

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON HEMOFILIA DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA.

Clinical and epidemiological characteristics of patients with Haemophilia from coffee region, Colombia.

Jorge A. Sánchez-Duque¹.

¹ Grupo de Investigación Epidemiología, Salud y Violencia, Universidad Tecnológica de Pereira - Pereira, Risaralda, Colombia.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario, ligado al cromosoma X, con una prevalencia estimada de 8,4 casos de hemofilia A y 2,7 casos de hemofilia B por cada 100 000 hombres.

Objetivo: Describir características sociodemográficas, clínicas y percepción del efecto de la patología en el paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal, en pacientes con diagnóstico de hemofilia. La fuente de información fueron las historias clínicas, además de una encuesta aplicada para actualizar la caracterización clínica y epidemiológica, el análisis estadístico fue realizado con el software Stata versión 14®.

RESULTADOS: 48 pacientes fueron incluidos en el estudio, el 97,9% presenta hemofilia tipo A, de los cuales el 12,5%, 43,8% y 41,7% son leve, moderada y severa respectivamente. El 35% de los pacientes con hemofilia severa desarrollaron anticuerpos contra el factor VIII. El 66% de los pacientes ha presentado alguna manifestación de la patología en los últimos seis meses y el 61,7% refieren que ha tenido un impacto negativo en algún aspecto de su vida.

CONCLUSIONES: Los factores asociados a un requerimiento mayor de dosis del factor para el control de la patología fueron antecedente de sangrado, mayor edad y el desarrollo de inhibidores. Los pacientes con hemofilia severa presentaron desarrollo de inhibidores en un 30%, frente a la moderada y leve con un 3 y 0,3% respectivamente.

Correspondencia a:

Autor corresponsal:
Jorge Andrés Sánchez-Duque
Dirección: Carrera 27#10-02
Barrio Álamos, Universidad Tecnológica de Pereira, Edificio 14, Facultad de Ciencias de la Salud, Piso 3, Ciencias comunitarias
Teléfono: +57 6 3137032170;
Pereira, Risaralda, Colombia.
Correo electrónico: jorandsanchez@utp.edu.co.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hemophilia is an inherited bleeding disorder, linked to the X chromosome, with an estimated prevalence of 8,4 cases of hemophilia A and 2.7 cases of hemophilia B per 100 000 men.

Objective: To describe sociodemographic, clinical characteristics and perception of the effect of the pathology in the patient.

MATERIAL AND METHODS: A descriptive cross-sectional study was conducted with patients diagnosed with hemophilia. The required information was extracted from each patient's medical history, additionally, each patient completed a questionnaire to update the clinical and epidemiological information. The analysis was realized in Stata version 14®.

RESULTS: From the 48 patients included in the study, 97,9% have type A hemophilia, of whom 12,5%, 43,8% and 41,7% are mild, moderate and severe respectively. 35% of patients with severe hemophilia have developed antibodies against factor VIII. 66% of patients presented some manifestation of the disease in the last six months and 61,7% had a negative impact on some aspect of their life.

CONCLUSION: Factors associated with a higher dose requirement of factor for pathology control were antecedent bleeding, increased age and inhibitor development. Patients with severe hemophilia had development inhibitors in 30%, compared to moderate and mild with 3 and 0.3%, respectively.

Palabras clave: Hemofilia, factor VIII, factor IX, inestabilidad articular, Colombia.

Keywords: Hemophilia, factor VIII deficiency, factor IX deficiency, joint instability, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La Hemofilia, una antigua enfermedad descrita desde el siglo II, es un trastorno hemorrágico hereditario recesivo, transmitido por las mujeres, padecido por los hombres y excepcionalmente por algunas mujeres. Antes del desarrollo de

estrategias terapéuticas como la profilaxis con factor VIII, la inducción de inmunotolerancia, terapia genética, entre otros tratamientos, la expectativa de vida para aquellos con la forma severa (Concentración de factor VIII o IX <1%)

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 5 de abril 2017

Aceptado para publicación: 24 de septiembre 2017

Citar como: Rev Cient Cienc Med. 2017; 20(2): 15-20.

era de 7,8 años (1 939), mientras que hoy en día el promedio de vida se encuentra entre 63 y 70 años¹⁻⁴.

La morbimortalidad por la hemofilia es frecuente ya que el 75% de los pacientes con hemofilia no reciben el tratamiento adecuado⁵, las causas de muerte reportadas en Europa y Estados Unidos de mayor frecuencia en población con hemofilia son accidente cerebrovascular hemorrágico, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular complicada, y con menos frecuencia se encuentran complicaciones asociadas a infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y por la Hepatitis B⁶⁻⁹.

En las hemofilias severas, la complicación más frecuente asociada al tratamiento farmacológico es el desarrollo de inhibidores (tipo IgG), lo cual ocurre en los primeros 50 días (principalmente 8 a 10) de iniciado el tratamiento en pacientes sin tratamiento previo, con incidencias entre 25-30% para la hemofilia tipo A y de 5-7% para la de tipo B⁴; otra complicación frecuente son las infecciones asociadas al catéter de infusión^{4,6}.

La introducción de la terapia de reemplazo y la conformación de Unidades o Grupos de Atención Integral ha facilitado la compleja atención de los pacientes con hemofilia, centrándose no sólo en el tratamiento, sino en la prestación de un manejo integral por parte de un equipo multidisciplinario con el fin de disminuir el número de días perdidos de estudio o trabajo, episodios de sangrado, número de hospitalizaciones y finalmente la morbimortalidad⁹⁻¹².

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 400 000 individuos en el mundo padecen hemofilia. En 1963 fue fundada La Federación Mundial de Hemofilia (WFH), la cual incluye alrededor del 95% de los países del mundo (127 para el 2014), esta organización estima una prevalencia de 8,4 casos de hemofilia A y 2,7 casos de hemofilia B por cada 100 000 hombres; estos valores ascienden en países desarrollados a 13-18 casos de hemofilia A y 5-6 casos de hemofilia B por 100 000 hombres^{3,13,14}.

De acuerdo a la comisión europea experta en enfermedades raras, es necesario realizar un registro sistemático y uniforme de las características clínicas y otras para poder realizar estudios observacionales donde se evalúen desenlaces específicos que permitan realizar guías de manejo adecuadas para cada población^{7,15,16}. Estados Unidos y Europa son líderes en la iniciativa de unificar los registros de pacientes¹⁷⁻¹⁹, algunos países como Italia han desarrollado múltiples sistemas de información, tales como el Registro Nacional Italiano para las Enfermedades Raras (RNMR), el Registro

Nacional de Coagulopatías Congénitas (RNCC) y la Base de Datos de Hemofilia de la Asociación italiana de Centros de Hemofilia los cuales hacen parte de la Red Europea de Hemofilia (EUHANET), cuyo objetivo es mejorar la armonización de los datos disponibles en los Centros de Atención de la Hemofilia, las fuentes de datos nacionales y de las organizaciones de pacientes. Esta organización es financiada por el Programa de Salud de la Comisión Europea, con la co-financiación de fabricantes de productos farmacéuticos, y se espera poder crear un programa de farmacovigilancia y utilizar estos datos para investigaciones que beneficien a los pacientes^{12,16}.

El objetivo de esta investigación es describir características sociodemográficas, clínicas, de adherencia terapéutica y percepción del efecto de la patología en su desempeño laboral, social y familiar en pacientes con diagnóstico de hemofilia del eje cafetero colombiano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, la población de estudio fueron aquellos pacientes con diagnóstico previo de Hemofilia tipo A o B tratados en un centro de referencia de enero a diciembre de 2015. Se tuvo como criterio de inclusión ser de sexo masculino, diagnóstico de hemofilia tipo A o B confirmado y diligenciar el consentimiento informado aceptando la inclusión en el estudio. Se excluyeron pacientes con información incompleta requerida para el estudio y aquellos que no aceptaron firmar el consentimiento informado.

La información se obtuvo a partir de las historias clínicas diligenciadas por médicos internistas y pediatras sub-especialistas en hematología, además, de un cuestionario diseñado que incluía variables definidas mediante la revisión de la literatura para alcanzar los objetivos del estudio. Para cada paciente se consignaron variables sociodemográficas (fecha y lugar de nacimiento, lugar de residencia), clínicas (edad de diagnóstico, manifestaciones clínicas, laboratorios), dificultades para acceso a consulta (tiempo de espera para asignación de cita, tiempo de desplazamiento para asistir a consulta), manejo farmacológico y adherencia terapéutica (modificaciones a la terapia como cambios en la dosis, adición de nuevos medicamentos, visita por enfermería, terapia de autoinfusión o capacitaciones de autoinfusión) y percepción del efecto de la enfermedad sobre dimensiones laborales, sociales y familiares; también se indagó sobre antecedentes familiares de hemofilia.

Se construyó una base de datos en Excel con

la información recolectada, se realizó control de calidad para verificar la correcta digitación, evitando sesgos de información. Para el análisis de la información se usó el software Stata versión 14®. Las variables categóricas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas y discretas, fueron descritas mediante proporciones, medidas de tendencia central y dispersión. Se evaluó la validez interna del instrumento por medio del cálculo del alfa de Cronbach. Se utilizó un modelo de regresión múltiple para identificar las variables relacionadas con la dosis en unidades del factor, se consideró significativo un valor de p de 0,05.

Para respaldar las normas bioéticas, este estudio contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira según la resolución N° 008430 de 1993, el trabajo de investigación se definió como estudio de bajo riesgo. Teniendo en cuenta la declaración de Helsinki, durante todas las etapas del proyecto se garantizó la protección de la identidad y la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

El proyecto identificó 51 pacientes en el eje cafetero con diagnóstico de hemofilia se excluyeron 3 personas, una por falta de información y dos por no haber aceptado el consentimiento informado. 48 pacientes cumplieron criterios de inclusión, estos fueron atendidos en cinco clínicas distribuidas entre Pereira, Armenia y Manizales. La edad media de la población fue $21,3 \pm 15,52$ años (rango: 4-70 años); la distribución se muestra en la figura 1 (ver figura 1).

La media de edad para el diagnóstico fue $11,5 \pm 5,4$ años. El 97,9% (n=47) de la población de estudio, tienen diagnóstico de hemofilia A, mientras que el 2,1% (n=1) presentó hemofilia B de severidad moderada. En la población, el 12,5% (n=6) de los pacientes presenta hemofilia con deficiencia leve (C: <40->5%), el 43,8% (n=21) deficiencia moderada (C: 1-5%) y el 41,2% (n=20) severa (C: <1%).

El 65% (n=31) de los pacientes presentó algún tipo de manifestación en los últimos seis meses, los síntomas más comunes de la patología corresponden a sangrados articulares, en cavidad oral y musculares, con prevalencias de 31,2% (n=15), 18,7% (n=9) y 4,2% (n=2), respectivamente; El 31,2% (n=15) de los pacientes desarrolló al menos una secuela irreversible.

Las manifestaciones articulares se presentaron en el 45% (n=9) de los pacientes con hemofilia severa, 23,8% (n=5) de los pacientes con hemofilia moderada, y en el 16,6% (n=1) de los

pacientes con hemofilia leve; las manifestaciones orales se presentaron en el 20% (n=4) de los pacientes con hemofilia severa, 19% (n=4) de los pacientes con hemofilia moderada y en el 16,6% (n=1) de los pacientes con hemofilia leve.

Los pacientes con deficiencias leves y moderadas no presentaron inhibidores, mientras que el 35% (n=7) de los pacientes con hemofilia severa han desarrollado anticuerpos inhibidores, con un valor de p de 0,001. Se reportaron tres antecedentes de infección por hepatitis C, un antecedente de dolor articular crónico y dos antecedentes de familiares que fallecieron por hemorragia intracraneal a las edades de 24 días y 2 meses.

El 79,1% (n=38) de la población no presentó cambios en el manejo médico recibido durante el último año, mientras que, el 20,8% (n=10) presentó uno o dos cambios que generalmente correspondieron a modificaciones de las dosis o adición de otro fármaco asociado a la terapia anti hemofílica.

El 35,4% (n=17) de los pacientes realizaron autoinfusión, el 47,9% (n=23) de los pacientes han recibido capacitación de autoinfusión, el 60,4% (n=29) está vinculado con el programa de atención domiciliaria; de los 25 pacientes que no han recibido capacitaciones de autoinfusión, 3 pacientes se aplican el factor ellos mismos.

Las percepciones del efecto de la patología fue evaluada mediante el instrumento de recolección diseñado por los autores, el cual presentó un alfa de Cronbach de 0,82, expresando una buena replicabilidad y validez interna del instrumento. Estas preguntas de percepción reportaron que el 60,4% (n=29) de los pacientes presentan influencias negativas de la patología en algún aspecto de su vida, los más frecuentes fueron: social, laboral, económico y académico, con prevalencias de 41,6% (n=20), 31,3% (n=15), 29,8% (n=14) y 27,1% (n=13), respectivamente; el 89,6% (n=43) realizan deportes o actividades físicas.

Se realizó un modelo multivariado de regresión logística para ajustar variables que pudieran explicar la dosis requerida del factor. El coeficiente de determinación R² reportado fue 0.80; el modelo muestra que el desarrollo de inhibidores, el antecedente de un sangrado previo, el diagnóstico de hemofilia severa y cada año de edad cumplido aumenta la dosis de factor requerido para el control de su enfermedad, mientras que tener concentraciones de factor >1% disminuyó las dosis requeridas para el manejo de la patología como se puede observar en la tabla 1 (ver tabla 1).

Figura 1. Distribución de pacientes con hemofilia A y B según edad en la región del Eje Cafetero en Colombia; *Fuente: Elaboración propia.*

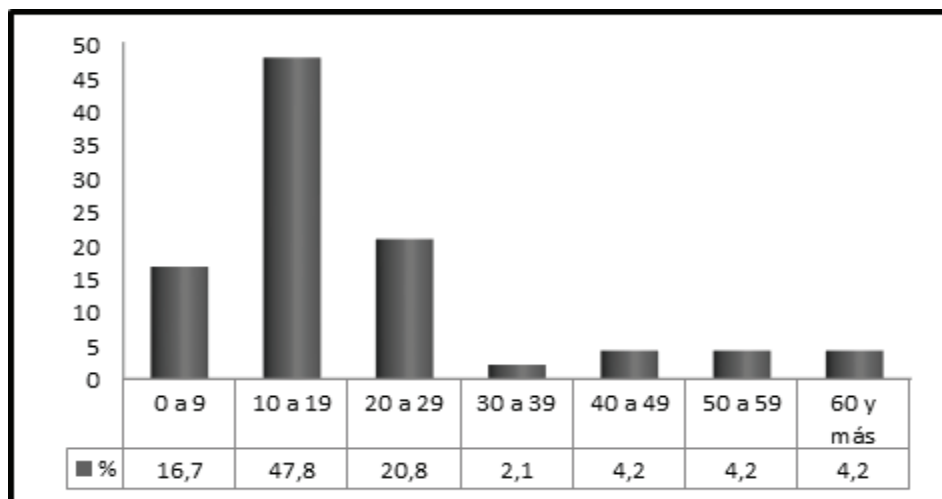


Tabla 1. Modelo multivariado que ajusta la dosis requerida de factor de coagulación. *Fuente: Elaboración propia.*

Variables	B	Std. Err.	T	Sig.	IC del 95% Inferior	Superior
Inhibidores	398,8	164,9	2,420	<0,02	66,0	731,6
H. Leve	-1 803,0	215,0	-8,380	<0,001	-2 237,0	-1 369,0
H. Moderada	-760,3	145,7	-5,220	<0,001	-1 054,5	-466,1
Edad	7,3	3,8	1,910	<0,062	0,3	15,0
Hemorragias	282,7	149,7	1,890	<0,066	19,4	585,0
Constante	1 863,7	184,0	10,130	<0,001	1 492,4	2 235,1

DISCUSIÓN

En el eje cafetero, la edad media de aparición del primer sangrado en pacientes con hemofilia es de $14,6 \pm 12,4$ años, una edad mayor de la reportada por la literatura; el 68,75% (n=33) de los pacientes se encuentra en profilaxis, de los cuales el 60,6% (n=20) corresponde a hemofilia tipo A severa, mientras que, el 39,4% (n=13) son hemofilia tipo A moderada. Ninguno de los pacientes con hemofilia leve se encontró en profilaxis, lo cual es coherente con las guías de manejo internacionales que sugieren factor en infusión en caso de eventos hemorrágicos^{10,20,21}.

La severidad de la hemofilia se asocia con la incidencia de inhibidores, siendo de 30%, 3% y 0,3% para severa, moderada y leve, respectivamente. En esta región de Colombia se identificó que el 14,5% (n=7) de los pacientes con hemofilia A severa desarrollaron inhibidores, valores inferiores a lo esperado, por lo cual se debe descartar la posibilidad de un subdiagnóstico de desarrollo de inhibidores^{5,7,21,22}. Es muy

importante predecir qué pacientes desarrollarán inhibidores porque ellos tienen mayor riesgo de ser hospitalizados por complicaciones hemorrágicas que ameriten otras terapias alternativas más que un aumento en la dosis del factor^{11,20,21,23}. Se encontraron antecedentes familiares de infecciones asociadas a terapia de infusión, dolor crónico y hemorragia intracraneal como se describe en otros estudios^{5,8,24}.

En esta investigación el 52,1% (n=25) de los pacientes manifestaron tardar 30 o más minutos para llegar desde su hogar a la institución prestadora de servicios de salud donde recibe manejo médico, de esta manera, el acceso geográfico y económico pueden estar constituyendo barreras que pueden explicar la baja frecuencia de pacientes vinculados al estudio, especialmente, aquellos mayores de 50 años que contribuyeron con el 8,4% (n=4) de la población reportada, quienes además presentaron hemofilia severa^{16,25}; otra posible

barrera responde a las variaciones en las tasas diagnósticas reportadas por países, las cuales sugieren que la hemofilia es subdiagnosticada y/o subreportada principalmente si la severidad es leve o moderada, asociado a un diagnóstico tardío^{3,13,14}.

El coeficiente de determinación R2 del modelo multivariado fue reportado en 0,80; en el modelo se muestra que el desarrollo de inhibidores, el antecedente de un sangrado previo, el diagnóstico de hemofilia severa y cada año cumplido aumenta la dosis de factor requerido para el control de su enfermedad. Este es un modelo explicativo del aumento de las dosis requeridas, variables que coinciden con los factores que predisponen la formación de inhibidores reportados en la literatura, no se pretende realizar un modelo predictivo por las bajas frecuencias encontradas y por la no inclusión de exámenes genéticos además de las limitaciones de este diseño empleado^{4,21,22,25}.

La educación en el paciente con diagnóstico de hemofilia es un pilar fundamental en la historia natural de la enfermedad, esta se comporta como factor protector para el no desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el factor, por ello, todos los pacientes deberían recibir capacitaciones sobre su enfermedad^{1,20,26}. Sin embargo, resulta preocupante que tres pacientes se autoapliquen factor sin haber recibido una capacitación en técnicas de infusión.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el tamaño de muestra; en segundo lugar, la precisión del régimen de profilaxis y el tiempo de tratamiento varió entre las diferentes instituciones en las cuales estos son tratados,

razón por la cual, la unificación de la información de los pacientes con hemofilia y sus familiares debe ser prioridad para los sistemas de salud del país con el fin de hacer diagnósticos precoces e incidir en la historia natural y social de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los pacientes con deficiencias severas de factores de la coagulación (VIII y IX) presentan frecuentemente sangrados articulares y de cavidad oral, y mayor riesgo de desarrollar inhibidores. Con la edad, los antecedentes de sangrados y la presencia de inhibidores se hace más complejo tener un control de la patología, la cual tiene una influencia negativa en algún aspecto de vida en un alto porcentaje.

RECOMENDACIONES

Es importante realizar capacitaciones para promover la adherencia terapéutica y para disminuir la frecuencia de manifestaciones clínicas, principalmente sangrados. Es importante realizar validaciones de los cuestionarios utilizados en poblaciones mediante la implementación de pruebas estadísticas que establezcan la consistencia interna²⁷. Se sugiere realizar estudios de farmacoepidemiología y de calidad de vida para evaluar las mejores alternativas en los pacientes con hemofilia en nuestro país.

AGRADECIMIENTOS

Al Médico PhD en Epidemiología José William Martínez y al especialista en Hematología Francisco Javier Meza por el apoyo en la realización del proyecto, análisis y redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Genderen F, Meeteren N, Fischer K, Helders P. **Determinants of participation in patients with severe haemophilia.** *Haemophilia.* 2012;18(6):860-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22738373>
2. Kelly D, C Zhang Q, M Soucie J, Manco-Johnson M, Dimichele D. **Prevalence of clinical hip abnormalities in haemophilia A and B: an analysis of the UDC database.** *Haemophilia.* 2013;19(3):426-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4467530/>
3. Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, Mannucci P. **Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis.** *Haemophilia.* 2008;14(3):444-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355268>
4. Aledort L. **The evolution of comprehensive haemophilia care in the United States: perspectives from the frontline.** *Haemophilia.* 2016;22(5):676-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354149>
5. Berntorp E. **Haemophilia treatment in 2030.** *Haemophilia.* 2016;22:15-9. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1659.pdf>
6. Lövdahl S, Henriksson K, Baghaei F, Holmström M, Nilsson JÅ, Berntorp E, et al. **Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden.** *Haemophilia.* 2013;19(3):362-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374117>
7. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, and the United States Hemophilia Treatment Center Network. **Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the United States.** *American Journal of Hematology.* 2015;90(5):400-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616111>
8. Witkop ML, Peerlinck K, Luxon BA. **Medical co-morbidities of patients with haemophilia: pain, obesity and hepatitis C.** *Haemophilia.* 2016;22:47-53.
9. Philipp C. **The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues.** *ASH Education Program Book.* 2010;2010(1):191-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239793>

10. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. **Clinical management of older persons with haemophilia.** *Critical reviews in oncology/hematology.* 2014;89(2):197-206. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/23953685>
11. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, et al. **Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe.** *Haemophilia.* 2002;8(1):33-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886463>
12. Johnson KA, Zhou Z-Y. **Costs of care in hemophilia and possible implications of health care reform.** *ASH Education Program Book.* 2011;2011(1):413-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624363/>
13. Bauduer F, Degioanni A, Ducout L, Scribans C, Dutour O. **Distribution of haemophilia in the French Basque country.** *Haemophilia.* 2002;8(6):735-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12410640>
14. Kar A, Potnis-Lele M. **Descriptive epidemiology of haemophilia in Maharashtra, India.** *Haemophilia.* 2001;7(6):561-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11851754>
15. Kirtava A, Soucie M, Evatt B, Mdivinishvili M, Abashidze M, Iosava G. **National haemophilia programme development in the Republic of Georgia.** *Haemophilia.* 2005;11(5):529-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128898>
16. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, van den Berg HM, et al. **The growing number of hemophilia registries: Quantity vs. quality.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2015;97(5):492-501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669198>
17. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, HUTH-KÜHNE A, Nemes L, et al. **Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2).** *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012;10(4):622-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321904>
18. Forsyth A, Gregory M, Nugent D, Garrido C, Pilgaard T, Cooper D, et al. **Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics.** *Haemophilia.* 2014;20(1):44-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902228>
19. Zhou ZY, Wu J, Baker J, Curtis R, Forsberg A, Huszti H, et al. **Haemophilia utilization group study—Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data.** *Haemophilia.* 2011;17(5):729-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689212>
20. Soucie JM, Miller CH, Kelly FM, Oakley M, Brown DL, Kucab P. **A Public Health Approach to the Prevention of Inhibitors in Hemophilia.** *American journal of preventive medicine.* 2014;47(5):669-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469363/>
21. Shima M, Lillicrap D, Kruse-Jarres R. **Alternative therapies for the management of inhibitors.** *Haemophilia.* 2016;22:36-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27405674>
22. Marijke van den Berg H. **Preventing bleeds by treatment: new era for haemophilia changing the paradigm.** *Haemophilia.* 2016;22:9-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27405669>
23. Kreuz W, Ettingshausen CE. **Inhibitors in patients with haemophilia A.** *Thrombosis research.* 2014;134:S22-S6.
24. Bladen M, Main E, Khair K, Hubert N, Koutoumanou E, Liesner R. **The incidence, risk and functional outcomes of intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders at one haemophilia center.** *Haemophilia.* 2016;22(4):556-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194592>
25. Riddell A, Chuansumrit A, El-Ekiaby M, Nair SC. **Diagnostic laboratory for bleeding disorders ensures efficient management of haemorrhagic disorders.** *Haemophilia.* 2016;22:90-5. Disponible en: <https://www1.wfn.org/publication/files/pdf-1472.pdf>
26. Cassis FY, Querol F, Forsyth A, Iorio A. **Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings.** *Haemophilia.* 2012;18(3):e101-e14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059839>
27. Dunn TJ, Baguley T, Brunnsden V. (2014). **From alpha to omega: A practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation.** *British Journal of Psychology.* 105(3), 399-412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844115>