



VELOCIDAD MEDICACION

## **Predictores de sangrado en Hemofilia A severa en una cohorte de pacientes Colombianos**

Trabajo de investigación para optar al título de  
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:  
Samuel Sarmiento Doncel.

Trabajo de investigación para optar al título de  
MAGÍSTER EN SALUD PUBLICA presentado por:  
Gina Alejandra Díaz

Asesores:

Dr. Carlos Enrique Trillos Pena  
Dra. Ángela María Pinzón Rondon  
Dra. Gloria María Sierra Hincapié  
Dr. Javier Mauricio Cortes Bernal  
Dra. Gilma Hernández Herrera

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
UNIVERSIDAD CES  
Facultad de Medicina  
Julio de 2018

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“La Universidades del Rosario y la Universidad del CES, velaron por el rigor, científico, metodológico y ético sin ser responsables de los conceptos presentados por los investigadores en el presente trabajo.

## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>6</b>
1.1. Planteamiento del problema	6
1.2. Justificación de la investigación	8
1.3. Pregunta de investigación	9
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
2.1. Descripción de la enfermedad	10
2.2. Epidemiología	11
2.3. Manifestaciones clínicas	12
2.4. Diagnóstico	12
2.5. Tratamiento	12
2.6. Impacto	14
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>15</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
4.1. Objetivo general	16
4.2. Objetivos específicos	16
<b>5. METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
5.1. Enfoque metodológico de la investigación	17
5.2. Tipo de estudio	17
5.3. Población objetivo	17
5.4. Criterios de inclusión	17
5.5. Criterios de exclusión	18
5.6. Diseño de muestra	18
5.7. Descripción de variables	18
5.8. Tabla de variables	20
5.9. Técnicas de recolección de información	21
5.10. Proceso de recolección de la información	21
5.11. Control de errores y sesgos	21

<b>5.12. Análisis estadístico</b>	<b>22</b>
<b>5.13. Técnicas de procesamiento y análisis de datos</b>	<b>22</b>
<b>5.14. Consideraciones éticas</b>	<b>23</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>6.1. Análisis de resultados.</b>	<b>24</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>29</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>33</b>

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue desarrollar un modelo explicativo que permitiera identificar la asociación entre las variables antropométricas, la actividad física y la farmacocinética del factor VIII con el fenotipo de sangrado en una cohorte de pacientes con hemofilia A severa. Se realizó un estudio de corte transversal a partir de registros clínicos, construyendo un modelo de regresión logística para identificar las variables que explicaran la variación de la probabilidad del sangrado.

**Resultados:** Las variables que mostraron asociación con el sangrado fueron: edad (p 0,003), vida media (p 0,027) y actividad física (p 0,000). Al ajustar el modelo de regresión logística múltiple, se encontró que la actividad física y la edad son significativas (p 0,001) y (p 0,019), respectivamente. Al incluir la farmacocinética (p 0,118) el modelo predice mejor los eventos de sangrado. Al evaluar la curva ROC se observa un AUC de 0,857, lo que indica una buena discriminación y un valor (p 0,831) para la prueba de bondad de ajuste, lo que indica una buena calibración.

**Conclusiones:** Los hallazgos de este estudio evidenciaron la asociación de variables antropométricas, la edad, la farmacocinética (vida media) y la actividad física con los eventos de sangrado, hasta ahora no consideradas como variables necesarias al momento de plantear el esquema de tratamiento en esta cohorte de pacientes.

**Palabras clave:** hemofilia, profilaxis, sangrado, farmacocinética, actividad física, IMC.

**Key words:** haemophilia, prophylaxis, bleeding, pharmacokinetics, exercise, body mass index.

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

La hemofilia es una enfermedad genética, hereditaria, recesiva, ligada al cromosoma X, comprometiendo la capacidad de coagulación y predispone a presentar sangrados espontáneos, de mayor complejidad y frecuencia en comparación con las personas no afectadas. La hemofilia A se caracteriza por la deficiencia del factor VIII (FVIII). Su incidencia es de 1 de cada 5000 varones nacidos (1). Las mutaciones que causan la hemofilia son de carácter hereditario en aproximadamente el 70% de los casos (1).

El tratamiento farmacológico con la reposición del factor deficiente ha sido la piedra angular del manejo de estos pacientes, evolucionando en el tiempo con enfoques que han contemplado las opciones terapéuticas y los riesgos inherentes al uso de productos sanguíneos. Estos avances permitieron conocer que los niveles de factor VIII por encima del 1% están asociados a un menor riesgo de sangrados articulares, lo que dio lugar al enfoque profiláctico, hoy estándar de oro en el manejo de la hemofilia clasificándose en profilaxis primaria, secundaria y terciaria la cual se fundamenta en la edad de inicio de profilaxis en función de los eventos sangrado y el daño articular preestablecido (1).

En varios estudios se ha presentado que el 90% de los pacientes con hemofilia severa presenta episodios recurrentes de hemartrosis y hemorragia muscular, problemas que usualmente comienzan en la infancia y tienen un comportamiento progresivo a lo largo de toda la vida. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, las rodillas y los codos (2), el informe de ministerio de salud (CAC) de 2016, Colombia reporta que solo el 16% de la población con hemofilia A severa presenta eventos de sangrado espontaneo (3)

Debido a la frecuencia y cronicidad de la hemofilia, la artropatía es una complicación muy importante que afecta la calidad de vida y su incorporación social (4, 5).

Por lo anterior, el objetivo principal del tratamiento se enfoca en la prevención de los sangrados. Para esto se pauta el reemplazo de los factores de coagulación deficientes con una periodicidad regular y programada, generalmente a largo plazo, a fin de prevenir las hemorragias y demás

complicaciones relacionadas (6) .

El efecto protector de la profilaxis ha sido demostrado en varios estudios (7-10), sin embargo el determinar la dosis ideal sigue siendo incierta dada la alta variabilidad de los sujetos.

Actualmente existen diferentes esquemas de tratamiento, régimen Malmo recomienda una dosis de Factor VIII en un rango entre 25-40 UI/Kg/día 3 veces por semana o a días alternos, los resultados muestran que disminuye el riesgo de sangrado espontaneo; por estas características es considerado actualmente el tratamiento de referencia. Por su parte, el régimen Holandés o de dosis intermedia propone una dosis de 15-25 UI/Kg/día 2 o 3 veces por semana, con incrementos a necesidad en función de las hemorragias intercurrentes, y finalmente, el régimen canadiense de dosis escalonada, sugiere un inicio alto de dosificación con aproximadamente 50 UI de factor VIII /kg una vez por semana pasando a 30 UI de factor VIII dos veces por semana, definiendo una periodicidad que depende del número de sangrados espontáneos del paciente en articulación diana (11, 12).

En Colombia, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, estableció un protocolo clínico para el tratamiento profiláctico de personas con hemofilia A severa sin inhibidores, en el que se determinó un rango de dosis de 15 a 40 UI/kg/día, con una periodicidad de tres veces a la semana (13).

Tomando en cuenta todo lo anterior, se identifica un amplio margen (hasta un 62,5% de variación) de dosificación posible para el planteamiento del esquema a usar con un paciente y es por esta variación que se hace imperativa la determinación de una dosis individualizada (14, 15), con variables adicionales al peso que permita mantener los niveles de Factor VIII en un rango seguro para el paciente, en un esquema de profilaxis a dosis mínima efectiva con el mínimo de eventos de sangrado.

Este estudio busca identificar la relación entre las variables estudiadas asociadas al sangrado, incluyendo la actividad del factor VIII, la edad y la actividad física, a partir de los datos extraídos del seguimiento de una cohorte de pacientes Colombianos en un periodo de un año.

Se espera que los hallazgos de este estudio permitan entender mejor el comportamiento de variables antropométrica, actividad física y

farmacocinéticas y su asociación a eventos de sangrado en la cohorte estudiada, individualizando el tratamiento permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes y la costo-efectividad para el sistema.

## **1.2. Justificación de la investigación**

El análisis de la asociación entre las variables antropométricas, concentraciones plasmáticas de factor VIII en sangre, actividad física y su asociación con los eventos de sangrados, permite entender el impacto clínico y la necesidad de individualización del tratamiento.

El encontrar mayor asertividad y conocimiento del impacto de cada una de las variables planteadas en el presente estudio, permite anticiparse y diseñar regímenes posológicos para grupos específicos de pacientes e individualizar el tratamiento asociado características antropométricas comportamentales y farmacocinéticas, lo que impacta positivamente la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes.

Por otra parte, el uso óptimo de los recursos para la provisión de servicios de salud no es un tema nuevo. Es cada vez más evidente la necesidad del desarrollo de herramientas en pro de la costo-efectividad de los modelos de atención que permitan pensar en la sostenibilidad de los sistemas de salud. Sin embargo, el desarrollo de dichas herramientas está supeditado a la investigación del comportamiento de los desenlaces de interés relacionados con variables que pudieran explicar o modificar su presentación.

Los resultados de esta investigación, generarán insumos para alimentar modelos predictivos que permitan establecer las dosis individuales de FVIII necesarias para evitar los episodios hemorrágicos y otras complicaciones propias de la hemofilia e impactar de manera positiva la sostenibilidad del modelo.

Este conocimiento también podrá ser de utilidad para los equipos asistenciales y administrativos de diferentes disciplinas, interesados en ampliar su comprensión en la relación entre la hemofilia y las variables que impactan los sangrados espontáneos en individuos con hemofilia lo cual permitirá implementar acciones de salud pública.

Respecto a la importancia de incluir la farmacocinética individual, se encontró

como Gringeri y colaboradores en 2016 ya habían descrito que las características farmacocinéticas se consideran cada vez más cruciales para mantener los niveles plasmáticos de los factores óptimos. Collins y cols, por su parte, modelaron en 2011 la farmacocinética después de la infusión estándar de 30 UI/kg en niños de 1 a 6 años y encontraron variaciones importantes en la vida media del FVIII (16).

Ahora bien, los aspectos comportamentales deben ser tenidos en cuenta ya que todo lo anterior debe enlazarse con una aproximación objetiva de la actividad física sobre las articulaciones del paciente, entendiendo que no todas las actividades conllevan el mismo riesgo de sangrado en las articulaciones diana. Este punto es crítico si se pretende alimentar modelos que sirvan como base para guiar a los médicos en el ajuste del tratamiento, mejorando la asertividad en la dosis y la seguridad del paciente (17).

El impacto de incorporar las variables planteadas anteriormente en el modelamiento de la respuesta biológica en esta cohorte de pacientes y las implicaciones de la determinación de una dosis de factor VIII individual de manera precisa, puede generar beneficios que se traducen en una aproximación más eficiente para el abordaje individual del paciente, sin aumentar el riesgo de eventos de sangrado, evitando la sobreexposición innecesaria al fármaco e impactando de manera directa la calidad de vida.

### **1.3. Pregunta de investigación**

¿La inclusión de algunas variables antropométricas, farmacocinéticas y de actividad física, están asociadas a los eventos de sangrados, permitiendo explicar mejor su variación frente a solo incluir la variable peso en pacientes en condición de hemofilia tipo A severa en la cohorte analizada?

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Descripción de la enfermedad

La hemofilia es un trastorno crónico, congénito, hereditario, recesivo asociado al cromosoma X, inherente a los desórdenes de coagulación sanguínea que afecta primordialmente a los hombres. Se caracteriza por la tendencia permanente a la hemorragia a causa de la deficiencia de factores de coagulación, esto como resultado de alteración de los genes que codifican la información para estas proteínas (6). Las deficiencias específicas tienen que ver con factor VIII para hemofilia A y factor IX para la hemofilia B.

La gravedad de esta enfermedad depende del grado de deficiencia en las concentraciones del factor en la sangre, por lo que se clasifica como severa en aquellos pacientes que tienen menos de una (1) Unidad Internacional por decilitro de sangre ( $<1$  UI/dl), moderada, cuando el rango se encuentra entre 1 y 5 UI/dl, leve, si los valores se encuentran entre 5 y 40 UI/dl (12, 18).

La enfermedad se acompaña de manifestaciones hemorrágicas desde los primeros años de vida, las cuáles pasan generalmente desapercibidas dado que la mayoría son internas (intra-articulares o musculares), y que el índice de sospecha es bajo, limitándose a la observación y seguimiento de los eventos relacionados con algún tipo de traumatismo o procedimiento invasivo (6, 13).

Las hemorragias más graves se presentan en el interior de las articulaciones y se les denomina hemartrosis. Éstas representan entre el 70 y el 80% de los casos de sangrado y afectan principalmente a las articulaciones tipo bisagra como tobillos, rodillas y codos, aunque también pueden comprometer las articulaciones esféricas (como hombros, muñecas y caderas). Así como sangrados en compartimentos musculares más profundos e incluso en el sistema nervioso central (6, 14).

Es de gran importancia conocer que la artropatía como un evento clínico es predominante de morbilidad en pacientes con hemofilia, pues una vez establecida es irreversible, y progresa en el tiempo a pesar de la medida profiláctica. Estas artropatías se deben fundamentalmente a las hemorragias, cuando éstas ocurren de manera repetida y no son abordadas utilizando el tratamiento adecuado. Además, se presenta un incremento en la presión intra articular que genera deterioro y conlleva a una acumulación de depósitos de

hierro que ejerce un efecto tóxico directo y un deterioro progresivo de la articulación (19, 20).

El curso de la artropatía puede requerir desde la extirpación de la membrana sinovial, hasta reemplazos articulares completos, lo que demanda un importante consumo de recursos del sistema de salud y afecta de manera directa la calidad de vida del paciente (6, 14).

## 2.2. Epidemiología

La incidencia mundial de la hemofilia A se ha estimado en 1:10.000 habitantes de género masculino, en la hemofilia B es de 1:40.000. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia se estima que hay 400.000 personas con hemofilia en el mundo, reportándose cerca de 15.000 en Estados Unidos y 4.217 en México 4.217 pacientes (12, 21, 22).

En Colombia, de acuerdo al estudio de Cortes B. en 1999, se estimaba que existían aproximadamente 5.000 personas con hemofilia (21). De acuerdo al informe publicado en el 2011 por la Federación Mundial de Hemofilia, Colombia reportaba una prevalencia de Hemofilia A de 5,2 por 100.000 varones, dato correspondiente al año 2006 y Hemofilia B 1.10 por 100.000 varones para el mismo año (23).

El ministerio de salud en su reporte la cuenta de alto costo, Colombia tenía en 2016, 1755 casos de hemofilia A(3).

**Tabla 1.** Distribución de frecuencia hemofilia A y B CAC 2016(3)

Deficiencias	N	% coagulopatias
FVIII ( Hemofilia A)	1755	41,30%
FVIX ( Hemofilia B)	365	8,60%

Se estima que el 75 % de las personas con hemofilia, viven en países en vía de desarrollo, donde el acceso temprano a tratamientos profilácticos es insuficiente , resultando en una disminución en la expectativa de vida así como un impacto negativo en calidad de vida debido a las implicaciones que tienen el no tener un manejo adecuado (13).

### 2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de déficit del factor (12):

**Tabla 2.** Clasificación de la hemofilia A(13)

Clasificación	Nivel del factor	Manifestaciones clínicas
Leve	5 - 40 UI/dl (5 - <40 % de actividad del factor )	Sangrados ante traumatismo o cirugías mayores. Los sangrados espontáneos son menos probables.
Moderado	1 - 5 UI/dl (1 - 5 % de actividad del factor )	Los sangrados espontáneos son ocasionales; se evidencian sangrados prolongados ante traumatismo o cirugías mayores.
Severo	< 1 UI/dl (< 1 % de actividad del factor )	Se presentan sangrados espontáneos mas frecuentes principalmente en articulaciones.

Fuente: Guía Federación mundial de la hemofilia 2012

Las hemorragias son el principal problema a tratar en este tipo de pacientes (13).

### 2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de hemofilia se realiza cuantificando la actividad del factor, las unidades se expresan en % de actividad, siempre se debe considerar el fenotipo del paciente, el cual se puede detectar desde un programa de manejo integral dado que en este se cuenta con la información completa de los episodios hemorrágicos (22, 24).

### 2.5. Tratamiento

La profilaxis con factor VIII es el tratamiento de referencia en el manejo del paciente con hemofilia A severa sin inhibidores; los esquemas más usados se fundamentan en el cálculo de dosis a partir del peso real del paciente, con una variabilidad que atribuye a la dosis una oscilación entre las 15 UI y las 40 UI por kg de peso, distribuido en tres aplicaciones a la semana (12, 18).

El tratamiento se basa en la administración intravenosa de factores de coagulación de origen plasmático o recombinante (22). Los esquemas de tratamiento que logran niveles de actividad por encima de 1% han demostrado disminuir significativamente la frecuencia de eventos hemorrágicos en estos pacientes (12, 13).

Hay dos tipos de tratamiento: a demanda y profiláctico. El primero, fundamentado en la aplicación del FVIII para la contención de los eventos hemorrágicos y la profilaxis, que se divide en primaria, el cual es la aplicación periódica de factor antes de presentarse la segunda hemorragia articular antes de los tres años; secundaria, que también es aplicación periódica, se diferencia porque comienza después de dos o más hemorragias articulares, pero antes de presentar enfermedad articular y terciaria, difiere de la anterior por que la aplicación periódica de factor se inicia después del presentar artropatía, a fin de evitar eventos de sangrado y progresión (6).

Actualmente existen diferentes esquemas de tratamiento, el régimen Malmo conocido como “dosis completa” y el régimen holandés o de dosis intermedia ya mencionados anteriormente, sumado al protocolo canadiense mas frecuentemente usado en niños.(11, 12)

En Colombia, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud del Ministerio de salud y protección social, estableció un rango de dosis de 15-40 UI/kg/día tres veces a la semana (13).

Si bien desde hace más de 40 años, en el paciente hemofílico se ha utilizado el peso para calcular su dosis ideal, diferentes estudios han demostrado que la variabilidad en el comportamiento del factor VIII en el tiempo después de su administración intravenosa no se explica solamente por esta variable, por lo que es necesario explorar otros elementos que pudieran estar relacionados (15, 17, 25, 26).

Entre las variables a considerar se tienen los perfiles individuales de farmacocinética, cuyos parámetros de aclaramiento, vida media y volumen de distribución, están relacionados con las variables antropométricas del paciente además del nivel de actividad física, cuyas implicaciones pueden modificar la frecuencia necesaria de dosificación y el rango terapéutico requerido por cada paciente.

Alanna McEneny - King y cols, modelaron las métricas de peso corporal para efectividad de las dosis convencionales que sugieren los diferentes protocolos internacionales comparadas con simulaciones de un régimen común de 20 IU/kg de peso corporal total (TVS ) cada 48 h, y encontraron que utilizando sólo el peso como variable independiente puede presentarse sobredosificación en pacientes con tendencia a la obesidad, lo que es negativo para el paciente e incrementa el costo del tratamiento innecesariamente (15).

Lo anterior permite inferir que las variables antropométricas podrían tener relación con la dosis requerida de Factor VIII, al menos de manera indirecta, ya que desde hace mucho tiempo se ha establecido la relación entre estas variables y los parámetros de farmacocinética como el volumen de distribución, cuyo papel en los modelos predictivos es indiscutible. Por esto, se tendrá en cuenta, además del peso, la estatura y el índice de masa corporal (IMC).

## **2.6. Impacto**

La profilaxis es la base del tratamiento en el paciente en condición de hemofilia severa sin inhibidores, sin embargo, muchos autores coinciden en calificar las enfermedades de alto costo no sólo en determinantes de conducta a nivel de tecnologías sino más integralmente. Por otra parte el impacto que tiene la personalización del tratamiento en hemofilia está en línea con la sostenibilidad financiera tal y como lo presento Arrow en su artículo "*Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care*"(27) planteando la importancia de la economía de salud (28, 29). Hoy en Colombia se tiene un enfoque claro sobre el control de la efectividad de las tecnologías y el costo de estas en relación al proceso salud-enfermedad, por esto, la hemofilia es una enfermedad de control por parte del estado y la cuenta de alto costo adscrita al ministerio de la protección social, con un seguimiento de 64 variables que incluyen los ámbitos demográfico, diagnóstico, tratamiento y efectividad, con esto Colombia y el sistema de salud buscan que la atención sea con calidad y eficiencia (3).

### **3. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula  $H_0$ : La inclusión de las variables antropométricas, farmacocinéticas, edad y de actividad física en un modelo multivariado explica igual los eventos de sangrado que únicamente incluir la variable peso; en esta cohorte de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores

Hipótesis alternativa  $H_1$ : La inclusión de las variables antropométricas, farmacocinéticas, edad y de actividad física en un modelo multivariado explica mejor los eventos de sangrado que únicamente incluir la variable peso; en esta cohorte de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Identificar la asociación e impacto entre las variables antropométricas, la actividad física y la farmacocinética del factor VIII en sangre, después de su administración intravenosa con eventos de sangrado en una cohorte en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Describir la población de análisis según sus variables demográficas y clínicas.
- Identificar la asociación entre las variables antropométricas ( Peso, IMC, Estatura) y edad con los eventos de sangrado.
- Identificar la asociación entre la variable farmacocinética ( Vida media del factor administrado) con los eventos de sangrado.
- Identificar la asociación entre la variable actividad física (riesgosa) en relación con los eventos de sangrado.
- Determinar las variables antropométricas, edad, farmacocinéticas y de actividad física de riesgo que mejor explican la probabilidad de sangrado por métodos de cálculo multivariados.

## **5. METODOLOGÍA**

Desde hace mucho tiempo se ha observado que los eventos en salud son el resultado de múltiples factores y es por esto que se han utilizado métodos de regresión para identificar la asociación entre las variables independientes y el desenlace, entendiendo que la complejidad de los análisis de causalidad va más allá del alcance de este trabajo.

La exploración de datos se abordó, por medio de un análisis multivariado que permitió determinar la asociación del desenlace de sangrado con las variables independientes a incorporar.

### **5.1. Enfoque metodológico de la investigación**

El enfoque metodológico es cuantitativo con un diseño de estudio de corte transversal en el que se incluyeron 60 pacientes perteneciente a una cohorte diagnosticada con hemofilia A severa, pacientes con datos entre 2017 y 2018.

### **5.2. Tipo de estudio**

Observacional, corte transversal a partir de los registros de historia clínica como fuente de datos secundaria que contó con los registros clínicos de los pacientes con reportes de al menos doce meses antes de la recolección de la información llevada a cabo el 1 de junio de 2018, con un periodo máximo desde enero 1 de 2017 a Junio 1 de 2018

### **5.3. Población objetivo**

Pacientes colombianos con diagnóstico de hemofilia A severa sin inhibidores, incluidos en el programa de manejo integral de un prestador primario con plan de beneficios integral y que cuentan con las respectivas mediciones de farmacocinética de Factor VIII después de su administración intravenosa. La unidad de análisis son los registros de la historia clínica.

### **5.4. Criterios de inclusión**

Registros de pacientes que contaran con la siguiente información:

- Sexo masculino
- Condición de hemofilia A sin inhibidores
- Clasificación hemofilia severa
- Pacientes con más de 12 meses de registros clínicos entre el periodo de enero/2017 y mayo de 2018.
- Contar con Farmacocinética del factor VIII en los últimos seis meses.

### 5.5. Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio los registros de aquellos pacientes que:

- No cuenten con la información de las variables a evaluar, según tabla 3

### 5.6. Diseño de muestra

El tamaño de muestra se realizó con fórmula de *Freedman* para un modelo de regresión múltiple (30):

$$n = 10 * (m + 1)$$

$$n = 10 * (5 + 1)$$

$$n = 60$$

Siendo  $m = 5$  el número de variables independientes limite a ser incluido en el modelo multivariado.

Sin embargo no se requiere un diseño muestral fundamentado en que la fuente de información es secundaria y se pueden incluir todos los registros del periodo evaluado.

### 5.7. Descripción de variables

**Farmacocinética:** Es el proceso que lleva el organismo sobre el medicamento dando temporalidad en su actividad, los análisis de farmacocinética se dan a partir de análisis de concentración en el tiempo tomado a partir de muestras, para el ejercicio se tomó la Vida media como concepto de farmacocinética, el tiempo que toma eliminar el 50% del fármaco.

La determinación de la tasa de cambio del factor VIII en sangre posterior a su administración intravenosa se modeló a partir de la actividad basal del factor

VIII en cada paciente utilizando los Software Whapp-hemo (modelo Bayesiano). Generando datos de Vida media a partir concentraciones puntuales de actividad de factor a las 3, 24 y 48 horas después de su administración.

**Semivida Plasmatica (Vm):** Es el tiempo en que la concentración del fármaco es eliminado en un 50%.

**Concentración de Factor VIII:** como variable cuantitativa que da cuenta del valor concentración en sangre en un momento determinado. Se asume un 1% de actividad de factor necesaria para prevenir los episodios de sangrados.

**Dosis:** como variable cuantitativa determinada por las guías de manejo, cuya variabilidad se encuentra entre las 15 UI hasta 40 UI por kilogramo, para los análisis y modelos desarrollados únicamente se incluyo la dosis de profilaxis, no se tuvo en cuenta las dosis aplicadas para sangrado.

**Actividad física:** como variable cualitativa que permite determinar el nivel de riesgo que tiene el paciente en condición de hemofilia para lo cual cada episodio de actividad física se categorizó ampliamente utilizando una modificación de la taxonomía ideada por la Fundación Nacional de Hemofilia de Estados Unidos. La taxonomía clasifica las actividades de acuerdo con la frecuencia esperada y la gravedad de las colisiones.

La escala Playitsafe de la Federación Mundial de la Hemofilia pondera la actividad física en 5 categorías según los deportes que practica el paciente: 1.Seguro, 1,5.Seguro a moderado riesgo, 2. Riesgo moderado, 2,5. De riesgo moderado a peligroso, 3. Peligroso; se recodifico agrupándolas así: la categoría 1 y 1,5 en seguro y las tres restantes como actividad riesgosa.

**Episodio de sangrado:** Se determina sumando los eventos hemorrágicos detectados del paciente en el periodo analizado clasificados así: espontáneos como aquellos repentinos sin que se determine un motivo claro y traumáticos aquellos cuyo desenlace es conocida.

**Peso:** Definida en KG y calculada como el promedio de los últimos seis meses.

**Edad:** Definida en años, calculada a Mayo de 2018.

**Índice de masa corporal:** variable que se relaciona con peso y talla, pero que se utiliza como aproximación a variables farmacocinéticas como volumen de distribución.

### 5.8. Tabla de variables

**Tabla 3.** Definición de variables

Independientes	
Grupo	Variable
Farmacocinética	vida Media (Cuantitativa continua)
Antropométricas y edad	Edad (Cuantitativa continua)
	Peso (Cuantitativa continua)
	Estatura (Cuantitativa continua)
Comportamental	Actividad física de riesgo Cualitativa (Recodificada categórica)
Dependiente	
Desenlace	Variable Sangrados si-no Cualitativa Dicotómica

### Definiciones operacionales adicionales

#### Profilaxis

Es la administración periódica de factores de coagulación deficiente que buscan recuperar los niveles objetivo > 1%.

## **Playit safe**

La puntuación Plaitsafe de la federación mundial de la hemofilia se ha utilizado para definir la asociación entre la actividad física y el riesgo de sangrado en pacientes con hemofilia.

### **5.9. Técnicas de recolección de información**

La recolección de la información se dio a partir de la historia clínica.

### **5.10. Proceso de recolección de la información**

Se extrajo la información de la historia clínica de los pacientes, generando una base de datos que se alimentó con las variables necesarias para el cumplimiento de los objetivos del estudio.

La recolección se dio por el personal asistencial de la institución prestadora de servicios de salud a la cual pertenecían los usuarios y se correlacionó con los reportes de la cuenta de alto costo a fin de corroborar lo datos requeridos y fue entregado al equipo investigador en formato de Excel anonimizado

### **5.11. Control de errores y sesgos**

Dado que se parte de bases de datos como fuente secundaria que contiene información de historias clínicas se contemplaron lo siguientes sesgos:

- **De información**

Definición: cualquier factor que intervenga en la calidad de los datos y por tanto en los cálculos.

Control: mediante la corroboración de los datos encontrados en la Historia Clínica contra los reportes entregados a la cuenta de alto costo para las variables de interés.

- **De selección**

Definición: factores que pueden influir sobre la selección y permanencia de los sujetos en el estudio.

Control: Se fijó adecuadamente la población de referencia con los criterios de inclusión asegurando que los datos de las variables sean válidos. Por

otra parte, se contó con una muestra suficiente dado que se analizaron todos los registros del periodo de interés.

- **De confusión**

Definición: Cuando se encuentra que la asociación de dos o variables esta siendo distorsionada por el efecto de una tercera, la cual influye en la variable dependiente

Control: ajuste por modelo de regresión logística.

### **5.12. Análisis estadístico**

Para describir los pacientes estudiados se utilizaron estadísticos de tendencia central y dispersión según la naturaleza de las variables realizando dicha descripción estratificada por sangrados (presencia/ausencia).

Una vez recolectada la información se llevó a cabo pruebas de normalidad para los métodos de inferencia: paramétricos y no paramétricos. Posteriormente se realizó pruebas de asociación como Chi cuadrado y exacta de Fisher dependiendo de la naturaleza de la variable.

Se realizó un análisis multivariado para determinar la asociación del desenlace ocurrencia de sangrado, con las variables independientes (peso, edad, IMC, vida media, dosis UlxKG y actividad física de riesgo), ajustando un modelo de regresión binaria logística a partir de los resultados obtenidos en el análisis anterior. Para este modelo se analizo la significancia estadística de las variables, la bondad de ajuste y la capacidad de discriminación del mismo. Todos las estimaciones se llevaron a cabo con nivel de confianza del 95% y las pruebas de hipótesis con nivel de significación del 5%.

### **5.13. Técnicas de procesamiento y análisis de datos**

Se recolectaron las variables de interés en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y se importaron a SPSS versión 23, R versión 3.5.0. para los análisis respectivos.

#### **5.14. Consideraciones éticas**

Conforme a lo establecido en la Resolución Número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que regula las normas de investigación en salud, este proyecto se cataloga en la categoría de investigación sin riesgo, obteniendo la aprobación por el comité operativo de investigaciones de la facultad de medicina de la Universidad del CES: Acta190Proy011.

Previo a obtener los datos de los pacientes incluidos en la investigación se dio la firma del consentimiento informado titulado “Uso de mi información clínica con propósitos de investigación” en donde se explica al paciente el alcance e implicaciones alineados con lo previsto en la Ley 1581 de 2012 y del Decreto 1377 de 2013

Para el manejo de la anonimización y la confidencialidad de la información se codifico: PROCEDIMIENTO DE ESTANDAR OPERATIVO EN ESTUDIOS CLINICOS con código PC-EOEC-001—V1 cuyo objetivo es: establecer los parámetros de confidencialidad para el manejo de fuente de datos secundarios e información de pacientes involucrados en estudios clínicos institucionales así como el procedimiento para el acceso a información.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Análisis de resultados.

Los pacientes incluidos en el estudio, fueron 60 con diagnóstico de Hemofilia A severa (factor VIII < 1 UI/dl), quienes tenían edades entre 3 y 54 años con una edad promedio de 22,4 años (D.S 12,9), y a quienes se les había suministrado factor VIII a dosis promedio de 26,6 UI (D.S 7,3 ) con un rango de 11,1 a 39,2 UI por Kilogramo de peso por aplicación y quienes mostraron vida media de factor entre 4 y 17 horas con un promedio de 8,6 horas (D.S 3,3). El 48,3% de los pacientes presentaron sangrados, encontrando para este grupo de pacientes una tasa de sangrado espontaneo en 1,7 % y para sangrado por trauma de 2,8%.

Los cálculos de dosis UI\* kg día, para los análisis se contemplaron sobre la dosis de profilaxis, sin incluir las dosis utilizadas en los eventos de sangrado.

Los factores VIII usados en la cohorte fueron recombinantes en un 68,3% y en un 31,7% factores plasmáticos, La distribución por marcas fue Advate 21,6%, Beriate 5%, Emoclot 11,6%, Kogenate 10%, Nuwiiq 18,3%, 15% Octanate y Xyntha 18,3%, estando representado el 80% de los factores VIII disponibles en Colombia.

Para realizar la comparación de los grupos por sangrado en las variables peso, talla, edad, IMC y horas de vida media se determinó la distribución de probabilidad a través de la prueba de bondad de ajuste para normalidad de Shapiro Wilks, encontrando que solo el peso mostró distribución normal en ambos grupos (valor  $p > 0,05$ ) Ninguna de las demás variables mostró distribución normal (valor  $p < 0,05$ ). Así para la variable peso se utiliza la prueba t student para comparar el promedio en los dos grupos y para las demás variables (edad, talla, IMC, UI dosis y vida media ) se hace comparación de medianas a través de la prueba de Mann Whitney. En la tabla 4 se muestran los estadísticos descriptivos y los resultados de las comparaciones.

**Tabla 4.** Estadísticos descriptivos población de estudio según presencia o ausencia de sangrado

<b>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y DE MEDICAMENTO</b>	<b>CON SANGRADO</b>	<b>SIN SANGRADO</b>	<b>VALOR P</b>
	N= 29	N=31	
Edad	14,78 (10,07-18,60)	27,79 (16,0-38,5)	0,000
Peso (kg)	47,5 (18,9)	60,1 (20,9)	0,011*
Talla	155 (141-155)	167 (157-168)	0,032
IMC	18,78 (16,45-23,08)	22,3 (17,57-25,81)	0,031
UI dosis	29,2 (25,4 – 31,5)	27,1 (18,3-31,2)	0,149
Horas vida media	7 (6-10)	9 (6-13)	0,048

\*prueba t Student

La tabla 4 muestra que al estratificar por la principal variable de desenlace en hemofilia que es la presencia de sangrados, se encontró una distribución similar en número de pacientes que no presentaron eventos de sangrado y aquellos que sí (31 pacientes no sangraron y 29 sí sangraron) observando diferencias estadísticamente significativas en todas las variables excepto en las Unidades Internacionales dosis. Las unidades internacionales aplicadas en los dos grupos fueron similares con una variación de mayor dosis en los que presentaron sangrados con una mediana para “sí” sangrados de 29,2 RI (25,4 – 31,5) y para “no” sangrados 27,1 RI(18,3-31,2)

Una de las variables reportadas en la literatura como factor asociado al número de sangrados es la actividad física (26) realizada por los pacientes, siendo esta actividad categorizada en segura y riesgosa.

Para determinar si la variable actividad física de riesgo ayuda a explicar la probabilidad de sangrados se recodificó de la siguiente manera (31):

1: Actividad física riesgosa, en esta categoría se incluyeron las categorías 1.5, 2, 2.5, 3, de la clasificación de la fundación nacional de la hemofilia (NHF) por ser consideradas con algún nivel de riesgo

2: Actividad física Segura, en esta categoría se incluyó el valor 1 de la clasificación de la fundación nacional de la hemofilia (NHF) para actividad física.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de actividad física estratificada por sangrados.

Actividad física	Sin sangrados	Con Sangrados	valor p
	N%	N%	
Sin riesgo	20(83,3)	4(16,6)	0,000*
Algún grado de riesgo	11(30,55)	25 (69,44)	

\*Prueba Chi cuadrado de independencia

Según estos resultados se evidencia asociación estadísticamente significativa entre la actividad física del paciente y sangrados, valor p 0.000.

Realizamos un análisis estratificado adicional en donde la edad fue categorizada en  $\leq 17$  años y mayores, para observar el comportamiento de los sangrados en los dos grupos, encontrando que en los menores de 17 años ocurrieron 11 sangrados espontáneos y 12 traumáticos y para mayores de 17 años se encontró 1 evento espontaneo y 8 traumáticos. Adicionalmente se analizó el comportamiento gráfico de relación de la edad con la probabilidad de sangrado, donde se observó que en los menores de 17 años (niños) la probabilidad es mayor, resultado que permitió definir el ingreso de la variable edad categorizada al modelo.

Para identificar la relación (asociación) de las variables: edad, peso, IMC, UI aplicadas por dosis, vida media de factor VIII en sangre y actividad física con la probabilidad de sangrado, se ajustaron modelos de regresión logística simple con cada una de estas variables. En la tabla 6 se presentan los resultados del coeficiente de regresión, el valor p y el intervalo de confianza de la medida de asociación OR en cada modelo.

**Tabla 6.** Modelos de regresión logística simple: Sangrados con las variables antropométricas y del medicamento.

Modelo	Variable incluida	Beta	Valor p	OR estimado	IC 95% OR
Sangrado vs Edad	Edad	-0.075	0.003	0.927	0.882 0.975
Sangrado vs peso	Peso	-0.031	0.031	0.97	0.943 0.997
Sangrado vs Act. Física de riesgo	Actividad Física de riesgo	2.430	0.000	11.364	3.139 41.14
Sangrado vs vida media	h_vida media	-0.198	0.027	0.82	0.688 0.978
Sangrado vs Edad < 17	Menor 17 años	1.692	0.03	5.432	1.80 16.396

En estos resultados se observa que la edad (cuantitativa) el peso y la vida media tienen relación inversa con la probabilidad de evento, es decir, cuando estas variables aumentan, la probabilidad de sangrado disminuye. Mientras que la actividad física de riesgo evidencia asociación positiva, es decir que la probabilidad de sangrado es mayor en estos pacientes.

Teniendo en cuenta los resultados del análisis bivariado presentados anteriormente se ajustaron modelos de regresión múltiple para evaluar el comportamiento de todas las variables en el modelo a fin de explicar la variación de la probabilidad de sangrado. Para el ajuste del modelo múltiple se analizó además la presencia de colinealidad (correlación lineal entre las variables) encontrando que la variable peso presentó correlación alta con la edad de 0,81 arrojando un indicador de factor de inflación de la varianza de 2,9 indicación de colinealidad entre estas variables por lo cual se mantuvo únicamente en el modelo la edad. Vale la pena aclarar que esta correlación es lógica, dado que los niños, en general, tienen peso menor que los adultos. Por esta razón no se incluyó el peso en el modelo y se decidió dejar la edad. Con las demás variables no se encontraron correlaciones importantes que generaran problemas de colinealidad.

El modelo obtenido para explicar la asociación de la probabilidad de sangrado se presenta en la tabla 7. Este modelo incluye como variables explicativas la actividad física de riesgo, el grupo de edad y la vida media y al realizar prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow se encontró que hay un buen ajuste, valor p 0,831, lo que significa que el modelo calibra bien con estas variables incluidas.

**Tabla 7.** Modelo explicativo de la probabilidad de sangrado en pacientes con hemofilia A severa

VARIABLES INCLUIDAS	BETA	VALOR P	OR AJUSTADO	IC 95% PARA OR	
Actividad física de riesgo	2.599	0.001	13.447	3.013	60.006
Vida media	-0.179	0.118	0.836	0.669	1.046
Edad 17 o menos	1.628	0.019	5.092	1.309	19.813

Además de evaluar la bondad de ajuste se determinó a través del área bajo la curva ROC la capacidad discriminativa del modelo y se obtuvo un valor de 0.857 indicando que, aunque la variable “ vida media “ no es significativa en el modelo sin embargo tiene buena capacidad para clasificar correctamente a los que sangran y a los que no sangran. Figura 1 Curva ROC.

**Figura 1.** Curva ROC (Edad, vida media e IMC vs probabilidad de sangrado)

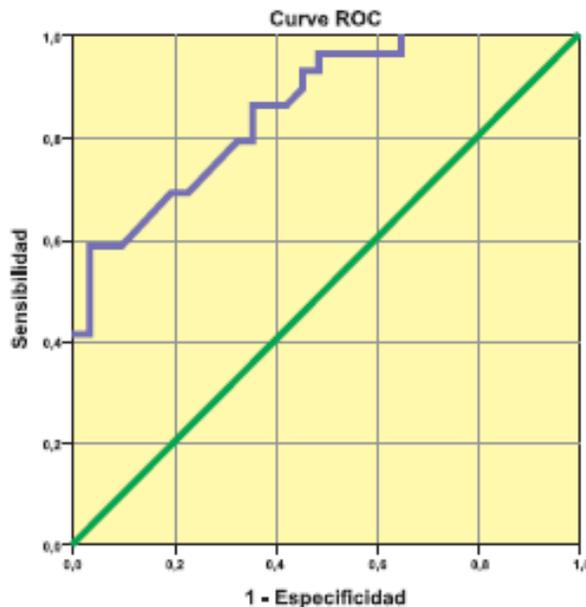


Figure 1: Curva ROC (Edad, vida media e IMC vs probabilidad de sangrado)

## 7. DISCUSIÓN

En Colombia tenemos cobertura en salud al total de la población en hemofilia identificada, con acceso al factor VIII sin barreras, lo cual ha permitido mejorar la atención creando programas de manejo integral que garantizan la adherencia, la eficacia del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, e inclusive llegar a toda la población rural, dispersa y vulnerable (13).

Sin embargo, esta bondad del sistema de salud nos obliga a cuestionarnos sobre cuáles podrían ser los mecanismos que nos permitan mantener y mejorar la calidad de vida de los pacientes (25, 31), contemplando nuevos horizontes y perspectivas que nos lleven a individualizar la atención del paciente (32, 33).

En la cohorte de paciente analizada se muestra que a pesar de que el esquema de profilaxis cuya dosis se calcula a partir del peso, podría optimizarse si se tienen en cuenta variables antropométricas, comportamentales, la edad y farmacocinéticas, hasta ahora no consideradas en el tratamiento de estos pacientes. Actualmente los esquemas utilizados presentan gran variabilidad dado que las dosis adoptadas en los diferentes protocolos planteados en las guías internacionales están en un rango entre 15 UIx Kg y 40 UI KG (13). Considerando que la principal variable de desenlace que queremos evitar es el sangrado espontáneo principalmente, se encontró que variables como la edad, la vida media del factor VIII en sangre y la actividad física de riesgo están asociadas a estos eventos de sangrado relacionado de alguna manera con lo expuesto por Collins y colaboradores, quienes habían reportado que el riesgo de hemartrosis está directamente asociado al tiempo en que el paciente está en niveles inferiores a 1 UI dl, dependiendo este de la farmacocinética entre otras variables (32).

Se encontró asociación entre la edad, la farmacocinética y la actividad física con los eventos de sangrado tanto en el análisis bivariado como multivariado, lo cual plantea que la dosis ideal a aplicar debería contemplar entre otras, las variables mencionadas y no solamente el peso tal y como lo indica la literatura (34, 35).

Por otra parte, la asociación encontrada entre la actividad física de riesgo y los eventos de sangrado, permite inferir que cualquier actividad que implique un riesgo, por mínimo que sea, se debe considerar como un desencadenante

potencial de sangrado. De esta manera, las actividades clasificadas en la categoría 1.5 en adelante, incluyendo aquellas cuyo contacto y colisión son mínimos, deberían ser desaconsejadas para pacientes con hemofilia o al menos limitadas hasta tanto no se cuente con la evidencia suficiente para tomar una conducta menos conservadora.

Lo anterior sugiere la necesidad de nuevos estudios que permitan develar los beneficios de la actividad física asociada al riesgo de eventos de sangrado, y de otras variables importantes como el mantenimiento de la fuerza, la densidad mineral ósea (36, 37), la reducción del riesgo en enfermedades crónicas. Entendiendo que la actividad física prescrita en esta población debe ser balanceada según riesgo-beneficio.

La mayor proporción de sangrados se presentó en la población pediátrica, por lo cual surgen hipótesis que involucran la cantidad y tipo de actividad física a realizar, la capacidad psicológica del paciente para entender la complejidad de su enfermedad.

Si bien es cierto no todas las variables ingresadas al modelo multivariado fueron significativas; al revisar el modelo completo, este presenta características operativas de calibración y discriminación que permiten pensar en un modelo futuro para predicción de sangrados incluyendo además la actividad física categorizada o discriminada por diferentes niveles de riesgo.

Todo esto, plantea la necesidad de más estudios en los cuales se agreguen éstas y otras variables que puedan influir en la conducta terapéutica para el paciente hemofílico; se deben construir sub modelos para diferentes grupos etarios, que permitan determinar una regla de predicción de sangrados más precisa.

## **8. CONCLUSIONES**

Los hallazgos de este estudio evidenciaron la asociación de variables antropométricas, comportamentales y farmacocinéticas, con el fenómeno de sangrado en una cohorte de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores, las cuales hasta ahora no habían sido consideradas dentro de su tratamiento, y que podrían servir de guía para modificar las conductas terapéuticas individualizando el esquema de profilaxis en calidad y eficiencia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos el apoyo y la contribución de todas aquellas personas que en su calidad de expertos temáticos y metodológicos contribuyeron a la mejora continua y calidad del presente trabajo, así como a Integral Solutions SD S.A.S por su colaboración durante el proceso de la investigación.

Agradecemos a Dios por darnos la vida, a nuestras hijas quienes han sido, son y serán nuestros motores en el día a día y a nuestra familia por su amor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(1):1-11.
2. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: Orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(1):8-16.
3. Cuenta de Alto Costo. República de Colombia. Situación de la hemofilia en Colombia. *Boletines cuenta de alto costo.* 2016. p. 196.
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-9.
5. Mannucci P. Medical progress - The hemophilias - From royal genes to gene therapy. *NEJM.* 2001;344(23):1773-9.
6. 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-E47.
7. Gouw SC, Van Den Berg HM, Le Cessie S, Van Der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5(7):1383-90.
8. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010 Jun;8(6):1256-65.
9. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Jan;81(1):82-93.
10. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Pérez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia.* 2012;18:15-23.
11. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg Å. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Pædiatr.* 1976;65(2):129-35.
12. Federación Mundial de Hemofilia FMH. Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2da edición. Quebec; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1513.pdf>
13. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia-Minsalud/Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Protocolo clínico para tratamiento con profilaxis de personas con hemofilia A severa sin inhibidores, 2015. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-hemofilia-marzo-2015.pdf>
14. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9):CD003429..
15. McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, Hermans C, Iorio A, Edginton AN. Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis. *Pharmaceutics.* 2017;9(4):1-14.

16. Gringeri A, Doralt J, Crea R, Reininger AJ, Valentino LA. An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management. *E Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016 Jun;16 (3): 337-45.
17. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, BjÖrkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(1):2-10.
18. Nilsson IM, Berntorp E, LÖFqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992 Jul;232 (1):25-32.
19. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V, et al. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2008;14:11-9.
20. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2016;125(13):2038-44.
21. Cortés Buelvas A. Hemofilia: Terapéutica en las alteraciones hemostáticas. Parte I. *Colombia Medica.* 1999;30(1):32-42.
22. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2018 [Internet] [Consultado Julio 2018] Disponible en: <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>.
23. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Broker M. Estudio de las variaciones en los informes de prevalencia de la hemofilia alrededor del mundo. *Haemofilia,* 2011 Jun; 7; doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02588.x.
24. Ibrahim UA, Ahmed SG. Determinants and modifiers of bleeding phenotypes in haemophilia-A: General and tropical perspectives. *Egyptian J Med Human Genetics.* 2017; 19 (3): 171 - 178
25. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service--Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR Res Protoc.* 2016; 5(4):e239.
26. Herbert R, Broderick CR, Latimer J, Mathieu E, Curtin JA, Herbert RD, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Bleeding in Children With Hemophilia. *JAMA* 2012;308(14):1452-9.
27. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *Bull World Health Organ.* 2004;82(2):141-9.
28. Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J. La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. *Aten Primaria.* 2001;27(1):62-4.
29. Selma J. Mushkin A. Toward a Definition of Health Economics. *Public Health Reports (1896-1970).* 1958(9):785.
30. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Unconditioned logistic regression and sample size: a reference source review. *Rev Esp Salud Publica.* 2002 Mar-Apr;76(2):85-93.
31. Playing it safe. Bleeding disorders, sports and exercise. National Hemophilia Foundation. [Internet] [Consultado Julio 2018] Disponible en: [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/Playing-It-Safe\\_0.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/Playing-It-Safe_0.pdf).
32. McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, Hermans C, Iorio A, Edginton AN. Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis. *Pharmaceutics.* 2017;9(4):1.

33. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb;8(2):269-75.
34. Berntorp E, Fischer K, Miners A. Models of prophylaxis. *Haemophilia.* 2012;18(Suppl.4):136-40.
35. Collins PW. Personalized prophylaxis. *Haemophilia.* 2012;18(Suppl.4):131-5.
36. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia.* 2016;22(6):825-32.
37. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence Based Physical Activity for School-age Youth. *J Pdiatr* 2005;146:732-7.