de sangrados articulares y de necesidad de tratamiento por sangrados.⁽⁶⁻¹⁰⁾

En setiembre de 2021 se incorporó a nivel del FNR la financiación del uso de emicizumab para prevenir hemorragias en hemofilia A severa con inhibidores del factor VIII a partir del año de edad. Desde febrero de 2023 se incluyó en la cobertura personas con hemofilia A severa sin inhibidores del factor VIII desde el año de edad hasta los 17 años y 364 días al momento de la solicitud. Existen asimismo algunas indicaciones incluidas en la cobertura según criterios a ser evaluados en forma individualizada.⁽¹¹⁾ Emicizumab se administra por vía subcutánea, inicialmente en una fase de inducción a una dosis fija de 3 mg/kg semanal durante 4 semanas y luego una fase de mantenimiento en la que se puede optar por diferentes planes: 1,5 mg/kg semanal o 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas.^(4, 6-11)

OBJETIVO

a) General

Describir las características epidemiológicas y clínicas de la población con hemofilia A tratada con emicizumab bajo cobertura del FNR desde el inicio de la misma en setiembre de 2021 hasta el 31 de agosto de 2025 y analizar los resultados clínicos y complicaciones asociadas al tratamiento.

b) Específicos

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población que recibió emicizumab para la hemofilia A.
- Valorar la existencia, tipo y el número de sangrados en la evolución tanto de los pacientes con inhibidor como sin él.
- Conocer las complicaciones del tratamiento.
- Evaluar mortalidad.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de la cohorte histórica de pacientes con tratamiento con emicizumab bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos desde el inicio de la cobertura en setiembre de 2021 hasta el 31 de agosto de 2025.

Se utilizaron las bases de datos del FNR con los datos provenientes de la solicitud de inicio y de dosis posteriores aportadas por el equipo tratante. Para datos de seguimiento se registran los controles al mes del inicio del tratamiento y posteriormente con periodicidad semestral. Los datos de mortalidad se obtuvieron de la Dirección Nacional de Identificación Civil y el Ministerio de Salud Pública.

Definición de variables

Variables descriptivas seleccionadas para la población:

- Sexo
- Edad al momento de la solicitud.
- Tipo de prestador. Se incluye en el subsector público Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), Sanidad Policial y Sanidad Militar y en el subsector privado las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva (IAMCs) y los Seguros Privados de Salud.
- Procedencia según departamento del país
- Edad al diagnóstico
- Fecha de autorización del tratamiento.
- Situación clínica y antecedentes personales
- Presencia o no de inhibidor
- Valor medio de hemoglobina
- Episodios de sangrados y su localización
- Tratamientos previos
- Complicaciones vinculadas al tratamiento
- Suspensión del tratamiento y causas
- Tasas anualizadas de sangrados
- Mortalidad

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias absolutas, porcentajes, medias y medianas dependiendo del tipo de variable.

Para el análisis de las complicaciones de la enfermedad en los 12 meses previos a la solicitud de cobertura por parte del FNR se excluyeron los pacientes que venían recibiendo emicizumab al momento de la solicitud, al igual que para el análisis de los tratamientos previos.

La tasa anualizada de sangrado se calculó dividiendo el número total de episodios de sangrado por el tiempo total de seguimiento, expresado en personas-año.

El tiempo individual se consideró desde la solicitud de inicio de tratamiento hasta la última evaluación disponible. El denominador se obtuvo sumando los tiempos individuales de seguimiento.

Las tasas se estimaron globalmente y por subgrupos (con y sin inhibidor).

Se calculó la reducción relativa de los sangrados respecto al año previo a la solicitud del tratamiento en aquellos que no recibían emicizumab. Para el análisis estadístico se utilizó Stata versión 19.0.

RESULTADOS

Durante el período analizado se registraron 93 solicitudes de cobertura para tratamiento con emicizumab, de las cuales 80 (86,0 %) fueron autorizadas, 9 (9,7 %) resultaron negadas y 4 (4,3 %) se encontraban sin resolución al momento del cierre del análisis (Tabla 1). La totalidad de los pacientes fueron de sexo masculino.

Tabla 1 - Estado de las solicitudes de cobertura para emicizumab.

Estado	Frecuencia	Porcentaje
Autorizado	80	86,0%
Negado	9	9,7%
Sin resolución	4	4,3%
Total	93	100,0%

Entre los 80 pacientes autorizados, 11 (13,8 %) presentaban inhibidor y 69 (86,3 %) no presentaban inhibidor.

Se registraron siete sentencias judiciales de amparos para cobertura de emicizumab al FNR. De estos, 4 se encontraban recibiendo la medicación bajo cobertura normativa del Fondo Nacional de Recursos al momento del análisis y fueron incluidos en la presente cohorte, de estos, dos eran menores de un año al momento del amparo (que se incorporaron a la cobertura del FNR al cumplir el año de edad), uno correspondía a un paciente de 53 años con agotamiento de accesos venosos, y el otro a un paciente de 47 años con mal capital venoso y falta de respuesta adecuada al FVIII. Los tres restantes no fueron incluidos en la cohorte.

Del total de 69 pacientes sin inhibidor, 14 correspondían a mayores de 18 años, contemplados en la normativa para el análisis individual. Los motivos incluían agotamiento de accesos venosos (5 pacientes), aplicación previa de protocolos de profilaxis avalados internacionalmente que resultaron inefectivos por lo que, aun sin inhibidor, presentaban un comportamiento clínico similar a pacientes con inhibidor (5 pacientes) y otras situaciones clínicas.

En la Tabla 2 se describe la institución de asistencia (prestador de salud), procedencia geográfica y la cobertura según subsector de salud de los pacientes tratados con emicizumab. En relación con el subsector de cobertura, predominó ampliamente el subsector público, que representó

91,3 % (n = 73) de los pacientes, mientras que el subsector privado correspondió al 8,8 % (n = 7).

La mayoría de los pacientes provenían del Hospital Pereira Rossell, que concentró 76,3 % (n = 61) de los casos, seguido por el Hospital de Clínicas con 12,5 % (n = 10). El resto de las instituciones aportó un número reducido de pacientes, cada una con frecuencias inferiores al 3 %.

Respecto a la procedencia geográfica, casi la mitad de los pacientes residían en Montevideo (47,5 %; n = 38). El resto se distribuyó en diversos departamentos del interior del país, destacándose Colonia (10,0 %; n = 8), Tacuarembó (7,5 %; n = 6) y Canelones, Durazno y Maldonado con 6,3 % (n = 5) cada uno.

Tabla 2 - Institución de asistencia, procedencia geográfica y cobertura según subsector de salud de los pacientes tratados con emicizumab (N = 80).

Variable	Categoría	Frecuencia (n)	Porcentaje
Institución de asistencia	H. PEREIRA ROSSELL	61	76,3%
	HOSPITAL DE CLÍNICAS	10	12,5%
	C.D. TACUAREMBÓ	2	2,5%
	MUCAM	2	2,5%
	ASOCIACIÓN ESPAÑOLA	1	1,3%
	COMERI	1	1,3%
	COMTA IAMPP	1	1,3%
	SMI	1	1,3%
	UNIVERSAL	1	1,3%
Subsector de cobertura	Público	73	91,3%
	Privado	7	8,8%
Departamento de procedencia	Montevideo	38	47,5%
	Colonia	8	10,0%
	Tacuarembó	6	7,5%
	Canelones	5	6,3%
	Durazno	5	6,3%
	Maldonado	5	6,3%
	Artigas	3	3,8%
	Rivera	3	3,8%
	Salto	3	3,8%
	Soriano	2	2,5%
	Paysandú	1	1,3%
	San José	1	1,3%

En la Tabla 3 se presentan las principales características demográficas y clínicas y aspectos destacados de la terapéutica de los pacientes incluidos, estratificados según la presencia de inhibidor. La población

estuvo conformada exclusivamente por pacientes de sexo masculino (100 %; n = 80).

Tabla 3 - Características clínicas y epidemiológicas de la población de los pacientes con hemofilia al momento de la solicitud de tratamiento según presencia de inhibidor.

Variable	Categoría	sin inhibidor	con inhibidor	Total
Sexo	Masculino (M)	(69)	(11)	(80)
Edad al momento de la solicitud	Media	16,1	17,7	16,3 años
	Desviación Estándar (DE)	16,2	15,2	16,0 años
	Mediana (P50)	10,5	10,5	10,5 años
	1–11 años	36 (52,2%)	6 (54,5%)	42 (52,5%)
	12–17 años	19 (27,5%)	1 (9,1%)	20 (25,0%)
	≥18 años	14 (20,3%)	4 (36,4%)	18 (22,5%)
Edad al diagnóstico	Media	1,6	0,7	1,4 años
	Mediana (P50)	0,4	0,7	0,4 años (aprox. 5 meses)
Antecedentes personales n (%)	Endocrino-metabólicos	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
	Nefrourológicos	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
	Neoplásicas	0	1 (9,1%)	1 (1,3%)
	Digestivos	2 (2,9%)	2 (18,2%)	4 (5,0%)
	Enfermedad tromboembólica previa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

La edad al momento de la solicitud mostró valores similares entre ambos grupos, con una media de 16,3 años (DE 16,0) y una mediana de 10,5 años en el total de la cohorte. La edad al diagnóstico tuvo una mediana de 0,4 años (aproximadamente 5 meses), sin diferencias relevantes entre pacientes con y sin inhibidor.

En cuanto a los antecedentes personales, se observaron bajas frecuencias en general, siendo los antecedentes digestivos los más reportados (5,0 % en el total). No se registraron antecedentes de enfermedad tromboembólica previa.

En total 30 pacientes venían recibiendo emicizumab al momento de la solicitud de cobertura de tratamiento por el FNR de acuerdo a la normativa vigente, 4 a través de amparos y 26 a través de un programa en población pediátrica. Para el análisis de las complicaciones de la enfermedad en los 12 meses previos a la solicitud se excluyeron estos pacientes, al igual que para el análisis de los tratamientos previos. En la Tabla 4 se presentan los datos referentes a complicaciones de la

enfermedad y tratamientos previos de los 50 pacientes que no se encontraban con emicizumab al momento de la solicitud.

Respecto a las complicaciones de la enfermedad previas al inicio de emicizumab, el 96,0 % de los pacientes (48/50) presentó al menos un episodio de sangrado en los últimos 12 meses.

En el año anterior a la solicitud de emicizumab se registraron 1929 episodios de sangrado en el grupo de 50 pacientes sin profilaxis previa con emicizumab, con una media de 38,6 episodios por persona en el año previo a la solicitud. Al estratificar por presencia de inhibidor, la media fue de 39,3 episodios por persona-año en los pacientes sin inhibidor y de 36,0 episodios persona-año en aquellos con inhibidor.

Considerando exclusivamente los sangrados articulares en el año previo al inicio de emicizumab, se registraron 474 episodios en el grupo de 50 pacientes sin profilaxis con dicho fármaco. Esto correspondió a una media de 9,5 sangrados articulares por persona-año. En los pacientes sin inhibidor, la tasa fue de 11,5 episodios por persona/año, mientras que en aquellos con inhibidor fue de 2,4 episodios por persona/año. No obstante, una proporción relevante de pacientes (84,0 % del total) presentó al menos una hemartrosis en los últimos 12 meses, con un 87,2 % en el grupo sin inhibidor y 72,7 % en el grupo con inhibidor. Se reportó artropatía hemofílica secuelar en el 76,0 % de los pacientes.

Tabla 4 - Complicaciones y tratamientos recibidos previamente al momento del inicio de emicizumab.

Variable	Categoría	sin inhibidor	con inhibidor	Total
Complicaciones de la enfermedad *	Pacientes con hemorragias en los últimos 12 meses. n/N total (%)	38/39 (97,4%)	10/11 (90,9%)	48/50 (96,0%)
	Número total de hemorragias en los últimos 12 meses/número de personas	1533/39	396/11	1929/50
	Media de sangrado, episodios por persona y año	39,3	36,0	38,6
	Pacientes con hemartrosis en los últimos 12 meses, n/N (%)	34/39 (87,2%)	8/11 (72,7%)	42/50 (84,0%)
	Número total de hemartrosis en los últimos 12 meses/número de personas	448/39	26/11	474/50
	Media de sangrado articular, episodios por persona y año	11,5	2,4	9,5
	Artropatía hemofílica secuelear, n/N (%)	31/39 (79,5%)	7/11 (63,6%)	38/50 (76,0%)
Tratamientos previos *	Factor VIII en profilaxis	29/39 (74,3%)	7/11 (63,6%)	36/50 (72,0%)
	Factor VIII a demanda por sangrado	32/39 (82,1%)	7/11 (63,6%)	39/50 (78,0%)
	Concentrado de complejo protrombínico	1/39 (2,6%)	3/11 (27,3%)	4/50 (8,0%)
	Factor VII recombinante activado	0/39 (0%)	7/11 (63,6%)	7/50 (14,0%)
	Otros	3/39 (7,7%)	2/11 (18,2%)	5/50 (10,0%)

*Para el análisis de complicaciones de la enfermedad al momento de la solicitud y de tratamientos previos se excluyeron aquellos que venían recibiendo emicizumab por lo cual el número total es de 50 (39 sin inhibidor y 11 con inhibidor).

En relación con los tratamientos previos, la mayoría de los pacientes había recibido factor VIII en profilaxis (72,0 %) y factor VIII a demanda por sangrado (78,0 %). El uso de concentrado de complejo protrombínico fue más frecuente en pacientes con inhibidor (27,3 % versus 2,6 %), mientras que el factor VII recombinante activado fue utilizado exclusivamente en este subgrupo (73,6 % de los pacientes con inhibidor, representando 14,0 % del total de la cohorte) (Tabla 4).

En total 47 de los 50 pacientes con situación basal sin emicizumab, presentaron al menos un episodio de sangrado que requirió tratamiento en el año previo a su solicitud en el 94,0 % (47/50), con valores de 81,8 % (9/11) en pacientes con inhibidor y de 97,4 % (38/39) en aquellos sin

inhibidor. Los pacientes sin sangrados tratados corresponden por tanto a 6 %, en pacientes con inhibidor 18,1 % (2/11) y 2,6 % sin inhibidor (1/39).

En total 8 de los 11 (72,7%) pacientes del grupo con inhibidor completaron terapia de inducción a la inmunotolerancia.

La media de hemoglobina al momento de la solicitud del tratamiento en la cohorte fue de 13,0 g/dL.

En la Tabla 5 se presentan los episodios de sangrado en el año previo en aquellos pacientes que no recibían emicizumab y las tasas correspondientes (sangrados/persona - año).

Tabla 5 - Número de episodios de sangrado y media de episodios por paciente en el año previo (sangrado-persona-año) según localización y presencia de inhibidor.

Localización	Sin Inhibidor N= 39		Con inhibidor N= 11		Global N=50	
	Episodios en el año previo	Episodios por paciente en el año previo	Episodios en el año previo	Episodios por paciente en el año previo	Episodios en el año previo	Episodios por paciente en el año previo
	(n)	media	(n)	media	(n)	media
Rodilla	127	3,26	16	1,45	143	2,86
Tobillo	121	3,10	5	0,45	126	2,52
Codo	146	3,74	2	0,18	148	2,96
Otras articulaciones target	29	0,74	3	0,27	32	0,64
Otras articulaciones	25	0,64	0	0,00	25	0,50
TOTAL SANGRADOS ARTICULARES	448	11,49	26	2,36	474	9,48
Subcutáneas	714	18,31	264	24,00	978	19,56
Musculares	59	1,51	4	0,36	63	1,26
Hematuria	10	0,26	0	0,00	10	0,20
Bucales	252	6,46	2	0,18	254	5,08
Epistaxis	49	1,26	100	9,09	149	2,98
Oftalmológicas	1	0,03	0	0,00	1	0,02
TOTAL SANGRADOS	1533	39,31	396	36,00	1929	38,58

En el Anexo 1 se presenta la distribución y características de los episodios de sangrado ocurridos durante el año previo al inicio de emicizumab, en aquellos pacientes que no recibían profilaxis con el fármaco.

En la población total, los sangrados articulares constituyeron una de las localizaciones más frecuentes, particularmente en rodilla (50,0 %), tobillo (44,0 %) y codo (40,0 %). Sin embargo, la localización individual más frecuente fue la subcutánea (84,0 %). Otras localizaciones, como sangrados musculares (42,0 %), bucales (28,0 %) y epistaxis (18,0 %), se observaron con menor frecuencia.

Los sangrados subcutáneos representaron la localización más frecuente en la cohorte; sin embargo, la media de episodios por paciente mostró una amplia dispersión.

Los episodios fueron predominantemente espontáneos, con menor participación de sangrados traumáticos y una contribución prácticamente nula de episodios quirúrgicos en todas las localizaciones analizadas.

En total 8 de los 50 (16 %) pacientes reportaron episodios de sangrado con repercusión hemodinámica en el año previo al inicio de emicizumab. Se reportaron 11 episodios de sangrado (8 en pacientes sin inhibidor y 3 en pacientes con inhibidor). El sangrado muscular fue el que más se asoció con repercusión hemodinámica.

En los pacientes que presentaron episodios de sangrado durante el año previo, una proporción elevada requirió tratamiento en al menos uno de los episodios, particularmente en los sangrados articulares.

Seguimiento

El seguimiento medio por paciente fue de 1,8 años (1,7 en pacientes sin inhibidor y 2,8 en aquellos con inhibidor). El tiempo total acumulado de seguimiento posterior al inicio del tratamiento fue de 145,9 personas-año (115,8 en pacientes sin inhibidor y 30,2 en aquellos con inhibidor).

Dado que en el seguimiento se valoró al paciente semestralmente para la comparación entre períodos se calcularon tasas anualizadas de sangrado.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (50 %) presentó al menos un episodio de sangrado en el seguimiento semestral, con una mayor proporción en el subgrupo con inhibidor (72,7 % versus 46,4 %). Asimismo, la ocurrencia de hemartrosis se registró en el 28,8 % de los pacientes, siendo también más frecuente en aquellos con inhibidor (45,5 % versus 26,1 %). En la Tabla 6 se presentan los episodios de sangrado para cada localización durante el seguimiento, junto con las tasas de sangrado expresadas como episodios por persona-año.

Tabla 6 - Eventos de sangrado por localización y tasas anualizadas de sangrado por persona-año bajo terapia con emicizumab.

	SIN INHIBIDOR (N=69)		CON INHIBIDOR (N =11)		GLOBAL (N=80)	
Localización	Eventos de sangrado (n)	Tasa anualizada	Eventos de sangrado(n)	Tasa anualizada	Eventos de sangrado (n)	Tasa anualizada
Codo	8	0,07	1	0,03	9	0,06
Rodilla	12	0,10	13	0,43	25	0,17
Tobillo	12	0,10	6	0,20	18	0,12
Otras articulaciones target &	6	0,05	0	0,00	6	0,04
Otras articulaciones	0	0,00	1	0,03	1	0,01
TOTAL SANGRADOS ARTICULARES	38	0,33	21	0,70	59	0,40
Subcutáneas	156	1,35	5	0,17	161	1,10
Musculares	22	0,19	3	0,10	25	0,17
Hematuria	2	0,02	0	0,00	2	0,01
Bucales	100	0,86	1	0,03	101	0,69
Epistaxis	19	0,16	0	0,00	19	0,13
Oftalmológicas	0	0,00	0	0,00	0	0,00
TOTAL SANGRADOS	337	2,91	30	0,99	367	2,51

& Otras articulaciones target: hombro, cadera y muñeca.

Se presentan los datos de los pacientes que presentaron episodios de sangrado durante el seguimiento bajo emicizumab, con la descripción de la ocurrencia y características de los episodios. (Tabla 7).

En cuanto a la distribución por localización, las localizaciones con mayor proporción de pacientes con al menos un episodio de sangrado fueron: subcutánea seguida de musculares y de los articulares (tobillos), bucales y epistaxis. No se observaron episodios con repercusión hemodinámica. La mayoría de los episodios articulares y musculares requirieron tratamiento en al menos una oportunidad.

Durante el período de seguimiento, el 38,7 % de los pacientes (31/80) requirió tratamiento por al menos uno de sus episodios de sangrado. Esto implica que hubo 61,3 % de pacientes sin sangrados tratados (49/80), con inhibidor 63,6 % (7/11) y sin inhibidor 60,9% (42/69).

Tabla 7 - Proporción de pacientes con al menos un episodio de sangrado y sus características por localización durante el seguimiento, según presencia de inhibidor.

Localización	Sin Inhibidor (N=69)			Con Inhibidor (N=11)			Total (N=80)		
	Ocurrencia sangrado n/N (%)	Repercusión hemodinámica n/N (%)	Tratamiento n/N (%)	Ocurrencia sangrado n/N (%)	Repercusión hemodinámica n/N (%)	Tratamiento	Ocurrencia sangrado n/N (%)	Repercusión hemodinámica n/N (%)	Tratamiento n/N (%)
Rodilla	5/69 (7,2%)	0/5 (0,0%)	5/5 (100,0%)	1/11 (9,1%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	6/80 (7,5%)	0/6 (0,0%)	6/6 (100,0%)
Tobillo	8/69 (11,6%)	0/8 (0,0%)	8/8 (100,0%)	3/11 (27,3%)	0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)	11/80 (13,8%)	0/11 (0,0%)	10/11 (90,9%)
Codo	2/69 (2,9%)	0/2 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/11 (9,1%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	3/80 (3,8%)	0/3 (0,0%)	2/3 (66,7%)
Otras Art. Target	6/69 (8,7%)	0/6 (0,0%)	6/6 (100,0%)	0/11 (0,0%)	–	–	6/80 (7,5%)	0/6 (0,0%)	6/6 (100,0%)
Otras Articulaciones	0/69 (0,0%)	–	–	1/11 (9,1%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	1/80 (1,3%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)
Subcutáneas	16/69 (23,2%)	0/16 (0,0%)	7/16 (43,8%)	3/11 (27,3%)	0/3 (0,0%)	0/3 (0,0%)	19/80 (23,8%)	0/19 (0,0%)	7/19 (36,8%)
Musculares	11/69 (15,9%)	0/11 (0,0%)	11/11 (100,0%)	3/11 (27,3%)	0/3 (0,0%)	3/3 (100,0%)	14/80 (17,5%)	0/14 (0,0%)	14/14 (100,0%)
Hematuria	1/69 (1,4%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	0/11 (0,0%)	–	–	1/80 (1,3%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)
Bucales	2/69 (2,9%)	0/2 (0,0%)	1/2 (50,0%)	1/11 (9,1%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	8/80 (3,8%)	0/8 (0,0%)	1/8 (12,5%)
Epistaxis	8/69 (11,6%)	0/8 (0,0%)	2/8 (25,0%)	0/11 (0,0%)	–	–	8/80 (10,0%)	0/14 (0,0%)	2/14 (14,3%)
Ofthalmológicas	0/69 (0,0%)	–	–	0/11 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	–	–

Los valores corresponden al número de pacientes que reportaron al menos un episodio de sangrado en la localización correspondiente durante alguna de las evaluaciones de seguimiento.

Los valores de repercusión hemodinámica y tratamiento se expresan sobre el número de pacientes que presentaron al menos un episodio de sangrado en dicha localización. Un mismo paciente puede contribuir a más de una categoría de localización.

Luego del inicio de emicizumab se registraron 367 episodios de sangrado, lo que corresponde a una tasa anualizada global de 2,51 sangrados por persona-año, representando una marcada reducción respecto al período previo al inicio de emicizumab (38,58 sangrados/paciente-año)

que corresponde a una reducción relativa del 93,5 % en la tasa anualizada global. (Tabla 8).

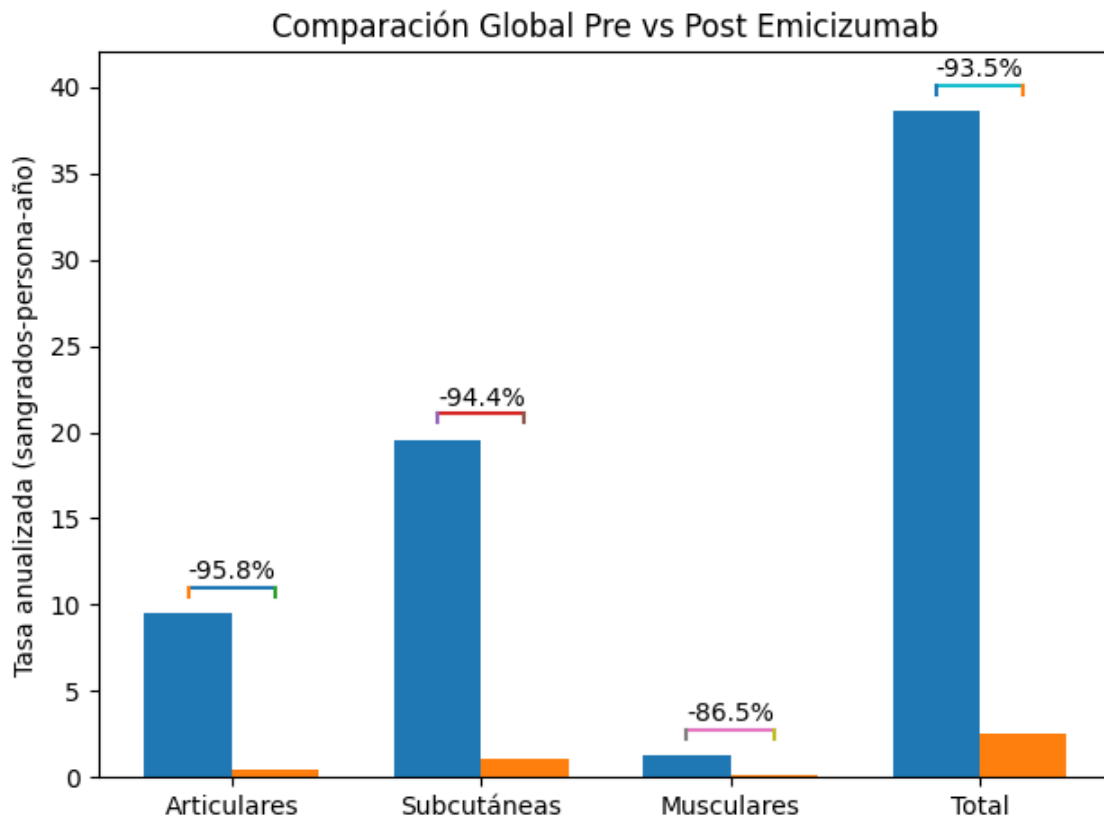
Tabla 8 - Comparativa de eventos de sangrado por localización y tasas anualizadas de sangrado tras el inicio de emicizumab con reducción relativa de tasa anualiza.

	SIN INHIBIDOR			CON INHIBIDOR			GLOBAL		
Localización	Tasa anualizada pre emicizumab	Tasa anualizada posemicizumab	Reducción relativa de tasa anualizada (%)	Tasa anualizada pre emicizumab	Tasa anualizada posemicizumab	Reducción relativa de tasa anualizada (%)	Tasa anualizada pre emicizumab	Tasa anualizada pos emicizumab	Reducción relativa de tasa anualizada (%)
Codo	3,74	0,07	98,1%	0,18	0,03	83,3%	2,96	0,06	98,0%
Rodilla	3,26	0,10	96,9%	1,45	0,43	70,3%	2,86	0,17	94,1%
Tobillo	3,10	0,10	96,8%	0,45	0,20	55,6%	2,52	0,12	95,2%
Otras articulaciones target &	0,74	0,05	93,2%	0,27	0,00	100,0%	0,64	0,04	93,8%
Otras articulaciones	0,64	0,00	100,0%	0,00	0,03	NA	0,50	0,01	98,0%
TOTAL SANGRADOS ARTICULARES	11,49	0,33	97,1%	2,36	0,70	70,3%	9,48	0,40	95,8%
Subcutáneas	18,31	1,35	92,6%	24,00	0,17	99,3%	19,56	1,10	94,4%
Musculares	1,51	0,19	87,4%	0,36	0,10	72,2%	1,26	0,17	86,5%
Hematuria	0,26	0,02	92,3%	0,00	0,00	NA	0,20	0,01	95,0%
Bucales	6,46	0,86	86,7%	0,18	0,03	83,3%	5,08	0,69	86,4%
Epistaxis	1,26	0,16	87,3%	9,09	0,00	100,0%	2,98	0,13	95,6%
Oftalmológicas	0,03	0,00	100,0%	0,00	0,00	NA	0,02	0,00	100,0%
TOTAL SANGRADOS	39,31	2,91	92,6%	36,00	0,99	97,3%	38,58	2,51	93,5%

* Reducción relativa (%): se calculó como (tasa anualizada pre-emicizumab - tasa anualizada post-emicizumab)/ tasa anualizada pre-emicizumab x 100. & Otras articulaciones target: hombro, cadera y muñeca.

En el Gráfico 1 se presentan los resultados respecto a sangrados globales y articulares según presencia de inhibidor y uso de emicizumab, junto con la reducción relativa de tasas anualizadas.

Gráfico 1 - Tasa anualizada de sangrados globales y articulares según presencia de inhibidor y uso de emicizumab.



En relación con la seguridad del tratamiento, se registraron eventos adversos en 3 pacientes, consistentes en dos episodios de reacción en el sitio de inyección y un caso de cefalea.

Durante el seguimiento, 2 pacientes suspendieron el tratamiento: en un caso se reportó abandono sin especificar causa y en el otro la suspensión se debió a traslado al extranjero.

Asimismo, se registró un fallecimiento durante el período de seguimiento vinculado a una infección respiratoria aguda.

DISCUSIÓN

La presente cohorte bajo cobertura del FNR incluyó 80 pacientes con hemofilia A severa de sexo masculino, con un diagnóstico precoz (mediana de 0,4 años/ 5 meses) lo que refleja una identificación temprana de la enfermedad. La mediana de edad al ingreso a la cohorte fue de 10,5 años, concentrándose más de la mitad de los casos en el grupo de 1 a 11 años, acorde a la normativa de cobertura del emicizumab a través FNR.

El 13,8 % de los pacientes presentaba inhibidor al momento del inicio del tratamiento con financiación a través del FNR, dentro del rango de valores encontrado en distintos registros internacionales (10 -36 %).⁽¹²⁻¹⁵⁾

La distribución geográfica mostró un 47,5 % de pacientes procedentes de Montevideo, proporción superior a la distribución nacional (37,2 % de la población). ⁽¹⁶⁾

La gran mayoría pertenecía al subsector público (91,2 %) principalmente asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (76,3 %) y el Hospital de Clínicas (12,5 %). Esta distribución probablemente se vincule a la mayor accesibilidad al tratamiento profiláctico adecuado con factor VIII a nivel de los Centros de Referencia en el subsector público.^(2,3)

Antes del inicio de emicizumab, la cohorte presentaba una elevada carga hemorrágica, con alta proporción de pacientes con sangrados en el último año, antecedentes de tratamiento de profilaxis con FVIII previo en la mayoría de los casos (72 %) y tres cuartas partes presentaban artropatía hemofílica secuelar, lo que configura una población con enfermedad clínicamente significativa.

Se observó una reducción marcada de la carga hemorrágica con el uso de emicizumab. Aunque aproximadamente la mitad de los pacientes presentó al menos un episodio de sangrado en algún momento del seguimiento, estos episodios se caracterizaron por la ausencia de repercusión hemodinámica y una menor necesidad de tratamiento a demanda en comparación con el período previo.

Los sangrados residuales fueron predominantemente mucocutáneos, frente a los episodios articulares y musculares. Estos hallazgos sugieren que, aunque una proporción de pacientes continúa con episodios de sangrado, el tratamiento con emicizumab modificó el perfil hemorrágico

hacia formas clínicas de menor frecuencia y gravedad de manera consistente en ambos subgrupos (con y sin inhibidor), en concordancia con lo reportado en estudios pivotaes de seguimiento. (8-10).

Se destaca la marcada disminución en la tasa anualizada global de sangrados (de 38,58 a 2,51 episodios por persona-año) y una reducción del 95,8 % en la tasa de sangrados articulares (de 9,48 a 0,40 episodios por persona-año). Estos hallazgos evidencian un impacto clínicamente relevante del tratamiento en el control de los episodios hemorrágicos, particularmente en el compromiso articular, que constituye una de las principales fuentes de morbilidad.

En comparación con el período previo al inicio de emicizumab se observó una disminución en todas las localizaciones evaluadas, con reducciones relativas en tasas anualizadas globales de sangrado entre 86,4 % y 100 %.

La dirección y magnitud del efecto observadas en esta cohorte es consistente con los resultados reportados en los ensayos clínicos pivotaes del programa HAVEN así como en registros internacionales, en los que la profilaxis con emicizumab se asoció a descensos sustanciales de las tasas anualizadas de sangrado en comparación con esquemas previos basados en factor VIII u otros agentes, (Anexo 2: Tablas 1 y 2). (6-10, 12-15)

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos reportados fueron escasos y de carácter leve, limitados a reacciones en el sitio de inyección y cefalea. Se registró un único fallecimiento durante el seguimiento, no relacionado con episodios hemorrágicos. En conjunto, estos hallazgos resultan consistentes con el perfil de seguridad descrito para emicizumab en revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyen ensayos clínicos y estudios de seguimiento en vida real. (17-18)

Cabe destacar algunas limitaciones del presente estudio. En primer lugar, la diferencia en la composición de las cohortes pre y pos-emicizumab, ya que 30 de los 80 pacientes considerados globalmente no pudieron incluirse en la valoración pre-emicizumab dado que iniciaron el tratamiento a través del FNR mientras recibían tratamiento preventivo con emicizumab. Por otra parte, se destacan las limitaciones vinculadas al reducido tamaño del subgrupo con inhibidor y el mayor tiempo medio de seguimiento en este grupo, factores que podrían influir en las estimaciones de tasa y en la magnitud de la reducción observada.

CONCLUSIONES

La experiencia nacional con emicizumab bajo cobertura del Fondo Nacional de Recursos evidencia una reducción sustancial de la carga hemorrágica en pacientes con hemofilia A severa, tanto con inhibidor como sin inhibidor, en condiciones de práctica clínica habitual. Los episodios de sangrado durante el seguimiento fueron poco frecuentes, ninguno se vinculó con repercusión hemodinámica y con menor requerimiento de tratamiento de reposición.

Estos resultados evidencian que la profilaxis con emicizumab redujo sustancialmente la frecuencia y severidad de los sangrados con un perfil de seguridad favorable durante el período de seguimiento.

ANEXO 1

Tabla 1 - Distribución y características de los episodios de sangrado ocurridos durante el año anterior al inicio del tratamiento con emicizumab, con la media de episodios por paciente durante el año previo, global y según presencia de inhibidor.

Localización sangrado	TOTAL DE LA POBLACIÓN		SEGÚN PRESENCIA DE INHIBIDOR								
			TODOS LOS PACIENTES			PACIENTES CON SANGRADO DURANTE EL AÑO PREVIO					
	Pacientes con sangrado n (%) (N=50)	Episodios por paciente en el año previo media & (episodios / total de pacientes)	Presencia de Inhibidor sí/no	Pacientes con sangrado n/N (%)	Episodios por paciente en el año previo media & (episodios / total de pacientes)	Episodios totales media (DE)*	Episodios Espontáneos media (DE)*	Episodios Traumáticos media (DE)*	Episodios Quirúrgicos media (DE)*	Repercusión hemodinámica en algún episodio del año previo n/N (%)	Tratamiento en algún episodio del año previo n/N (%)
Codo	20 (40,0%)	2,96 (148/50)	No	18/39 (46,2%)	3,74 (146/39)	8,1 (5,6)	6,8 (5,5)	1,3 (2,7)	0,0 (0)	1/18 (5,6%)	16/18 (88,9%)
			Sí	2/11 (18,2%)	0,18 (2/11)	1,0 (0)	1,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0/2 (0%)	1/2 (50,0%)
Rodilla	25 (50,0%)	2,86 (143/50)	No	22/39 (56,4%)	3,26 (127/39)	5,8 (5,8)	4,3 (6,0)	1,4 (2,2)	0,0 (0)	0/22 (0%)	21/22 (95,5%)
			Sí	3/11 (27,3%)	1,45 (16/11)	5,3 (6,7)	4,7 (7,2)	0,7 (1,2)	0,0 (0)	0/3 (0%)	3/3 (100%)
Tobillo	22 (44,0%)	2,52 (126/50)	No	19/39 (48,7%)	3,10 (121/39)	6,4 (4,1)	4,3 (3,7)	2,2 (3,0)	0,0 (0)	1/19 (5,3%)	18/19 (94,7%)
			Sí	3/11 (27,3%)	0,45 (5/11)	1,7 (1,2)	1,0 (1,7)	0,7 (0,6)	0,0 (0)	0/3 (0%)	3/3 (100%)
Otras articulaciones target *	10 (20,0%)	0,64 (32/50)	No	8/39 (20,5%)	0,74 (29/39)	3,6 (3,7)	2,5 (2,4)	1,1 (1,6)	1,1 (3,2)	1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)
			Sí	2/11 (18,2%)	0,27 (3/11)	1,5 (0,7)	1,0 (1,4)	1,5 (0,7)	0,0 (0)	0/2 (0%)	1/2 (50,0%)
Otras articulaciones	8 (16,0%)	0,50 (25/50)	No	8/39 (20,5%)	0,64 (25/39)	3,1 (3,7)	1,9 (2,2)	1,3 (2,1)	0,0 (0)	0/8 (0%)	7/8 (87,5%)
			Sí	0/11 (0%)	0,00 (0/11)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0/0	0/0 (0%)
Subcutáneas	42 (84,0%)	19,56 (978/50)	No	32/39 (82,1%)	18,31 (714/39)	22,3 (30,7)	14,8 (19,8)	12,7 (25,7)	0,1 (0,4)	0/32 (0%)	19/32 (59,4%)
			Sí	10/11 (90,9%)	24,00 (264/11)	26,4 (32,0)	24,5 (33,4)	0,9 (1,9)	0,0 (0)	0/10 (0%)	2/10 (20,0%)
Musculares	21 (42,0%)	1,26 (63/50)	No	18/39 (46,2%)	1,51 (59/39)	3,3 (4,9)	2,1 (2,9)	1,3 (2,2)	0,0 (0)	3/18 (16,7%)	17/18 (94,4%)
			Sí	3/11 (27,3%)	0,36 (4/11)	1,3 (1,2)	0,7 (1,2)	1,0 (1,0)	0,0 (0)	1/3 (33,3%)	3/3 (100,0%)
Hematuria	8 (16,0%)	0,20 (10/50)	No	8/39 (20,5%)	0,26 (10/39)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	0,0 (0)	0,0 (0)	1/8 (12,5%)	5/8 (62,5%)
			Sí	0/11 (0,0%)	0,00 (0/11)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0/0	0/0 (0%)
Bucales	14 (28,0%)	5,08 (254/50)	No	12/39 (30,8%)	6,46 (252/39)	21,0 (37,0)	9,3 (14,5)	12,6 (30,6)	0,3 (1,2)	1/12 (8,3%)	6/12 (50,0%)
			Sí	2/11 (18,2%)	0,18 (2/11)	1,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,5 (0,7)	0,0 (0,0)	1/2 (50,0%)	2/2 (100,0%)
Epistaxis	9 (18,0%)	2,98 (149/50)	No	7/39 (17,9%)	1,26 (49/39)	7,0 (5,2)	5,9 (5,8)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0/7 (0,0%)	3/7 (42,9%)
			Sí	2/11 (18,2%)	9,09 (100/11)	50,0 (69,3)	49,5 (70,0)	0,5 (0,7)	0,0 (0,0)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)
Oftalmológicas	1 (2%)	0,02 (1/50)	No	1/39 (2,6%)	0,03 (1/39)	1,0 (-)	NC	NC	NC	NC	NC
			Sí	0/11 (0,0%)	0,00 (0/11)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)

* Otras articulaciones target: hombro, cadera y muñeca

& Los valores de media corresponden al número de episodios de sangrado por paciente durante el año previo al inicio de emicizumab. Dado que todos los pacientes aportaron un año completo de observación, estos valores coinciden numéricamente con las tasas anualizadas de sangrado.

+ Media (DE) calculada sólo entre los pacientes que presentaron al menos un episodio de sangrado en esa localización durante el año previo.

NC no consignado

ANEXO 2

Tabla 2a. - Tabla comparativa basada en datos de ensayos clínicos de hemofilia A severa con emicizumab en profilaxis, (programa HAVEN).

Estudio	Diseño	Comparador (n por grupo)	N total	Población	Inhibidor	Esquema de mantenimiento con emicizumab	Seguimiento	ABR total	ABR tratados	Reducción vs comparador	% sin sangrados tratados (ST)	Notas
HAVEN 1 ⁶	Fase III, randomizado	A_Emicizumab (n=35) vs B_ no profilaxis (n=18). Incluye además cohortes no randomizadas adicionales	109	≥12 años	Sí	1.5 mg/kg semanal	≥24 sem	A_5.5 vs B_28.3	A_2.9 vs B_23.3	A_ 87% vs B	A_62.9% vs 5.6%	También ↓ sangrados espontáneos y articulares tratados
HAVEN 2 ⁷	Fase III, abierto, brazo único	Sin comparador concurrente (n=88); A_ régimen semanal (n=68), B_ c/2 sem (n=10) y C_ c/4 sem (n=10); comparador histórico: profilaxis con agentes bypass	88	<12 años, mediana 7 años	Sí	A_1.5 mg/kg semanal (n=68)	≥52 sem	3.2	0.3 vs 21.1	99% vs histórico en ABR ST	A_77% (94.7% sin ST articulares)	Comparación indirecta
HAVEN 3 ⁸	Fase III, randomizado	A_emicizumab semanal (n=36); B_ c/2 sem (n=35); C_ no profilaxis (n=18); D_ profilaxis previa con FVIII (n=48).	152	≥12 años	No	A_1.5 mg/kg semanal; B_ 3 mg/kg c/2 sem	≥24 sem	A_2.5, B_2.6 vs C_47.6	A_1.5 vs B_38.2 / C_4.8	A_96%, B_97% vs C_ no profilaxis; y 68% vs D_ FVIII profiláctico	A_56 y B_60% vs C_0%	Incluye comparación intraindividual vs FVIII
HAVEN 4 ⁹	Fase III, abierto, brazo único	Emicizumab mensual (n=41) sin comparador concurrente; histórico	41	≥12 años	Sí y No	6 mg/kg c/4 sem	≥24 sem	4.5	2.4	95% vs histórico	56%	Eficacia mantenida con esquema mensual
HAVEN pool largo plazo ¹⁰	Análisis combinado	A_ HAVEN 3 (151) y B_ HAVEN 4 (40) sin comparador.	191	Mixta	A_ no, B_ Sí y No	Correspondiente a cada estudio	4-5 años	A_1.8, B_3.0 Total 2.1	Media de 2.0; descenso de 3.4 (1-24sem) a 1.0 (217-240sem)	-	A_49.5%, B_46.2% Total 48.8%	Seguimiento prolongado. Tendencia a ↓ progresiva del ABR en el tiempo

En estudios sin comparador concurrente, las reducciones se basan en comparaciones históricas y deben interpretarse con cautela.

Tabla 2b. - Tabla comparativa basada en datos de registros y cohortes de hemofilia A con emicizumab en profilaxis.

Estudio	Diseño / población/ N	Edad	Inhibidor	Seguimiento principal	ABR total	ABR sangrados tratados*	ABR sangrados articulares	Pacientes (%) sin sangrados tratados	Notas	Seguridad EA
PedNet Registry¹²	Registro prospectivo multicéntrico europeo. 177 pacientes	Mediana (IIC): 8.6 (4.8 – 13.1)	Sí (36 %) y No (64%)	Mediana (IIC): 8.6 (4.8-13.1)	NR	Sin inhibidor: de 2.41 → 1.11 tras emicizumab; Con inhibidor: 5.08 → 0.75 tras emicizumab (media ABR)	NR	NR	Reducciones de ABR en pacientes con y sin inhibidor en comparación con los periodos previos de tratamiento estándar.	5 AEs relacionados con emicizumab (3% de la cohorte), incluido 1 con anticuerpos anti emicizumab
Brands¹³	Registro holandés 232 personas 2018 -2023	Mediana (IIC): 27 (13-51) 63% adultos.	Sí: 14 % en niños y 5% en adultos y No.	Mediana (IIC): 27 (14-31) meses. 469 pacientes/año	NR	ABR tratados: 1.5 (95% CI 1.3–1.7)	ABR articulares tratados: 0.8 (95% CI 0.6–1.0)	63% sin sangrados tratados, 80% sin sangrados articulares tratados		Régimen semanal o bisemanal 14 p con EAs leves. Uno con anticuerpos anti emicizumab
ASH Adelphi Real-World Survey¹⁴	Cohorte EEUU 77 pacientes con Factor VIII <5%, <1%: 53% emicizumab (de 293 registrados)	Media (DE): 21.7 (11.8)	Sí (10%) y No (90%)	Media 21.7 meses (DE 11.8)	NR	Pre vs post: 1.3→ 0.4		Antes: 43% sin sangrados; Después: 80% sin sangrados. 73% sin sangrados tratados		Sangrados leves (Pre vs post: 30vs 60%) y necesidad de hospitalización (Pre vs post: 27 vs 22%)
Levy-Mendelovich¹⁵	Cohorte prospectiva israelí 70 personas	Mediana edad 7.5 años (IIC 2.9–33.5)	Sí 33% / No 67%	18 meses con diferentes cortes de tiempo	NR	No se reporta media de ABR; centrado en proporciones de sangrado en periodos de tiempo		49% de la cohorte tuvo ≥1 espontáneo; 61% ≥1 traumático en 18 meses	El porcentaje de sangrados traumáticos y espontaneo no tuvo diferencias significativas entre periodos.	Sin reporte de EA. El riesgo de sangrado persiste y es más frecuente a mayor edad: incrementa con factor de 1.029 x año

ABR (del inglés annualized bleeding rate: tasa anualizada de sangrado), IIC: intervalo intercuartil, NR: no reportado. EA: eventos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
2. Lemos F, Boggia B, Casuriaga AL, Giachetto G, coordinadores. Guías de hemofilia 2024: actualización para el manejo integral. Montevideo: Centro Hospitalario Pereira Rossell, Departamento de Medicina Transfusional; 2024.
3. Boggia B, Lemos F, Mezzano R, Tiscornia A, Segovia A y cols. Primera Guía Práctica Clínica de Hemofilia. Uruguay 2013 [Internet]. Montevideo: Sociedad Uruguaya de Pediatría; 2013 [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2020/11/Primera-Guia-practica-clinica-de-hemofilia.pdf>
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. [Internet]. Haemophilia. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
5. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-1574. doi:10.1038/nm.2942
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2026];377(9):809-18. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068>
7. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* [Internet]. 2019;134(24):2127–2138. DOI: 10.1182/blood.2019001869

- [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/374210>
8. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(9):811–822. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550 [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803550>
 9. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4). *Lancet Haematol* [Internet]. 2019;6(6):e295–e305. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7 [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003963/>
 10. Mahlangu JN, Jiménez-Yuste V, Ventriglia G, Niggli M, Barlera S, Hermans C, et al. Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2024;8(2):102364. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102364 [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10978536/>
 11. Tratamiento de la hemofilia A con emicizumab. Normativa de Cobertura Realizada: setiembre 2021 Actualizada: febrero 2023. [Internet]. [citado 2 marzo 2026]. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2023/06/n_trat_hemofilia_a.pdf
 12. Van der Zwet K, de Kovel M, Motwani J, van Geet C, Nolan B, Glosli H, Escuriola Ettingshausen C, Königs C, Kenet G, Fischer K; PedNet Investigators. Bleeding control improves after switching to emicizumab: Real-world experience of 177 children in the PedNet registry. *Haemophilia*. 2024 May;30(3):685–692. doi: 10.1111/hae.15015. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38578720.
 13. Brands MR, Taal EM, Voshaar MO, Driessens MHE, van Veen CME, Kruip MJHA, den Exter PL, Laros-van Gorkom BAP, Stein-Wit MA, Fischer K, Meijer S, Meijer K, Beijlvelt M, Fijnvandraat K, Gouw SC. Real-world bleeding rates on emicizumab: the value of using nationwide digital treatment diary data in clinical research. *Res*

- Pract Thromb Haemost. 2025 Feb 27;9(2):102717. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102717. PMID: 40206324; PMCID: PMC11981740.
14. Recht M, Salehi H, Blazos C, Lai S, Morton E, Lee L, et al. Real-world experience with emicizumab for hemophilia A from the physician perspective based on survey data. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):5078. doi:10.1182/blood-2024-200784.
 15. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Barg AA, Levy T, et al. Real-world data on bleeding patterns of hemophilia A patients treated with emicizumab. *J Clin Med*. 2021;10(19):4303. doi:10.3390/jcm10194303.
 16. Censo 2023. Instituto Nacional de Estadística -INE- Uruguay. Población estimada, crecimiento intercensal y estructura por sexo y edad de Uruguay. Total país y por departamento. Resultados definitivos. Diciembre 2024. [Internet]. [citado 2 marzo 2024]. Disponible en: <https://www5.ine.gub.uy/documents/CENSO%202023/Poblaci%C3%B3n%20estimada,%20crecimiento%20intercensal%20y%20estructura%20por%20sexo%20y%20edad.pdf>
 17. Ikbel G, Hela B, Yassine KM, Hamida K, Kamel BS. Outcomes of Emicizumab in Acquired Hemophilia Patients: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241298661. doi:10.1177/10760296241298661.
 18. Muniz RL, Camelo RM, Araújo MS, Barbosa MM, Guerra AA, Acurcio FA, et al. Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(12):1087-1097. doi:10.1080/17474086.2023.2293096.