



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**Complicaciones en pacientes con hemofilia y factores asociados
a los sangrados espontáneos, afiliados a una EPS durante el
año 2018.**

Ana Daniela del Pilar González Echavarría

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
Medellín, Colombia
2020**



Complicaciones en pacientes con hemofilia y factores asociados a los sangrados espontáneos, afiliados a una EPS durante el año 2018.

Ana Daniela del Pilar González Echavarría

Trabajo de grado para optar al título de Gerente en Sistemas de información en Salud

**Asesor:
Jaime Andrés Gaviria Bedoya**

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
"Héctor Abad Gómez"
Medellín, Colombia
2020**

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| Resumen | 11 |
| Introducción | 2 |
| 1. Planteamiento del Problema | 4 |
| 2. Objetivos | 6 |
| 2.1. Objetivos General | 6 |
| 2.2. Objetivos Específicos. | 6 |
| 3. Problema de investigación..... | 7 |
| 4. Marcos del trabajo | 8 |
| 4.1. Marco teórico o conceptual..... | 8 |
| 4.1.1. Enfermedades de Alto Costo | 8 |
| 4.1.2. Impacto de las Enfermedades de Alto Costo | 9 |
| 4.1.3. Enfermedades huérfanas | 10 |
| 4.1.4. ¿Qué es la hemofilia? | 11 |
| 4.1.5. Complicaciones..... | 12 |
| 4.1.6. Tratamientos..... | 13 |
| 4.1.7. Epidemiología de la Hemofilia | 15 |
| 4.2. Marco normativo..... | 16 |
| 5. Metodología | 17 |
| 5.1. Tipo de estudio..... | 17 |
| 5.2. Población objetivo | 17 |
| 5.3. Fuentes de información | 17 |
| 5.4. Criterios de inclusión y exclusión | 18 |
| 5.5. Plan de recolección de información | 18 |
| 5.6. Adaptación de instrumentos | 18 |
| 5.7. Control de sesgos..... | 18 |
| 5.7.1. Sesgos de selección | 18 |
| 5.7.2. Sesgos de clasificación | 19 |
| 5.7.3. Sesgos de información | 19 |
| 5.8. Procesamiento de la Información..... | 20 |

| | | |
|--------|--|----|
| 5.9. | Plan de análisis | 20 |
| 5.10. | Aspectos éticos | 22 |
| 6. | Resultados | 23 |
| 6.1. | Objetivo 1: Características demográficas y clínicas..... | 23 |
| 6.1.1. | Caracterización sociodemográfica | 23 |
| 6.1.2. | Caracterización clínica..... | 26 |
| 6.2. | Objetivo 2: Complicaciones asociadas a la hemofilia y su manejo multidisciplinario..... | 3 |
| 6.2.1. | Complicaciones asociadas a la Hemofilia | 3 |
| 6.2.2. | Manejo multidisciplinario de la enfermedad | 6 |
| 6.3. | Objetivo 3: factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo | 7 |
| 7. | Discusión | 10 |
| 8. | Conclusiones | 14 |
| 9. | Recomendaciones | 16 |
| 10. | Anexos | 1 |
| | Referencias..... | 1 |

Lista de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Medidas de tendencia central y de distribución de la variable edad al corte. | 23 |
| Tabla 2. Distribución de la población por ciclo de vida. | 23 |
| Tabla 3. Distribución de la población por afiliación e ingresos | 24 |
| Tabla 4. Medidas de tendencia central y de distribución de la variable tiempo de afiliación..... | 25 |
| Tabla 5. Distribución de la población por tiempo de afiliación. | 25 |
| Tabla 6. Distribución de la población por tratamiento actual del paciente | 2 |
| Tabla 7. Distribución de pacientes por tipo de sangrado y severidad en el periodo de corte | 3 |
| Tabla 8. Medidas tendencia central y de dispersión para el número de hemartrosis y hemorragias padecidas por los pacientes durante el corte. | 4 |
| Tabla 9. Medidas tendencia central y de dispersión para el número de complicaciones por artropatías hemofílicas crónicas | 5 |
| Tabla 10. Medidas tendencia central y de dispersión para los datos de las consultas e intervenciones realizadas durante el corte como seguimiento a la patología. | 7 |
| Tabla 11. Modelo de regresión logística. | 8 |
| Tabla 12. Tolerancia del FIV en las variables independientes del modelo. | 9 |
| Tabla 13. Análisis bivariado | 1 |
| Tabla 14 Diagrama y cajas de bigote número de consultas por especialista en el periodo..... | 2 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Distribución porcentual de la población por departamento de residencia..... | 24 |
| Figura 2. Distribución porcentual de pacientes por tipo de hemofilia..... | 26 |
| Figura 3. Distribución porcentual de pacientes con hemofilia por tipo de severidad. | 26 |
| Figura 4. . Distribución porcentual de pacientes por antecedentes familiares | 2 |
| Figura 5. Distribución porcentual de pacientes por motivo de prueba diagnóstica | 2 |
| Figura 6. Distribución porcentual de pacientes por programa de planificación familiar | 3 |
| Figura 7. Distribución porcentual de pacientes con hepatitis virales o VIH | 3 |
| Figura 8. Distribución porcentual de pacientes por complicaciones asociadas a la hemofilia..... | 1 |
| Figura 9. Distribución porcentual de pacientes por modalidad de aplicación de tratamiento. | 2 |
| Figura 10. Distribución porcentual de pacientes por presencia de inhibidores durante el corte. | 5 |

Lista de anexos

| | |
|---|---|
| Anexo 1. Análisis bivariado | 1 |
| Anexo 2. Diagrama y cajas de bigote. | 2 |

Glosario

Artropatía Hemofílica Crónica:

Complicación del paciente con hemofilia, secundaria a los efectos de la presencia de sangre en el cartílago articular durante los episodios de hemartrosis conduce a la sinovitis crónica persistente y lleva a hemartrosis recurrentes causando daño irreversible a la articulación, puede aparecer en cualquier momento de la vida dependiendo de la gravedad de las hemorragias y su tratamiento. La pérdida progresiva de cartílago conduce a, contracturas del tejido blando, dolor, atrofia muscular y deformidades angulares.(1)

Equipo multidisciplinario:

Para efectos del presente documento se entiende el término de equipo multidisciplinario cuando un paciente ha sido evaluado por mínimo una vez por cada una de estas especialidades hematología, ortopedia, odontología, y psicología o trabajo social.

Hemartrosis:

Hemorragia articular que representa del 70 al 90% de los casos con sangrados de los pacientes con hemofilia severa, caracterizada por una rápida pérdida de la amplitud de los movimientos que se asocia con cualquier combinación de los siguientes síntomas: dolor o sensación inusual de la articulación, inflamación al tacto y calor de la piel que recubre la articulación.(1)

Hemofilia:

Trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma C, provocado por la deficiencia del factor VIII de la coagulación (FVIII) denominado hemofilia tipo A o el factor IX (FIX) denominado como hemofilia tipo B. La deficiencia es el resultado de las mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.(1)

Hemofilia leve:

Cuando el nivel de factor de coagulación se presenta más del 5%, se caracteriza por hemorragias graves ante traumatismo o cirugías importantes ante eventos de testeo hemostáticos mayores.(1)

Hemofilia moderada:

Cuando el nivel de factor de coagulación se presenta entre más del 1% y menor a 5% de actividad del factor, se caracteriza por hemorragias

espontaneas ocasionales ante los eventos de estrés hemostáticos menores, como traumas o cirugías menores.(1)

Hemofilia severa:

Cuando el nivel de factor de coagulación presenta menos del 1% de actividad del factor, se caracteriza por hemorragias espontaneas en las articulaciones o músculos, en especial ante la ausencia de alteración hemostática identificable.(1)

Introducción de la tolerancia inmune:

Tratamiento utilizado para la erradicación de los inhibidores en los pacientes con hemofilia. Comprende la administración periódica de dosis variables del factor VIII o IX, durante un periodo de semanas hasta años, en un esfuerzo por hacer que el sistema inmune tolere el factor VIII o IX. Denominado como ITI.(2)

Paciente /Afiliado / Persona:

Para efectos del presente documento se utilizan los términos de paciente, afiliado y persona para hacer referencia a una persona con diagnóstico de hemofilia.

Periodo / Corte:

Para efectos del presente documento se entiende el termino como el periodo comprendido del 01 de febrero de 2018 al 31 enero de 2019, tiempo al que corresponde el reporte de recolección de información en la CAC.

Sangrado articular:

Hace referencia a todos los sangrados que sufre el paciente ocurrido de forma espontánea o traumática en cualquier momento del periodo de análisis.(1)

Sangrado general:

Hace referencia a todos los sangrados en cualquier localización, espontáneos o no ocurridos en cualquier momento del periodo de análisis.(1)

Tratamiento profiláctico:

Tratamiento regular y continuo para prevenir posibles eventos hemorrágicos.(2)

Abreviaturas

| | |
|--------|--|
| CAC: | Cuenta de Alto Costo |
| CV: | Coeficiente de variación |
| DE: | Desviación estándar |
| EAC: | Enfermedades de alto costo |
| EAPB: | Entidad Administradora de Planes de Beneficios |
| EHC: | Enfermedades hereditarias de la coagulación |
| EPS: | Entidad Promotora de Salud |
| FMH: | Federación Mundial de la Hemofilia |
| HA: | Hemofilia A (IX) |
| HB: | Hemofilia B (XVIII) |
| IPS: | Institución Prestadora de Servicios de Salud |
| ITI: | Inducción a la Tolerancia Inmune |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud |
| RIQ: | Rango intercuartil |
| SGSSS: | Sistema General de Seguridad Social en Salud |
| VHC: | Virus de Hepatitis C |
| VIH: | Virus de la inmunodeficiencia humana |

Resumen

Introducción: Deficiencias del factor VIII y IX, es un trastorno hemorrágico de baja prevalencia, su principal complicación es el sangrado. Así mismo, es considerada una enfermedad costosa y de difícil manejo, por ser dependiente de una profilaxis y su manejo multidisciplinario. En Colombia, existen pocos estudios que documenten las complicaciones y la asociación de diferentes factores con el sangrado espontáneo las cuales afectan a población que padece esta enfermedad.

Objetivo: Caracterizar las complicaciones en pacientes con hemofilia y los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo, afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio transversal retrospectivo, mediante una base de datos, en la cual están consignados los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes que padecieron hemofilia durante el año 2018. Se realizó la validación de datos desde Microsoft Excel y los análisis descriptivos se realizaron desde SPSS. Por último, se realizó un modelo de regresión logística para identificar factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo.

Resultados: La prevalencia de pacientes con hemofilia fue de 3.6 por cada 100,000 afiliados. La mayor proporción de pacientes se presentó en el grupo de hemofilia A (82%) y de forma global, el tipo de afiliación, grupo ingresos no fueron factores importantes para las complicaciones de la hemofilia. Los pacientes con hemofilia A severa presentaron mayores proporciones de complicaciones por sangrados espontáneos y a nivel general los pacientes con hemofilia leve o moderada presentaron menores incidencias por complicaciones.

Conclusiones: Los hallazgos de este estudio evidenciaron la asociación entre el tipo de deficiencia y severidad con los eventos de sangrado de tipo espontáneo.

Palabras clave: Hemofilia, deficiencias de la coagulación, factor VIII, factor IX, hemorragia.

Introducción

En Colombia se ha definido bajo la ley 1392 de 2010 emitida por el Ministerio de Salud y Protección social las Enfermedades Huérfanas - EH, las cuales se registran como de especial interés con el fin de garantizar la atención y protección al paciente que la padece como a su cuidador (3). Así mismo, en la resolución 0430 de 2013, se detallan las enfermedades que hacen parte de este grupo, teniendo como punto de partida las patologías de baja prevalencia, crónicamente debilitantes, graves y que amenazan contra la vida; entre las patologías que son descritas, se encuentran los déficits congénitos de los factores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, fibrinógeno, combinación de déficit V y VIII, entre otras (4).

Cabe destacar que las enfermedades huérfanas son consideradas patologías de alto costo, debido a los medicamentos y tratamientos de alto valor, así como la frecuente utilización de recursos adicionales para la prestación de servicios y control de la enfermedad. Lo expuesto anteriormente ha generado un gran impacto económico en el sector salud, donde el paciente es el directamente afectado, debido a que algunos medicamentos, tratamientos o ayudas diagnósticas no se encuentran cubiertos dentro del Plan de Beneficios – PBS. Lo anterior, retrasa el acceso a los tratamientos y genera a largo plazo complicaciones adicionales de la enfermedad (5).

Dentro de este marco, la hemofilia hace parte de las EH y hace unas décadas era considerada una enfermedad intratable, donde la esperanza de vida no superaba los 12 años. Sin embargo, en la actualidad la esperanza de vida ha aumentado a 70 años aproximadamente, gracias a los avances y la disponibilidad de los tratamientos profilácticos. Lo anterior implica reconocer y atender las necesidades físicas, psicológicas y sociales de los pacientes con esta enfermedad. En otras palabras, el sector salud debe prepararse para acompañar las condiciones que impactan negativamente a los pacientes física, mental, familiar y socialmente con el fin de conservar su condición en salud a nivel general (6).

La Federación Mundial de la Hemofilia – FMH, definió una guía para el tratamiento de la hemofilia y sus complicaciones, la cual en su apartado “Cuidados generales y tratamiento de la hemofilia” indica que los principios del cuidado en estos pacientes se basan en: la atención integral, la cual permite la identificación y clasificación apropiada del paciente; y el tratamiento adecuado, mejora la condición del paciente y su calidad de vida (1).

En este estudio se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes; se detallan las complicaciones propias de la patología y el control médico brindado por la EPS durante un año. Así mismo, con la información recolectada se pretende identificar los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo en pacientes con hemofilia durante el año 2018 atendidos por una EPS del régimen contributivo. Con los resultados de este estudio, se espera aportar información para la planeación e implementación de estrategias que permitan una adecuada atención a los pacientes y se logre impactos positivos que permitan mejorar la condición de salud de los pacientes.

1. Planteamiento del Problema

En Colombia, como indica el censo realizado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013, se registraron 13,173 pacientes con enfermedades huérfanas siendo el 53.96% mujeres y el 46.03% hombres, entre las patologías más frecuentes se encuentra la Hemofilia A, miastenia grave, enfermedad de Von Willebrand, estatura baja por anomalía de hormona de crecimiento y displasia broncopulmonar (5). Dentro de las enfermedades huérfanas se encuentran los déficits de factores VIII (Hemofilia A) y factor IX (hemofilia B) y se presentan debido a la baja o ausencia de concentración de factores de la coagulación(6), estas son las patologías a tratar en el desarrollo del estudio.

Según el reporte realizado por la Cuenta de Alto Costo para el año 2019 la hemofilia A registró una prevalencia de 3.80 por cada 100 mil habitantes (1,916 casos), mientras que la hemofilia B registró una prevalencia de 0.82 por cada 100 mil habitantes (415 casos) (7). A nivel mundial, la prevalencia aproximada es de 0.1 casos por cada 100 Mil varones para la hemofilia A y de 0.1 por cada 50,000 para la hemofilia B. De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400.000 personas con hemofilia de ambos tipos (8), es decir, que Colombia aporta aproximadamente 0.47% a esta población.

En lo que respecta, Colombia estableció la atención integral por parte de un grupo multidisciplinario para los pacientes con estas patologías, con el fin de cubrir las necesidades físicas y psicológicas de los pacientes. Lo anterior, teniendo como base lo definido por la Federación Mundial de la Hemofilia que brinda un cuidado especial y coordinado a los requerimientos en salud de los pacientes según los protocolos y guías nacionales previamente establecidos (1). Adicionalmente, dando cumplimiento a la resolución 651 de 2018, que indica las condiciones de habilitación de los centros de referencia de diagnóstico, tratamiento y farmacias para la atención de estas enfermedades (9).

No obstante, en Colombia el impacto económico por la atención en salud de esta población es alto. Por un lado, para las entidades promotoras de los servicios en salud, deben aportar más recursos para la adecuada atención y por otro los pacientes deben enfrentar retrasos en su tratamiento sea por procesos administrativos o negación de los servicios que requieren cubrir costos adicionales a su enfermedad (5).

Por otra parte, es importante mencionar que, de las atenciones y los cuidados brindados a los pacientes, depende el éxito de la prevención y

control de las complicaciones propias de la enfermedad, y por ende impactar en su calidad de vida. En pacientes con hemofilia es fundamental prevenir y tratar los sangrados o hemorragias lo antes posible, dado que los episodios hemorrágicos pueden llegar a ser potencialmente mortales y requieren de un manejo adecuado en situaciones de emergencia (10).

Es por ello que este estudio parte de la premisa que un paciente hemofílico con un adecuado tratamiento, seguimiento y acompañamiento por un equipo multidisciplinario mejora la condición de salud (1). Por ende, el propósito de este trabajo de investigación es contribuir con la identificación de factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo y otras complicaciones en pacientes con hemofilia, afiliados a una EPS del régimen contributivo durante el año 2018. Lo anterior, tiene como finalidad aportar en la planeación de estrategias y toma de decisiones que permitan mejorar la atención en salud y el cuidado de las personas con estas deficiencias.

En consecuencia a lo expuesto, este estudio describe ¿Cuáles son complicaciones en pacientes con hemofilia y que factores se asocian a los sangrados de tipo espontáneo, afiliados a una EPS del régimen contributivo durante el año 2018?

2. Objetivos

2.1. Objetivos General

Caracterizar las complicaciones en pacientes con hemofilia y los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo, afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.

2.2. Objetivos Específicos.

- ✓ Identificar y describir las características sociodemográficas y clínicas de la población con hemofilia afiliada a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.
- ✓ Describir las complicaciones asociadas a la hemofilia y su manejo multidisciplinario, en los pacientes con deficiencia del factor VIII y IX afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.
- ✓ Determinar los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo en pacientes con deficiencia del factor VIII y IX afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.

3. Problema de investigación

El Sistema General de Seguridad en Salud- SGSSS en Colombia, tiene como objetivo brindar acceso a la atención en salud y regular las condiciones esenciales para la prestación del servicio público con garantía y calidad a todos los pacientes afiliados, respondiendo así con la cobertura de procedimientos y medicamentos incluidos dentro del plan de beneficios definidos en el mismo sistema. Los actores que intervienen en el sistema están encargados de coordinar y direccionar la atención en salud; afiliación de pacientes, gestionar el riesgo en salud y realizar la prestación efectiva de los servicios con un presupuesto determinado para tal fin (11).

Adicional a lo anterior, se indica que el SGSSS debe garantizar a través de las Empresas Promotoras de Salud – EPS la atención integral a todos los pacientes afiliados y gestionar los riesgos o comorbilidades que puedan padecer. Específicamente a los pacientes con hemofilia, se les debe garantizar atención integral, multidisciplinaria y dispensación de medicamentos según su necesidad, causando que estas entidades deban destinar mayores recursos para el control de estas patologías (12). Del mismo modo, esta problemática es padecida los pacientes, ya que son quienes enfrentan procesos administrativos lentos que impiden el acceso al servicio de forma oportuna, inconvenientes causados por los retrasos en los tratamientos y en algunas ocasiones negación de los servicios debido a que no se encuentran dentro del Plan de Beneficios, condicionándolos a complicaciones adicionales a las ya padecidas por su enfermedad (5).

Por otra parte, es importante mencionar que los pacientes con estas deficiencias deben contar permanentemente con seguimiento por parte de un personal clínico idóneo que permita cubrir las necesidades físicas, psicológicas y de calidad de vida a través de un grupo multidisciplinario, como lo menciona la literatura, con el fin de garantizar seguimiento y disminución de complicaciones de su enfermedad. Esto es importante dado que la hemofilia es una deficiencia compleja de tratar y el poco control impacta negativamente en la vida de las personas que la padecen, su familia y en general al SGSSS(1).

En este estudio, describe cuáles fueron complicaciones padecidas por pacientes con hemofilia, afiliados a una EPS durante el año 2018 y que factores estuvieron asociados a la complicación de sangrados de tipo espontáneo. Con los resultados anteriores, se espera contribuir con información que permita la planeación y construcción de prácticas efectivas para la atención y el control de la enfermedad.

4. Marcos del trabajo

4.1. Marco teórico o conceptual

La intención por la cual se desarrollaron los siguientes apartados es entregar al lector la información necesaria para conceptualizar de una manera clara y precisa acerca de los elementos académicos que se utilizaron en la investigación, además de las herramientas y datos técnicos sobre los diferentes elementos que los investigadores decidimos incluir, a continuación, podrá identificar dichos elementos o herramientas.

4.1.1. Enfermedades de Alto Costo

Para cualquier sistema de salud es relevante identificar cuáles son las enfermedades que generan un malestar económico y financiero para agruparlas en "Enfermedades de Alto Costo".

Por sus características clínicas, la complejidad técnica en el manejo y tratamiento impactos, estas enfermedades son llamadas enfermedades ruinosas o catastróficas (13). Como su nombre lo indica, son enfermedades costosas que pueden poner en riesgo financiero a quienes la padecen, a su núcleo familiar y al sistema de salud. Según algunos estudios, los costos de salud en promedio por EAC superan el 15% de los ingresos familiares (14).

La resolución 5261 de 1994 define un grupo general de problemas de salud y sus tratamientos que representan un alto costo para el sistema de salud colombiano. Estos grupos de EAC son: enfermedad renal que de acuerdo a la resolución 2565 de 2007 se determinó como primera EAC (15), cánceres, infección por VIH, artritis, epilepsia, enfermedades cardíacas, gran quemado y las enfermedades huérfanas que fueron agregadas al grupo de EAC en 2010 según la ley 1392 del mismo año (3).

En la resolución 3974 de 2009 se priorizó un grupo de enfermedades de acuerdo con criterios tales como: su importancia relativa en la carga de enfermedad del país, el carácter permanente o crónico de la enfermedad, la disponibilidad o el actual desarrollo de guías de atención integral, las posibilidades de prevención de la enfermedad y el costo de la enfermedad para el SGSSS (16).

Existen cuatro aspectos importantes para los sistemas de salud en cuanto a las EAC: 1- No todas las personas consumen los mismos servicios en salud, pero existe un número de personas que consumen aún más servicios que el resto de la población. 2- Identificar a las personas con mayor riesgo de EAC permite gestionar los recursos disponibles e intervenir en diferentes niveles de prevención para modificar los resultados de los pacientes. 3- La intervención eficaz de las EAC protegen al núcleo familiar de los pacientes de una "catástrofe financiera"; es decir evita que la familia sufra un impacto fuerte por el pago de los servicios que el paciente demandará; por último, conocer los perfiles epidemiológicos de las EAC permite calcular, gestionar y asignar los recursos o gastos por servicios de salud y por lo tanto determinar los mecanismos necesarios como: primas de aseguramiento, o mecanismos de compensación o "ajuste de riesgo" (15).

4.1.2. Impacto de las Enfermedades de Alto Costo

Las EAC tienen un impacto en todos los aspectos de la vida; desde lo social, económico, psicológico y físico para los pacientes, sus familiares y en general para el sistema de salud; es por esto que muchos gobiernos desarrollan o buscan estrategias para controlar o disminuir los efectos de este "Fenómeno Inesperado" (17).

Según diversos estudios, los impactos generados por las EAC en los pacientes y sus familiares son de larga duración en el tiempo. Las personas con alguna EAC presentan con frecuencia emociones de preocupación, miedo, tristeza o rabia en el 40%-70% situaciones que, aunque normales, necesitan cuidado médico. Además, en un 25%-50% de los casos se pueden presentar alteraciones más graves del comportamiento, de la memoria y de la orientación de acuerdo con el tipo y el estado de la enfermedad (17).

El Centro de Implementación de Políticas Públicas para la Equidad y el Crecimiento - CIPPEC, en Argentina, identificó ocho impactos estructurales generados por las EAC (18); Se enumeran a continuación:

- Alto costo económico.
- Generan severos daños en la salud de quienes la padecen.
- Registran bajo impacto en la carga de enfermedad.
- Presentan una curva de gastos diferente.
- Su financiación desde el presupuesto de los hogares resulta insustentable.
- La mayor parte del gasto se destina a medicamentos.

- Su cobertura es definida por vía judicial.
- La protección social de la población frente a las enfermedades catastróficas plantea dilemas de puja distributiva en la financiación sanitaria.

4.1.3. Enfermedades huérfanas

Las enfermedades huérfanas o conocidas también como enfermedades raras son de muy baja prevalencia y difícilmente podrían agruparse por su origen etiológico ya que difieren por mucho una de otra; así mismo son de alto impacto en la calidad de vida del paciente y en relación a los recursos económicos destinados para la atención en salud (19).

El desarrollo de éstas patologías puede identificarse en mutaciones genéticas y expresarse de generación en generación (algunas enfermedades huérfanas pueden ser familiares). Sin embargo, la genética es solo un factor que interactúa con otros factores, como la dieta, fumar, la exposición a químicos, etc., y que de acuerdo a su interacción puede ocasionar un desarrollo más rápido de la enfermedad, o inferir en la severidad de la misma (20).

El interés por dichas patologías, ha incrementado de manera notoria a nivel mundial, lo que se evidencia en la conformación de organizaciones que se encargan de estudiarlas y educar al respecto. Tal interés responde a la gran dificultad en identificación de los síntomas y signos propios, suele tardarse hasta 5 a 10 años para acertar en el diagnóstico, y aún no se dispone de tratamientos curativos. Más del 50% se diagnostican en edad adulta cursando estadio avanzado; y como poco, de acuerdo con la OMS: corresponden a más o menos 7,000 patologías diferentes, con una prevalencia aproximada del 7% en la población mundial. Este porcentaje puede variar según la definición normativa que tenga cada país (19).

En Colombia una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5,000 personas. Comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. Las enfermedades raras, afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general. Son además enfermedades potencialmente mortales, o debilitantes a largo plazo, de baja prevalencia y alto nivel de complejidad, la mayoría de ellas son enfermedades genéticas, otras son cánceres poco frecuentes, enfermedades autoinmunitarias, malformaciones congénitas, o enfermedades tóxicas e infecciosas, entre otras categorías (21).

Las enfermedades ultras huérfanas son las que sugieren una prevalencia de 0,1-9 por 100,000 personas. Las enfermedades olvidadas son un conjunto de enfermedades infecciosas, muchas parasitarias, que afectan principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales (21).

Según el Instituto Nacional de Salud en Colombia para marzo de 2016 existían 13,168 personas diagnosticadas con una enfermedad Huérfana-Rara. Los diez diagnósticos más frecuentes identificados se encuentran el Déficit Congénito del Factor VIII (1,117 casos), la Miastenia Grave (839 casos), Enfermedad de Von Willebrand (779 casos), Estatura Baja por Anomalía Cualitativa de la Hormona de Crecimiento (559 casos), Displasia Broncopulmonar (511 casos), Fibrosis Quística (424 casos), Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa (408 casos), Síndrome de Guillan Barré (392 casos), Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática o Familiar (377 casos) y la Enfermedad de Von Willebrand Adquirida (281 casos). La prevalencia en Colombia por Enfermedades huérfanas se estima en 1 por cada 5,000 personas (20).

Las enfermedades raras van de la fibrosis quística y la hemofilia al síndrome de Angelman, con una incidencia de aproximadamente 1 caso por 15,000 habitantes, y al síndrome de trigonocefalia de Opitz, que es extremadamente raro, con un caso por millón de habitantes (19).

4.1.4. ¿Qué es la hemofilia?

La hemofilia es una enfermedad devastadora, de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas mutaciones específicas de estos genes condicionan la aparición de la hemofilia A (HA) o B (HB). Ya que esta enfermedad está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, solo se manifiesta en los varones, aunque las mujeres son las portadoras (12). Ambos tipos de hemofilia son indistinguibles desde el punto de vista clínico y la hemofilia A es más frecuente que la B en una proporción de 5 a 1 y se clasifican en grave, moderada o leve en función del nivel de deficiencia del factor de coagulación. Las manifestaciones clínicas más importantes son las hemorragias, siendo las cerebrales las de mayor riesgo y las musculoesqueléticas las que comportan mayores secuelas (22). Este grave trastorno, se caracteriza por la disminución de la actividad pro-coagulante de estos factores, los sangramientos recurrentes músculo-articulares constituyen el sello distintivo de esta entidad, sin dejar de considerar otras hemorragias que, aunque menos frecuentes,

suelen ser muy graves y en ocasiones fatales. Esos eventos recidivantes en los pacientes hemofílicos conllevan una gran morbilidad e influyen notablemente en la calidad de vida de los afectados (23).

4.1.5. Complicaciones

Con el objetivo de ofrecer un diagnóstico adecuado y evitar complicaciones en hemofílicos, en 1954, en el Reino Unido, se introdujo el concepto de atención multidisciplinaria de pacientes con hemofilia a través del modelo del centro de tratamiento integral. Desde ese momento esta idea se ha perfeccionado y hoy en día se considera vital para el desarrollo adecuado e individualizado de los casos beneficiados. La posibilidad de establecer estos centros de atención ha sido uno de los logros más importantes referentes al cuidado de los pacientes con hemofilia y otros trastornos afines y ha permitido que se mantengan en el mejor estado de salud posible, que incluye los aspectos físicos, mentales, sociales y educacionales (23). A continuación, se enumeran algunos:

- El desarrollo de inhibidores es la complicación más seria en los pacientes con hemofilia. Los inhibidores son anticuerpos que el organismo genera en respuesta a la exposición repetida a factor VIII o IX que ha sido administrado como tratamiento para la hemofilia, al reconocerlo como una sustancia extraña (24). Estos anticuerpos se adhieren a estos factores inhibiendo la capacidad para detener la hemorragia y de acuerdo con el grado de inhibición que generan se clasifican como de alta o baja respuesta. La presencia de un inhibidor no incrementa la mortalidad, pero complica el tratamiento e incrementa la mortalidad relacionada a la enfermedad, porque no responde a la terapia estándar (25). Esta complicación ocurre en 25% de los casos con HA y en 15% de las HB. El cuadro clínico del paciente con inhibidor no difiere mucho del que no lo tiene, sin embargo, su presencia repercute significativamente en la esperanza y calidad de vida, y el control de la hemorragia es más difícil y es menos predecible (12).
- Las hemartrosis o las hemorragias articulares, se caracterizan por la rápida pérdida de la amplitud de movimientos que se asocia con cualquier combinación de síntomas como: dolor o sensación inusual en las articulaciones, inflamación al tacto y calor en la piel que recubre la articulación (26).

- Las hemorragias hacen parte de las complicaciones de la hemofilia y la gravedad de estas generalmente, guarda relación con el nivel de déficit del factor de coagulación. La mayor parte de las hemorragias son intraarticulares o al interior de los músculos. Sin embargo, los pacientes también pueden presentar hemorragias cerebrales, entre otras, que ponen en riesgo la vida (10).
- Los pseudotumores o hematomas en diferentes estadios y con degeneración quística que involucra tejidos blandos, producido por hemorragias constantes y recurrentes que afectan el hueso es una condición inherente a esta enfermedad que pone en riesgo la vida o las extremidades; estas ocurren como resultado de un tratamiento inadecuado en las hemorragias de los tejidos blandos, generalmente en músculos adyacentes a al hueso (27).
- Otra de las complicaciones crónicas incapacitantes en los pacientes con hemofilia es la artropatía hemofílica crónica, la cual aparece como consecuencia de las hemorragias intrarticulares. Otras complicaciones asociadas a los pacientes con hemofilia son las infecciones por virus de la hepatitis C, hepatitis B y el VIH (10).
- Además, Rittermann define tres componentes que pueden afectar la condición del hemofílico: En primer lugar, la actitud del individuo frente a su enfermedad, su sentido de impotencia frente a sus sangrados y su percepción de que no es una persona normal. En segundo lugar, el contexto familiar donde su enfermedad forma parte clave en la interacción con sus padres y hermanos; los costos del tratamiento para transfusiones y hospitalizaciones son altos y la vida familiar normal es interrumpida por las frecuentes emergencias. Por otra parte, el complejo de culpa de la madre emerge como un factor disociante, con sobreprotección del hijo afectado y exclusión de los demás miembros de la familia. El padre generalmente se mantiene a distancia del problema y en muchos casos se separa de su esposa, creando más inseguridad en el núcleo familiar. En tercer lugar, está la participación de la sociedad (escuela, los amigos, clubes, el trabajo, etc.), que tiende a ser negativa en la adaptación del hemofílico a su ambiente social (28).

4.1.6. Tratamientos

Aunque actualmente no existe una cura para la hemofilia, existen tratamientos que permiten alcanzar niveles funcionales aceptables y una

calidad de vida más alta; lo que se refleja en menos incapacidades graves y menor mortalidad (29).

Hasta los años 70, para el tratamiento de las hemorragias sólo se disponía de sangre total o plasma fresco. Posteriormente, con la obtención artificial de crioprecipitados y concentrados de factores VIII y IX, se mejoró significativamente la calidad del tratamiento de estos pacientes. En los años 80, la aparición de complicaciones infecciosas derivadas del tratamiento sustitutivo (hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana - VIH) cambió de forma dramática las expectativas de vida de las personas que viven con hemofilia. En el año 1984, se consiguió la clonación del gen del factor VIII y se aplicaron métodos de inactivación viral en los concentrados de factores, haciéndose más seguros los tratamientos (30). La meta central del tratamiento del hemofílico es, además de aplicar el tratamiento sustitutivo en forma eficaz y adecuada para evitar secuelas incapacitantes, restaurar su sensación de bienestar, es decir, el derecho a percibirse como persona, parte de una familia, de un grupo de amigos, con talento y capacidad para el desarrollo, aun cuando presente una enfermedad que le impone limitaciones y cuidados (1).

Los esquemas de tratamientos de los pacientes con hemofilia están relacionados no solo con la condición clínica del paciente (sangrados, inhibidores, artropatías, etc.) sino con el control y la autogestión de la enfermedad, así como los costos que esta representa. Existen los esquemas de tratamiento: profiláctico y a demanda; la elección depende de las características del paciente, la severidad, presencia de artropatías e inhibidores, este último puede requerir de Inducción a Tolerancia Inmune (27). La profilaxis es el tratamiento más frecuentemente documentado en la población con hemofilia. La profilaxis primaria es el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave, ya que disminuye la hemorragia articular, mejora la calidad de vida y quizá reduce el riesgo de desarrollar inhibidores. En el adulto el dilema es cómo aplicar profilaxis óptima al menor costo posible (12), algunas complicaciones ortopédicas y su manejo terapéutico, se introdujo la sinovectomía quirúrgica, la artroscópica, la sinoviortesis química con diferentes elementos y más recientemente, la radiosinoviortesis y la terapia celular en el tratamiento de la artropatía crónica (23).

El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia se basa en la reposición del factor faltante, de preferencia en su formato profiláctico, o en su defecto como tratamiento oportuno a demanda; este último consiste en la infusión a la brevedad del factor hemostático deficiente en dosis óptima y suficiente de acuerdo con la gravedad de la lesión. La dosis

calculada del FVIII se infunde cada 8-12 h, y el FIX cada 12-24 h (31). Este tratamiento protege contra la hemorragia y el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente (32).

4.1.7. Epidemiología de la Hemofilia

La Federación Mundial de Hemofilia estima que 1 de cada 1,000 mujeres y hombres padecen de una enfermedad hemorrágica, lo que sumarían 6,900,000 individuos en todo el mundo, de estos, menos del 50% ha sido diagnosticado en la actualidad y solo el 25% recibe tratamiento adecuado(23). La prevalencia mundial aproximada es de 1 caso/10,000 varones para la hemofilia A y de 1/50,000 para la hemofilia B. De acuerdo con estas cifras, se calcula que en el mundo hay cerca de 400,000 personas con hemofilia (8).

América latina tiene alrededor de 500 millones de habitantes, y económicamente sus países se consideran en vías de desarrollo. En paralelo a esto, el tratamiento de la hemofilia en esta parte del mundo no ha alcanzado los estándares de los países desarrollados. Solo Argentina, Chile, Venezuela y Panamá cumplen con el indicador mundialmente aceptado de más de dos unidades de factor/habitante. Otros indicadores son un subregistro que en algunos casos es del 50% de lo esperado, tratamiento subóptimo, acceso insuficiente al tratamiento y falta de infraestructura. Con estos datos en mente, es lógico que aún se tenga en una alta proporción, complicaciones locomotoras incapacitantes, infecciones por transfusión y acortamiento de la esperanza de vida (12). En México se estiman casi 6,300 casos, de los registros de otros países se sabe que las diferencias en el acceso al tratamiento condicionan distintos patrones de evolución de los enfermos. Es oportuno resaltar que, mundialmente, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo (23).

El comportamiento epidemiológico de la hemofilia a nivel nacional no presenta desviaciones significativas del comportamiento esperado a nivel mundial. Para las personas con hemofilia, la enfermedad representa una limitante en todos los aspectos de su vida biológica, psicológica y social. A pesar de tener una prevalencia baja, tiene un impacto alto en la sociedad y los sistemas de salud del país (12).

Para el año 2017 se reportaron 4,185 personas que tenían algún tipo de coagulopatías asociada con el déficit de factores de coagulación en Colombia; siendo mayor estas afectaciones en hombres que en mujeres, con un promedio de edad de 28 años. La prevalencia de estas coagulopatías fue de 8.5 por 100,000 habitantes. Con relación a la prevalencia específicamente de hemofilia para este mismo periodo se encontró que fue de 4.4 por 100,000 habitantes, con relación a la prevalencia de esta enfermedad según sexo, fue mayor en hombres (10.6 x 100,000 habitantes) que en mujeres (4.6 x 100,000 habitantes) y según el régimen de afiliación de seguridad social fue mayor en el régimen contributivo (5.5 x 100,000 habitantes). Los departamentos con el mayor número de casos de hemofilia en el país fueron Risaralda, Caldas y Antioquia (27).

4.2. Marco normativo

En este estudio se revisa la expedición de normas generales en el marco del sistema de salud colombiano, con el fin de validar el marco de acción legal para el tratamiento y control de la hemofilia. Para ello, es necesario describir las normas generales y aquellas que se tienen concebidas en el sistema como marco regulatorio de las acciones de programas de intervención.

En Colombia se han generado diferentes reformas para el manejo y control de las enfermedades, además de la reducción y mitigación del riesgo financiero. En este apartado, se definen las normas generales que son los instrumentos marco de política en materia de salud y seguridad social conjuntamente con los tipos de movilizaciones para su elaboración: La Ley 100 de 1993, la Ley 1122 de 2007 y la Ley 1438 de 2011. También se presentan aquellas normas expedidas en materia de salud pública o acciones colectivas: el Plan de Atención Básica - PAB, Plan Nacional de Salud Pública y el Plan Decenal de Salud Pública. Agregando a lo anterior, se mencionan las normas que se establecen para el tratamiento, manejo y reporte de las enfermedades huérfanas las cuales incluyen a la hemofilia: Ley 1392 de 2010, la cual reconoce las enfermedades huérfanas en Colombia; Ley 1438 de 2011 la cual modifica el artículo 2º de la ley 1392 de 2010; Decreto 1954 de 2012 Implementación del sistema de información de pacientes con EH; resolución 00430 de 2013, la cual define los requerimientos y contenidos a reportar al Censo de EH realizado por la CAC; Resolución 0123 de 2015, el cual establece el reporte de información de pacientes con diagnóstico de hemofilia y otras coagulopatías asociadas a déficit de factores de la coagulación a la CAC.

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio no experimental transversal retrospectivo, siendo seleccionado este diseño debido a que el interés del presente es describir las variables clínicas y demográficas de los pacientes como las relaciones que ya ocurrieron al 31 de enero de 2019.

Adicionalmente, este estudio permitió conocer la carga de enfermedad en el grupo de pacientes con deficiencia de los factores VIII y IX, sin generar costos adicionales ni retrasos en la recolección de la información.

5.2. Población objetivo

La población objetivo son todos los registros de pacientes reportados por una EPS del régimen contributivo en el año 2018, bajo la resolución 0123 de 2015, con la patología de hemofilia A o B y que se encontraban vivos y afiliados al finalizar el año 2018. Se aclara que para la selección de pacientes se descartaron los registros con las novedades como fallecidos, desafiliados o en abandono de tratamiento (sin seguimiento en el último año).

5.3. Fuentes de información

Los datos para el estudio se tomaron de una fuente secundaria, procedente de la base de datos oficial entregada por una EPS del régimen contributivo a la Cuenta de Alto Costo, en la cual están consignados los datos sociodemográficos, clínicos y del manejo multidisciplinario brindado durante el año 2018. Dicha información hace parte de la resolución 0123 de 2015 y de la cual se tomaron únicamente los pacientes con deficiencia de hemofilia A y hemofilia B.

La base de datos entregada contiene la población de análisis en la cual se cuenta con los datos de 106 pacientes, 87 con deficiencia VIII y 19 con deficiencia factor IX.

5.4. Criterios de inclusión y exclusión

Para el estudio se tomaron los registros de los pacientes reportados para en el año 2018 por una EPS del régimen contributivo, bajo la resolución 0123 de 2015 y en la cual se comprenden los pacientes con hemofilia A y hemofilia B. El reporte al que hace referencia esta resolución es del primero de febrero de 2018 al 31 enero de 2019.

Se excluyeron los registros de otras patologías sujetas a reportar en la misma resolución, eliminados por auditoria interna por la EPS, personas fallecidas, desafiliadas o en abandono de tratamiento durante el corte del reporte.

5.5. Plan de recolección de información

Se tramitó un permiso de uso y envío de información de la resolución 0123 de 2015 ante una EPS del régimen contributivo. La información demográfica y clínica fue entregada de forma anonimizada e incluyendo las variables propias de análisis de los pacientes con deficiencia con hemofilia A y hemofilia B.

5.6. Adaptación de instrumentos

Se utilizó como instrumento guía el manual de reporte para el año 2018 estipulado por la Cuenta de Alto Costo según la resolución 0123 de 2015, el cual contiene respuestas a las preguntas demográficas, clínicas y de afiliación de forma categórica. La adaptación entre el instrumento y la base de datos se realizó garantizando el cumplimiento con la información real contenida en el reporte de la EPS del régimen contributivo para el año 2018.

5.7. Control de sesgos

Para el correcto desarrollo del presente estudio y con la finalidad de expresar los posibles sesgos que se tuvieron en la investigación. A continuación, se indica cómo se realizó el control de los mismos.

5.7.1. Sesgos de selección

Con el fin de controlar los sesgos de selección se tuvo en cuenta la validación de los distintos tipos de selección, enunciados a continuación:

- Definición de la población: Los registros utilizados en el estudio contienen los registros de todos los pacientes con deficiencias de los factores XIII y IX afiliados a una EPS del régimen contributivo y que no encontraban fallecidos al momento de la toma de la información. Con lo anterior, se define la población objeto de estudio y no se realiza modificación intencionada de los pacientes solo los contenidos en los criterios de inclusión y exclusión.
- Selección de la muestra: Los registros utilizados en el estudio contienen la población total con deficiencias de los factores XIII y IX afiliadas a una EPS del régimen contributivo. Con lo anterior, se controló este sesgo dado que no se utilizó muestreos probabilísticos, definiciones que incurran en sobre representación, como tampoco se impactó en el sesgo realizando autoselección de casos ni condiciones que sobre expusieran a la población.
- Integralidad de la muestra: Debido a que la fuente de información utilizada proviene de fuentes secundarias, se logró prevenir la presencia de datos perdidos y sesgos en la recolección de los datos, debido a que la información entregada tuvo un proceso de auditoría de datos realizado por la Cuenta de Alto Costo a las EPS del país.

5.7.2. Sesgos de clasificación

Este tipo de sesgos se controló a través selección de la fuente de información secundaria, debido a que no se realizó ningún tipo de intervención o modificación intencionada de las variables y no se tiene injerencia en la recolección de datos.

5.7.3. Sesgos de información

Este tipo de sesgos se controló a través selección de la fuente de información secundaria.

- Sesgo del observador: en esta investigación no se tuvo injerencia por parte del observador (recolector de datos o analista). El instrumento se encuentra ajustado a las necesidades según la Cuenta de Alto Costo y esta estandarizada al levantamiento de información propia de estas patologías.

- Sesgo del observado: al utilizar la fuente de información secundaria evita el riesgo de memoria, imprecisión o parcialidad por parte del investigado.

5.8. Procesamiento de la Información

El procesamiento de la información se llevó a cabo en tres partes:

Primero se realizó un análisis exploratorio de la base de datos, el cual se llevó a cabo desde Microsoft Excel, con el fin de validar la completitud de los datos entregados y la integralidad de la información consignada en la resolución. Posteriormente, se realizó la importación de los datos al paquete estadístico SPSS, en el cual se definieron las etiquetas y valores de cada una de las variables según el instructivo de diligenciamiento de la resolución 0123 de 2015, y las cuales que se tuvieron en cuenta para dar respuesta a los objetivos planteados en presente proyecto. Por último, se tomaron las variables que comprendían datos clínicos como clasificación de la enfermedad, complicaciones, así como datos administrativos que permiten visualizar la atención interdisciplinaria a los pacientes. Con ellos se identificaron los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo en pacientes con hemofilia atendidos por una EPS durante el 2018.

5.9. Plan de análisis

El plan de análisis se ejecutó frente a los diferentes objetivos a desarrollar, los cuales en su conjunto pretenden contextualizar la población a investigar y describir la posible asociación entre el manejo multidisciplinario y las complicaciones en pacientes con hemofilia, todos afiliados a una Empresa Promotora de Servicios de Salud del régimen contributivo para el año 2018.

Objetivo 1: Identificar y describir las características sociodemográficas y clínicas de la población con hemofilia afiliada a una EPS del régimen contributivo para el año 2018. Se calcularon porcentajes o frecuencias para las variables cualitativas según las categorías estudiadas. Para las variables cuantitativas, se revisaron las medidas de tendencia central y de dispersión. Para una mejor visualización de los resultados se usaron gráficos descriptivos según la naturaleza de las variables.

Para este análisis se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Características sociodemográficas: Edad, tipo de afiliación e ingresos, departamento y municipio de residencia. Es importante aclarar que no se realiza una desagregación de la información por sexo debido a que todos los pacientes son del género masculino.
- Características clínicas: Clasificación de severidad de la hemofilia, antecedentes familiares, motivo de prueba diagnóstica, programa de planificación familiar, hepatitis virales o VIH, tratamiento utilizado y modalidad de aplicación de tratamiento.

Objetivo 2: Describir las complicaciones asociadas a la hemofilia y su manejo multidisciplinario, en los pacientes con deficiencia del factor VIII y IX afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.

Para lograr el cumplimiento de este indicador, se calcularon porcentajes o frecuencias para las variables cualitativas según las categorías estudiadas. De igual forma, para las variables cuantitativas, se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión. Los gráficos utilizados se emplearon según su naturaleza y con el fin de lograr un mejor entendimiento de los resultados.

Para este cumplir el objetivo se tuvieron en cuenta variables como:

- Complicaciones asociadas a la Hemofilia: Hemorragias y hemartrosis; artropatía hemofílica crónica, presencia de inhibidores y reemplazo articular.
- Manejo multidisciplinario: Número de consultas en el periodo por las especialidades de hematología, ortopedia, enfermería, odontología, nutrición, trabajo social, fisioterapia, psicología, químico farmacéutico y fisioterapia.

Objetivo 3: Determinar los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo en pacientes con deficiencia del factor VIII y IX afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018.

Se realizó un análisis bivariado con el fin de establecer las variables que se asocian con el hecho de padecer sangrado de tipo espontáneo y que podrían ser candidatas a ingresar a un modelo multivariado de dependencia. Para el caso de las variables independientes cualitativas se llevaron a cabo pruebas de significación estadística como la prueba ji-cuadrado de independencia, los resultados fueron analizados con

intervalos de confianza del 95% y se consideró como significativa toda asociación donde la prueba estadística de un valor de p inferior al nivel de significación $\alpha=0,05$. Además, se calcularon los OR con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Para la selección de las variables candidatas a ingresar al modelo, se consideraron aquellas variables que cumplieran con el criterio Hosmer Lemeshow (H-L) ($p \leq 0.25$) y con la importancia y plausibilidad biológica de la variable en estudio.

El análisis multivariado se realizó para determinar las variables que mejor explican los sangrados de tipo espontáneo en pacientes con deficiencia del factor VIII y IX afiliados a una EPS del régimen contributivo para el año 2018. Para esto se realizaron varios modelos de regresión logística a través del método Enter donde se ingresaron las variables que cumplieron el criterio H-L más aquellas variables de importancia epidemiológica y biológica tales como: Protocolo de tratamiento, ciclo vital, artropatía hemofílica crónica.

5.10. Aspectos éticos

El proyecto contempló las consideraciones éticas de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (33). Esta investigación se consideró sin riesgo, dado que la información utilizada proviene de fuentes secundarias y por lo cual, no se realizó ningún tipo de intervención o modificación intencionada de las variables. Por otra parte, los investigadores se adhirieron al manejo fiable y confidencial de la información suministrada en las bases de datos.

La base de datos utilizada no contiene información que permita identificar a los individuos, por lo tanto, respeta las condiciones de la Ley estatutaria de Habeas Data (34). Además, los investigadores asumen el compromiso de dar a conocer los resultados del estudio a la comunidad académica en los espacios donde sea pertinente exponer los hallazgos obtenidos, entre ellos a la autoridad sanitaria y espacios académicos.

El proyecto fue presentado al Comité de Ética de Investigación de la Facultad Nacional de Salud Pública.

6. Resultados

6.1. Objetivo 1: Características demográficas y clínicas

6.1.1. Caracterización sociodemográfica

La población del presente estudio está compuesta en su totalidad por pacientes del género masculino. Las edades están comprendidas entre 1 y 78 años, con un promedio de 27 años y una desviación típica de 19 (Tabla 1).

Tabla 1. Medidas de tendencia central y de distribución de la variable edad al corte.

| Medidas | |
|-----------------------------|---------|
| Media (DE ¹) | 27 (19) |
| Mediana (RIQ ²) | 25 (27) |
| Moda | 27 |
| Mínimo | 1 |
| Máximo | 78 |
| N | 106 |

En la siguiente tabla se muestran las distribuciones de la edad por ciclos vitales, donde se evidencia que aproximadamente el 50% de la población se encuentra entre las primeras etapas de la vida e iniciando la etapa productiva (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la población por ciclo de vida.

| Variables | n | % |
|--|-----|-------|
| Primera infancia (0-5 años) | 13 | 12.3% |
| Infancia (5-11 años) | 10 | 9.4% |
| Adolescencia (12-18 años) | 17 | 16.0% |
| Ciclo de vida Juventud (19-26 años) | 15 | 14.2% |
| Adultez (27-59 años) | 43 | 40.6% |
| Vejez (60 o más años) | 8 | 7.5% |
| Total | 106 | 100% |

De los registros sujetos al análisis se encontró que el 92.5% pertenecen al régimen contributivo, es decir, que realizan un aporte económico por

¹ DE: Desviación estándar

² RIQ: Rango intercuartil

la prestación de los servicios; de ellos el 43.9% realizan aportes bajo cotización laboral y el 56.1% registran como beneficiarios de cotizantes. Por otra parte, el 73.6% de los pacientes están clasificados con ingresos tipo A, es decir, que los salarios de los cotizantes son inferiores a 2.5 salarios mínimos legales vigentes - SMVL (1,5 millones aproximadamente); mientras que el 26.4% restante registra un salario superior al mencionado. Es de aclarar, que la población subsidiada está clasificada con ingresos tipo A (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de la población por afiliación e ingresos

| Variables | | n | % |
|------------------------|--------------|-----|-------|
| Tipo de Afiliación | Contributivo | 98 | 92,5 |
| | Subsidiado | 8 | 7,5 |
| | Total | 106 | 100,0 |
| Clasificación ingresos | Ingresos A | 78 | 73,6 |
| | Ingresos B | 18 | 17,0 |
| | Ingresos C | 10 | 9,4 |
| | Total | 106 | 100,0 |

El 68% de los pacientes con hemofilia residen en Antioquia, seguido por el departamento de Cundinamarca con un 11% y Valle del cauca con un 9% (Figura 1). A nivel municipal Medellín registra un mayor número de pacientes con un 44.7% seguido por Bogotá con un 12.3%.

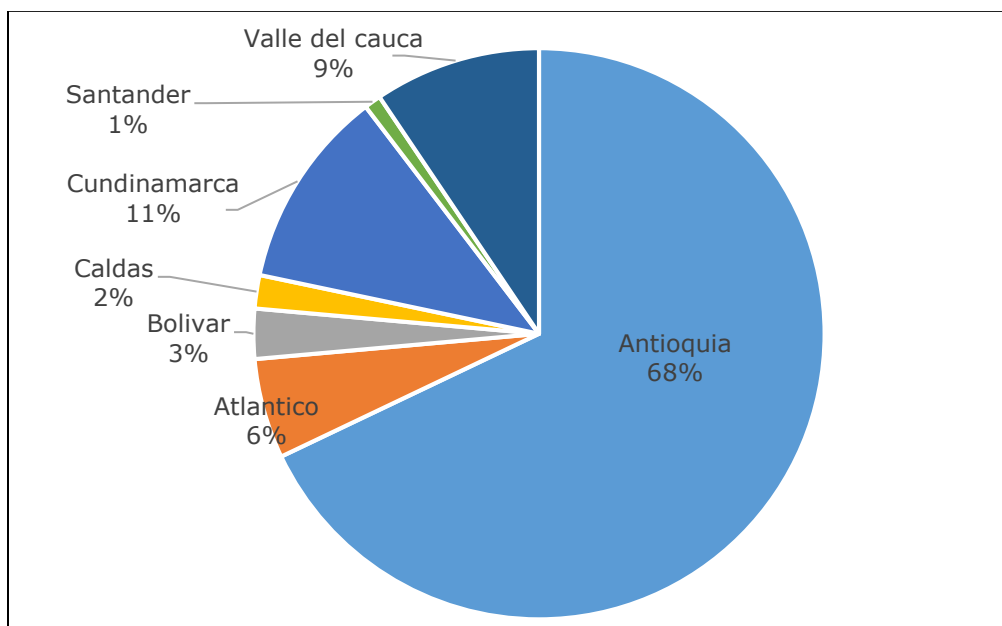


Figura 1. Distribución porcentual de la población por departamento de residencia.

El 50% de los pacientes tienen un tiempo de afiliación máximo de 5 años, siendo el tiempo mínimo inferior a un año y un tiempo máximo de 23 años, es decir, desde la creación de la EPS (Tabla 4).

Tabla 4. Medidas de tendencia central y de distribución de la variable tiempo de afiliación.

| Medidas | |
|-----------------------------|--------|
| Media (DE ³) | 8 (6) |
| Mediana (RIQ ⁴) | 5 (10) |
| Moda | 1 |
| Mínimo | 0 |
| Máximo | 23 |
| N | 106 |

Se realizó un análisis de este tiempo de forma agrupada, obteniendo que el 42.5% de los pacientes se encuentran afiliados en la EPS entre 1 y 5 años, seguido por el 17.9% afiliados entre 10 y 14 años. Lo anterior indica que la mayoría de la población tiene más de un año de seguimiento por la entidad (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de la población por tiempo de afiliación.

| Variable | n | % |
|-----------------------------------|-----|-------|
| Menor a un año | 6 | 5.7 |
| 1 - 5 años | 45 | 42.5 |
| 6 - 9 años | 15 | 14.2 |
| Tiempo afiliación 10 - 14 años | 19 | 17.9 |
| 15 - 18 años | 10 | 9.4 |
| 19 o más años | 11 | 10.4 |
| Total | 106 | 100.0 |

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad para la EPS, la hemofilia estuvo presente en 3.6 pacientes por cada 100,000 afiliados para el año 2018. Siendo la hemofilia A la más prevalente con 3.0 por cada 100,000 afiliados (1.7 fueron hemofílicos A severos), en comparación con 0.6 de la hemofilia B.

³ DE: Desviación estándar

⁴ RIQ: Rango intercuartil

6.1.2. Caracterización clínica

El 82% de los pacientes reportados padece hemofilia tipo A, de ellos la mitad están clasificados con hemofilia A severa. Por el contrario, los pacientes clasificados como tipo B se distribuyen equitativamente entre las tres clasificaciones de severidad (Figura 2 y Figura 3).

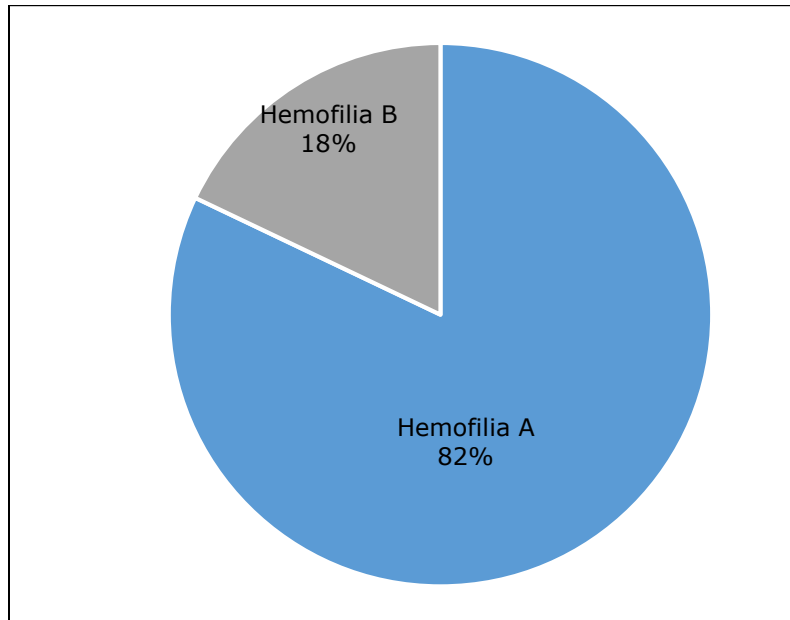


Figura 2. Distribución porcentual de pacientes por tipo de hemofilia.

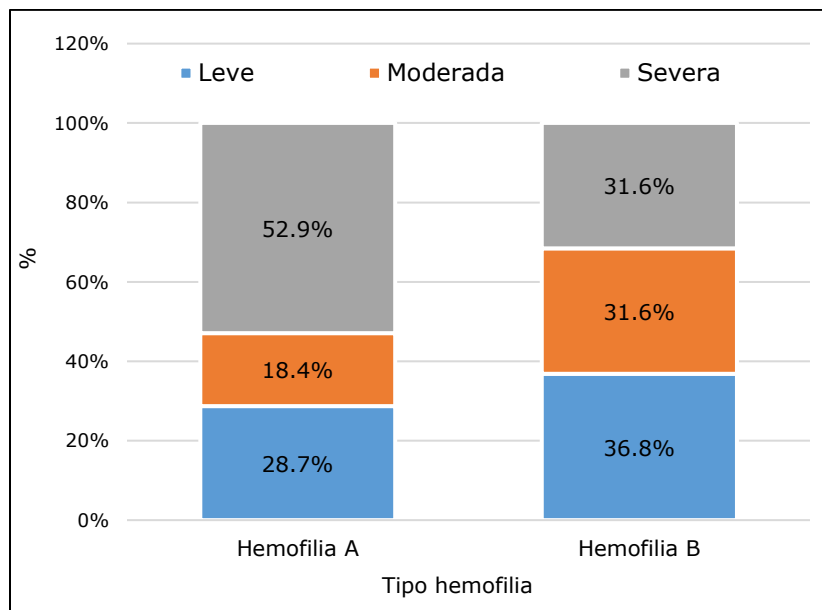


Figura 3. Distribución porcentual de pacientes con hemofilia por tipo de severidad.

El 64% de los pacientes hemofílicos tienen familiares cercanos que padecen o portan hemofilia, de ellos el 80% padecen hemofilia tipo A (Figura 4Figura 4).

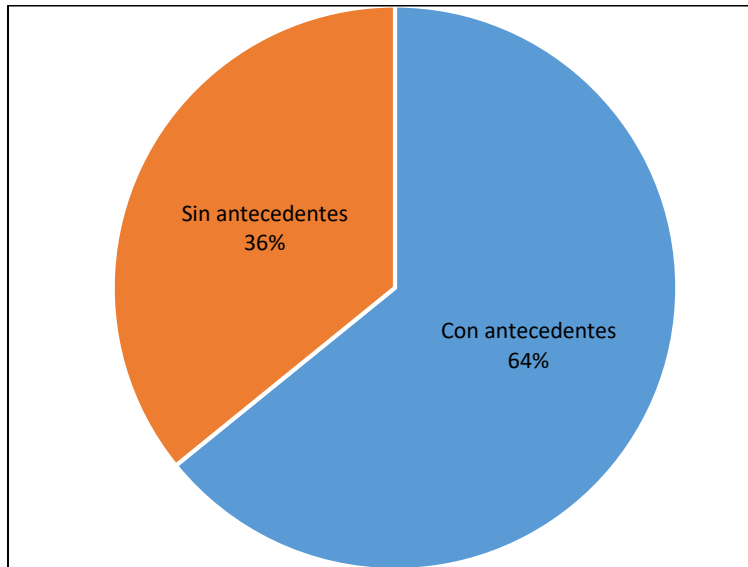


Figura 4. . Distribución porcentual de pacientes por antecedentes familiares

Para ambos tipos de hemofilia se evidencia que los pacientes se realizaron las pruebas diagnósticas debido a un síntoma hemorrágico, seguido por historia familiar o por tener una madre portadora conocida (Figura 5).

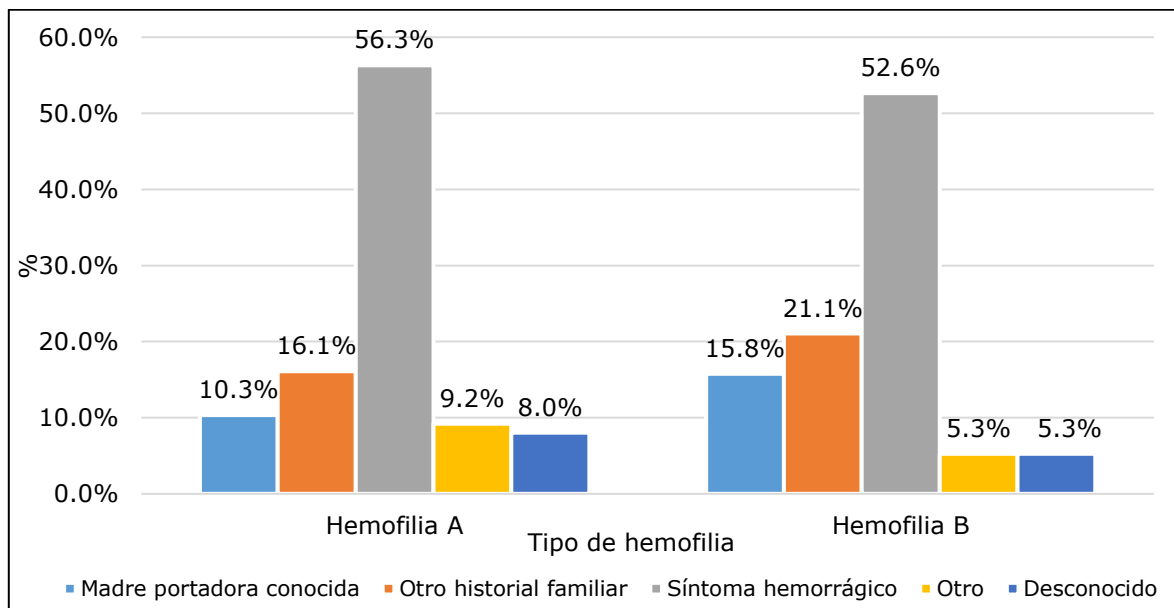


Figura 5. Distribución porcentual de pacientes por motivo de prueba diagnóstica

Más del 50% de los hombres hemofílicos de la EPS durante 2018 no utilizaba ningún método de planificación familiar, de ellos el 81% corresponde a hemofílicos A (Figura 6).

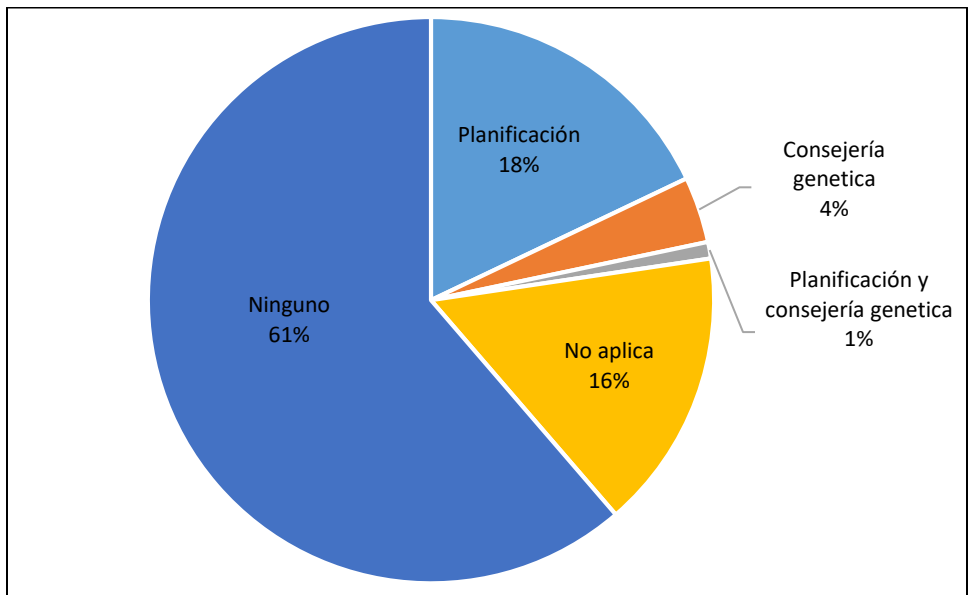


Figura 6. Distribución porcentual de pacientes por programa de planificación familiar

Los pacientes con hemofilia B no presentaron ningún tipo de hepatitis viral o VIH/Sida, estas comorbilidades se presentaron en los pacientes con hemofilia tipo A donde el 6% padece hepatitis C y se distribuyen uniformemente entre leve y severo; el 2% padece VIH/Sida todos clasificados severos y menos del 1% sufrió virus de hepatitis B con severidad leve (Figura 7).

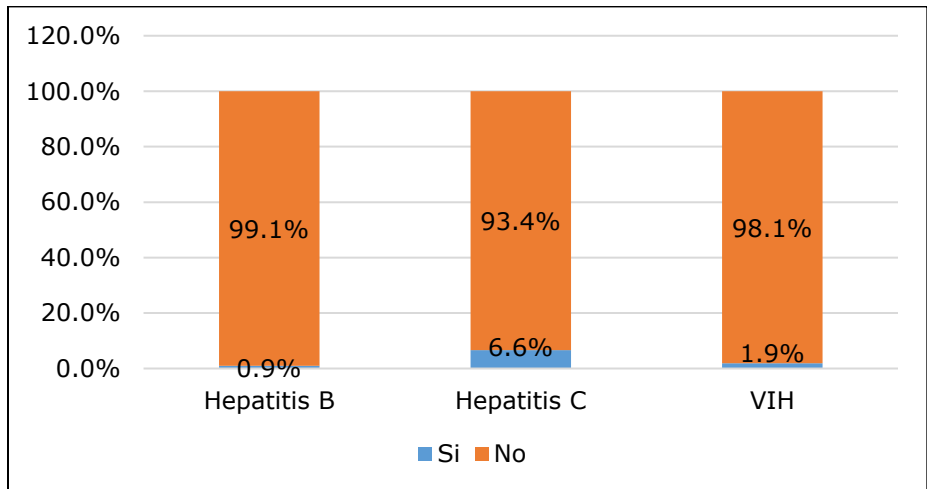


Figura 7. Distribución porcentual de pacientes con hepatitis virales o VIH

Al revisar los pacientes con complicaciones asociadas a la hemofilia, tales como hemorragias, hemartrosis, artropatías, reemplazos articulares y presencia de inhibidores, se evidencia que menos del 50% de ellos sufrió de estas afecciones. Sin embargo, se registra que las hemorragias tienen una mayor incidencia en esta población con un 48% (Figura 8).

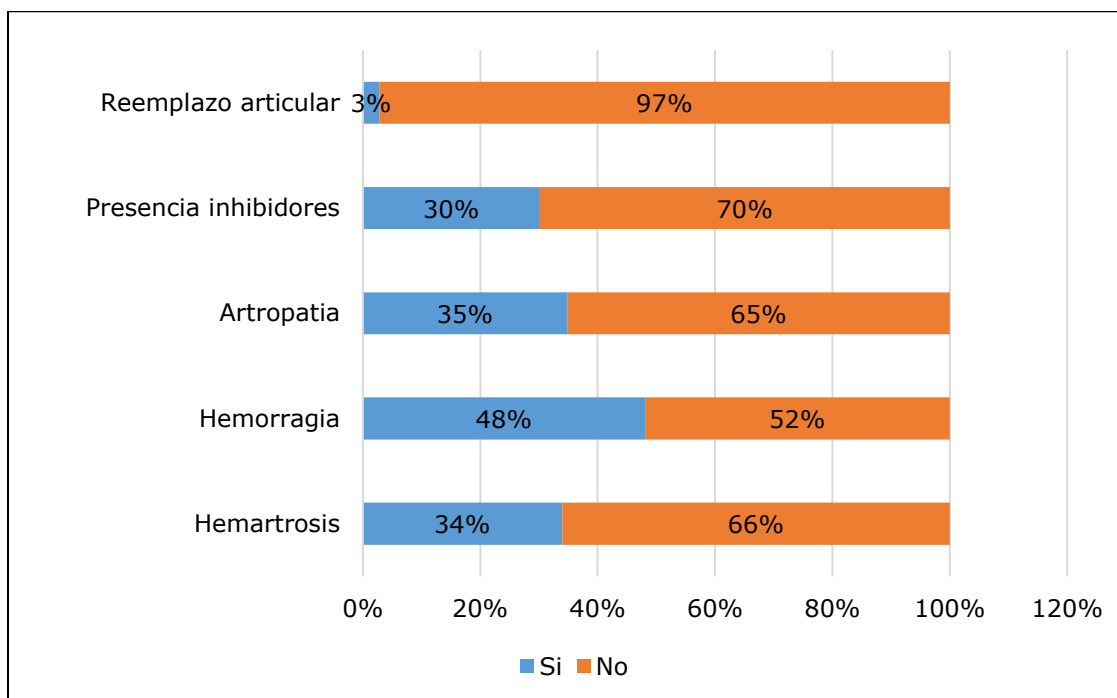


Figura 8. Distribución porcentual de pacientes por complicaciones asociadas a la hemofilia

El 82% de los pacientes con hemofilia estaban recibiendo tratamiento durante el periodo de corte. La modalidad de aplicación de tratamiento más frecuente es mixta, es decir, que se aplica de forma auto-administrada e institucional (profesional médico) con un 51% aproximadamente, seguido por aplicación domiciliaria donde interviene un profesional de la salud para su aplicación (Figura 9). Al discriminar los pacientes con tratamiento por tipo de deficiencia, se encontró que el 85% de ellos padece hemofilia A y 68% hemofilia B.

El factor más utilizado para la hemofilia A es Concentrado de factor FVIII y para la hemofilia B Concentrado factor IX (Tabla 6). El 37% de los pacientes utiliza el tratamiento tres veces por semana como profilaxis, seguido por los pacientes que lo utilizan dos veces por semana.

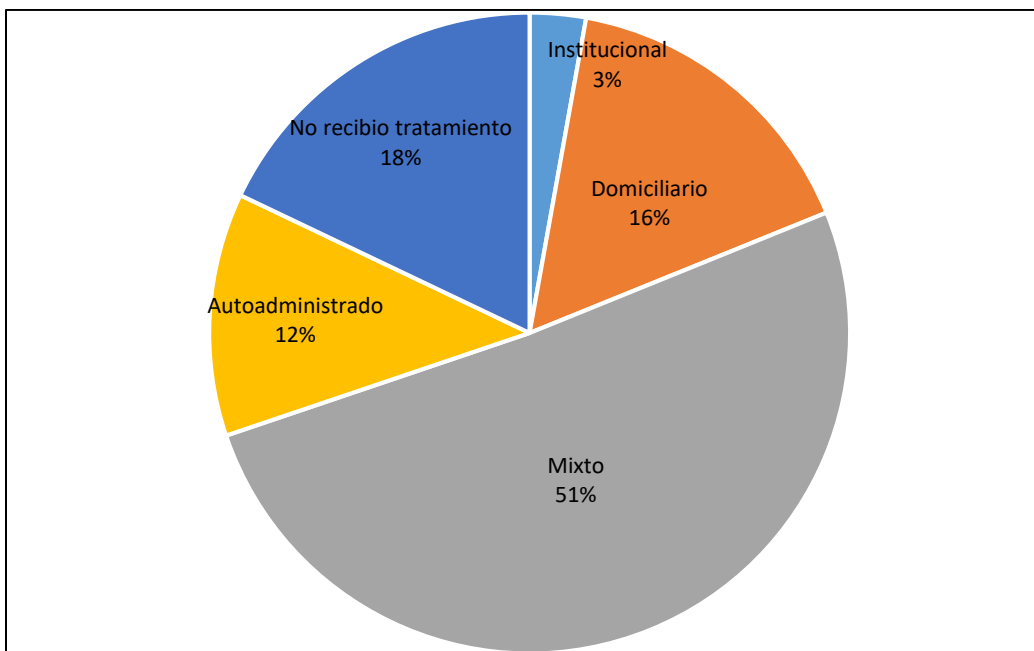


Figura 9. Distribución porcentual de pacientes por modalidad de aplicación de tratamiento.

Tabla 6. Distribución de la población por tratamiento actual del paciente

| | Variable | n | % |
|--|---|----------|----------|
| Tratamiento actual del paciente al corte | Concentrado factor FVIII | 65 | 61.3 |
| | No recibió durante el periodo o en abandono | 19 | 17.9 |
| | Concentrado factor IX | 11 | 10.4 |
| | Desmopresina /Acido tranexámico | 5 | 4.7 |
| | Factor VII recombinante activado | 3 | 2.8 |
| | Factor VIII + rFIIa | 2 | 1.9 |
| | Factor VIII + Factor VW | 1 | 0.9 |
| | Total | 106 | 100.0 |

6.2. Objetivo 2: Complicaciones asociadas a la hemofilia y su manejo multidisciplinario.

6.2.1. Complicaciones asociadas a la Hemofilia

A continuación, se describen las complicaciones que padecían los pacientes al momento del corte, algunas iniciadas en el periodo de reporte.

Hemorragias y hemartrosis

Del total de pacientes con hemofilia el 34% padecieron hemartrosis y 48% hemorragias durante el periodo de análisis. Al revisar el número de pacientes que presentaron estas complicaciones por clasificación de severidad se evidencia que las personas clasificados como severos tuvieron una mayor incidencia de estas afecciones en ambos casos (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de pacientes por tipo de sangrado y severidad en el periodo de corte

| Tipo de complicación | Hemorragia | | | | Hemartrosis | | | | |
|----------------------------|------------|----|------|----|-------------|----|------|----|------|
| | Si | % | No | % | Si | % | No | % | |
| Clasificación de severidad | Leve | 10 | 19.6 | 22 | 40.0 | 1 | 2.8 | 31 | 44.3 |
| | Moderada | 15 | 29.4 | 7 | 12.7 | 7 | 19.4 | 15 | 21.4 |
| | Severa | 26 | 51.0 | 26 | 47.3 | 28 | 77.8 | 24 | 34.3 |
| | Total | 51 | 100 | 55 | 100 | 36 | 100 | 70 | 100 |

Hemorragias

Las complicaciones por hemorragias se desagregan en 3 categorías, espontáneo, traumático y debidas a procedimientos. Se validó que los datos de las hemorragias traumáticas eran más dispersos que los datos de los otros tipos de eventos. Sin embargo, los pacientes que sufrieron hemorragias espontaneas y en procedimientos la mayoría tuvieron un sangrado, mientras los que sufrieron hemorragias traumáticas tuvieron

dos durante el periodo de análisis (Tabla 8 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Hemartrosis

Las complicaciones por hemartrosis se desagregan en 2 categorías, espontáneas y traumáticas. Para el periodo de análisis, se validó que los datos de los eventos espontáneos eran más dispersos que los datos de los eventos traumáticos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tuvieron un evento en ambas categorías, teniendo como máximo de eventos espontáneos 7 y 4 para los eventos traumáticos (Tabla 8).

Tabla 8. Medidas tendencia central y de dispersión para el número de hemartrosis y hemorragias padecidas por los pacientes durante el corte.

| Medidas | Hemorragias | | | Hemartrosis | |
|------------------------------|-------------|------------|----------------|-------------|------------|
| | Espontáneo | Traumático | Procedimientos | Espontáneo | Traumático |
| Media (DE ⁵) | 1.3 (0.6) | 2.4 (1.8) | 1.2 (0.4) | 2 (1.7) | 1.5 (0.8) |
| Mediana (RIQ ⁶) | 1 (0) | 2 (2) | 1 (0) | 1 (1) | 1 (1) |
| Varianza (CV% ⁷) | 0 (46.2) | 3 (75) | 0 (33.3) | 3 (85) | 1 (53.3) |
| Moda | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Mínimo | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Máximo | 4 | 8 | 2 | 7 | 4 |
| N | 30 | 34 | 13 | 21 | 24 |

Sangrados espontáneos, traumáticos y por procedimientos

El 59% de los pacientes con hemofilia presentaron algún tipo de sangrado durante el 2018. Sin embargo, al comparar los sangrados en diferentes localizaciones por su clasificación se evidencia que, el 48% presentó sangrados de tipo espontáneos, 42% sufrió eventos traumáticos y 11% sangró a casusa de un procedimiento.

Presencia de Inhibidores

⁵ DE: Desviación estándar

⁶ RIQ: Rango intercuartil

⁷ CV: Coeficiente de variación (%)

Al 70% de los pacientes con hemofilia no se les practicó el examen de inhibidores y un 4% no lo requiere. Sin embargo, del 26% restante que se le practicó el examen 20% no presentó inhibidores (Figura 10).

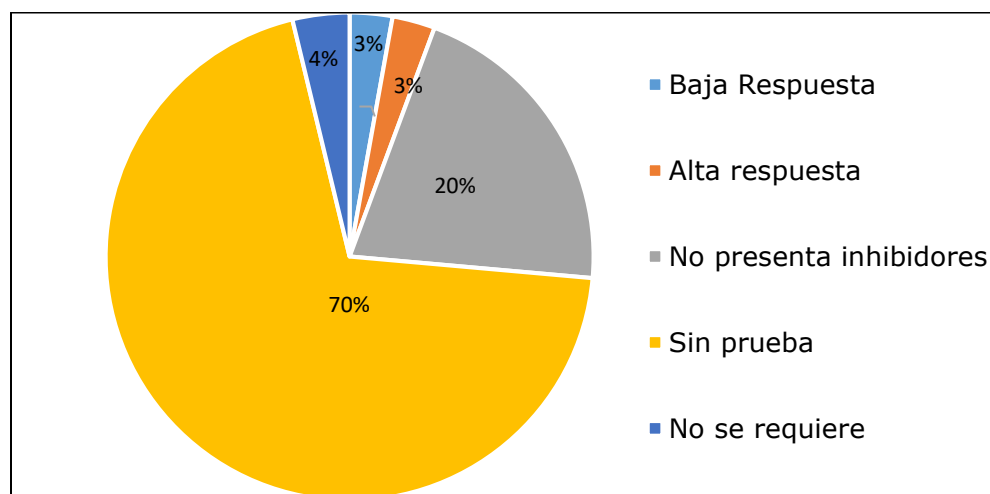


Figura 10. Distribución porcentual de pacientes por presencia de inhibidores durante el corte.

Artropatía hemofílica crónica

El 34.9% de los pacientes con hemofilia presentó artropatía hemofílica crónica al momento del corte. De ellos, el 86.5% son hemofílicos A y 13.5% hemofílicos B. Los pacientes clasificados como severos presentaron más esta condición.

Los pacientes que registraron padecimiento de esta afección en promedio tuvieron 4 articulaciones comprometidas, con una desviación típica de 1.6, indica heterogeneidad en los datos. El número máximo de articulaciones comprometidas es 10 y el mínimo fue 2 durante el periodo de análisis (Tabla 9).

Tabla 9. Medidas tendencia central y de dispersión para el número de complicaciones por artropatías hemofílicas crónicas

| Medidas | |
|-------------------------------|-----------|
| Media (DE ⁸) | 3,9 (1,7) |
| Mediana (RIQ ⁹) | 4 (1) |
| Varianza (CV% ¹⁰) | 3 (42.1) |
| Moda | 4 |

⁸ DE: Desviación estándar

⁹ RIQ: Rango intercuartil

¹⁰ CV: Coeficiente de variación (%)

| Medidas | |
|----------------|----|
| Mínimo | 2 |
| Máximo | 10 |
| N | 37 |

Reemplazo articular

El 2.8% de los pacientes con hemofilia tienen un reemplazo articular registrado como antecedente o como complicación durante el periodo. Sin embargo, durante el periodo el máximo de reemplazos articulares por paciente fue de uno.

6.2.2. Manejo multidisciplinario de la enfermedad

El 98% de los pacientes tuvieron un médico especialista en hematología como el líder principal del manejo y tratamiento de la enfermedad. El 2% restante fue liderado por un especialista en ortopedia o por un médico general.

Por otro lado, al indagar por las consultas por hematología durante el periodo evaluado, se identificó que la mayoría de pacientes fueron atendidos seis veces, en contraste, la mediana indica que los pacientes a nivel general accedieron a cuatro consultas en el año con un máximo de 10. Para las consultas de ortopedia y enfermería, se identificó que la mayoría de los pacientes no tuvieron intervención durante el periodo evaluado, no obstante, estos presentan valores atípicos de ocho y 28 respectivamente ver los anexos Tabla 14. Igualmente, al evaluar las consultas por el área de fisioterapia, la mayoría de pacientes no accedió a esta especialidad, pero ésta no presentó valores atípicos como las especialidades anteriores (Tabla 10).

En cuanto a las áreas de odontología y psicología fueron consultadas por la mayoría de los pacientes en dos ocasiones durante el periodo de corte, sólo psicología presentó valores atípicos. Las consultas donde la mayoría de los pacientes asistieron una vez durante el periodo evaluado son: nutrición, trabajo social, químico farmacéutico y fisioterapia. Sin embargo, la única que presenta valores atípicos fue fisioterapia, esto no representó un error en los datos (Tabla 10).

Para el presente estudio, se entiende como *atención multidisciplinaria*, todo aquel paciente atendido mínimo una vez al año por todas las siguientes especialidades: Hematología, especialista musculoesquelético, enfermería, laboratorio (químico farmacéutico) y un

especialista psicosocial. Lo anterior, fue definido por la Federación Mundial de la Hemofilia en el documento "Guía para el tratamiento de la hemofilia" en el apartado 1.3 (35). De acuerdo a lo descrito anteriormente, el 57% de los registros de los pacientes analizados accedieron a estos servicios.

Tabla 10. Medidas tendencia central y de dispersión para los datos de las consultas e intervenciones realizadas durante el corte como seguimiento a la patología.

| Profesional | Media (DE ¹¹) | Mediana (RIQ ¹²) | Varianza (CV% ¹³) | Moda | Mínimo | Máximo | N |
|----------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|------|--------|--------|-----|
| Hematología | 4 (2.1) | 4 (4) | 4.7 (54) | 6 | 0 | 10 | 106 |
| Ortopedista | 1.3 (1.6) | 1 (2) | 2.6 (117) | 0 | 0 | 8 | 106 |
| Enfermería | 3.2 (4.5) | 2 (4) | 20.3 (139) | 0 | 0 | 28 | 106 |
| Odontología | 1.8 (1.5) | 2 (2) | 2.5 (87) | 1 | 0 | 7 | 106 |
| Nutrición | 0.8 (0.8) | 1 (1) | 0.7 (97) | 1 | 0 | 4 | 106 |
| Trabajo social | 1.2 (1.3) | 1 (2) | 1.8 (102) | 1 | 0 | 8 | 106 |
| Fisiatría | 0 (0.1) | 0 (0) | 0.0 (725) | 0 | 0 | 1 | 106 |
| Psicología | 4 (4.3) | 2 (4) | 19.3 (108) | 2 | 0 | 20 | 106 |
| Químico farmacéutico | 0.9 (0.4) | 1 (0) | 0.2 (46) | 1 | 0 | 2 | 106 |
| Fisioterapia | 2.5 (5.4) | 1 (1) | 30.2 (213) | 1 | 0 | 45 | 106 |

6.3. Objetivo 3: factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo

Para entender los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo en pacientes con hemofilia, se realizó un modelo de regresión logística binaria múltiple, mediante el método de *Enter*. Para el anterior análisis, se definió como variable dependiente dicotómica cualitativa el *sangrado de tipo espontáneo*, en la cual se indica si tuvo o no tuvo dicha complicación. Para la selección de las variables candidatas a seleccionar el modelo, se realizó un análisis bivariado, a través del cual se logró la

¹¹ DE: Desviación estándar

¹² RIQ: Rango intercuartil

¹³ CV: Coeficiente de variación (%)

identificación de variables con algún grado de asociación para los sangrados de este tipo (**iError! No se encuentra el origen de la referencia.**). La inclusión final de las variables en el modelo, obedeció al criterio estadístico de Hosmer y Lemeshow ($p \leq 0,25$) o a la importancia clínica de las variables. Con las variables que cumplieran alguno de los dos criterios anteriores, se corrieron varios modelos y se eligió el modelo final que tiene como variables independientes el tipo hemofilia, severidad, esquema actual de tratamiento y atención multidisciplinaria.

Las medidas de bondad de ajuste del modelo final indican que el modelo tiene un buen ajuste de acuerdo a la prueba χ^2 ($p \leq 0,939$). También se obtuvo el estadístico R^2 Nagelkerke (0.293), lo cual indica que el modelo explica aproximadamente un 30% de la variabilidad de la variable dependiente *sangrado de tipo espontáneo*. El modelo tiene un porcentaje correcto clasificación del 71.7%.

El modelo escogido (Tabla 11) indicó que, los pacientes que padecen hemofilia tipo A, tienen una mayor posibilidad de sangrar de forma espontánea que aquellos que tienen hemofilia tipo B. Así mismo, quienes están clasificados con nivel severo en el tipo de hemofilia tienen 3.3% más riesgo de padecer sangrado espontáneo comparado con la severidad leve. Las variables esquema de tratamiento actual y atención multidisciplinaria no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, se dejaron en el modelo por su importancia clínica y dado que la literatura reporta su afectación sobre los sangrados.

Tabla 11. Modelo de regresión logística.

| Variables independientes | Categorías | B | ET | Sig. | OR | IC 95% | IC 95% |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| Tipo hemofilia | Hemofilia A | - | | | | | |
| | Hemofilia B ₁ | 1.763 | 0.732 | 0.016 | 0.171 | 0.041 | 0.719 |
| Severidad de la hemofilia | Leve ₁ | Referencia | | | | | |
| | Moderado | 1.307 | 0.754 | 0.083 | 3.697 | 0.843 | 16.205 |
| | Severo | 3.297 | 1.102 | 0.003 | 27.033 | 3.117 | 234.455 |
| Esquema de tratamiento actual | A demanda ₁ | -1.369 | 0.958 | 0.153 | 0.254 | 0.039 | 1.662 |
| | Profilaxis | | | | | | |
| Atención multidisciplinaria | No tuvo atenciones ₁ | 0.651 | 0.474 | 0.170 | 1.917 | 0.757 | 4.856 |
| | Tuvo atenciones | | | | | | |

De la misma manera, se evalúa el FIV con el fin de validar la multicolinealidad entre las variables, ninguna de ellas presento un valor superior a 10, valor de referencia tomado del libro de Bioestadística amigable (36). El valor más alto corresponde a tipo de hemofilia, con un valor de 0.981.

Tabla 12. Tolerancia del FIV en las variables independientes del modelo.

| Variables independientes | Tolerancia | FIV |
|---------------------------------|-------------------|------------|
| Tipo hemofilia | 0.981 | 1.019 |
| Severidad de la hemofilia | 0.277 | 3.605 |
| Esquema de tratamiento actual | 0.280 | 3.575 |
| Atención multidisciplinaria | 0.979 | 1.022 |

*El promedio del FIV 2.30

7. Discusión

En la actualidad, la mayoría de los estudios alrededor de la hemofilia están centrados en el abordaje del diagnóstico, perfil clínico y tratamientos disponibles, a su vez relacionados con el impacto en la calidad de vida de las personas con esta enfermedad. Sin embargo, y a pesar de que la caracterización clínica es fundamental para el entendimiento en sí de la enfermedad, pocos estudios se encaminan a indagar sobre otros causantes de las complicaciones y especialmente la asociación de los factores promotores de las complicaciones más incapacitantes como los sangrados. De esta forma, se lograría identificar la relación directa o indirecta de los causantes del deterioro en la calidad de vida de los pacientes con estas deficiencias.

Por otro lado, algunos países, incluidos los pertenecientes a la región latinoamericana, cuentan con políticas públicas y programas encargados de organizar y atender las poblaciones con enfermedades huérfanas, en las que se incluye la hemofilia. En el caso particular de Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social emitió un protocolo clínico, con el cual se indica el manejo y control de la hemofilia A severa (2) y ha publicado herramientas técnicas para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia en general. Con lo anterior, se han brindado lineamientos para el manejo de la enfermedad y lograr así, la satisfacción de necesidades clínicas, emocionales y sociales de los pacientes, aportando a una mejor calidad de vida(37).

Debido al bajo número de estudios sobre las complicaciones de la hemofilia, la baja prevalencia de personas con estas deficiencias en todas las regiones del mundo, y teniendo en cuenta los altos riesgos de complicaciones que agudizan la enfermedad (38), el presente estudio transversal, se centró en indagar las complicaciones de los pacientes con hemofilia afiliados a una EPS del régimen contributivo e identificar los factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo padecidos por estos pacientes durante el año 2018.

Por lo tanto, con los resultados de esta investigación, se pretende brindar un aporte a la vigilancia epidemiológica, relacionada con información de

las complicaciones padecidas por un grupo de pacientes con deficiencias del factor VIII y IX; y la identificación de factores asociados a los sangrados de tipo espontáneo.

En relación con los resultados publicados en el año 2018 por la Federación Mundial de la Hemofilia – FMH, la prevalencia de pacientes hemofílicos en Colombia fue de 5.5 por 100,000 habitantes (39), mientras que la prevalencia calculada en el presente estudio de la EPS fue de 3.6 pacientes por cada 100,000 afiliados en ese periodo. Finalmente, para este estudio se presentó una mayor prevalencia en pacientes con hemofilia A comparados con la hemofilia B, lo cual guarda relación con lo registrado en otros estudios (38)(40). Así mismo, la mayor proporción de pacientes se concentró en la etapa de la adultez, lo cual está de acuerdo con lo observado en estudios realizados en otras regiones del mundo incluido Colombia (41).

En cuanto a la información relacionada con la severidad de la enfermedad, se evidenció que la mayoría los pacientes padecían hemofilia severa, esto entra en concordancia con el estudio de Sánchez, así como el de Martínez y colaboradores, que reportan la misma distribución (41)(42). Lo mismo sucede al validar la distribución de entrega de medicamentos, pues la mayoría de los pacientes recibieron profilaxis para la hemofilia y gozaban de la dosis necesaria según su peso y según la guía publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social (2). Al compararlo con otros estudios de la población Colombiana se refleja que los pacientes cuentan con libre acceso al tratamiento(43).

Con respecto a las complicaciones causadas por la hemofilia, la hemorragia diferente a hemartrosis fue la principal afección con un 48%, seguido por la hemartrosis con un 42%. En el estudio realizado por Martínez y colaboradores reportan un comportamiento similar en cuanto a los sangrados articulares(40). Por otra parte, la presencia de inhibidores se registró en pacientes con hemofilia A severa al igual que los problemas por artropatías crónicas guardando relación con lo expuesto por Sánchez en su investigación(42).

En cuanto a la asociación entre los sangrados de tipo espontáneo y las diferentes variables estudiadas fue evaluada a través de un modelo de

regresión logística binaria múltiple. El análisis bivariado previo permitió identificar aquellas variables del estudio con algún grado de asociación con los sangrados espontáneos y se encontró que hubo similitud entre los diferentes modelos aplicados. Lo anterior reflejó, que las variables tipo de hemofilia y severidad de la enfermedad, son los factores asociados más predominantes, mientras que variables como el esquema de tratamiento y la atención multidisciplinaria no indicaron relación con los sangrados de este tipo, aunque se tuvieron en cuenta por la importancia clínica y la evidencia científica de la enfermedad.

Con lo expuesto anteriormente, se evidencia la necesidad de realizar investigaciones epidemiológicas adicionales sobre la hemofilia, que permita identificar variables que incidan sobre las complicaciones y especialmente sobre los sangrados de tipo espontáneo. Lo anterior, con el fin de identificar y desagregar los problemas particulares de salud, que permitan determinar los aspectos más importantes a tener en cuenta al momento de plantear estrategias para la atención y control de la enfermedad.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, la principal podría radicar en que no se lograron determinar algunas asociaciones estadísticamente significativas con variables esperadas según la evidencia clínica, ni contar con el acceso a otras variables que permitieran la revisión de otras asociaciones. Por otra parte, la representatividad de la población analizada puede no ser definida si se compara con una población más amplia porque la población se encuentra concentrada en algunas ciudades donde la EPS tiene una mayor cobertura en la atención.

En síntesis, los resultados y conclusiones presentados en este trabajo, se ajustan, en líneas generales, a los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Federación Mundial de la Hemofilia (WFH), el Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud); y otros organismos internacionales que señalan que los principales factores de riesgo para padecer sangrados espontáneos y en si cualquier complicación se relacionan con el tipo de deficiencia padecida y la severidad de la enfermedad. De igual forma, y en concordancia con los resultados obtenidos aquí, todas las personas de diferente edad, grupo de ingreso, tipo de afiliación son susceptibles a las complicaciones de las deficiencias

de los factores VIII y IX de la coagulación. Así mismo, el padecer hemofilia A severa tiene una mayor susceptibilidad al padecimiento de complicaciones y en especial a los sangrados de tipo espontáneo, al igual que los ciclos de vida extremos.

8. Conclusiones

- Los cálculos realizados en el presente estudio evidenciaron una prevalencia para los pacientes con hemofilia afiliados a la EPS durante el año 2018 de 3.6 por cada 100.000 afiliados. Así mismo, la mayor proporción de pacientes se concentró en el grupo de 27 a 59 años. Principalmente, los pacientes residen en Antioquia y la ciudad de mayor concentración es Medellín, esto debido a que la EPS tiene una mayor cobertura en este departamento.
- Por otra parte, el tipo de hemofilia más prevalente es el tipo A, donde el 50% son pacientes severos. El principal síntoma de diagnóstico fue el hemorrágico, sin desconocer que la mayoría de la población tiene antecedentes familiares con la misma deficiencia.
- En cuanto a las complicaciones de la hemofilia, el 50% de los pacientes padeció alguna de ellas en ese año, siendo los hemofílicos A severos los más propensos a estas complicaciones. No obstante, la hemorragia fue la principal afección entre los pacientes.
- Por otro lado, el 59% de los pacientes sufrió algún tipo de sangrado en cualquier localización y la una mayor proporción de sangrados fue de tipo espontáneo. Es importante señalar, que el 34.9% pacientes sufrió artropatía hemofílica crónica, la mayoría hemofílicos tipo A.
- El 2.8% tuvo un reemplazo articular en algún momento de su vida.
- En relación con el tratamiento, el 18% de los pacientes no recibieron tratamiento durante el periodo analizado, la mayor proporción de estos eran pacientes con leves. Sin embargo, es importante indicar que al 70% de los pacientes que se encontraban en tratamiento no se les practicó el examen de inhibidores y a quienes se les practicó solo el 20% no presentó inhibidores.
- En el aspecto de acompañamiento clínico, el 98% de los pacientes cuentan con un líder médico especialista en

hematología y aunque todos los pacientes pertenecen a un programa que brinda acompañamiento multidisciplinario solo el 57% de ellos accedieron a estos servicios como lo indica la Federación Mundial de la Hemofilia (35).

- Como resultado de los análisis realizados, se puede concluir que los pacientes con hemofilia tipo A tienen mayor probabilidad de sangrar que los pacientes tipo B. Así mismo, los pacientes con hemofilia severa tienen 3.5% mayor riesgo de sangrar de forma espontánea al compararlos con la población clasificada como leve.
- Aunque se esperaba alguna diferencia significativa, debido a reportes previos y al conocimiento existente, no se observó diferencia estadística con los sangrados de tipo espontáneo de las siguientes variables en el modelo de regresión múltiple: Esquema de tratamiento actual y atención multidisciplinaria.
- Estos resultados y conclusiones son de gran aporte para la población con estas afecciones, ya que contribuyen a una mayor comprensión de los sangrados, específicamente del tipo espontáneo y los factores que favorecen estos padecimientos.

9. Recomendaciones

- Según los hallazgos se sugiere evaluar el modelo de atención a las personas con hemofilia A severa, revisando que se esté realizando un acompañamiento acorde a las necesidades de los pacientes y garantizando la atención ante un síntoma o signo de complicaciones propias de la enfermedad. Así mismo, se recomienda promover el autocuidado en los pacientes.
- Adicionalmente, se sugieren estudios adicionales sobre la influencia la ubicación geográfica y la edad en pacientes con sangrados de tipo espontáneo.
- En general, se recomienda continuar con más estudios sobre las complicaciones en estos pacientes; especialmente en aspectos tales como los sangrados, la calidad de vida y la influencia de los servicios en esta población.
- Finalmente, también se sugiere realizar estudios complementarios al mismo nivel con otras variables asociadas a la enfermedad para contribuir a sistemas de vigilancia de esta población.

10. Anexos

Anexo 1. Análisis bivariado

Tabla 13. Análisis bivariado

| Variables independientes | Categorías | Tuvo complicaciones asociadas a la hemofilia | | | | | | Valor -P | B | ET | Sig. | OR |
|-------------------------------|------------------------|--|-------|------------------------|-------|-------|------|----------|------------|-------|-------|-------|
| | | Tuvo complicaciones | | No tuvo complicaciones | | Total | | | | | | |
| | | n | % | n | % | n | % | | | | | |
| Tipo hemofilia | Hemofilia A | 42 | 48.3% | 45 | 51.7% | 87 | 100% | 0.009 | -1.604 | 0.664 | 0.015 | 0.201 |
| | Hemofilia B (0) | 3 | 15.8% | 16 | 84.2% | 19 | 100% | | | | | |
| | Total | 45 | 42.5% | 61 | 57.5% | 106 | 100% | | | | | |
| Severidad | Leve (0) | 6 | 18.8% | 26 | 81.3% | 32 | 100% | 0.000 | Referencia | | | 2.022 |
| | Moderado | 7 | 31.8% | 15 | 68.2% | 22 | 100% | | 0.704 | 0.643 | 0.274 | |
| | Severo | 32 | 61.5% | 20 | 38.5% | 52 | 100% | | 1.936 | 0.535 | 0.000 | |
| | Total | 45 | 42.5% | 61 | 57.5% | 106 | 100% | | | | | |
| Esquema de tratamiento actual | A demanda (0) | 13 | 28% | 34 | 72% | 47 | 100% | 0.006 | -1.130 | 0.417 | 0.007 | 0.322 |
| | Profilaxis | 32 | 54% | 27 | 46% | 59 | 100% | | | | | |
| | Total | 45 | 42% | 61 | 58% | 106 | 100% | | | | | |
| Atención multidisciplinaria | No tuvo atenciones (0) | 19 | 41.3% | 27 | 58.7% | 46 | 100% | 0.834 | 0.830 | 0.397 | 0.834 | 1.087 |
| | Tuvo atenciones | 26 | 43.3% | 34 | 56.7% | 60 | 100% | | | | | |
| | Total | 45 | 42.5% | 61 | 57.5% | 106 | 100% | | | | | |

Anexo 2. Diagrama y cajas de bigote.

Tabla 14 Diagrama y cajas de bigote número de consultas por especialista en el periodo

| Consulta | Diagrama de cajas y bigotes |
|-------------|--|
| Hematología | <p>Box plot for Hematología. The y-axis is labeled 'Número de consultas por hematología' and ranges from 0 to 8. The box plot shows a median of 4, with the interquartile range (IQR) from 3 to 6. Whiskers extend from 2 to 8.</p> |
| Ortopedia | <p>Box plot for Ortopedia. The y-axis is labeled 'Número de consultas por ortopedia' and ranges from 0 to 8. The box plot shows a median of 1, with the interquartile range (IQR) from 0 to 2. Whiskers extend from 0 to 5. There are two outliers at 6 and 8.</p> |

| Consulta | Diagrama de cajas y bigotes |
|----------------|---|
| Odontología | <p>Box plot for Odontología. The y-axis is labeled 'Número de atendimientos por odontología' and ranges from 0 to 6. The box plot shows a median around 3, with whiskers extending from approximately 1 to 5. There is one outlier at 6.</p> |
| Trabajo social | <p>Box plot for Trabajo social. The y-axis is labeled 'Número de atendimientos por trabajo social' and ranges from 0 to 6. The box plot shows a median around 1.5, with whiskers extending from approximately 0.5 to 4. There are two outliers at 5 and 6.</p> |
| Psicología | <p>Box plot for Psicología. The y-axis is labeled 'Número de atendimientos por psicología' and ranges from 0 to 20. The box plot shows a median around 3, with whiskers extending from approximately 1 to 12. There are several outliers between 15 and 20.</p> |

| Consulta | Diagrama de cajas y bigotes |
|------------|--|
| Enfermería | <p>Diagrama de cajas y bigotes para Enfermería. El eje vertical muestra el número de atenciones por enfermería, con una escala de 0 a 35. El diagrama muestra una caja amarilla con una línea horizontal que indica la mediana (aproximadamente 5). Los bigotes se extienden desde aproximadamente 3 hasta 11. Hay tres valores atípicos marcados con asteriscos y números: 12, 21 y 28.</p> |
| Nutrición | <p>Diagrama de cajas y bigotes para Nutrición. El eje vertical muestra el número de admisiones por nutrición, con una escala de 0 a 4. El diagrama muestra una caja amarilla con una línea horizontal que indica la mediana (aproximadamente 1). Los bigotes se extienden desde 0 hasta 2. Hay dos valores atípicos marcados con asteriscos y números: 10 y 12.</p> |
| Fisiatría | <p>Diagrama de cajas y bigotes para Fisiatría. El eje vertical muestra el número de atenciones por fisiatría, con una escala de 0 a 1. El diagrama muestra una línea horizontal que indica la mediana (aproximadamente 0). Los bigotes se extienden desde 0 hasta 0. Hay un valor atípico marcado con asteriscos y el número 21.</p> |

| Consulta | Diagrama de cajas y bigotes |
|----------------------|--|
| Químico farmacéutico | <p>Numero de atenciones por químico farmacéutico</p> |
| Fisioterapia | <p>Numero de atenciones por fisioterapia</p> |

Referencias

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
3. Ley 1392 de 2010 [Internet]. [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf>
4. Resolución 0430 de 2013.pdf [Internet]. [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: http://minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%200430%20de%202013.pdf
5. Universidad Ces, Pareja Arcila ML. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *CES Derecho*. 2017;8(2):231-41.
6. Muñoz Grass LF, Palacios-Espinosa X. Quality of life and hemophilia: A literature review. *CES Psicol*. junio de 2015;8(1):169-91.
7. Situación de la hemofilia Colombia 2019 [Internet]. [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https%3A%2F%2Fcuentadealtocosto.org%2Fsite%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F02%2Fcac-co_2020_1_30_libro_sit_hemofilia_2019.pdf&download=true&print=true&openfile=false
8. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *The Lancet*. 24 de mayo de 2003;361(9371):1801-9.
9. Resolución 651 de 2018 [Internet]. [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-651-de-2018.pdf>

10. Pautas para el tratamiento de la hemofilia [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
11. Cifras Aseguramiento en Salud [Internet]. Tableau Software. [citado 29 de marzo de 2020]. Disponible en: https://public.tableau.com/views/CifrasAseguramientoenSalud_0/Aseguramiento?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=2&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:publish=yes&:loadOrderID=0
12. Hemofilia - Gaceta Medica Mexico [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2013/gm133j.pdf>
13. Resolucion 5261 de 1994 [Internet]. [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCi%C3%93N%205261%20DE%201994.pdf
14. Merchán LA. I SIMPOSIO DE ENFERMEDADES HUERFANAS MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL. :26.
15. CRITERIOS PARA IDENTIFICAR PATOLOGIAS DE ALTO COSTO EN COLOMBIA [Internet]. [citado 10 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/CAC/ALTO_COSTO_FINAL_070911.pdf
16. Resolución_3974_de_2009.pdf [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resoluci%C3%B3n_3974_de_2009.pdf#search=%252Cresolucion%25203974
17. Lopera-Medina MM. Utilización de servicios de salud por enfermedades catastróficas o de alto costo en Antioquia. Gerenc Políticas Salud [Internet]. 30 de agosto de 2017 [citado 16 de febrero de 2020];16(32). Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/19891>

18. Tobar F. Respuestas a las enfermedades catastróficas. :250.
19. OMS | Unidos para combatir las enfermedades raras [Internet]. WHO. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>
20. Vigilancia de enfermedades huérfanas raras [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/vigilanciade-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>
21. Enfermedades huérfanas [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
22. Calidad de Vida ptes con hemofilia [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/284/28439204.pdf>
23. La hemofilia: situación actual en Cuba y perspectivas [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200001
24. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemoph Off J World Fed Hemoph. julio de 2007;13 Suppl 1:1-22.
25. Carcao M, Goudemand J. LOS INHIBIDORES EN LA HEMOFILIA: INFORMACIÓN BÁSICA. :24.
26. Hemorragias articulares en la HE [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1156.pdf>
27. Situación hemofilia en Colombia 2017 [Internet]. [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: https://cuentadealcosto.org/site/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=%2Fsite%2Fwp-content%2Fuploads%2F2019%2F10%2FLibro_situacion_hemofilia_en-Colombia_2017.pdf&download=true&print=true&openfile=false

28. Ritterman MK. Hemophilia In Context: Adjunctive Hypnosis for Families with a Hemophiliac Member. *Fam Process*. diciembre de 1982;21(4):469-76.
29. Grass LFM, Palacios-Espinosa X. Calidad de vida y hemofilia: Una revisión de la literatura. 2015;23.
30. Pérez JG. PATOLOGÍAS MUSCULOESQUELÉTICAS EN LA HEMOFILIA Y TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO. :13.
31. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, et al. Modern treatment of haemophilia. 1995;73:11.
32. Jiménez-Yuste V, Alvarez MT, Martín-Salces M, Quintana M, Rodríguez-Merchan C, Lopez-Cabarcos C, et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia*. enero de 2009;15(1):203-9.
33. Resolución 8430 de 1993 [Internet]. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
34. Ley 1581 2012.
35. Federación Mundial de la Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia [Internet]. Blackwell Publishing en *Haemophilia*; 2012. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1513.pdf>
36. Bioestadística Amigable 3ed.pdf [Internet]. Google Docs. [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1V-UXXpEm4x2mpqj-ZEOXGvW--olrgeJI/view?usp=drive_web&usp=embed_facebook
37. Costo FC de E de A. Herramienta técnica de diagnóstico y tratamiento de la hemofilia [Internet]. 2019. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/herramientas_tecnica/herramienta-tecnica-de-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hemofilia/
38. Hernández González JL, Campo Díaz M, Valdés Sojo C, Borrego Cordero G, Cabrera Morales C. Comportamiento clínico y complicaciones de la hemofilia en la población pediátrica. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. abril de 2018;22(2):20-7.

39. Reporte 2018 FMH [Internet]. [citado 17 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>
40. Martínez-Sánchez LM, Cardona-Velez J, Ramirez-Pulgarin S, Rodríguez-Gázquez M de los Á. Clinical and epidemiological profile of patients with hemophilia in Liga de Hemofílicos de Antioquia (Colombia). Rev Médica Risaralda. enero de 2017;23(1):34-7.
41. Martínez-Sánchez LM, Cardona-Velez J, Ramirez-Pulgarin S, Rodríguez-Gázquez M de los Á. Clinical and epidemiological profile of patients with hemophilia in Liga de Hemofílicos de Antioquia (Colombia). Rev Médica Risaralda. enero de 2017;23(1):34-7.
42. Sánchez-Duque JA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON HEMOFILIA DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA. Rev Científica Cienc Médica. 2017;20(2):15-20.
43. Julio de. UNIVERSIDAD DEL ROSARIO Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud UNIVERSIDAD CES. :35.