

CALIDAD DE VIDA: UN ASPECTO OLVIDADO EN EL PACIENTE CON HEMOFILIA

JUAN DIEGO VILLEGAS ALZATE¹, LINA MARÍA MARTÍNEZ SÁNCHEZ², LAURA ISABEL JARAMILLO JARAMILLO³

Recibido para publicación: 22-03-2018 - Versión corregida: 08-04-2018 - Aprobado para publicación: 06-05-2018

Resumen

La hemofilia es una patología derivada de la deficiencia heredada de factores de la coagulación, comúnmente ligada al cromosoma X que presenta diferentes tipos de hemorragias. Clínicamente la hemofilia se clasifica según la deficiencia del factor de coagulación específico y su cuadro clínico se compone de episodios hemorrágicos y de las complicaciones de los mismos. A pesar de los grandes avances en la medicina, la hemofilia persiste como una enfermedad crónica asociada a importantes secuelas que generan un impacto sobre la calidad de vida. A nivel mundial, 1/10.000 hombres está afectado por esta enfermedad, lo que a nivel local se traduce como 3,8 a 4,3 afectados por cada 100.000 habitantes. La calidad de vida es un importante concepto que se debe tener en cuenta en el abordaje integral de pacientes que Hemofilia ya que los factores biológicos relacionados con esta patología tienen gran impacto en el deterioro físico, social y psicológico de los pacientes afectados y, obviar su valoración significa perpetuar el deterioro generado por la enfermedad. La medición de la calidad de vida de estos pacientes debe ser de carácter rutinario en la práctica clínica mediante el uso de herramientas internacionalmente validadas.

Palabras clave: *calidad de vida, hemofilia A, hemofilia B, factores de coagulación sanguínea, hemorragia.*

Villegas-Alzate JD, Martínez-Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Calidad de vida: un aspecto olvidado en el paciente con hemofilia. Arch Med (Manizales) 2018; 18(1):172-80. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.18.1.2584.2018>.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 18 N° 1, Enero-Junio 2018, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Villegas Alzate J.D.; Martínez Sánchez L.M.; Jaramillo Jaramillo L.I.

- 1 Estudiante, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina Email juand.villegas@upb.edu.co
- 2 Esp Hematología, MSc, Docente Titular, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono: +57(4) 4488388, Email linam.martinez@upb.edu.co. Autor para ccorrespondencia.
- 3 Estudiante, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina Email laura.jaramilloja@upb.edu.co

Quality of life: a forgotten aspect in the patient with hemophilia

Summary

Hemophilia is a pathology derived from the deficiency inherited from coagulation factors, commonly linked to the X chromosome that presents different types of hemorrhages. Clinically, hemophilia is classified according to the deficiency of the specific coagulation factor and its clinical picture is composed of hemorrhagic episodes and their complications. Despite the great advances in medicine, hemophilia persists as a chronic disease associated with important ramifications that have an impact on the quality of life. Worldwide, 1 / 10,000 men are affected by this disease, which in our country translates as 3.8 to 4.3 affected per 100,000 inhabitants. Quality of life is an important concept that should be taken into account in the overall approach of patients with hemophilia since the biological factors related to this pathology have a great impact on the physical, social and psychological deterioration of the affected and, to obviate its assessment means perpetuating the deterioration caused by the disease. The measurement of the quality of life of these patients should be routine in clinical practice through the use of internationally validated tools.

Keywords: quality of Life, hemophilia A, hemophilia B, blood coagulation factors, hemorrhage.

Introducción

La hemofilia es una patología derivada de la deficiencia heredada de factores de la coagulación, comúnmente ligada al cromosoma X que frecuentemente presenta diferentes tipos de hemorragias [1-4]. Los individuos afectados tienden a sangrar durante toda la vida, siendo la gravedad del sangrado directamente proporcional al grado de deficiencia del factor específico de la coagulación [5].

Las primeras referencias de condiciones asociadas a trastornos de la coagulación datan del siglo II d.c. donde se describía la muerte de los neonatos en Babilonia tras la circuncisión, sin encontrarse una causa clara a la cual pudiese atribuirse el evento [5-7]. Fue solo hasta 1803 cuando el médico John Conrad Otto realizó la descripción de un desorden de la coagulación heredable que solo afectaba al sexo masculino pero era transmitido a través

del sexo femenino [6]. Dos décadas más tarde aparece el término Hemofilia por primera vez cuando en 1828 el médico Johann Lukas Schönlein, junto a sus estudiantes, realiza una publicación de un artículo sobre la predisposición al sangrado fatal [6]. Sin embargo, fue solo en 1947 cuando se determinó la fisiopatología de la hemofilia gracias a las investigaciones de Pavlovsky y subsecuentemente de Biggs *et al*, cuyos estudios permitieron la clasificación actual de hemofilia A también conocida como hemofilia clásica, asociada a la deficiencia de factor VIII, y hemofilia B o enfermedad de Christmas relacionada con deficiencia del factor IX [4-6,8-10].

A pesar de los grandes avances en la medicina y los tratamientos disponibles en la actualidad, la hemofilia persiste como una enfermedad crónica asociada a graves complicaciones y secuelas que generan un impacto importante en la calidad de vida [11, 12]. Muchas veces, en

la práctica médica diaria los clínicos se enfocan en el tratamiento o paliación de la patología como tal, ignorando la importancia de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de sus pacientes [9]. Además, de acuerdo con datos de la Federación Mundial de Hemofilia, el 75% de las personas con deficiencias de la coagulación no cuentan con un tratamiento adecuado o incluso pueden no contar con ningún tratamiento en absoluto, lo que pone en riesgo a los pacientes de sufrir complicaciones y empeorar su calidad de vida [13,14].

El presente manuscrito tiene como objetivo el desarrollo de una revisión de la literatura enfocada en la calidad de vida de los pacientes que padecen hemofilia y sus cuidadores. La búsqueda de la literatura se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scielo empleando los descriptores MeSH: *hemophilia, depression, pain, joint damage, psychology* y *quality of life* en español e inglés.

Epidemiología

A nivel mundial, uno de cada 10.000 hombres está afectado por esta enfermedad [9]. Específicamente en los Estados Unidos, la hemofilia afecta a 1 de cada 5.000-10.000 recién nacidos vivos de sexo masculino mientras que, en Colombia, la media de la prevalencia es de 3,8 a 4,3 afectados por cada 100.000 habitantes, sin embargo, la estadística ha venido en aumento través de los años [2,9,11,12,15-17]. En México, de acuerdo a la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero de 2016 se tenían registrados 5.221 pacientes y aproximadamente 1.092 madres portadoras [14].

Con base a los datos epidemiológicos de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), la hemofilia A representa del 80 al 85% de los casos totales, lo cual se traduce en 1 de cada 5.000-6.000 recién nacidos a nivel mundial [3,17,18]. En cambio, la hemofilia B tiene una prevalencia mundial estimada de 1 por cada 30.000 recién nacidos; ambos tipos de hemo-

filia se encuentran en todos los grupos étnicos por igual y no se ha descrito predilección geográfica [7,9,18,19].

La FMH establece que hay importantes variaciones en el reporte de la epidemiología de hemofilia a nivel mundial; por ejemplo, hay evidencia que manifiesta que la prevalencia reportada por los países de bajos ingresos es considerablemente menor a la prevalencia estimada según la media de incidencia internacional, y a la vez, inferior a la prevalencia reportada en los países de ingresos elevados [20]. Sin embargo, lo anterior no concuerda con lo descrito, en la literatura, en la cual se ha establecido previamente que la incidencia de hemofilia es la misma indiferente de la población y grupo racial a nivel mundial [20]. Esto lleva a pensar que en los países de bajos recurso hay un subdiagnóstico de esta enfermedad o que la epidemiología de esta es bastante amplia y variable en las diferentes poblaciones, aún cuando la literatura señala que debería ser similar.

Generalidades de la hemofilia

Presentación clínica

Clínicamente la hemofilia se clasifica según la deficiencia del factor de coagulación específico, como se describe en la Tabla 1. En general, el cuadro clínico de la hemofilia se compone de los episodios hemorrágicos y de las complicaciones de los mismos, considerando que en esta patología no hay alteraciones en la hemostasia primaria, razón por lo cual no se observan petequias ni equimosis, hay muy pocas hemorragias en mucosas, pero sí episodios intermitentes de hematuria [17].

La hemofilia A y B, cuando son severas, tienden a ser diagnosticadas desde la etapa neonatal en un 52 y 68% de los casos respectivamente [4]. Comúnmente, estos recién nacidos presentan hemorragias intracraneanas en el 27% y extracraneanas en el 13% de los

Tabla 1. Clasificación clínica de la hemofilia (3,8,16,18)

Clasificación	Niveles de factor	Características clínicas
Leve	6 - 40% (0,05-0,4 UI/mL)	Sangrado secundario a trauma, es raro que se presente de forma espontánea.
Moderada	1 - 5% (0,01-0,05 UI/mL)	Sangrado grave en presencia de trauma; hemorragias espontáneas ocasionales.
Severa	<1% (<0,01 UI/mL)	Sangrado espontáneo recurrente ante movimientos bruscos con hemartrosis y sangrado visceral.

casos, eventos generalmente derivados del trauma periparto, independientemente del tipo de terminación del embarazo [4]. Por otra parte, cuando la hemofilia es leve, es usual que el diagnóstico se de tras la realización de pruebas de laboratorio que demuestran un tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongado con un número normal de plaquetas, tiempo de protrombina normal (TP) y tiempo de sangría normal; posteriormente la confirmación diagnóstica se realiza con la actividad del factor VIII o IX [3,18].

A grandes razgos, en el abordaje sintomático la hemofilia A y B son indistinguibles, sin embargo, también se ha descrito que la población con hemofilia B parece tener complicaciones menos severas que los pacientes que padecen hemofilia clásica [7,16,18]. En cuanto a la localización de la hemorragia, la literatura describe que el sitio más común de sangrado son las articulaciones en el 70-80% de los casos [1,5,7,8]. Esta hemartrosis puede ser subaguda cuando el sangrado ocurre en una articulación ya atrofiada por una hemorragia previa o puede ser aguda cuando ocurre en una articulación previamente sana. Los principales lugares de sangrado son las rodillas, codos y tobillos y en menor medida en hombros, muñecas y cadera. El 10 a 20% de los sangrados son de localización muscular, donde tienen la capacidad de causar compresión de estructuras vitales; el porcentaje restante, 10% de los sangrados corresponden a ubicación visceral y menos del 5% en sistema nervioso central [3,7,8,12,17,18].

Los pacientes también pueden presentar episodios de dolor asociados a las hemorragias, los cuales se presentan como agudos y

suelen cronificarse con el tiempo. La intensidad del dolor es el principal factor influyente en el nivel de calidad de vida física y psicológica de los pacientes con hemofilia, razón por la que el alivio clínico del mismo y el mantenimiento del bienestar físico es crucial para el mantenimiento de una buena CVRS [12,21]. Este síntoma se presenta en mayor proporción en los pacientes con hemofilia severa, sin embargo, también es un hallazgo de importancia en la hemofilia leve a moderada que se debe tener en cuenta durante el abordaje. Otros síntomas que presentan estos pacientes son equimosis, hemorragia digestiva, epistaxis y hematuria [11].

Complicaciones tardías

A medida que hay un incremento exponencial de la expectativa de vida de los pacientes hemofílicos, es común que dicha patología se acompañe de comorbilidades frecuentes en la edad adulta como la osteoporosis, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y malignidades. La importancia radica en que el impacto en la salud y calidad de vida a causa de las secuelas de la hemofilia se suma a la carga de morbilidad que representan estas enfermedades crónicas para los pacientes [22].

Entre las complicaciones mencionadas, la degeneración articular y artropatía crónica representan algunas de las principales causas de discapacidad; dichas complicaciones articulares son dadas por la presencia de múltiples episodios de hemartrosis durante la vida de los pacientes hemofílicos [22]. Por otro lado, también presentan atrofia muscular causada por la deformidad de extremidades, condición que sumada a la artropatía, causa restricción importante del movimiento [3,8,12,13,22].

Otra importante complicación es el desarrollo de anticuerpos contra la terapia de reemplazo de factores, situación que se presenta en un 3 a 5% de los pacientes. Estos anticuerpos neutralizan los efectos coagulantes de los factores, lo cual dificulta el tratamiento y aumenta el número de complicaciones, incluyendo eventos persistentes de sangrado articular y muscular profundo [7,8,16].

Una de las complicaciones más temidas de la hemofilia es el sangrado intracraneal, siendo actualmente la principal causa de muerte en esta población y la responsable de secuelas neurológicas en los sobrevivientes a estos eventos [7].

Calidad de vida y hemofilia

La CVRS es un importante concepto a tener en cuenta en el abordaje integral de pacientes que padecen patologías crónicas, debido a su documentada relación con la morbilidad y mortalidad de los afectados [23]. Esta se define a través de la evaluación que provee el paciente en lo referente a su estado de salud y realización de las actividades de la vida cotidiana, término que engloba los aspectos bio-psico-sociales del paciente [2,23]. Este concepto multidimensional hace una evaluación subjetiva del impacto de la enfermedad y los resultados de su tratamiento [13].

Esta calidad de vida se ve a su vez afectada por las relaciones interpersonales, el estado psicológico, socioeconómico y físico del paciente [13]. Un punto importante para tener en cuenta es que las personas con hemofilia y sus familiares enfrentan continuamente estrés físico, social y psicológico mayor al de la población general, razón por la cual las guías de manejo de la hemofilia indican que la terapia psicosocial es considerada núcleo principal para la mejoría de la calidad de vida [17]. Adicionalmente, las mujeres portadoras también reportan afectaciones en su calidad de vida y reportan sentimientos de miedo, angustia y tristeza, razón por la que también se debe hacer

una evaluación integral de su calidad de vida para implementar medidas pertinentes [14].

Factores biológicos

El dolor, tanto crónico como agudo es uno de los principales determinantes de la calidad de vida en los pacientes con hemofilia. Este puede llegar a ser incapacitante evitando la realización de actividades comunes y afectando la funcionalidad misma de los pacientes [9,24]. Además del dolor, los hematomas y hemorragias, como principal manifestación de la patología tienen una implicación importante en la CVRS, no solo por el efecto del evento agudo, sino también por sus secuelas, prolongación del tiempo de hospitalizaciones, incremento de intervenciones quirúrgicas y de los costos relacionados con el tratamiento [9].

Los diferentes factores biológicos relacionados con la hemofilia tienen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes; por ejemplo, el desarrollo de complicaciones como artropatía hemofílica, una condición debilitante y deformante, ha demostrado asociación significativa con la disminución en la calidad de vida, como se mostró en el estudio realizado por Pocoski *et al*, en el que encontraron que resultados altos en la medición de daño articular por resonancia magnética (MRI) se asociaban a una menor puntuación en la evaluación de la calidad de vida por medio de los instrumentos EuroQol-5D (EQ-5d) y Haemo-QoL-A [25-27]. Por otra parte, eventos que se presentan durante el desarrollo de la historia natural de la enfermedad igualmente se relacionan con la CVRS; Dekoven *et al* describe que los pacientes que desarrollan anticuerpos tienen un menor puntaje en la calidad de vida con respecto a los que no desarrollan anticuerpos, y que entre los que si los desarrollan, la calidad de vida empeora a medida que se envejece [9,16,28].

Factores psicosociales

Entre los factores psicosociales que afectan la calidad de vida se incluye el afrontamiento

y el apoyo social, los cuales pueden ser tanto factores positivos como desencadenantes de estrés para la familia y el paciente [4,9]. Cuando un niño es inicialmente diagnosticado con hemofilia, se presentan respuestas emocionales comunes en los padres como negación, ira y depresión, así como el sentimiento de ansiedad y culpa, relacionados al dolor durante las sesiones de tratamiento de sus hijos [4,9]. Es común que los pacientes refieran problemas en el ámbito escolar con dificultades de atención y concentración, generalmente relacionados con sentimientos de miedo, tristeza, enojo y preocupación por el futuro, aspectos que impactan en su desarrollo integral [14].

Los sentimientos de culpa, vergüenza, rabia y pesimismo se describen según *Muñoz Grass et al* en tres niveles:

- El primero es culpa del paciente por poseer la enfermedad.
- En segundo lugar, las dificultades para detener los sangrados tienden a generar sentimientos de rabia e impotencia por parte de los pacientes y de culpa por parte de los padres por la supuesta irresponsabilidad.
- El último nivel es el desarrollo de estos sentimientos por un diagnóstico tardío, que lleva a mayores complicaciones y, por lo tanto, peor CVRS [9,29].

En el estudio realizado por *Guzman et al*, se encontró que hasta el 54% de los pacientes pediátricos con hemofilia sufre de síntomas moderados y en el 10% de síntomas severos de depresión [30]. Estudios similares han demostrado también que hasta un tercio de estos pacientes sufren de irritabilidad [31].

En el estudio presentado por *Faranoush et al*, los autores presentan que la calidad de vida de los pacientes con hemofilia varía también dependiendo de la escolaridad. Aquellos que presentan niveles educativos mayores tienden a presentar una mejor percepción de la calidad de vida en el área de la ansiedad, salud mental,

actividades sociales y relaciones interpersonales [13].

Determinantes según la edad

La calidad de vida de los pacientes con hemofilia presenta variación con la edad, ya que a medida que se envejece cambian las preferencias y necesidades de los pacientes [16, 21]. Se ha descrito que, para la población pediátrica con hemofilia, el principal determinante para una buena calidad de vida se compone de las amistades, familia y el tratamiento, mientras que, para la población adolescente son la actividad física, el apoyo percibido y la escuela. Para los adultos en cambio, son el “futuro” y la salud física [16].

Impacto para el cuidador

La hemofilia es una enfermedad que además de representar dificultades para la vida del paciente, tiene a su vez un impacto notable en los cuidadores, en quienes demanda un carácter fuerte y altruista que permita la entrega personal constante necesaria para el cuidado del afectado. Debido a que esta patología es generalmente de diagnóstico a temprana edad, la familia o convivientes tienden a tener un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes [17]. Se ha demostrado que entre más joven sea el afectado, mayor es la preocupación y la sobrecarga para los cuidadores [16].

Herreño et al describe que estudios de carácter cualitativo han demostrado que los cuidadores tienden a presentar sentimientos de ansiedad, indefensión y culpa causados por la condición de los afectados. Tanto así, que hay estudios que describen que los guardianes legales pueden ser menos capaces que sus hijos de lidiar con la enfermedad de los últimos [16,17]. Además, no es solo la carga subjetiva sino también la carga objetiva la que afecta a los cuidadores; esta última hace referencia a los recursos invertidos, las actividades físicas y sociales que el encargado debe realizar para mantener la salud del paciente [17].

Tabla 2. Instrumentos usados en la evaluación de calidad de vida en pacientes hemofílicos

Estudio	Muestra	Instrumento	Resultados del estudio
Dekoven <i>et al</i> 16, 2012	97	HAEMO-QoL HAEM-A-QoL EQ-5D	El deterioro de la CVRS fue mayor en pacientes adultos. En niños de 8 a 16 años, la puntuación media de HAEMO-QoL fue 33,8 (DE = 15,5), y 35,0 (DE = 16,1) en niños de 4 a 7 años. Para los pacientes adultos la media de HAEM-A-QoL fue de 42,2 (DE = 14,8).
Mishra <i>et al</i> 1, 2017	71	HAEMO-QoL.	En general los pacientes obtuvieron puntuaciones pobres en la CVRS: Las medias del HAEMO-QoL fueron 39,6 (DE = 15,0) para los niños y 47,4 (DE = 14,1) para los pacientes adultos.
Faranoush <i>et al</i> 13, 2017	84	A36Hemofilia-QoL.	La media de la CVRS global fue de 69,1 (DE = 26) (Índice A36Hemofilia-QoL Global).
Fuenmayor <i>et al</i> 2, 2016	60	CV Short Form-36 (SF-36). KIDSCREEN 27.	Para SF-36, los resultados muestran que los pacientes con hemofilia reportaron una CVRS tan alta como la de la población general. Sin embargo, algunos de los dominios con puntaje promedio más bajo fueron el de función social 57,6 (DE = 21,6), desempeño físico 67,1 (DE = 23,1) y Salud Mental 69,7 (DE = 18,8). Los puntajes del KIDSCREEN-27, fueron superiores a los que se observan en otras patologías.
McLaughlin <i>et al</i> 21, 2017	108	SF-36.	Las puntuaciones del Componente Físico y Mental fueron 81,3 (Rango: 12.9-100) y 75,5 (Rango: 27.1-100), respectivamente.

Escalas de medición de calidad de vida

La medición de la calidad de vida se realiza a través de la evaluación de la percepción del paciente sobre su bienestar general, las experiencias relacionadas con tener un trastorno hemorrágico y la satisfacción con el tratamiento del mismo; además, un punto importante de la medición de la calidad de vida es que permite medir el grado de funcionalidad de un paciente [9,21]. En la Tabla 2 se pueden observar distintos instrumentos descritos en la literatura para la recolección de datos relacionados con la calidad de vida en hemofilia y los resultados de sus respectivos estudios.

Conclusiones

La hemofilia es una patología crónica con una importante repercusión en la calidad de vida del paciente debido al impacto que tiene en la capacidad funcional y en el estado de salud de la persona; esta, como muchas otras enfermedades crónicas, es una condición

con la cual el paciente debe aprender a vivir permanentemente y por tanto, acondicionarse a sus limitaciones. La calidad de vida es un concepto que comúnmente el clínico olvida durante el abordaje del paciente, se limita al tratamiento sintomático y a la resolución o control de la patología, sin tener en cuenta que este es un aspecto fundamental para hacer un abordaje integral de los pacientes; es importante que se evalúe el entorno, la red de apoyo y el compromiso en las actividades de la vida diaria.

Es necesario que se siga investigando sobre la calidad de vida de los pacientes con hemofilia y otras enfermedades crónicas que permitan adicionalmente buscar formas para ejercer un impacto positivo sobre las dimensiones mas deterioradas de estos pacientes. Adicionalmente se debe investigar sobre temas inexplorados como la variación de la calidad de vida entre los subtipos de hemofilia o la comparación en la calidad de vida en pacientes con y sin anticuerpos. Todas investigaciones futuras deben de incluir instru-

mentos validados para la valoración objetiva de la calidad de vida, de los cuales el mas internacionalmente usado es el Haemo-QoL-A [32]. Otros instrumentos validados pueden encontrarse en <http://haemoqol.de/>.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiación: no se contó con financiación externa para la elaboración de este manuscrito.

Literatura citada

- Mishra S, Kumar S, Panwar A, Bhagchandani D, Aneja GK, Verma N, et al. **A clinical profile of hemophilia patients and assessment of their quality of life in Western Uttar Pradesh, India: An observational study.** *Med J Dr Patil Univ* 2016; 9(3):320. DOI: 10.4103/0975-2870.
- Fuenmayor-Castaño A, Jaramillo-Restrepo M, Salinas-Durán F. **Calidad de vida en una población con hemofilia: estudio de corte transversal en un centro de tratamiento de hemofilia.** *Rev Colomb Reumatol* 2017; 24(1):18–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.10.006>.
- Franchini M, Mannucci PM. **Hemophilia A in the third millennium.** *Blood Rev* 2013; 27(4):179–84. DOI: 10.1016/j.blre.2013.06.002.
- Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. **Hemophilia Care in the Pediatric Age.** *J Clin Med* 2017; 6(5):E54. DOI: 10.3390/jcm6050054.
- Franchini M, Mannucci PM. **The history of hemophilia.** *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(5):571–6. DOI: 10.1055/s-0034-1381232.
- Schramm W. **The history of haemophilia - a short review.** *Thromb Res* 2014; 134(Suppl1):S4–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.020.
- Escobar MA, Key NS. **Hemophilia A and Hemophilia B.** En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., (editors). *Williams Hematology*. 9° ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
- Konkle BA, Huston H, Nakaya-Fletcher S. **Hemophilia B.** En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al. (editors). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- Grass LFM, Espinosa XP. **calidad de vida y hemofilia: una revisión de la literatura (Quality of life and hemophilia: A literature review).** *CES Psicol* 2015; 8(1):169–91.
- Salomon T, Chaves DG, Brener S, Martins PRJ, Mambriini JVM, Peixoto SV. **Determining the health-related quality of life in individuals with haemophilia in developing economies: results from the Brazilian population.** *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2017; 23(1):42–9. DOI: 10.1111/hae.13130.
- Martínez LM, Cardona J, Ramírez S, Rodríguez M. **Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con hemofilia registrados en la Liga de Hemofílicos de Antioquia (Colombia).** *Rev Médica Risaralda*. 2017; 23(1):34–7. DOI: 10.22517/25395203.9384.
- Fernández CSS, Rodríguez AFU. **Comparación de la conducta de enfermedad en pacientes colombianos con hemofilia A, en una muestra con dolor crónico y sin dolor crónico.** *NOVA* 2016; 14(26):63–75.
- Faranoush M, Shahverdi E, Qorbani R, Moghaddam M. **Health-related quality of life in Iranian adult men with severe hemophilia.** *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2017. [Epub ahead of print].
- Federación de Hemofilia de la República Mexicana. **Reporte sobre hemofilia en México.** México D.F: Secretaria de Salud; 2014.
- O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego D-AG. **The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study.** *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1):106. DOI: 10.1186/s13023-017-0660-y.
- DeKoven M, Wisniewski T, Petrilla A, Holot N, Lee WC, Cooper DL, et al. **Health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors and their caregivers.** *Haemophilia*. 2013;19(2):287–93. DOI: 10.1111/hae.12019.
- Herreña DMC, Fandiño DA, Guerrero VAM, Tovar DMA. **Sobrecarga emocional en cuidadores informales de pacientes con hemofilia severa.** *Inclusión & Desarrollo* 2016; 3(1):98-107.
- Arruda VR, High KA. **Coagulation Disorders.** En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19° ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
- Kruse-Jarres R. **Current controversies in the formation and treatment of alloantibodies to factor VIII in congenital hemophilia A.** *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:407–12. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.407.
- Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael J, Walker I, Brooker M. **Estudio de las variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo.** *Haemophilia* 2010; 16:20-32.

21. McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, Lambing A, Tortella B, Witkop ML. **Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder.** *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1):67. DOI: 10.1186/s12955-017-0643-7.
22. Brown SA, Phillips J, Barnes C, Curtin J, McRae S, Ockelford P, et al. **Challenges in hemophilia care in Australia and New Zealand.** *Curr Med Res Opin* 2015; 31(11):1985-91. DOI: 10.1185/03007995.2015.1082990.
23. Barros-Higgins L, Herazo-Beltrán Y, Aroca-Martínez G. **Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad renal crónica.** *Rev Fac Med* 2015; 63(4):641-7.
24. Humphries TJ, Kessler CM. **The challenge of pain evaluation in haemophilia: can pain evaluation and quantification be improved by using pain instruments from other clinical situations?** *Haemophilia*. 2013; 19(2):181-7. DOI: 10.1111/hae.12023.
25. Batt K, Recht M, Cooper DL, Iyer N, Kempton C. **Construct validity of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study.** *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11:1369-80. DOI: 10.2147/PPA.S141390.
26. Hassab HM, Ghany HA, Rizk H. **Quality of Life and Clinical Assessment of Joint Health in Children with Hemophilic Arthropathy.** *Blood* 2016; 128(22):4972-4972.
27. Pocoski J, Lin PL, Hong W, Kelkar SS, Jiao T, Du EX, et al. **Associations Between Joint Damage and Quality of Life Among Patients with Severe Hemophilia a in the 3-Year Spinart Trial.** *Blood* 2014; 124(21):200.
28. Franchini M, Mannucci PM. **Past, present and future of hemophilia: a narrative review.** *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:24. DOI: 10.1186/1750-1172-7-24.
29. Cassis FRMY, Querol F, Forsyth A, Iorio A, **On Behalf Of The Hero International Advisory Board. Psychosocial Aspects Of Haemophilia: A Systematic Review Of Methodologies And Findings: Psychosocial Aspects Of Haemophilia.** *Haemophilia*. 2012; 18(3):e101-14. DOI:10.1111/j.1365-2516.2011.02683.x.
30. Guzmán MO, Riverón GEB, Acevedo M del CH. **Niveles de autoestima en portadoras mexicanas de hemofilia** *Psicología y Salud* 2015; 25(1):83-90.
31. Ghanizadeh A, Baligh-Jahromi P. **Depression, anxiety and suicidal behaviour in children and adolescents with Haemophilia.** *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2009; 15(2):528-32.
32. Pollak E, Mühlen H, VON Mackensen S, Bullinger M; **HAEMO-QOL GROUP. TheHaemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of lifeassessment in children and adolescents with haemophilia.** *Haemophilia* 2006; 12(4):384-92. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01292.x.

