

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Asociación entre régimen de afiliación y ruralidad con presencia de hemartrosis, en niños colombianos con hemofilia, 2015.

REALIZADO POR

Juan Sebastian Montero Orozco

Sandra Cecilia Zambrano López

TUTORES

Ángela Pinzón Rondón

Ana María Pedraza Flechas

Sandra Patricia Garcés Sterling

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación

Asociación entre régimen de afiliación y ruralidad con presencia de hemartrosis, en niños colombianos con hemofilia, 2015.

Investigadores principales

Juan Sebastian Montero Orozco

Sandra Cecilia Zambrano López

Asesor clínico o temático

Sandra Patricia Garcés Sterling. Magister en Epidemiología Universidad El Bosque, julio 2014-diciembre 2018; especialista Oncohematología Pediátrica, Universidad Nacional de Colombia, febrero 2003-enero 2005.

Ángela Pinzón Rondón. Doctorado University of Maryland PhD, agosto 2006-mayo 2011; maestría/Magister Harvard University Master in Public Health, julio 1999-junio 2000.

Asesor metodológico

Ana María Pedraza Flechas. Doctora en Epidemiología Universidad Complutense de Madrid, 2017; especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública Ministerio de Sanidad

de España, 2013; magíster en Salud Pública Escuela Nacional de Sanidad de España, 2010;
médica Universidad Nacional de Colombia, 2007.

CONTENIDO

Título	7
Resumen	8
Planteamiento del problema	9
Introducción.....	10
Marco conceptual	143
Definición	143
Epidemiología.....	143
Genética e inmunología	154
Cuadro clínico.....	165
Fisiopatología.....	187
Diagnóstico	209
Pruebas de laboratorio	209
Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares.....	20
Diagnóstico molecular	20
Diagnóstico prenatal	21
Diagnóstico diferencial	221
Complicaciones.....	232
Tratamiento.....	243

Cuidados generales en pacientes con hemofilia	24
Modalidades de tratamiento:.....	265
Actualidad.....	299
Metodología.....	30
Objetivos.....	30
Objetivo general.....	30
Objetivos específicos	30
Hipótesis	311
Hipótesis alterna	321
Hipótesis nula	321
Tipo de estudio	332
Población de estudio	332
Criterios de selección de la población	332
Criterios de inclusión	332
Criterios de exclusión.....	332
Variables	342
Plan de análisis	397
Control de sesgos.....	408
Consideraciones éticas.....	39
Resultados.....	420

Discusión	50
Conclusiones.....	542
Colaboradores.....	553
Bibliografía.....	564

TABLAS

1. Tipo de tratamiento	34
2. Definición y operacionalización de las variables	35
3. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes: sin episodios hemorrágicos, con hemartrosis traumática y con hemartrosis espontánea en el año 2015.....	43
4. Distribución del tipo de tratamiento según régimen de afiliación, ruralidad y región.....	46
5. Análisis multivariante de tipo de tratamiento con régimen, ruralidad y región....	47
6. Análisis multinomial de presencia de hemartrosis traumática o espontánea de acuerdo con características sociales y clínicas.....	49

TÍTULO

Asociación entre régimen de afiliación y ruralidad con presencia de hemartrosis, en niños colombianos con hemofilia, 2015.

RESUMEN

Introducción

De acuerdo con la Cuenta de Alto Costo para el 2015, en Colombia, 1838 pacientes tenían diagnóstico de hemofilia, de los cuales 776 fueron pediátricos (42%). La hemartrosis es la principal complicación en estos pacientes, ya que induce a un deterioro irreversible de la funcionalidad en las articulaciones afectadas, incidiendo en la calidad de vida drásticamente. 344 niños con hemofilia (44%), presentaron un episodio de hemartrosis nuevo durante el año 2015. Este estudio pretende determinar la posible asociación entre el régimen de afiliación y la ruralidad con la hemartrosis en población pediátrica colombiana.

Metodología

Estudio de corte transversal, utilizando datos de la cuenta de Alto Costo en Colombia (2015). Como variable dependiente se tomó la hemartrosis (no hemartrosis, hemartrosis traumática y hemartrosis espontánea). Como variables independientes, el régimen de afiliación y la ruralidad del municipio de residencia. Se realizaron análisis descriptivos, bivariados y multivariados.

Resultados

De los 674 niños con hemofilia, 344 presentaron al menos un evento hemorrágico articular en el 2015 (51%). 195 niños presentaron al menos un episodio de hemartrosis espontánea y 149 al menos un episodio de hemartrosis traumática en el año 2015. Para el régimen de afiliación la hemartrosis traumática fue menos frecuente que en los del régimen contributivo (OR: 0,62; IC-95%: 0,38-0,99).

Conclusión

El presente estudio determinó que el régimen de afiliación y la ruralidad al cual esté inscrito el niño no inciden en la presencia de hemartrosis. En cambio, la severidad de la hemofilia es el factor determinante en la generación de hemartrosis.

Palabras claves: Hemofilia, Hemofilia A, Hemofilia B, Hemartrosis, Ruralidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Colombia, en el 2015, de los 674 niños con hemofilia, 344 presentaron al menos un evento hemorrágico articular en el 2015 (51%). 195 niños presentaron al menos un episodio de hemartrosis espontánea y 149 al menos un episodio de hemartrosis traumática. Esta información nos ha permitido evidenciar la presencia de eventos hemorrágicos articulares (hemartrosis), complicación de carácter irreversible y nefasta, tanto por la severidad del dolor como por la limitación de la(s) articulación(es) afectadas, incurriendo directamente en el desarrollo íntegro del paciente y por ende su calidad de vida, requirieron tratamiento farmacológico y atención interdisciplinaria que significa altos costos. Con esta investigación buscamos en lo posible identificar si existe asociación entre el régimen de afiliación, ubicación geográfica y la presencia de hemartrosis en población pediátrica con diagnóstico de hemofilia A o B durante 2015 en Colombia.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia se define como un desorden hemorrágico hereditario, que se origina como consecuencia de mutaciones en el cromosoma X, afectando a individuos de sexo masculino del lado materno, y en un tercio surge como consecuencia de mutaciones espontáneas, es decir, sin antecedentes familiares (1). Es la segunda enfermedad genética hemorrágica, después de la enfermedad de Von Willebrand, y la más frecuente de las entidades hereditarias ligadas al cromosoma X. Se caracteriza por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII (hemofilia A) y factor IX (hemofilia B)(1). Esta carencia o disfunción de las proteínas de la coagulación conducen a la presencia de manifestaciones hemorrágicas en diferentes sitios anatómicos, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones y músculos.

La severidad de la enfermedad depende de los niveles de actividad del factor afectado y se clasifica en severa cuando la actividad del factor es menor del 1%, moderada entre el 1% y el 5% o leve entre el 5% y el 40% (2 y 3). La incidencia de la hemofilia A es de aproximadamente 1/5.000 a 10.000 varones y la de la hemofilia B, 1 de cada 30.000 a 50.000 nacimientos (1). Afecta alrededor de 178.000 personas en el mundo, cifra que ha aumentado con respecto a los años anteriores, secundario a una mayor identificación de los pacientes y sobrevivida de estos, alrededor del 80% se encuentran en países con bajos recursos (4).

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social implementó el Decreto 2699 de 2007, en el que se establece que el gobierno nacional crea en el país la Cuenta de Alto Costo, un organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, que obliga a las empresas promotoras de salud (EPS) de ambos regímenes y demás entidades obligadas a compensar, a asociarse para abordar el alto costo y opera como un fondo autogestionado, que contribuye a estabilizar el sistema de salud, buscando así un adecuado uso de los recursos destinados al cubrimiento de la atención de las enfermedades catastróficas denominadas de alto costo y de lo correspondiente a las actividades de protección específica, detección temprana y atención de enfermedades de interés en salud pública .

Posteriormente, la Resolución 3681 de 2013 definió los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar, por única vez a la Cuenta de Alto Costo, para la elaboración del censo de pacientes con enfermedades huérfanas. Una vez realizado este censo sobre enfermedades huérfanas en Colombia, se evidencia que gran porcentaje de esta población corresponde a pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B, por lo que se consideró la necesidad de realizar una base de datos con información validada, detallada y actualizada de forma periódica, del paciente con hemofilia y otras coagulopatías, asociado a déficit de factores de coagulación para medir la prevalencia de esta enfermedad en el país, estructurado dicho compromiso en la Resolución 123 de 2015 (1).

Por tanto, las entidades administradoras de planes de beneficio pertenecientes a los regímenes contributivo, subsidiado, especial y de excepción, deben reportar la información anualmente, lo que permite el registro dinámico, brindando información actualizada de los pacientes que presenten la enfermedad. En el año 2015 fueron registrados 1.838 pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B, de los cuales 664 correspondieron a pacientes pediátricos (36%) (5).

Entre las principales complicaciones que afecta a los pacientes con hemofilia se encuentra la hemartrosis, definida como la presencia de hemorragia articular, que puede ocasionar pérdida de la amplitud de movimientos, asociado a dolor, inflamación y calor de la articulación, conduciendo a incapacidad (6). Las articulaciones que se comprometen con mayor frecuencia son los tobillos, rodillas y codos. Las hemorragias recurrentes en la misma articulación, originan la denominada artropatía hemofílica, que se caracteriza por inflamación y daño progresivo del tejido, debido a que la membrana sinovial no es capaz de reabsorber toda la sangre y los efectos tóxicos de los productos sanguíneos producen hipertrofia sinovial, fibrosis y deterioro del movimiento articular (7), induciendo una severa limitación de la función articular, deformidad crónica de las articulaciones y deterioro funcional, conduciendo a incapacidad duradera, deteriorando de forma significativa la calidad de vida del individuo, su familia e incluso su grupo social (7).

El Sistema General de Seguridad Social en Salud, fue creado en 1993 con la Ley 100 y actualmente el Decreto 780 de 2016 Único reglamentario del sector salud y de protección social compila las diferentes normas que regulan nuestro sistema y que se encuentra en cabeza del Ministerio de Salud y Protección Social. Para acceder a los servicios de salud, los

ciudadanos deben afiliarse al sistema. Para tal fin se crearon los tipos de regímenes, dentro de ellos el régimen contributivo (persona con capacidad de pago) y el régimen subsidiado (personas sin capacidad de pago, identificadas en el sistema de identificación de potenciales beneficiarios de programas sociales (SISBEN) en nivel 1 y 2 (8), y población considerada especial), e inscribirse en una Empresa Promotora de Salud (EPS), las cuales tienen la función de ofrecer el plan de beneficios en salud a sus afiliados que desde 2012 se igualó para ambos regímenes (Acuerdo 32 de 2012) y que implementa a través de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) que pueden ser de carácter público, como los centros de atención primaria, hospitales y empresas sociales del Estado o privadas. También se diferencian según el nivel de complejidad, en instituciones de primer, segundo, tercer y cuarto nivel.

Teniendo en cuenta que Colombia es un país con una marcada pluriculturalidad, diversidad étnica y desigualdad social a lo largo de las diferentes regiones que conforman el territorio nacional, se considera esto como un potencial factor de riesgo que puede dificultar el acceso, continuidad y eficacia de los servicios en salud a pacientes con diagnóstico de hemofilia, repercutiendo en la presencia de complicaciones como la hemartrosis.

MARCO CONCEPTUAL

Definición

La hemofilia es un trastorno hemorrágico causado por la disminución o ausencia de la actividad procoagulante del factor VIII (hemofilia A o hemofilia clásica) o IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas). El origen de la hemofilia es genético, con patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, donde se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. La presencia de alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condiciona la deficiencia cuantitativa o funcional del factor VIII y IX. Esta anomalía es heredada en el 70% de los casos, el otro 30% es consecuencia de una mutación de Novo, la cual heredará a su descendencia con el mismo patrón de herencia (9).

Epidemiología

La hemofilia es la segunda enfermedad genética hemorrágica más frecuente, después de la enfermedad de Von Willebrand, y la más frecuente de las patologías hereditarias ligadas al cromosoma X (10)(11). La hemofilia A es más común que la hemofilia B. La prevalencia mundial aproximada es de un caso por 10.000 varones para la HA y de un caso por 50.000 para la HB. En el año 2017, la Federación Internacional de Hemofilia reportó que en el mundo hubo cerca de 184.723 personas con diagnóstico de hemofilia, la mayoría de pacientes localizados en países de altos ingresos como Canadá, Reino Unido, Francia, Hungría, Australia y Nueva Zelanda (12).

Los registros nacionales en Europa y en EE.UU. aportan información valiosa acerca del comportamiento epidemiológico de la enfermedad, al tiempo que dejan ver claramente cómo las diferencias en la accesibilidad al tratamiento condicionan los distintos patrones de evolución clínica (13).

En Colombia, el primer censo nacional de hemofilia A y B lo llevó a cabo el Ministerio de Salud y Protección Social, a través de la Cuenta de Alto Costo en el año 2013, lo que permitió identificar que la hemofilia A y B es la enfermedad huérfana más prevalente en el país (14). En cumplimiento de la Resolución 123 de 2015 (Ministerio de Salud y Protección Social), la

Cuenta de Alto Costo continuó realizando año a año el registro de personas diagnosticadas con hemofilia y otras coagulopatías con corte a 31 de enero de cada período.

Para el año 2015, en nuestro país fueron registrados un total de 1832 pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B, de los cuales 83,3% correspondió a pacientes con hemofilia A y el 16,7% restante a hemofilia B (5). Según la distribución de frecuencias de la edad por quinquenios, teniendo en cuenta el tipo de deficiencia, en la hemofilia A, el grupo etario entre 5 y 9 años tiene el mayor porcentaje de pacientes (13,5%), luego el grupo de 15 a 19 años (13,4%) y, por último, el grupo de 10 a 14 años (13%). En la hemofilia B, el grupo entre 10 y 14 años (14%) seguido del grupo de 15 a 19 años (12,1%); lo que permite concluir que la población con hemofilia en Colombia son pacientes pediátricos en un porcentaje importante (5).

Ahora bien, datos más recientes, exactamente en el año 2017, en Colombia se reportaron 2114 casos (hemofilia A y B) de estos el 83% correspondió a casos de hemofilia A y el 17% a hemofilia B, lo que ubica actualmente la prevalencia de hemofilia en nuestro país en 4.7 por 100.000 afiliados al sistema de salud (14).

Genética e inmunología

El origen de las alteraciones cromosómicas en la hemofilia es generalmente mutaciones puntuales en 46% de los casos, inversiones en 42%, deleciones en 8%, y mutaciones no identificadas en un 4% (15) y el patrón de herencia es recesivo ligado al cromosoma X; por ende las manifestaciones clínicas se evidencian solo en los varones y las mujeres son portadoras, teniendo en cuenta que la mujer posee dos cromosomas X, donde uno de ellos es normal. El estado de portadora se infiere por la historia clínica, el árbol genealógico y la actividad del factor en cuestión (16). El estándar de oro diagnóstico para el estado de portadora es el estudio genético (17).

Cuadro clínico

Las hemofilias A y B no se distinguen desde el punto de vista clínico, ya que en los dos casos el fenotipo característico es la tendencia a las hemorragias y estas son proporcionales al grado de deficiencia del factor hemostático alterado(3). El nivel funcional del factor deficiente permite clasificar la enfermedad en grave cuando se presenta <1% de la actividad y se caracteriza por presencia de hemorragias espontáneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable. Hemofilia moderada, entre el 1% y el 5% de actividad del factor y se caracteriza por hemorragias espontáneas ocasionales; hemorragias prolongadas ante traumatismos o cirugías menores y finalmente, hemofilia leve con un porcentaje de actividad entre el 5% a <40% del valor normal, estos pacientes presentan hemorragias graves ante traumatismos o cirugías importantes. Las hemorragias espontáneas son poco frecuentes (3).

Existe también otra clasificación según la localización de la hemorragia. Así, tenemos sangrados menores como epistaxis, hematomas o equimosis, especialmente en extremidades, los que generalmente se controlan con medios físicos y no alteran el curso normal de la vida del paciente. Hemorragias graves, cuando se presentan en articulaciones, músculos o mucosas de boca, nariz o sistema génico urinario y sangrados que ponen en riesgo la vida, como son las intracraneales, de cuello o gastrointestinales (3).

Aunque las hemorragias intracraneales son relativamente raras en comparación con otros sitios de sangrado, es uno de los eventos más peligrosos y potencialmente mortales en los paciente con hemofilia, estas pueden presentarse en individuos de todas las edades, espontáneamente o después de un trauma (18). Las epistaxis, hemorragia oral y gastrointestinal pueden presentarse después de un traumatismo menor, procedimientos dentales, presencia de tos o vómito (19).

La presencia de lesiones en el tracto gastrointestinal, como esofagitis, gastritis, pólipos, divertículos o sangre deglutida secundaria en presencia de epistaxis pueden presentarse con sangre en las heces o hematemesis. Además, la hemorragia en la pared abdominal puede producir dolor intenso que imita un abdomen agudo o producen obstrucción o invaginación intestinal (20).

La presencia de hematuria es una manifestación frecuente de hemofilia grave; por lo general, es benigna y no está asociada con la pérdida progresiva de la función renal. El sangrado puede surgir de los riñones o la vejiga y puede persistir durante días o semanas, en ocasiones puede estar acompañado de cólico de moderada intensidad que generalmente es secundario a la obstrucción uretral secundaria a la formación de coágulos a este nivel (21). A nivel muscular, el sangrado puede cursar con formación de hematomas, en la mayoría de los casos afecta los músculos de las piernas y de los brazos, puede ser extenso y puede comprometer las estructuras neurovasculares y producir síndrome compartimental, especialmente en la parte inferior de la pierna y el antebrazo (22).

Sin embargo, los episodios hemorrágicos que se presentan con mayor frecuencia en el paciente hemofílico es la hemartrosis, es decir, el sangrado en una articulación que representa hasta el 80% de las hemorragias y que cuando se presentan de forma espontánea indica enfermedad grave (23).

El sangrado en la cavidad articular se origina en los vasos sinoviales, afecta especialmente las rodillas y los tobillos, que son las principales articulaciones que soportan peso, no obstante, de acuerdo con la edad, los tobillos se afectan con mayor frecuencia en los niños, mientras las rodillas, los codos y los tobillos se afectan más en adolescentes y adultos. Generalmente una articulación se ve afectada a la vez, pero no son infrecuentes los sitios de hemorragia múltiple, La hemartrosis se caracteriza por ser dolorosa y puede ser físicamente debilitante, ya que la distensión del espacio sinovial y el espasmo muscular asociado conducen a una presión intrasinovial marcadamente aumentada (23).

La edad es un determinante importante en la presentación clínica de la hemartrosis. En los bebés, los primeros signos de hemorragia incluyen irritabilidad y disminución del uso de la extremidad afectada, en niños mayores y adultos, la hemartrosis se manifiesta por rigidez prodrómica y en algunos pacientes, por una sensación cálida característica, seguida de dolor agudo, inflamación y limitación para la movilización (23). Una vez que se produce el daño y la inflamación de la articulación, esta desarrolla mayor susceptibilidad a un sangrado adicional, es decir, se convierte en una articulación diana, ocasionando como consecuencia una sinovitis crónica y discapacidad permanente denominado artropatía hemofílica que

ocurre hasta en la mitad de los pacientes con hemofilia severa, cuando no reciben manejo apropiado (24).

La artropatía se desarrolla como consecuencia de las hemartrosis recurrentes, ya que cuando se presenta de forma reiterativa el sangrado de los vasos sinoviales hacia el espacio intraarticular se deposita hierro, se presenta sinovitis, pérdida de cartílago, formación de quistes subcondrales, quistes óseos, erosión, estrechamiento del espacio articular y fibrosis densa de la articulación que puede provocar contracturas, dolor y limitación del movimiento de forma irreversible (25).

En los casos graves de hemartrosis hasta el 50% de los casos presenta degeneración articular en los 6 años siguientes a partir de la primera hemartrosis; convirtiéndose en un cuadro nefasto para el paciente, ya que afecta directamente su calidad de vida por las secuelas irreversibles que genera, por lo que es de vital importancia la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y adecuado de las hemartrosis (1).

Fisiopatología

Se define hemostasia como el proceso fisiológico por medio del cual un organismo genera la formación de un trombo plaquetario en respuesta a una lesión vascular, en dicho proceso intervienen diferentes elementos como son las plaquetas, la fibrina, la trombina y los factores de coagulación, entre otros (26). El proceso se encuentra dividido en dos fases: hemostasia primaria y hemostasia secundaria. En la hemostasia primaria se presentan el espasmo vascular, conocido como vasoconstricción, y la fase plaquetaria en la que se forma el tapón plaquetario, y la hemostasia secundaria, también llamada fase de los factores de coagulación.

Tras la lesión vascular, se produce una vasoconstricción y el flujo de sangre queda expuesto a la matriz subendotelial. El factor de Von Willebrand (FVW) producido por las células endoteliales o el que fluye por el plasma, unido al factor VIII (FVIII), entra en contacto con las proteínas de la matriz subendotelial, cambia su conformación y proporciona el pegamento al que se unen las plaquetas por medio de un receptor para el mismo (adherencia plaquetaria). Una vez adheridas, las plaquetas se activan y liberan unos gránulos (ADP, tromboxano A2, etcétera), que aumentan el coágulo por medio de la interacción plaquetaria (agregación plaquetaria) y atraen otras plaquetas hacia el coágulo plaquetario.

Los fosfolípidos de la membrana plaquetaria se exteriorizan e interaccionan con los complejos X-asa y protrombinas donde actúan como cofactores el FVIII de la coagulación y el factor V (FV), respectivamente, regulando la velocidad del proceso de coagulación, que precisa de esa superficie fosfolípida para su correcto funcionamiento. A su vez, la lesión vascular libera el factor tisular y altera la superficie vascular, iniciándose la cascada de la coagulación y la formación final del coagulo de fibrina (27).

La hemostasia secundaria, también llamada fase de los factores de coagulación, tiene como objetivo la formación de trombina para convertir fibrinógeno en fibrina y reforzar el tapón plaquetario. Esto pasa al iniciarse la coagulación, los zimógenos se activan y, a su vez, activan a otros, en una reacción en cadena, en la que otros factores de la coagulación actúan como cofactores, catalizando esas reacciones hasta que, finalmente, el fibrinógeno se transforma en fibrina, formando el coagulo. Este se retrae y estabiliza por medio del factor XIII (FXIII). Las plaquetas proporcionan la superficie en la que se producen las reacciones de los factores de la coagulación, forman un tapón en el lugar del daño vascular y se contraen para limitar el tamaño del coagulo.

Finalmente, la restauración de la permeabilidad vascular se establece por la fibrinólisis: la plasmina, proteína final de la vía fibrinolítica, degrada la fibrina, apareciendo los productos de degradación de la fibrina y los dímeros-D. La generación de la plasmina desde el plasminógeno está estimulada por el activador tisular del plasminógeno y la reacción está limitada por el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP), por la α 2-antiplasmina y por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (a través del complejo trombina-trombomodulina), que actúan a nivel más distal.

En síntesis, el síndrome hemofílico es la expresión de una alteración de la coagulación, ocasionado por una deficiencia en alguna de las globulinas plasmáticas que intervienen en la producción de la tromboplastina activa, o como se la ha llamado también, una hipotromboplastinemia.

Diagnóstico

Los aspectos clave para el diagnóstico son la historia clínica, con énfasis en los antecedentes heredofamiliares y el patrón de herencia, la semiología de la hemorragia, la exploración física y los exámenes de laboratorio, tanto de escrutinio como confirmatorios, el diagnóstico se confirma con la medición de actividad del factor de coagulación específico o pruebas genéticas (28). Con respecto a los síntomas se debe evaluar la presencia de hemorragias previas en el paciente, incluso desde su etapa neonatal; por tanto, es de vital importancia identificar si presentó sangrados durante el parto por cordón umbilical, presencia de equimosis, presencia de hemorragias durante las inmunizaciones o por traumatismos menores. Realizar un historial familiar exhaustivo que incluya evaluaciones previas de hemofilia y otros trastornos hemorrágicos a los miembros de la familia (28).

El diagnóstico definitivo de la hemofilia y su clasificación se realizan midiendo el nivel funcional del FVIII o FIX para la HA o HB, respectivamente. La mayoría de los pacientes tiene < 30% de la función del factor en cuestión (7).

Pruebas de laboratorio

Es conveniente iniciar con estudios que incluyan pruebas de detección de hemostasia, incluido el tiempo de protrombina (PT), y el recuento de plaquetas que en la hemofilia son normales, a diferencia del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) que se prolonga en la enfermedad moderada y grave. Los pacientes con hemofilia leve pueden tener un aPTT normal porque este puede ser normal con niveles de factor superiores al 15%, según la sensibilidad del ensayo de aPTT utilizado. Por tanto, aunque un aTTP prolongado concuerda con la hemofilia, un aTTP normal no excluye la posibilidad de una hemofilia leve, especialmente la hemofilia B (28).

Ahora bien, si el aPTT es prolongado, se realizan estudios de mezcla para determinar si el paciente tiene una deficiencia de factor o presencia de un inhibidor, que son autoanticuerpos que bloquean la actividad del factor relevante (29). Una vez descartada la presencia de inhibidores entonces se mide el nivel de actividad del factor (9), que generalmente se realiza mediante un ensayo basado en aPTT, el rango normal habitualmente se considera de aproximadamente 55% a 150% del valor normal; este rango también depende del valor de

referencia del laboratorio que lo realiza; además hay que tener en cuenta que un nivel de actividad de factor del 100% corresponde a 1 UI / ml. Los ensayos cromogénicos, en los que la lectura se basa en la liberación de un producto de color, se utilizan cada vez más; estos ensayos tienen menos variabilidad y miden la actividad del factor específico en lugar de la cascada de coagulación completa. (11).

En pacientes con deficiencia de factor VIII es importante excluir la enfermedad de Von Willebrand mediante la prueba del antígeno del factor Von Willebrand. Además, es importante realizar las pruebas genéticas para identificar la presencia de una mutación genética específica (28).

Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares

Para la realización del diagnóstico precoz, se recomienda obtener sangre del cordón umbilical y así determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser dificultoso en los neonatos por los niveles normalmente disminuidos de FIX en esta etapa, que se normalizan alrededor del sexto mes de vida (1).

Diagnóstico molecular

Es el método que permite identificar la mutación responsable de la hemofilia, y por ende se recomienda para detección de portadoras (1).

Diagnóstico prenatal

Este diagnóstico es posible por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o por medio de amniocentesis en torno a de la semana 20 de gestación (1).

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales de la hemofilia incluyen otros trastornos hereditarios de la coagulación y otras causas de un tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (aPTT). Por lo general, estas condiciones se pueden diferenciar fácilmente midiendo el nivel de factor apropiado, dentro de ellos se encuentra la enfermedad de Von Willebrand que al igual que la hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario que puede estar asociado con un aPTT normal o prolongado asociado a reducción de factor de Von Willebrand. A diferencia de la hemofilia, la transmisión es autosómica dominante para los tipos 1 y 2, y autosómica recesiva para el tipo 3, por lo que se presenta tanto en pacientes masculinos y femeninos, y la gravedad de la enfermedad es similar en ambos sexos (30).

Los trastornos plaquetarios hereditarios también pueden causar síntomas de sangrado clínico, estos se caracterizan por trombocitopenia o morfología anormal de las plaquetas con pruebas de coagulación normales y a diferencia de la hemofilia, la mayoría de estos trastornos presentan patrón de herencia autosómicos recesivos (31).

La deficiencia del factor XI, también llamada síndrome de Rosenthal o hemofilia C, es un trastorno hemorrágico que se caracteriza por deficiencia del factor XI y aPTT prolongado. A diferencia de la hemofilia A y B, estos pacientes generalmente no presentan hemorragias espontáneas y es más prevalente en los judíos Ashkenazí (32).

La deficiencia del factor XIII está involucrado en la estabilización del coágulo de fibrina y su protección contra la fibrinólisis. Su deficiencia puede producir hemorragia grave en homocigotos y hemorragia más leve en heterocigotos. Al igual que la hemofilia, la deficiencia del factor XIII puede presentarse con hemorragia intracraneal alrededor del momento del nacimiento o hemorragia asociada con la separación del cordón umbilical. A diferencia de la hemofilia, la presentación típica es hemorragia tardía después de la hemostasia inicial y presenta aPTT, PT y niveles de actividad de los factores VIII, IX y XI normales (33).

Existen además otras deficiencias de factor con aPTT prolongado, de carácter heredado, como deficiencias de factor XII, precalicreína o quinínógeno de alto peso molecular que pueden causar un aPTT prolongado, sin embargo las pruebas de diagnóstico revelarán la deficiencia específica, con niveles normales de factor VIII, IX y XI (34).

Complicaciones

Dentro de las complicaciones más importantes se incluyen destrucción articular por hemartrosis repetitivas y secuelas neurológicas de hemorragia intracraneal. Las complicaciones de la infusión de factor incluyen infecciones transmitidas por productos de factor derivados de plasma, típicamente virales y desarrollo de inhibidores.

El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más significativa observada en pacientes con hemofilia, estos son autoanticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX que interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolos ineficaces y por ende haciendo muy difícil el control o prevención de los episodios hemorrágicos. Estos anticuerpos se desarrollan en respuesta al factor exógeno; ocurren en aproximadamente en el 30% de los pacientes con hemofilia A severa y del 3 al 5% con hemofilia B severa (3).

Los inhibidores son mucho menos comunes en pacientes con enfermedad leve o moderada, presumiblemente porque el factor infundido no es tan probable de ser reconocido como proteína en estos individuos. Además la presencia de inhibidores complican los episodios de sangrado porque disminuyen la capacidad de respuesta a las infusiones de los factores, concomitantemente pueden ocasionar retraso de la edad ósea y la transición del estadio Tanner, menor velocidad de crecimiento y niveles de testosterona sérica más bajos (35).

La actividad del inhibidor del factor VIII y del factor IX se mide mediante el ensayo Bethesda, que establece el diagnóstico de un inhibidor y cuantifica el título del anticuerpo a la vez que permite clasificar al paciente en responder alto cuando desarrollan títulos superiores a cinco unidades Bethesda, estos pacientes muestran un aumento en el título de anticuerpos después de cada exposición, respuesta que comienza dentro de 2 a 3 días, alcanza su punto máximo de los 7 a 21 días y puede persistir durante años en ausencia de reexposición (36). Los bajo respondedores son aquellos que tienen títulos de anticuerpos persistentemente bajos (menos de cinco unidades Bethesda) que no aumentan después de la infusión del factor y pueden incluso desaparecer (37).

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende el tratamiento de inmunotolerancia que hasta el momento es la única estrategia demostrada exitosa para erradicar el inhibidor; esta

consiste en la administración rutinaria del factor deficiente buscando generar tolerancia del sistema inmune del paciente. Existe una variedad de protocolos de que utilizan una amplia gama de regímenes de dosificación con o sin terapia inmunosupresora, o mediante el uso de agentes de derivación para suprimir los episodios de sangrado (38).

El tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor depende del sitio y severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente y de la disponibilidad de los agentes terapéuticos (1).

Y por último, se puede realizar profilaxis con agentes bypassantes, que son concentrado de complejo protrombínico activado, producto derivado plasmático que contiene FII, IX y X no activados y VII activado, contiene además trazas de FVIII. La dosis máxima es 100 UI/kg y la dosis máxima diaria: 200 UI/kg. También se cuenta con el FVII activado recombinante que ha demostrado no producir respuesta amnésica. Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, esta respuesta se ha asociado a variaciones significativas intra e inter individuales (1).

Tratamiento

En la actualidad no se cuenta con tratamiento curativo para la hemofilia, por tanto, las intervenciones van dirigidas a proporcionar calidad de vida a través de la reducción de las complicaciones apoyadas en la atención integral y así disminuir otros riesgos para la salud que tienen el potencial de volverse más complicados, debido al trastorno de la coagulación subyacente como es el caso de la artropatía hemofílica. La atención integrada debe instituirse tan pronto como se realice el diagnóstico de hemofilia (39). Esto incluye decisiones sobre el uso de la profilaxis de los factores, métodos para minimizar el riesgo de sangrado, modificaciones para facilitar la atención integral de rutina, orientación genética, asesoramiento y acompañamiento psicosocial, facilitando la educación en la familia sobre la enfermedad, signos de alarma, cuidados del paciente hemofílico, recomendaciones y centros de tratamiento de hemofilia a disposición del paciente en caso de emergencia o realización de controles y seguimiento, todo con el fin de brindar atención multidisciplinaria e integral.

Cuidados generales en pacientes con hemofilia

El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es la atención integral, y por ende priorizar las actividades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes, buscando prevenir las hemorragias, y en caso de presentarse brindar la posibilidad de la aplicación inmediata del tratamiento, que consiste en la administración por vía endovenosa del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX), con el fin de minimizar el daño articular y demás complicaciones. Cuando la administración del concentrado se hace tardíamente, esto determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas (1).

Ahora bien, en caso de presentarse episodios de sangrado leves y algunos moderados, el tratamiento domiciliario es la forma ideal de manejo de estos eventos, por lo que es de vital importancia aprender a reconocer las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, infundir con la técnica correcta y realizar un uso responsable de los concentrados. En este escenario es muy importante explicar al paciente y a su familia acerca de los posibles efectos adversos que, aunque son poco frecuentes deben conocerlos tales como reacciones alérgicas, rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómito, que pueden llegar a presentarse durante la infusión o dentro de las horas siguientes. Las reacciones alérgicas en pacientes con hemofilia B pueden preceder o ser simultáneos a la presencia de un inhibidor, por lo que se recomienda que la administración de las primeras 20 dosis de FIX sean realizadas en un ámbito hospitalario.

Cuando se lleva a cabo la administración domiciliaria de los concentrados, es imprescindible llevar un registro de estos y previamente realizar al paciente talleres educativos, a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para el manejo adecuado del tratamiento. Otro cuidado fundamental en los pacientes con hemofilia es evitar todas las actividades en las que puedan producirse traumatismos como deportes de contacto, fútbol, boxeo, rugby y demás, contrario a esto fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras actividades que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación.

De igual forma, hay que evitar el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria y hacer uso de medicamentos para protección gástrica, ya que los pacientes con hemofilia

tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada. En el caso de los menores que deben recibir el plan de vacunación habitual en forma completa, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea, sin embargo si la administración se debiera ejecutar de forma intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación y todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B. Por supuesto, siempre que el paciente va a someterse a cualquier procedimiento invasivo, deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados (1).

Modalidades de tratamiento

Inicialmente el tratamiento dado a los pacientes con hemofilia consistía en la aplicación de tratamientos de reemplazo por medio de transfusiones sanguíneas, crioprecipitados y actualmente se utiliza concentrados de factor deficiente. La terapia de reemplazo con concentrados de factor consiste en la administración por vía intravenosa del factor de la coagulación que se encuentre deficiente en el paciente. De acuerdo con la severidad y las condiciones del individuo se establece un protocolo para la administración denominada a demanda o profiláctico (40).

En el tratamiento a demanda, el concentrado se administra solo ante la aparición de un evento hemorrágico y en el manejo profiláctico, el tratamiento con concentrado de factor se aplica vía intravenosa con frecuencia establecida de acuerdo con la necesidad de cada paciente, esto con el fin de prevenir posibles hemorragias que induzcan la destrucción de las articulaciones, siendo el objetivo principal de este tipo de tratamiento preservar las funciones músculo esqueléticas normales.

Si se compara profilaxis versus terapia a demanda, tenemos que, en caso de deficiencia leve o moderada de factor, con un descenso del fenotipo de sangrado clínico, es un factor importante en la toma de decisiones que favorece la terapia bajo demanda. En cambio, la terapia profiláctica es altamente efectiva para reducir el sangrado y las complicaciones a largo plazo de la hemorragia, tales como la artropatía crónica, especialmente aquellas con deficiencia de factor grave (41). Además, reduce también la incidencia de hemorragia intracerebral, que es menos común que la hemorragia articular pero potencialmente mucho

más devastadora (42). Las ventajas adicionales incluyen la reducción de hospitalizaciones y la reducción del ausentismo escolar en los niños (24).

Sin embargo, los costos de la profilaxis son altos, puesto que se requiere un acceso venoso recurrente y por ende la colocación de un catéter venoso central lo que puede aumentar el riesgo de infección o trombosis, además se necesita de la adherencia para las infusiones recurrentes de factor intravenoso. Todo esto hace que el costo general de la atención y la interferencia con la vida familiar y las actividades normales sean dispendiosos (43). Por esto es de relevancia mayor, el hecho de informar muy bien al paciente y a su familia o cuidadores de los riesgos y beneficios para identificar en que momento iniciar la profilaxis con la mejor adherencia.

La terminología para la profilaxis fue revisada en la guía de la Federación Mundial de Hemofilia de 2012 para aclarar si la profilaxis es primaria, es decir antes de que haya ocurrido un evento hemorrágico, o secundaria, y continua o intermitente. La profilaxis primaria es aquella donde se administra el concentrado del factor en aquellas personas con ausencia de una enfermedad articular osteo-cartilaginosa documentada, y antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación grande, pero que tienen un alto riesgo de presentarlo debido a que cursan con deficiencia grave de factor, esto indiscutiblemente con el fin de prevenir el sangrado y sus complicaciones (41). La profilaxis primaria ha sido aceptada por el Consejo Asesor Médico y Científico de la Fundación Nacional de Hemofilia y el Grupo de Trabajo Pediátrico de la Organización de Doctores de Hemofilia del Reino Unido, como la modalidad de tratamiento óptimo para pacientes con hemofilia severa (44).

La profilaxis secundaria es el tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido más de 2 hemartrosis y antes del inicio de una enfermedad articular (1), está diseñada para las personas que han tenido más de dos episodios hemorrágicos, por ejemplo hemorragias en una articulación diana, evidencia de enfermedad articular mediante examen físico o radiografía, esto con el fin de prevenir una mayor morbilidad, independientemente de la actividad o nivel del factor (41). En paciente con enfermedad grave, es decir, con actividad de factor $<1\%$ y más de un episodio hemorrágico deberían recibir profilaxis secundaria.

La profilaxis terciaria se establece como el tratamiento regular y continuo, que se inicia posterior al inicio de la enfermedad articular que se ha documentado mediante un examen físico e imágenes radiológicas (3).

La profilaxis intermitente también llamada “profilaxis a corto plazo”, se administra en individuos con deficiencia de factor moderado o leve y sin hemorragia previa, la necesidad de profilaxis se individualiza en función del nivel de factor del paciente, factor que es deficiente, nivel de actividad física que ejecute o previo a realización de procedimientos quirúrgicos. Esta se administra por varias semanas e incluso meses y luego se suspende de acuerdo con la presencia de sangrado del paciente.

Lo ideal es que los pacientes hemofílicos reciban tratamiento individualizado, desafortunadamente muchas personas para quienes la profilaxis es apropiada pueden no tener acceso a las infusiones de los factores, debido a los bajos recursos económicos, la dificultad para acceso a servicios de salud y entornos de recursos limitados. Las opciones para aquellos que no pueden recibir profilaxis regular incluyen profilaxis intermitente o profilaxis con dosis más bajas, sin embargo, esta carencia del tratamiento o en dosis no adecuadas se ve reflejado en el número de hemorragias presentes, principalmente a nivel articular y por ende toda la limitación y afección directa en la calidad de vida de paciente.

Ahora bien, con respecto a las dosis, para la hemofilia A se debe administrar factor VIII, de 25 a 40 unidades / kg de peso corporal, administrado tres veces por semana (protocolo de Malmo) o de 15 a 30 unidades / kg tres veces por semana (protocolo de Utrecht), buscando alcanzar la dosis óptima y el nivel mínimo. Para la hemofilia B, administrar factor IX, de 25 a 40 unidades / kg de peso corporal, administrado dos veces por semana (protocolo de Malmo) o de 15 a 30 unidades / kg dos veces por semana (protocolo de Utrecht). Los productos de mayor duración permiten una dosificación semanal o una vez cada dos semanas. También se usan otros horarios o protocolos de administración, como en días alternos; todo depende de la información del producto específico que se administra y la farmacocinética individual del paciente (3).

Con respecto a productos de factor de reemplazo, actualmente hay disponibles un gran número que pueden producir una hemostasia satisfactoria. Para la hemofilia A y la hemofilia

B, estos incluyen proteínas derivadas de plasma, proteínas recombinantes y proteínas recombinantes con modificaciones para prolongar la vida media.

Para las personas con un inhibidor, se emplea tratamiento de inmunotolerancia para intentar erradicar el inhibidor, tratamiento de los episodios hemorrágicos, profilaxis con agentes bypaseantes como los concentrados de complejo protrombínico activado, producto derivado plasmático; contiene FII, IX y X no activados y VII activado; contiene trazas de FVIII. Dosis máxima: 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg. FVII activado recombinante, producto recombinante; no produce respuesta amnésica. Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a variaciones significativas intra e interindividuales (1). Actualmente se desarrollan varias terapias profilácticas distintas del factor de reemplazo, incluido un anticuerpo monoclonal el Emicizumab que sustituye la función del factor VIII activado y terapias que bloquean la función de los inhibidores de la coagulación. La elección entre los productos es individualizada y tiene en cuenta la seguridad, la pureza, el riesgo de desarrollo de inhibidores, la vida media, la farmacocinética individual y el costo (3).

Actualidad

La principal limitación con los productos existentes es su corta vida media (8-12 h para el factor VIII y 18-24 h para el factor IX), por lo que se necesitan administraciones frecuentes, La tecnología de bioingeniería que se ha incrementado la vida media de los factores de coagulación recombinantes es la PEGilación (45), que es ampliamente utilizado en la modificación de drogas y consiste en la unión de polietilenglicol polímeros a los agentes terapéuticos covalente, ya sea a través del sitio de unión específica para liberar los residuos de cisteína o por medio de la ingeniería de proteínas (46).

Otra estrategia para ampliar las vidas medias de las proteínas es fusionar a otra proteína con una de mucho más larga vida media, tales como la región fragmento cristalizable Fc de IgG o albúmina humana. Ambos enfoques se aprovechan de reciclaje neonatal mediada por receptor Fc, que retrasa la degradación lisosomal de las proteínas de fusión y los recicla de nuevo en circulación (45).

Adicionalmente, otras tecnologías intentan mejorar la hemostasia mediante la reducción del efecto de los anticoagulantes naturales en lugar de sustituir el factor que falta (47); Sin

embargo, otro enfoque es el uso de un anticuerpo bispecífico (ACE910) que promueve la generación de trombina mediante la unión a los factores IX y X, imitando así la actividad del cofactor del factor VIII. Los datos preliminares sugieren que estos enfoques tienen el potencial para ser eficaces en pacientes con inhibidores, que de otro modo tienen muy pocas opciones para la gestión de su sangrado.

Los estudios clínicos de todos estos compuestos están en marcha, y podrían hacer los regímenes profilácticos más sencillos, lo que reduce la frecuencia de dosificación y la extensión de la protección de la sangría.

METODOLOGÍA

Objetivos

Objetivo general

Explorar la posible asociación del régimen de afiliación y la ruralidad, con la presencia de hemartrosis, en los niños colombianos entre 0 y 18 años con diagnóstico de hemofilia A y B en el año 2015.

Objetivos específicos

*

Caracterizar la población infantil colombiana con diagnóstico de hemofilia en el año 2015.

* Describir los esquemas de tratamiento utilizados en la población infantil colombiana con hemorragia y su ajuste con las guías internacionales de tratamiento.

* Describir la proporción de pacientes que cuentan con un grupo interdisciplinario para su atención y manejo.

* Explorar la relación entre el uso del tratamiento recomendado y tipo de afiliación, ruralidad y la región de residencia de los pacientes.

* Explorar la relación entre el tipo de afiliación, ruralidad y la región, con la presencia de hemartrosis en el periodo de estudio.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

El régimen de afiliación y la ruralidad se asocian a la presencia de hemartrosis en la población pediátrica colombiana en un periodo de un año (2015).

Hipótesis nula

El régimen de afiliación y la ruralidad no se asocian a la presencia de hemartrosis en la población pediátrica colombiana en un periodo de un año (2015).

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de corte transversal, que analiza ruralidad y régimen de afiliación como posibles factores relacionados con la presencia de al menos un episodio de hemartrosis traumática o hemartrosis espontánea en los últimos 12 meses.

Población de estudio

Pacientes menores de 18 años con hemofilia tipo A o B registrados en la base de datos del Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo del Ministerio de Salud de Colombia, en el año 2015.

Muestreo y tamaño muestral

No se realizó cálculo del tamaño muestral, debido a que la información de la cuenta de Alto Costo del Ministerio proporciona la información de la totalidad de los sujetos con hemofilia en Colombia. Para este estudio se utilizó el universo de casos pediátricos con diagnóstico de hemofilia.

Criterios de selección de la población

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de hemofilia A o B registrados en la base de datos de Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud y Protección Social en el periodo comprendido entre el primero de enero del 2015 y el 31 de diciembre del mismo año. El registro de pacientes es realizado por las aseguradoras y prestadoras de servicios de salud, quienes prestan la atención y que notifican a la cuenta de alto costo. Una vez recibidas cada una de las bases de datos proporcionadas por las aseguradoras y prestadoras de servicios de salud, se obtuvo el total de pacientes con el diagnóstico descrito para el periodo de estudio.

Criterios de exclusión

Se excluirán los casos reportados con género femenino, debido a que los casos de hemofilia en mujeres tienen diferencias que limitan su comparabilidad.

Variables

Todas las variables analizadas provienen de reporte de la Cuenta de Alto Costo del 2015.

- Hemartrosis espontánea: Al menos un episodio de hemorragia espontánea en los últimos 12 meses
- Hemartrosis traumática: Al menos un episodio de hemorragia traumática en los últimos 12 meses
- Sin episodios hemorrágicos: Ausencia de episodios hemorrágicos articulares, del iliopsoas, de otros músculos o tejidos blandos, intracraneal, de cuello o garganta, oral u otras, en los últimos 12 meses.
- Región de residencia del paciente: El municipio en el que reside el sujeto se categorizará en 5 regiones geográficas.
 - Andina: Antioquia, Boyacá, Caldas, Caquetá, Cauca, Cesar, Chocó, Cundinamarca, Huila, Nariño, Norte de Santander, Putumayo, Quindío, Risaralda, Santander, Tolima, Valle del Cauca.
 - Pacífica: Chocó, Valle del Cauca y Nariño.
 - Orinoquia: Arauca, Meta, Casanare, Guainía, Vaupés, Vichada.
 - Amazonas: Amazonas, Caquetá, Guainía, Guaviare, Meta, Putumayo, Vaupés, Vichada.
 - Caribe: Antioquia, Atlántico, Bolívar, Cesar, Córdoba, La Guajira, Magdalena y Sucre.
- Ruralidad: La información del municipio de residencia de los pacientes se clasificó en 4 categorías, de acuerdo con la definición de ruralidad de la Dirección la Desarrollo Rural Sostenible (50):
 - Ciudades o aglomeraciones
 - Intermedio
 - Rural
 - Rural disperso

- Régimen de afiliación: El Sistema de Seguridad Social en Salud (SGSSS) agrupa a la población colombiana en regímenes: contributivo (definido como todos los pacientes que deben cotizar, vinculadas mediante contrato de trabajo que se rija por las normas colombianas), régimen excepción de afiliación (miembros de las fuerzas militares, civiles del Ministerio de Defensa, servidores públicos, Policía Nacional, afilados al magisterio, pensionados de Ecopetrol), régimen de especial (empleados de las universidades públicas), régimen subsidiado (toda persona no cotizante, clasificadas en niveles I ó II del SISBEN), no asegurado el que no se encuentre en ningún régimen anterior descrito. En la cuenta de alto costo refleja el tipo de afiliación para cada paciente y este fue el dato tomado para el análisis de información.
- Tipo de tratamiento: El tipo de tratamiento se categorizó en tratamiento recomendado u otro. Para realizar esta categorización se utilizó la información recogida en la cuenta de alto costo de: severidad de la enfermedad en el periodo de estudio, esquema de tratamiento recibido (a demanda, profilaxis intermitente, profilaxis primaria secundaria y terciaria), y presencia de inhibidor (si o no). La clasificación realizada se basó en la guía de tratamiento de la Federación Mundial de la Hemofilia (14), y se ilustra en la siguiente tabla.

Tabla 1. Tipo de tratamiento

Severidad de la enfermedad	Tratamiento recomendado	Otro tratamiento
Severo (con inhibidor o sin inhibidor o se desconoce presencia de inhibidor)	Con esquema de tratamiento en profilaxis (primaria, secundario, terciaria o intermitente)	Cualquier otro tratamiento
	Con esquema de tratamiento a demanda	
Moderado	Con esquema de tratamiento a demanda	Cualquier otro esquema de tratamiento diferente de la demanda
Leve	Con esquema de tratamiento a demanda	Con esquema de tratamiento de profilaxis primaria
	Con esquema de tratamiento de profilaxis intermitente	Con esquema de tratamiento de profilaxis secundaria
		Con esquema de tratamiento de profilaxis terciaria

Las demás variables analizadas se presentan en la tabla 2

Tabla 2. Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición	Operacionalización
Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento la mitad del periodo de registro (1 de junio de 2015)	Edad en años. Determinación de la edad y agrupación de estos en: neonatos <1 m, lactante >1 a <2 años, infante, preescolar 2-6 años, escolar 6-12 años, adolescente 12-18 años.
Severidad	Clasificación según nivel de actividad del factor residual; esto se expresa como porcentaje de lo normal o en unidades internacionales (IU)/ml	Clasificación de la hemofilia, medidas con unidades internacionales/mililitro. Severa >5%, moderado 1-5% y leve <1% basada en la tabla de clasificación de la Federación Mundial de Hemofilia.
Tipo de deficiencia diagnosticada	Tipo de deficiencia diagnosticada	0: Factor VIII (hemofilia A) 1: Factor IX (hemofilia B)
Factor recibido	Tratamiento recibido en la población de hemofilia tipo A y B	Tipo de factor, administrado al paciente como tratamiento. 0 = concentrado de factor VIII, 1 = concentrado de factor IX, 2 = FVIIIRa (factor VII recombinante activado), 3 = CCPa (concentrado de complejo de protrombina activado), 4 = plasma fresco congelado, 5 = Crioprecipitado 6 = No aplica, 7 = Paciente con hemofilia no recibe tratamiento,
Antecedente familiar de hemofilia	Presencia e identificación de un familiar con hemofilia	0: madre portadora 1: otro familiar 2: síntomas hemorrágicos 3: otro 4: Desconocido
Esquema de tratamiento actual	Esquema de tratamiento recibido para control de la hemofilia	0 = a demanda 1 = profilaxis primaria 2 = profilaxis secundaria 3 = profilaxis terciaria 4 = profilaxis intermitente
Modalidad de aplicación	Esquema en el que se administra el tratamiento	0 = institucional 1 = domiciliario 2 = mixto
Presencia de inhibidor	Presencia de anticuerpos IgG que neutralizan los factores de la coagulación. Medido en UB/ml, información recolectada de la HCl.	0 = baja respuesta o < 5UB 1 = alta respuesta >5UB, 2 = no presenta inhibidores 3 = desconocido
Artropatía hemofílica crónica	Presencia de destrucción progresiva de la articulación, cuya mayor expresión es la anquilosis.	Variable dicotómica, que puede tomar los valores 0 = no ó 1 = sí
Hemartrosis en los últimos doce meses	Presencia de hemartrosis en los últimos 12 meses	Variable dicotómica que toma los valores 0 = no ó 1 = sí

Manejo multidisciplinario	Grupo constituido por hematólogo, ortopedista, fisiatra, enfermero, odontólogo, nutricionista y psicólogo	Variable dicotómica que toma los valores 0 = no ó 1= sí
Manejo multidisciplinario parcial	Grupo constituido por hematólogo, ortopedista y fisiatra	Variable dicotómica que toma los valores 0 = no ó 1 = sí.

PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó una descripción de las variables sociodemográficas y clínicas de los sujetos, usando frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar. Se comparó la distribución de las variables, de acuerdo con la presencia de hemartrosis traumática o espontánea, por medio del test de chi-cuadrado y la prueba de T de student. La variable de tipo de tratamiento (tratamiento recomendado u otro) se comparó con el tipo de afiliación, ruralidad y región utilizando el test del chi-cuadrado. Para confirmar las asociaciones encontradas, se realizaron regresiones logísticas con el tipo de tratamiento (tratamiento recomendado u otro) como variable dependiente, ajustadas por peso (variable continua), edad (variable continua) y severidad de la enfermedad (Leve; moderada; severa).

Para evaluar la posible asociación del régimen de afiliación y el lugar de residencia con la presencia de hemartrosis (hemorragia traumática o espontánea) en menores de 18 años con diagnóstico de hemofilia durante el periodo de un año (2015); se ajustaron dos modelos de regresión logística, tomando como variables dependientes en cada una de ellas la presencia de cada tipo de hemartrosis, y tomando como variables independientes, el tipo de régimen de afiliación (Contributivo; especial; no asegurado; excepción; subsidiado) y la ruralidad del municipio de residencia (Ciudades y aglomeraciones; intermedio; rural; rural disperso). Los modelos se ajustaron por edad (continua), peso (continua), severidad de la enfermedad (Leve; moderada; severa) y presencia de tratamiento recomendado durante el periodo del episodio (si; no). La bondad del ajuste de los modelos se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Los modelos se repitieron para analizar la posible asociación de las hemartrosis de acuerdo con la región de residencia, ajustando las regresiones por las mismas variables previamente mencionadas.

CONTROL DE SEGOS

Al incluir todos los datos de los pacientes incluidos en la Cuenta de Alto Costo, fuente de información efectiva y fidedigna, auditada, y conociendo que en Colombia la notificación por parte de las EPS a través de sus IPS está obligadas a reportar a sus pacientes, con un sistema que resguarda la información y unos datos verificables en las historias clínicas, algunos de los principales sesgos serán controlados.

La hemofilia es una enfermedad con tratamiento no curativo sino controlador, por lo que requiere de tratamientos continuos que generan costos muy elevados, y esto ha permitido la manipulación de los registros con fines económicos particulares, lo que en un momento fue denominado en nuestro país como “cartel de la hemofilia”. Por lo cual se decidió la utilización de la Cuenta de Alto Costo, debido a que esta base no tiene incurrancia en la administración de los recursos en salud y se considera que los datos son válidos.

Existe riesgo de sesgo de medición ya que se trata de exposiciones en el pasado y de bases de datos secundarias, lo cual hace que el grado de exactitud de las mediciones puede ser diferente; Sin embargo, es claramente conocida la experticia del grupo desarrollador de la evaluación, adicionalmente se pasaron filtros al inicio, a la base de datos para evidenciar la calidad de los valores encontrados. Para evitar sesgos se definieron en el protocolo, claramente los parámetros a utilizar en el análisis.

Se incluyeron en el estudio todas las personas que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión, los cuales fueron definidos por los investigadores del estudio con anterioridad.

El sesgo de información (de memoria), no es posible de controlar dado el carácter retrospectivo y las fuentes de la información, aunque se presume un registro completo y adecuado.

No se espera sesgo de Neymann (de prevalencia o incidencia) ya que los pacientes no tienen seguimiento a largo plazo.

No se espera sesgo de no respuesta o efecto del voluntario, ya que no se trata de una intervención y del interrogatorio no depende la respuesta clínica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki, en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, en octubre 2008 (48). Se tuvieron en cuenta las regulaciones del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en la Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (49).

La presente investigación se clasifica dentro de la categoría investigación sin riesgo.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores, según el artículo 8 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social.

Es responsabilidad de los investigadores guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en la Ley 100 de 1993, la Ley 23 de 1981, el Decreto 3380 de 1981, la Resolución 8430 de 1993 y el Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación están prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Esta investigación se considera sin riesgo ya que se trabaja con datos secundarios, sin información que pueda identificar a los sujetos; la base de datos fue obtenida con autorización del Ministerio de Salud y Protección Social. Y sigue todos los planteamientos estipulados en la Resolución 8430 de 1993, por la cual se estipulan las normas científicas, técnicas y administrativas para la publicación de artículos en salud.

Se tiene absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

RESULTADOS

La población registrada en la cuenta de alto costo con trastorno de la coagulación en año 2015, fue de 3.506 pacientes; de los cuales 674 paciente (22%) corresponden a menores de 18 años con diagnóstico de hemofilia. 565 pacientes presentaron hemofilia A (83,8%) y 109 Hemofilia B (16,1%).

De los 674 niños con hemofilia, 344 presentaron al menos un evento hemorrágico articular en el 2015 (51%). 195 niños presentaron al menos un episodio de hemartrosis espontánea y 149 al menos un episodio de hemartrosis traumática en el año 2015, 330 pacientes no presentaron ningún tipo de hemorragia durante el periodo de estudio. Para el análisis se excluyeron 102 pacientes que presentaron episodios hemorrágicos diferentes a hemartrosis durante el periodo de estudio.

La edad media para la población sin hemorragia es 9,9 años (desviación estándar (DS): 4,9), para la población con hemartrosis traumática es 10,4 con una DS de 0,38 y con presencia de hemartrosis espontánea es de 10,6 años con una DS 0,34. La edad de la población pediátrica con hemartrosis traumática y espontánea fue significativamente mayor que la de los niños sin ningún tipo de hemorragia en el tiempo de estudio ($P < 0,005$).

En la región Andina se encuentran el mayor número de afectados con hemofilia: 404 personas. La proporción de casos con hemartrosis traumática es significativamente diferente de acuerdo con la división territorial; en la región Andina se encuentra el 60% de los casos ($P < 0,006$). Igualmente, en esta región es donde mayor número de eventos de hemartrosis se evidencian; con mayor prevalencia de hemartrosis traumática en el periodo de estudio que corresponde a 71,8%, mientras que la hemartrosis espontánea corresponde a 113 pacientes (57,9%).

Con respecto a la ruralidad, en las ciudades y aglomeraciones se encuentra el mayor número de afectados con hemofilia: 495 personas. Sin embargo, la proporción de casos con

hemartrosis traumática o espontánea no fue significativamente diferente según la categoría de ruralidad del municipio del paciente.

Con respecto a la pertenencia étnica la mayoría de la muestra se encuentra en la categoría “ninguna de las anteriores” (99%). En los pacientes con hemartrosis traumática y espontánea la distribución de pacientes por etnia no fue estadísticamente significativa.

El mayor número de afectados de hemofilia se encuentra inscrito en el régimen contributivo: 350 pacientes. El número de afiliados al régimen subsidiado es menor en los pacientes que presentan episodios de hemartrosis traumática y mayor en los pacientes que tiene régimen de excepción, en comparación con aquellos pacientes que no han tenido sangrado (P 0,006).

Hay más pacientes de acuerdo con la severidad clasificados como “severos”, con un total de 402 pacientes. Sin embargo, la presencia de hemartrosis traumática o espontánea no fue estadísticamente significativa en este grupo poblacional.

La población con apoyo multidisciplinar parcial presentó mayor porcentaje de hemartrosis espontánea que traumática y esta diferencia fue estadísticamente significativo (P 0,00).

La población que recibió manejo multidisciplinar es poca: solo 55 pacientes. Aquellos que tenían tratamiento multidisciplinar en el periodo de estudio tenían con mayor frecuencia episodios de hemartrosis traumática.

La mayoría de los pacientes (n = 545, 82,2%) recibieron tratamiento recomendado en el periodo de estudio. Los pacientes que presentaron hemartrosis traumática con mayor frecuencia no recibieron el tratamiento recomendado, en comparación con los pacientes que no presentaron episodios hemorrágicos (P 0,035).

El factor más utilizado en general fue el factor VIII, lo que se corresponde a mayor presencia de hemofilia A. En la hemartrosis traumática, el uso del factor VIII fue significativamente más alto que el uso del mismo factor en la población sin hemorragia. Debido a que el porcentaje de casos sin información referente al tipo de tratamiento es menor en los pacientes con hemartrosis traumática.

No es estadísticamente significativo contar con antecedente familiar de hemofilia con respecto a la presencia o no de hemartrosis.

Con respecto al esquema de tratamiento, quienes presentaron mayor número de hemartrosis espontáneas fueron los pacientes en profilaxis secundaria. Sin embargo, es importante reconocer que el mayor número de pacientes se encuentra en esquema a demanda, siendo un dato estadísticamente significativo, tanto en hemorragia espontánea como en hemorragia traumática.

Con respecto al diagnóstico, prevalece la hemofilia A sobre la hemofilia B con 565 casos vs 109 casos, respectivamente. Sin embargo, no es significativamente diferente el tipo de hemofilia con respecto a presencia de hemartrosis traumática o espontánea.

Los pacientes con presencia de inhibidores presentan mayor número de sangrado articular tanto espontáneo como traumático.

La actividad del coagulante, medida a través del porcentaje de actividad del factor, fue significativamente mayor en los pacientes con hemartrosis traumática o espontánea. La modalidad de aplicación institucional demostró que ser más frecuente en los casos de hemartrosis espontánea.

La artropatía hemofílica en el periodo estudiado fue reportada en 146 pacientes del total de 674 casos de hemofilia, como se aprecia en la Tabla 3.

Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes: sin episodios hemorrágicos, con hemartrosis traumática y con hemartrosis espontánea en el año 2015

Variables	Sin hemorragia (n: 330)		Con hemartrosis traumática (n: 149)			Con hemartrosis espontánea (n:195)		
	Media	ds (desviación estándar)	Media	ds	valor p ^a	Media	ds	valor p ^b
Edad	9,86	4,87	10,42	0,38	0,021	10,58	0,34	0,0037
	n	%	n	%	valor p^c	n	%	valor p^d
Región								
Andina	184	55,80%	107	71,80%	0,006	113	57,90%	0,027
Caribe	78	23,60%	16	10,70%		28	14,40%	
Pacífica	42	12,70%	19	12,80%		41	21,00%	
Orinoquia	19	5,80%	5	3,40%		10	5,10%	
Amazónica	7	0,021	2	1,3%		3	1,50%	
Ruralidad								
Ciudad y aglomeraciones	234	70,90%	114	76,50%	0,424	147	75,40%	0,376
Intermedio	49	14,80%	20	13,40%		24	12,30%	
Rural	35	10,60%	13	8,70%		14	7,20%	
Rural disperso	12	0,036	2	1,3%		10	5,10%	
Pertenencia étnica								
Indígena	4	1,20%	0	0,00%	0,100	2	1,00%	0,637
Negro	6	1,80%	0	0,00%		6	3,10%	
Ninguna de las anteriores	320	97,0%	149	100,00%		187	95,90%	
Régimen de afiliación								
Contributivo	169	0,512	88	0,591	0,006	93	0,477	0,087
Especial	0	0	0	0		2	0,01	
No asegurado	6	1,80%	0	0,00%		1	0,50%	
Excepción	10	3,00%	12	8,10%		12	6,20%	
Subsidiado	145	43,90%	49	32,90%		87	44,60%	
Clasificación de severidad								
Leve	91	28,30%	10	6,80%	0,000	6	3,10%	0,000
Moderado	62	19,30%	44	29,70%		46	24,10%	
Severo	169	0,52%	94	0,63%		139	0,73%	
Desconocido	8		1			4		
Manejo multidisciplinar parcial (hematólogo, ortopedista y fisiatra)								
No	299	90,60%	112	75,20%	0,000	160	82,10%	0,004
Si	31	0,09%	37	0,25%		35	0,18%	

Manejo multidisciplinar (hematólogo, ortopedista, fisiatra, enfermero, odontólogo, nutricionista y psicólogo)								
No	312	94,50%	129	86,60%	0,003	178	91,30%	0,148
Si	18	0,05%	20	0,13%		17	0,09%	
Tratamiento actual								
Otro tratamiento	47	14,60%	33	22,40%	0,035	38	19,70%	0,128
Tratamiento recomendado	276	85,40%	114	77,60%		155	80,30%	
Sin información	7		2			2		
Factor recibido								
Factor VIII	145	44,10%	96	64,40%	0,000	101	51,80%	0,003
Factor IX	27	0,08%	17	0,11%		17	8,70%	
Plasma fresco congelado	5	0,01%	2	0,01%		1	0,01%	
Crioprecipitado	2	0,60%	2	1,30%		1	0,50%	
Desconocido	120	36,50%	31	20,80%		74	37,90%	
No tratamiento	30	9,10%	1	0,70%		1	0,50%	
Sin información	1		0			0		
Antecedente familiar								
Sin antecedentes	63	19,10%	41	27,90%	0,100	44	22,60%	0,426
1er grado consanguinidad	108	0,33%	54	0,37%		70	0,36%	
2do grado consanguinidad	7	0,02%	2	0,01%		7	0,04%	
3er grado consanguinidad	0	0,00%	0	0,00%		0	0,00%	
4to grado consanguinidad	17	5,20%	5	3,40%		9	4,60%	
Desconocido	134	40,70%	45	30,60%		65	33,30%	
Sin información	1		2			0		
Profilaxis								
A demanda	131	0,40%	34	0,23%	0,000	29	0,15%	0,000
Profilaxis 1a	123	0,37%	40	0,27%		54	0,28%	
Profilaxis 2a	63	19,10%	61	40,90%		84	43,10%	
Profilaxis 3a	6	1,80%	5	3,40%		10	5,10%	
Profilaxis intermitente	7	0,02%	9	0,06%		18	0,09%	
Diagnóstico								
Factor VIII (Hemofilia A)	278	84,20%	121	81,20%	0,410	166	85,10%	0,786
Factor IX (Hemofilia B)	52	15,80%	28	18,80%		29	14,90%	
Inhibidor Sí/No								
Sin inhibidor	199	60,30%	107	71,80%	0,000	107	54,90%	0,003
Con inhibidor	60	18,20%	32	21,50%		59	30,30%	
Desconocido	71	21,50%	10	6,70%		29	14,90%	

Actividad del coagulante								
<1%	96	0,29%	67	0,45%	0,000	91	0,47%	0,000
>1 y <5%	63	19,10%	43	28,90%		40	20,50%	
5 a 40%	75	22,70%	14	9,40%		10	5,10%	
Desconocido	96	29,10%	25	16,80%		54	27,70%	
Modalidad de aplicación								
Institucional	103	31,20%	36	24,20%	0,125	43	22,10%	0,030
Domiciliario	207	62,70%	98	65,80%		132	67,70%	
Mixto	20	0,06%	15	0,10%		20	0,10%	
Artropatía hemofílica								
No	302	91,50%	104	69,80%	0,000	122	62,60%	0,000
Si	28	8,50%	45	30,20%		73	37,40%	
Tratamiento actual								
Factor específico	259	78,50%	131	87,90%	0,000	175	89,70%	0,000
Bypass	5	1,50%	12	8,10%		18	9,20%	
Hemoderivados	0	0,00%	0	0,00%		0	0,00%	
No recibe tratamiento	66	20,00%	6	4,00%		2	1,00%	

a Test de T de Student comparando la media de edad de los pacientes con hemartrosis traumática en los últimos 12 meses vs, los pacientes sin hemorragias en los últimos 12 meses)

b Test de T de Student comparando la media de edad de los pacientes con hemartrosis espontánea en los últimos 12 meses vs, los pacientes sin hemorragias en los últimos 12 meses)

c Chi-cuadrado comparando la distribución de cada una de las variables en los pacientes con hemartrosis traumática en los últimos 12 meses vs, los pacientes sin hemorragias en los últimos 12 meses)

d Chi-cuadrado comparando la distribución de cada una de las variables en los pacientes con hemartrosis espontánea en los últimos 12 meses vs, los pacientes sin hemorragias en los últimos 12 meses).

Tabla 4. Distribución del tipo de tratamiento de acuerdo con el régimen de afiliación, ruralidad y región

Régimen de afiliación	Tipo de tratamiento		
	Tratamiento recomendado	Otro tratamiento	Valor p*
	N (porcentaje)	N (porcentaje)	
Contributivo	292 (84,2%)	55 (15,85%)	
Especial	2 (100%)	0 (0%)	0,54
No asegurado	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,365
Excepción	21 (63,6%)	12 (36,4%)	0,003
Subsidiado	225 (82,1%)	49 (17,9%)	0,5
Total	545 (82,2%)	118 (17,8%)	
Ruralidad	Tipo de tratamiento		
	Tratamiento recomendado	Otro tratamiento	Valor p*
Ciudades y aglomeración	408 (83,3%)	82 (16,73%)	
Intermedio	72 (78,3%)	20 (21,7%)	0,247
Rural	48 (82,76%)	10 (17,2%)	0,922
Rural disperso	17 (73,9%)	6 (26,1%)	0,245
Total	545 (82,2)	118 (17,8%)	
Región	Tipo de tratamiento		
	Tratamiento recomendado	Otro tratamiento	Valor p*
Andina	323 (80,9%)	76 (19,0%)	
Caribe	98 (83,0%)	20 (16,9%)	0,607
Pacífica	86 (85,1%)	15 (14,8%)	0,329
Orinoquia	30 (88,2%)	4 (11,76%)	0,294
Amazónica	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0,495
Total	545 (82,2%)	118 (17,2%)	
* Comparación con el test de chi-cuadrado de cada una de las categorías de región con la distribución en la región Andina.			

Tabla 5. Análisis multivariante de tipo de tratamiento con régimen, ruralidad y región

Tratamiento recomendado	Odds ratio*	IC 95%	P
Régimen			
Contributivo	Categoría referencia	Categoría referencia	Categoría referencia
Especial	Muy pocos casos para realizar el análisis.		
No asegurado	2,80	0,32 - 24,64	0,351
Excepción	3,55	1,30 - 9,68	0,013
Subsidiado	1,45	0,85 - 2,46	0,168
Tratamiento recomendado	Odds ratio*	IC 95%	P
Ruralidad			
Ciudades y aglomeración	Categoría referencia	Categoría referencia	Categoría referencia
Intermedio	1,92	0,93 - 3,95	0,075
Rural	2,16	0,88 - 5,32	0,093
Rural disperso	2,3	0,87 - 10,28	0,081
Tratamiento recomendado	Odds ratio	IC 95%	P>z
Región			
Andina	Categoría referencia	Categoría referencia	Categoría referencia
Caribe	0,93	0,472 - 1,85	0,846
Pacífica	0,43	0,21 - 0,9	0,024
Orinoquia	0,45	0,12 - 1,59	0,214
Amazónica	2,44	0,45 - 13,2	0,299

* Modelos ajustados por edad, peso y severidad de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que el tipo de tratamiento está íntimamente relacionado con la presencia de complicaciones hemorrágicas como la hemartrosis, se exploró la asociación del tipo de tratamiento con las variables sociales objeto del estudio.

En las tablas 4 y 5 se presenta el análisis crudo y ajustado de recibir el tratamiento recomendado u otro tipo de tratamiento en relación con las variables sociales.

Recibir o no tratamiento recomendado se distribuye de manera similar en los diferentes tipos de régimen de afiliación, excepto por el régimen de excepción, en el cual hay mayor proporción de pacientes que tiene tratamiento diferente al recomendado, en comparación con los pacientes del régimen contributivo. El ajuste de esta asociación por peso edad y severidad, no modificó las diferencias de tratamiento en el régimen de excepción (OR: 3,55; IC-95%: 1,3-9,7).

El análisis crudo de ruralidad de acuerdo con el tipo de tratamiento no mostró asociaciones. Sin embargo, al ajustar por edad, peso y severidad, se observa mayor OR a medida que aumenta el grado de ruralidad de los municipios de residencia. De hecho, en el análisis de tendencia se observa que la odds de tratamiento diferente al recomendado, aumenta en un 50% por cada incremento en la categoría de ruralidad (IC-95%: 0,010).

En el análisis por regiones, observamos que no hay asociación entre el tipo de tratamiento y la región de residencia. En contraste, en el análisis ajustado observamos menor odds de tener un tratamiento diferente al recomendado en los pacientes que residen en la región Pacífica, en comparación con la Andina (OR: 0,43).

En la tabla 6, se presenta la posible asociación de las variables sociales y clínicas con la presencia de episodios de hemartrosis traumáticas o espontáneas, en la muestra.

Los episodios de hemartrosis traumática se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que pertenecían al régimen de excepción, en comparación con aquellos que pertenecen al régimen contributivo (OR: 2,83; IC-95%: 1,07-7,52).

Por el contrario, en los pacientes del régimen subsidiado, el desarrollo de episodios de hemartrosis traumática fue menos frecuente, que en los del régimen contributivo (OR: 0,62; IC-95%: 0,38-0,99).

Con respecto a la ruralidad no existe una asociación significativa entre vivir en zonas intermedias o rurales con respecto a la presencia de hemartrosis traumática.

Vivir en la región Caribe se relaciona con la menor presencia de hemartrosis traumática y espontánea, aun cuando los análisis están ajustados por severidad y tipo de tratamiento.

Existe una fuerte asociación en cuanto a la severidad tanto moderado como severo con respecto a la presencia de hemartrosis traumática y espontánea.

Tabla 6. Análisis multinomial de presencia de hemartrosis traumática o espontánea, de acuerdo con características sociales y clínicas

	Hemartrosis traumática				Hemartrosis espontánea				
	OR*	IC-95%		p	OR*	IC-95%		p	
Régimen de afiliación									
	Categoría referencia								
Contributivo					1,00				
No asegurado	-	-	-	-	0,31	0,03	2,74	0,290	
Excepción	2,83	1,07	7,52	0,036	1,96	0,70	5,45	0,199	
Subsidiado	0,62	0,38	0,99	0,048	1,02	0,66	1,57	0,929	
Ruralidad									
	Categoría referencia								
Ciudades y aglomeraciones									
Intermedio	0,71	0,38	1,32	0,274	0,53	0,29	0,95	0,034	
Rural	1,01	0,47	2,19	0,970	0,56	0,27	1,19	0,132	
Rural disperso	0,19	0,02	1,59	0,126	1,11	0,41	3,04	0,832	
Región**									
	Categoría referencia								
Andina									
Caribe	0,34	0,18	0,65	0,001	0,44	0,26	0,76	0,003	
Pacífica	0,80	0,41	1,53	0,498	1,50	0,86	2,62	0,151	
Orinoquia	0,22	0,07	0,75	0,015	0,61	0,25	1,49	0,282	
Amazónica	0,75	0,14	4,10	0,743	0,86	0,18	4,06	0,846	
Severidad									
	Categoría referencia								
Leve					1,00				
Moderado	6,81	2,90	16,04	0,000	9,96	3,75	26,48	0,000	
Severo	6,56	3,15	13,63	0,000	15,41	6,44	36,84	0,000	

* Modelo ajustado por edad, peso, régimen de afiliación, severidad, tratamiento y ruralidad.

** El análisis de la región se ajustó por todas las variables previamente mencionadas, excepto por ruralidad.

DISCUSIÓN

La realización de este estudio nos permitió identificar que la población estudiada tiene características muy similares, y se encuentra clasificada en todos los grupos etarios, es decir, niños, lactantes, preescolares, escolar y adolescentes. Acorde con la edad, la media para pacientes con hemofilia que presentaron hemartrosis espontánea en población pediátrica se encontró en edad escolar, 10.5 años.

La distribución de la población con hemofilia en Colombia es muy similar a la distribución mundial, siendo el 83,8 % hemofilia A y un 16,1% hemofilia B, dato acorde al estimado que reporta la Federación Mundial de la Hemofilia: hemofilia A, 81% y hemofilia B 15% (12).

Acorde con la literatura, la complicación que se encuentra en mayor proporción en pacientes hemofílicos es la hemartrosis (50), siendo más frecuente en la población con categoría de severidad. En cuanto a la presencia de artropatía hemofílica, como hallazgo importante, evidenciamos que un 22,6% de los pacientes fueron diagnosticados con esta complicación, dado que se encuentra en concordancia con la literatura que reporta tasas en poblaciones pediátricas entre 20-30% (51 y 52).

La presencia de inhibidores se considera la mayor causa de morbilidad y mortalidad, en pacientes hemofílicos, puesto que las hemorragias son más difíciles de tratar y controlar. Encontramos una prevalencia del 23,4% (151 pacientes), hallazgo que se relaciona con los reportes encontrados en la literatura internacional, siendo establecido entre el 20-30% (53) Además, un porcentaje importante 17% de la población estudiada, no conocía en el momento de la evaluación si presentaba o no inhibidores. Situación que nos alerta, ya que el desconocimiento del evento entorpece la administración de un tratamiento adecuado, predisponiendo a la población a mayores recurrencias en la presencia de sangrado articular, facilitando la presencia de hemartrosis en la población estudiada.

Con respecto al régimen de afiliación, nuestro estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa, para sustentar nuestra hipótesis inicial, ya que los pacientes afiliados al régimen subsidiado no modificaron la incidencia de hemartrosis espontánea ni

traumática, y el hecho de encontrarse afiliado a régimen contributivo no es un factor protector.

Ahora bien, no todos los niños cuentan con apoyo multidisciplinario desde el inicio de la enfermedad, sino que lo reciben cuando ya se presenta la complicación (hemartrosis), esto evidencia, pese a que al sistema de salud intenta abarcar a la mayoría de los pacientes, la mayoría de los pacientes pediátricos no tiene manejo multidisciplinar, esto debido a la imposibilidad del sistema para sufragar los altos costos.

Con respecto a la ubicación geográfica del paciente, identificamos que los pacientes residentes en la región Pacífico presentaron menor prevalencia de hemartrosis traumática y espontánea y que una proporción significativa (85,1%) recibió tratamiento recomendado, comparado con la región Andina (80,9%). Lo cual no podemos afirmar que sea debido a las características propias del tratamiento, sino también se puede asociar a factores intrínsecos de este grupo poblacional que en el momento son desconocidos.

Si bien ajustamos los modelos de acuerdo con el tratamiento recomendado por la guía de la Federación Mundial de Hemofilia (54), es posible que haya confusión residual que no logramos corregir en el estudio.

CONCLUSIONES

Se logró una descripción detallada de las principales características biológicas, sociales y familiares de los niños, que enriquecen el conocimiento epidemiológico de esta patología y orientan a los programas de atención integral.

Más de la mitad de los niños no presenta artropatía hemofílica, circunstancia favorable para la calidad de vida de estos pacientes. No obstante, en los pacientes que presentan esta condición la frecuencia de eventos hemorrágicos es mayor.

No encontramos relación estadísticamente significativa que sustente nuestra hipótesis de que el régimen de afiliación y la ruralidad son factores que predisponen la ocurrencia de eventos hemorrágicos en la población pediátrica colombiana.

COLABORADORES

Dra. Ángela María Pinzón Rondón. Doctora University of Maryland PhD, agosto 2006-mayo 2011; maestría/Magíster Harvard University Master in Public Health, julio 1999-junio 2000.

Dra. Sandra Patricia Garcés Sterling. Magister en Epidemiología Universidad El Bosque, julio 2014-diciembre 2018; especialista Oncohematología Pediátrica, Universidad Nacional de Colombia, febrero 2003-enero 2005.

Dra. Ana María Pedraza Flechas. Doctora en Epidemiología en Universidad Complutense de Madrid, 2017; especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública Ministerio de Sanidad de España, 2013; magíster en Salud Pública Escuela Nacional de Sanidad España, 2010; médica en la Universidad Nacional de Colombia, 2007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludmila E, Neme D, Arbesú G, Dávoli M, Elhelou L, Gastaldo S, et al. Hemofilia. Soc Hematol [Internet]. 2017;12. Available from: <http://sah.org.ar/docs/2017/003-Hemofilia.pdf>
2. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. *Haemophilias A and B*. Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Haemophilia. England; 2013 Jan;19(1):e1-47.
4. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2013. *World Fed Hemoph*. 2012;(December):54.
5. Acuña Merchan L, Sánchez Quintero P, Soler Voney LA, Al F. Situación de la hemofilia en Colombia 2015. *Cuenta Alto Costo Fondo Colombia enfermedades alto costo* [Internet]. Bogota; 2015;1-95. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situacion_de_la_hemofilia_en_Colombia_2015.pdf
6. Rubiano LP, Vanoy LAS, Ñungo LFA, Martínez A, Bogoya AN. *Situación de la hemofilia en Colombia*. 2016;
7. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in Hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-9.
8. Departamento de Planeación Nacional. www.sisben.gov.co [Internet]. [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.sisben.gov.co/sisben/paginas/que-es.aspx>
9. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. *Hemofilia*. *Gac Med Mex*. 2013;149:308-21.
10. Castillo-González D. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter* [Internet]. 2000, Editorial Ciencias Médicas; [cited 2016 Nov 1];28(1):22-33. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Carcao M. The Diagnosis and Management of Congenital Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2012;38(07):727–34. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1326786>
12. World Federation of Hemophilia (WHF). Report of the Annual Global Survey 2016. *World Federation Hemoph* [Internet]. 2017;514(October):3-73. Available from: www.wfh.org
13. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol*. 1998;59(4):288–94.
14. Acuña L. *Boletín de información técnica especializada de la Cuenta de Alto Costo* Volumen 4, número 01 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. 2018. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Boletin_17_Abril_Dia_mundial_de_la_hemofilia_2018.pdf
15. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. *Hemofilia*. 2013;149.
16. Guzmán Freja A, Siado TI. Hemofilia tipo B en mujeres. Reporte de dos casos Type b Haemophilia in Women. Reports of Two Cases. 2013;
17. Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon MC, Ludwig M, Schwaab R, et al. *Haemophilia B: Database of Point Mutations and Short Additions and Deletions - Eighth edition*. *Nucleic Acids Res*. 1998;26(1):265-8.
18. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the Third Millennium. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;27(4):179-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2013.06.002>

19. J. BC, Melvin S, D. RO. Airway Obstruction in Hemophilia (factor VIII Deficiency): A 28-Year Institutional Review. *Laryngoscope* [Internet]. 2009;104(7):789-94. Available from: <https://doi.org/10.1288/00005537-199407000-00002>
20. E. MH, S. KC. Small Bowel Hematoma in a Hemophiliac as a Cause of Pseudoappendicitis: Diagnosis by ct Imaging. *Am J Hematol* [Internet]. 2006;38(2):138-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.2830380212>
21. Small S, Rose PE, McMillan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, et al. Haemophilia and the Kidney: Assessment after 11-Year Follow-Up. *BMJ* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 1982;285(6355):1609–11. Available from: <https://www.bmj.com/content/285/6355/1609>
22. Alhaosawi M. Guidelines of Management of Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *J Appl Hematol* [Internet]. 2014 Jul 1;5(3):75-85. Available from: <http://www.jahjournal.org/article.asp?issn=1658-5127>
23. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic Manifestations of Hematologic Disorders. *Curr Opin Rheumatol*. United States; 1998 Jan;10(1):86-90.
24. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A Longitudinal Study of Orthopaedic Outcomes for Severe Factor VIII Deficient Haemophiliacs. *J Intern Med*. 1994;236:391-9.
25. Jansen NWD, Roosendaal G, Lafeber FPJG. Understanding Haemophilic Arthropathy: an Exploration of Current Open Issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-40.
26. Rauch A, Paris C. Hemostasia primaria. *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2018;22(1):1-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541017878661>
27. Cervera Bravo A, Álvarez Román MT. *Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. Pediatr Integr*. 2016;
28. Favaloro EJ, Meijer P, Jennings I, Sioufi J, Bonar RA, Kitchen DP, et al. Problems and Solutions in Laboratory Testing for Hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(1):135.
29. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FG, Preston FE, Wasseem N, et al. Factor VIII Inhibitors in Mild and Moderate-Severity Haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost*. Germany; 1998 Apr;79(4):762-6.
30. Enayat MS, Guilliatt AM, Lester W, Wilde JT, Williams MD, Hill FGH. Distinguishing Between Type 2B and Pseudo-Von Willebrand Disease and its Clinical Importance. *Br J Haematol*. 2006;133(6):664-6.
31. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A Review of Inherited Platelet Disorders with Guidelines for their Management on Behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006;135(5):603-33.
32. Podmore a, Smith M, Savidge G, Alhaq a. Real-time Quantitative PCR Analysis of Factor XI Mrna Variants in Human Platelets. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004;2(10):1713–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15456480>
33. Eshghi P, Abolghasemi H, Sanei-Moghaddam H, Anwar R, Jazebi M, Amid A, et al. Factor XIII Deficiency in South-East Iran. *Haemophilia*. 2004;10(5):470-2.
34. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare Coagulation Deficiencies. *Haemophilia*. England; 2002 May;8(3):308-21.
35. Donfield SM, Lynn HS, Lail AE, Hoots WK, Berntorp E, Gomperts ED. Delays in Maturation Among Adolescents with Hemophilia and a History of Inhibitors. *Blood*. 2007;110(10):3656-61.

36. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in Hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* Germany; 2001 Mar;85(3):560.
37. Caram C, de Souza RG, de Sousa JC, Araujo Pereira T, do Amaral Cerqueira AM, van der Bom JG, et al. The Long-Term Course of Factor VIII Inhibitors in Patients with Congenital Haemophilia a without Immune Tolerance Induction. *Thromb Haemost.* Germany; 2011 Jan;105(1):59-65.
38. Kempton CL, Ii GCW. How We Treat a Hemophilia a Patient with a Factor VIII Inhibitor How I Treat How We Treat a Hemophilia a Patient with a Factor VIII Inhibitor. 2014;113(1):11-7.
39. Bolton-Maggs PHB. Optimal Haemophilia Care versus the Reality. *Br J Haematol.* England; 2006 Mar;132(6):671-82.
40. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, et al. Mortality Among Males with Hemophilia: Relations with Source Of Medical Care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* United States; 2000 Jul;96(2):437-42.
41. Oldenburg J. Optimal Treatment Strategies for Hemophilia: Achievements and Limitations of Current Prophylactic Regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-44.
42. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial Haemorrhage in Children and Adolescents with Severe Haemophilia A or B. The Impact of Prophylactic Treatment. *Br J Haematol.* 2017;179(2):298-307.
43. Ljung R. The Risk Associated with Indwelling Catheters in Children with Haemophilia. *Br J Haematol.* 2007;138(5):580-6.
44. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization Guideline Approved by the British Committee for Standards in Haematology: Guideline on the Use of Prophylactic Factor VIII Concentrate In Children and Adults with Severe Haemophilia A. *Br J Haematol.* England; 2010 May;149(4):498-507.
45. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The Past and Future of Haemophilia: Diagnosis, Treatments, and its Complications. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;388(10040):187-97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
46. Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, Strauss J, Chen Y, et al. Rational Design of a Fully Active, Long-Acting Pegylated Factor VIII for Hemophilia a Treatment. *Blood.* 2010;116(2):270-9.
47. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, et al. Safety and Pharmacokinetics of Anti-TFPI Antibody (Concizumab) in Healthy Volunteers and Patients with Hemophilia: a Randomized First Human Dose Trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):743-54.
48. World Medical Association (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. World Med Assoc Inc [Internet]. 2013;1-8. Available from: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
49. Ministerio de Salud. *Resolución 8430 de 1993.* Ministerio de Salud y Protección Social República de Colombia. 1993;1993(Octubre 4):1-19.
50. Rodríguez-Merchan EC. Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *HSS J.* 2010;6(1):37-42.
51. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin SY, et al. Prevalence and Severity by Age and other Clinical Correlates of Haemophilic Arthropathy of the Elbow, Knee and Ankle Among Taiwanese Patients with Haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(2):284-91.
52. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and Joint Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Management. *J Comorbidity.* 2011;11:51-5951.

53. Carpenter SL, Michael Soucie J, Sterner S, Presley R. Increased Prevalence of Inhibitors in Hispanic Patients with Severe Haemophilia a Enrolled in the Universal Data Collection Database. *Haemophilia*. 2012;18(3):1-6.
54. Oliveira M, Duarte E. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. *Haemophilia*. 2012;(20).

Aceptación y aprobación de los tutores

Tutor temático: _____

Firma: _____

Tutor metodológico: _____

Firma: _____

Fecha de registro _____

Firmas residentes:

Juan Sebastian Montero Orozco
CC 1075242707

Sandra Cecilia Zambrano López
CC 52959829