



HEMOFILIA EN NIÑOS: PREVALENCIA, CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

HEMOPHILIA IN CHILDREN: PREVALENCE, CAUSES AND LABORATORY DIAGNOSIS

Wendy Jessenia Moreira Cevallos^{1*}

¹ Egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2872-1443>. Correo: moreira-wendy5716@unesum.edu.ec

Cindy Stefany Moreira Loor²

² Egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0008-7113>. Correo: moreira-cindy6625@unesum.edu.ec

Lcda. Elisa Tatiana Fuentes Sánchez, Mg³

³ Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-0467>. Correo: elisa.sanchez@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: moreira-wendy5716@unesum.edu.ec

Resumen

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario, a su vez es una enfermedad rara pero grave que afecta la calidad de vida de los niños que la padecen. La hemofilia engloba un conjunto de afecciones hereditarias vinculadas al cromosoma X y asociadas con trastornos en la coagulación sanguínea. Al comprender mejor su prevalencia y causas, se puede contribuir a mejorar la salud pública y el bienestar de los niños. Por tal razón el objetivo de este estudio fue analizar la hemofilia en niños: prevalencia, causas y diagnóstico de laboratorio, se basó en una revisión sistemática con un diseño documental retrospectivo. Se obtuvo como resultado que los países con mayor prevalencia son Colombia (82.8%), Ecuador (78.8%), Cuba (56.1%) y México (43%), además que, las principales causas de esta enfermedad son mutaciones genéticas y una deficiencia en los factores de coagulación VIII y IX, así mismo, el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, fibrinógeno, un hemograma completo, recuento plaquetario y un frotis de sangre periférico, se utilizan en la detección de esta patología, llegando a la conclusión que la hemofilia en niños es una condición genética que



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



representa una preocupación significativa en términos de salud pública, además que esta patología tiene diversas causas etiológicas, y que su detección se puede realizar a través de diversas pruebas de laboratorio donde se evalúen los factores de coagulación.

Palabras clave: Cromosoma X; factores de coagulación; hematopatología; hemorragia; mutaciones genéticas.

Abstract

Hemophilia is an inherited bleeding disorder, in turn it is a rare but serious disease that affects the quality of life of children who suffer from it. Hemophilia encompasses a group of inherited conditions linked to the X chromosome and associated with blood clotting disorders. By better understanding its prevalence and causes, it can contribute to improving children's public health and well-being. For this reason, the objective of this study was to analyze hemophilia in children: prevalence, causes and laboratory diagnosis, based on a systematic review with a retrospective documentary design. The countries with the highest prevalence are Colombia (82.8%), Ecuador (78.8%), Cuba (56.1%) and Mexico (43%), in addition, the main causes of this disease are genetic mutations and a deficiency in coagulation factors VIII and IX, as well as prothrombin time, Thromboplastin time, fibrinogen, a complete blood count, platelet count and a peripheral blood smear are used in the detection of this pathology, reaching the conclusion that hemophilia in children is a genetic condition that represents a significant concern in terms of public health, in addition to that this pathology has various etiological causes, and that its detection can be carried out through various laboratory tests where the factors of coagulation.

Keywords: X chromosome; coagulation factors; hematopathology; hemorrhage; genetic mutations

Fecha de recibido: 13/04/2024

Fecha de aceptado: 06/07/2024

Fecha de publicado: 02/08/2024

Introducción

La hemofilia es una enfermedad rara pero grave que afecta la calidad de vida de los niños que la padecen. Al comprender su prevalencia y causas, se puede contribuir a mejorar la salud pública y el bienestar de los niños. Es por ello que esta investigación tiene como propósito principal optimizar la comprensión de la hemofilia en niños, su detección y su manejo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y reducir la carga que la hemofilia representa para la sociedad.

La hemofilia es un trastorno genético que afecta la coagulación de la sangre. Los niños con hemofilia no logran detener el sangrado, ya que no tienen suficiente factor de coagulación en la sangre, de ahí radica la importancia de estudiar este tema en particular, ya que este puede causar sangrados espontáneos e incontrolables que pueden ser dolorosos y debilitantes y esto puede afectar significativamente la calidad de



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



vida de los niños afectados. Comprender las causas subyacentes, generalmente mutaciones genéticas que afectan los factores de coagulación, es esencial para un diagnóstico preciso y temprano. El diagnóstico de laboratorio, que implica pruebas específicas para evaluar los niveles de factores de coagulación en la sangre, no solo confirma la presencia de la afección, sino que también guía las decisiones de tratamiento y manejo.

La hemofilia engloba un conjunto de afecciones hereditarias vinculadas al cromosoma X y asociadas con trastornos en la coagulación sanguínea. La Hemofilia A, caracterizada por la deficiencia del factor VIII, y la hemofilia B, que involucra la deficiencia del factor IX, son subtipos comunes de esta condición. Estos factores desempeñan un papel crucial en el proceso de coagulación, y las insuficiencias en ellos resultan en la producción reducida y retardada de trombina. Este déficit conlleva a trastornos en la formación de coágulos, dando lugar a episodios de sangrado que afectan tejidos blandos, articulaciones y músculos (1).

La hemofilia A posee una incidencia de 1 por cada 5000 niños varones nacidos vivos, a diferencia de la hemofilia B que es de 1 por cada 30000. Esta incidencia se mantiene constante en todas las poblaciones. El tipo A constituye el 80 % de los casos de hemofilia, siendo la patología ligada al cromosoma X más frecuente y la segunda en frecuencia de las alteraciones hemorrágicas de origen genético, luego de la enfermedad de Von Willebrand (2).

A nivel mundial se calcula que existen alrededor de 815,100 personas afectadas por la hemofilia. De este número, resulta preocupante que solo aproximadamente 347,026 casos hayan sido identificados y diagnosticados por profesionales de la salud. Además, es importante resaltar que, de la cantidad total de casos estimados, unos 276,900 corresponden a formas severas de hemofilia (3). La Federación de Hemofilia de la India puede presumir de contar con uno de los registros de hemofilia más grandes del mundo, con más de 21.000 pacientes de este tipo (4).

En Latinoamérica el problema crucial que deben enfrentar los pacientes con hemofilia en el interior de los establecimientos educativos y laborales es la falta de información que va desde las mitos y creencias irracionales hasta su tratamiento y cuidados. Se estima que al menos 57,000 personas padecen hemofilia en la región, lo que representa alrededor del 56% de los pacientes hemofílicos registrados. Además, el 70% de los casos de hemofilia en América Latina han sido diagnosticados. En Estados Unidos la hemofilia afecta a alrededor de 20,000 personas y a unas 400,000 personas en el mundo.

En Ecuador, existe una población de alrededor 1700 individuos que conviven con hemofilia. Entre este grupo, cerca de 755 personas presentan hemofilia A y alrededor del 60% de ellas experimentan un nivel de gravedad considerado como severo. Esta condición afecta en su mayoría a los hombres de la población, representando más del 99% de los casos registrados (5). La hemofilia A, la alteración genética de la coagulación más habitual asociado al cromosoma X, constituye el 80% de los casos de hemofilia (6).

El diagnóstico de la hemofilia se establece a través de la evaluación de antecedentes familiares y personales, la observación de síntomas clínicos y el análisis de laboratorio (7). Se sospecha de su presencia cuando se detecta un tiempo parcial de tromboplastina activado (TPT) prolongado, y se confirma al constatar una reducción en la actividad coagulante de factores como el factor VIII (FVIII), factor IX (FIX). Actualmente, es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal y la identificación de portadoras de hemofilia a través de técnicas que analizan el ADN en mujeres embarazadas que están en riesgo de transmitir la condición (8).





Esta investigación proporciona una base sólida para mejorar la comprensión y gestión de la hemofilia en niños, generando nueva información para futuras investigaciones, beneficiando a la comunidad científica y el ministerio de salud pública. La metodología que se empleó fue un diseño documental retrospectivo utilizando como estrategias de búsqueda la revisión de diferentes bases de datos como Scielo, Pubmed, Redalyc, Elsevier, etc. Cabe mencionar que dicho estudio está directamente articulado con el proyecto Caracterización nutricional, antropométrica, bioquímica, inmunológica y hematológica de la población de parroquias urbanas y rurales de la zona Sur de Manabí. En base a lo mencionado anteriormente ¿Cómo influye la hemofilia en niños y cuáles son sus principales causas?

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

La presente investigación es de revisión sistemática. Se adoptó un diseño documental retrospectivo, que facilitó la selección de artículos vinculados al tema de estudio. Los autores presentan los resultados obtenidos acerca de la hemofilia en niños, abordando aspectos como su prevalencia, causas y métodos de diagnóstico.

Estrategia de búsqueda

Para la estrategia de búsqueda de este proyecto de investigación, se comenzó con la búsqueda de artículos de revisión bibliográfica, para su selección, se examinaron varios resúmenes y se revisaron algunos contenidos de archivos con el fin de determinar si la información recopilada se alineaba con los objetivos de la investigación.

Se seleccionaron artículos publicados entre los años 2014 al 2024, en bases de datos científicas como: PudMed, ELSEVIER, SciELO, Redalyc, Medigraphic, ScienceDirect, Dialnet. Se emplearon palabras clave y términos MeSH: “Hemofilia en niños”, “Causas de hemofilia”, “niños hemofílicos”, “Trastornos de coagulación”, “Diagnóstico de hemofilia”. Se emplearon operadores booleanos “not”, “and”, “or”, para facilitar la búsqueda de la información.

Criterio de inclusión

Se incluyeron investigaciones publicadas entre los años 2014 y 2024, abarcando tanto artículos originales relacionados al tema de investigación, como revisiones en los idiomas español, inglés y portugués.

Criterios exclusión

Se excluyeron artículos desvinculados al tema de investigación cuyos estudios fueron realizados en adultos, artículos con conflicto de intereses, tesis, monografías, repositorios, memorias de congresos, simposios, informes, guías clínicas, además, los trabajos publicados que no permitieron acceso libre.

Consideraciones éticas

Durante el proceso de revisión de los artículos, se rigieron por normativas éticas que se centraron respetando los derechos del autor, asegurando un reconocimiento apropiado de la autoría. Además, se dio especial atención a seguir las directrices específicas de citación, adoptando el estilo Vancouver para garantizar una presentación coherente y precisa de las referencias bibliográficas. Este enfoque ético no solo promueve la integridad académica, sino que también contribuye a la transparencia y credibilidad de la investigación.





Proceso de selección y síntesis de información

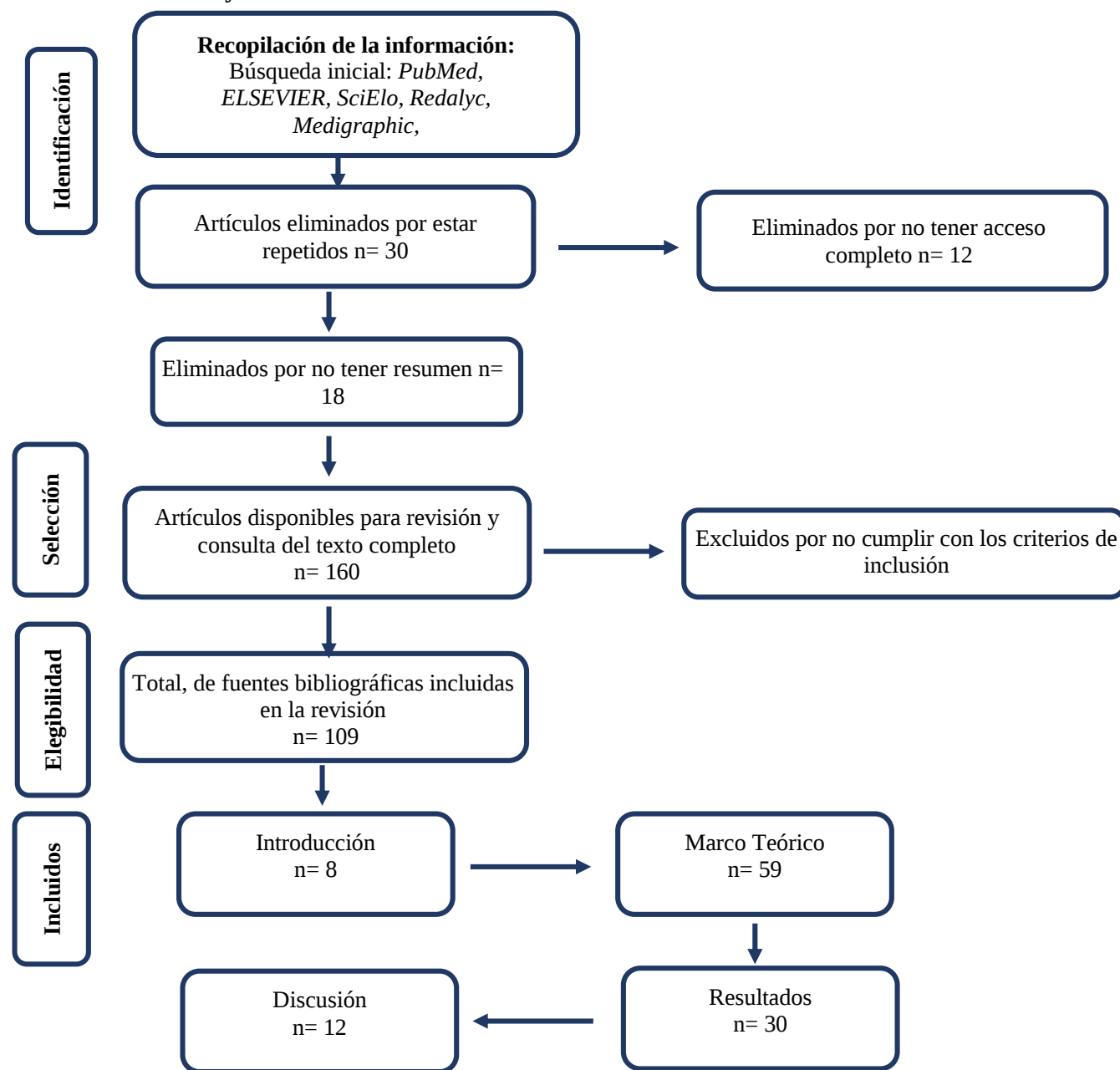


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de recuperación de estudios.

Fuente: Elaboración propia según PRISMA.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Resultados y discusión

En esta investigación, se llevó a cabo una revisión sistemática exhaustiva sobre la hemofilia en niños, donde se analizaron diversos estudios y datos clínicos para entender mejor la prevalencia de esta condición, así como las causas subyacentes que contribuyen a su desarrollo. Los investigadores revisaron literatura científica que abarcaba desde estudios epidemiológicos hasta análisis genéticos, lo que les permitió identificar patrones relevantes en la incidencia de hemofilia en diferentes poblaciones pediátricas. Además, se prestó especial atención a los métodos de diagnóstico de laboratorio, examinando la eficacia y precisión de las pruebas utilizadas para detectar trastornos hemorrágicos, lo que resultó en una comprensión más profunda de cómo se maneja el diagnóstico y seguimiento de los niños con hemofilia en entornos clínicos.

Tabla 1. Prevalencia de la hemofilia en niños.

Autor/es Referencia	Año	País	n	Tipo de hemofilia	Prevalencia (%)
Garces y col. (9)	2017	Colombia	5.000	Hemofilia A	45.1%
Jaime y col. (10)	2019	Uruguay	67	Hemofilia A Hemofilia B	24.6% 5.9%
Ocoro y col. (11)	2020	Colombia	122	Hemofilia A Hemofilia B	82.8% 17.2%
Lira y col. (12)	2020	México	14	Hemofilia A Hemofilia B	43% 37%
López y col. (13)	2021	México	4.761	Hemofilia A Hemofilia B	23% 24%
Goya J (14)	2022	Ecuador	285	Hemofilia A Hemofilia B	74.0% 26.0%
Rodríguez D (15)	2022	Ecuador	184	Hemofilia A	30%
Fernández H (16)	2022	Cuba	41	Hemofilia A	56.1%
Castro y col. (17)	2022	Ecuador	20	Hemofilia A	25%
Vásquez y col. (18)	2022	Ecuador	197	Hemofilia A	78.8%

Análisis: La prevalencia de la hemofilia tiende a variar dependiendo de la región donde se encuentre donde la hemofilia tipo A es la más común que la hemofilia tipo B en ciertos países como Colombia donde la hemofilia A llegó a tener una prevalencia del 82.8% seguido por Ecuador con un 78.8%, Cuba 56.1%, México 43%.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com


Tabla 2. Causas de la hemofilia en niños

Autor/es Referencia	Año	País	Metodología	Causas
Cubero y col. (19)	2016	Cuba	Estudio descriptivo de corte transversal	Mutaciones genéticas
Sáenz D (20)	2019	Costa Rica	Estudio retrospectivo, descriptivo	Deficiencia del factor de coagulación VIII y IX
Osorio y col. (21)	2019	México	Estudio descriptivo de corte transversal	Deficiencia del factor de coagulación VIII y IX
Arbesu G (22)	2019	Argentina	Estudio observacional	Deficiencia del factor de coagulación VIII y IX
Vuan y col. (23)	2020	Uruguay	Estudio descriptivo cualitativo	autoanticuerpos circulantes que inhiben factores de la coagulación
De la Llata y col. (24)	2021	Cuba	Estudio descriptivo transversal	Mutaciones genéticas
Soria J (25)	2022	Ecuador	Estudio descriptivo transversal	Mutaciones genéticas
Milanesio y col. (26)	2022	Argentina	Estudio observacional, descriptivo y transversal	Hemorragia Interna
Martínez E (27)	2023	Cuba	Estudio descriptivo cualitativo	Deficiencia del factor de coagulación VIII y IX
Veliz D (28)	2023	Guatemala	Estudio de tipo descriptivo, transversal, con enfoque cuantitativo	Sangrado incesante

Análisis: Los datos obtenidos demuestran que la hemofilia puede surgir a partir de una variedad de causantes, incluyendo mutaciones genéticas, una deficiencia en los factores de coagulación VIII y IX, lo cual provoca una predisposición a hemorragias internas, así como un sangrado continuo y difícil de controlar. Estos elementos contribuyen al desarrollo de la enfermedad, afectando la capacidad del cuerpo para formar coágulos de sangre de manera eficaz, lo que resulta crucial para detener el sangrado después de una lesión.





Tabla 3. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de hemofilia en niños

Autor/es Referencia	Año	País	Metodología	Prueba de laboratorio
Dubosca y col. (29)	2016	Argentina	Estudio observacional, descriptivo, y transversal	Tiempo de protrombina Fibrinógeno Tiempo de tromboplastina parcial activado
Mardones y col. (30)	2017	Ecuador	Estudio descriptivo, transversal	Métodos de Bethesda
García y col. (31)	2017	Cuba	Estudio descriptivo, transversal	Hemograma completo Prueba de Fibrinógeno
Alonso y col. (32)	2018	Cuba	Estudio descriptivo retrospectivo	Reacción en cadena a la polimerasa
Rivas y col. (33)	2021	Costa Rica	Estudio descriptivo observacional	Reacción en cadena de la polimerasa
Herrera y col. (34)	2021	Perú	Estudio descriptivo, transversal	Actividad cofactor de la ristocetina y antígeno
Da Silveira y col. (35)	2021	Brasil	Estudio observacional descriptivo	Tiempo de protrombina Fibrinógeno
Teixeira y col. (36)	2022	Brasil	Estudio retrospectivo	Frotis de sangre periférica Tiempo de protrombina
Villavicencio y col. (37)	2023	Ecuador	Estudio descriptivo, observacional	Recuento plaquetario Frotis de sangre periférica
Vera y col. (38)	2023	Ecuador	Estudio de cohorte retrospectivo	Tiempo cefalina + activador

Análisis: Dentro de la detección de la hemofilia se puede realizar a través de diversas pruebas donde unas representan un costo mucho menor que otras pruebas clásicas y empleadas comúnmente al tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, fibrinógeno también se puede realizar la detección del mismo a través de un hemograma completo, recuento plaquetario así como en un frotis de sangre periférico cada una de estas pruebas tiene una función distinta pero ayudan en la orientación al diagnóstico de algún tipo de hemofilia.

Discusión

La hemofilia es una enfermedad caracterizada por un trastorno de la coagulación debido a la falta del factor VIII en la hemofilia A o del factor IX en la hemofilia B. Originada por mutaciones en los genes del cromosoma



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



X, afecta principalmente a hombres, mientras que las mujeres suelen ser portadoras. El diagnóstico se basa en análisis de sangre que evalúan la coagulación y los niveles de factores VIII o IX (39).

Con el fin de analizar la prevalencia de la hemofilia en niños, dando cumplimiento así al primer objetivo se pudo identificar que la Hemofilia A es la más prevalente que la Hemofilia B en países como Colombia, Ecuador, Cuba y México. Mijares y col. (40) coinciden con nuestros datos y revelaron mediante una encuesta realizada que en Latinoamérica entre el 75 y el 90% de los diagnósticos de hemofilia son de tipo A, mientras que el 10 al 25% restante son casos de hemofilia B, cifras que se alinean con las estadísticas globales, además se identificó que, dependiendo del país, la cobertura del tratamiento para estos pacientes por parte del Estado puede ser total.

A diferencia de los hallazgos realizados, Juan y col. (41) mencionan que la India cuenta con la mayor prevalencia de pacientes con hemofilia, registrando un total de 18,353 pacientes, además dentro del estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hemofilia A y B. En la investigación realizada por John y col. (42) quienes recopilaron datos de vigilancia de la Red de Centros Integrales de tratamiento de la hemofilia en Estados Unidos, identificaron que la prevalencia específica de cada estado varió de 1,6 a 23,3 casos por 100.000. Sobre la base de 9.587 hombres nacidos durante el período del índice, la incidencia promedio de hemofilia fue de 1 caso por 4.334 nacidos vivos.

En función del segundo objetivo que consistió en describir las causas de la hemofilia, pudimos conocer que esta es una enfermedad genética que afecta la coagulación sanguínea. En una investigación llevada a cabo por Gualtierotti (43), los hallazgos coinciden con lo expuesto en este estudio, indicando que tanto la hemofilia A como la B son trastornos hemorrágicos hereditarios poco comunes, vinculados al cromosoma X, y son provocados por una carencia parcial o total, o la ausencia, de los factores VIII y IX de coagulación. Otras investigaciones presentadas por Shamsoreza (44) y Anne (45), resaltan que la hemofilia A y B sigue un patrón hereditario y constituye la causa más frecuente de los trastornos hemorrágicos, afectando a 1 de cada 5000 a 10.000 nacimientos de varones.

Sin embargo, las mujeres portadoras con niveles reducidos de actividad del factor IX también pueden experimentar estos trastornos. Además, mencionan que alrededor del 20-30% de los individuos con una forma severa de hemofilia desarrollan un inhibidor, constituyendo este fenómeno el principal desafío en la atención de estos pacientes. Para Rima y col. (46), las causas pueden deberse a eventos fortuitos relacionados con un reducido número de células, o bien, a mutaciones en el gen XIST, encargado del proceso de inactivación. Aunque estas mutaciones son poco comunes y no explican la mayoría de los casos familiares, según lo señalan los autores. Sin embargo, como mencionan Gayathri y col. (47) coinciden con que las hemofilias son condiciones hemorrágicas hereditarias caracterizadas por la falta o insuficiencia de factores de coagulación en el plasma, lo que resulta en episodios de sangrado prolongado e incontrolado, ya sea de forma espontánea o tras sufrir un traumatismo. Ambas variantes se transmiten como rasgos recesivos ligados al cromosoma X y comparten similitudes clínicas que las hacen indistinguibles en términos médicos.

Con el objetivo de establecer pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la hemofilia, los resultados obtenidos nos muestran como en el diagnóstico y manejo de trastornos de la coagulación se emplean diversas pruebas de laboratorio para evaluar la función de la coagulación sanguínea. Estas pruebas son fundamentales para identificar anomalías en la coagulación y para guiar el tratamiento adecuado, entre las pruebas más





comúnmente utilizadas se encuentran el Tiempo de Protrombina (TP), el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) y la medición de Fibrinógeno. Nuestra investigación coincide con Benson y col. (48) quienes recalcan que el diagnóstico de laboratorio inicial para un paciente con sospechas de padecer un trastorno hemorrágico implica principalmente la realización de pruebas de coagulación, tales como el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina ya que ambas son fundamentales en el diagnóstico de trastornos hemorrágicos.

El TTPa evalúa la vía intrínseca de la coagulación, mientras que el TP evalúa la vía extrínseca. Bertamino y col. (49), mencionan que la detección de hemofilia tanto en el periodo neonatal como fuera de este se debe de investigar en caso de sangrado inusual o en caso de antecedentes familiares de hemofilia. Sin embargo, Werwitzke y col. (50), concluyeron en su estudio que la detección de los autoanticuerpos IgG anti-FVIII mediante un ELISA es una herramienta valiosa para diagnosticar hemofilia A ya que este ensayo es sensible y específico, permitiendo identificar la causa inmunológica de la deficiencia de FVIII, diferenciándola de otras condiciones hemorrágicas.

Conclusiones

La hemofilia en niños es una condición genética que representa una preocupación significativa en términos de salud pública. En varios países la prevalencia de la hemofilia A superó notablemente a la de la hemofilia B, con cifras destacadas en Colombia (82.8%), Ecuador (78%), Cuba (56%) y México (43%). Estas cifras resaltan la necesidad de una atención médica adecuada y un mayor énfasis en la detección temprana y el manejo de esta condición en las poblaciones afectadas.

La hemofilia tiene diversas causas, siendo las más comunes las mutaciones o alteraciones en los genes responsables de la producción de los factores de coagulación VIII y IX. Estas mutaciones, que pueden ser heredadas de los padres, afectan la capacidad del cuerpo para producir estos factores esenciales para la coagulación sanguínea. La hemofilia A es causada por mutaciones en el gen F8, que codifica el factor VIII, mientras que la hemofilia B es causada por mutaciones en el gen F9, que codifica el factor IX.

El diagnóstico de la hemofilia se basa en pruebas específicas que evalúan la coagulación sanguínea. Estas pruebas incluyen el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina, que son medidas estándar de la capacidad de coagulación de la sangre y ayudan a evaluar la función de los factores de coagulación, que son proteínas necesarias para el proceso de coagulación normal.

Referencias

1. Qu Y, Nie X, Yang Z, Yin H, Pang Y, Dong P, et al. The Prevalence Of Hemophilia in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2014 march; 45(2).
2. Martínez Sánchez L, Álvarez Hernández L, Jaramillo Jaramillo L. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revista Facultad Nacional de Salud Pública. 2018 Mayo; 36(2).
3. Ndoumba Mintya A, Diallo Y, Tayou T, Mbanya D. Optimizing Haemophilia Care in Resource-Limited Countries: Current Challenges and Future Prospects. Journal of Blood Med. 2023 February; 2023(14).
4. Gosh K. Evolution of Hemophilia Care in India. Indian Journal of Hematology Blood Transfusion. 2019 October; 35(4).





5. Gobierno de la República del Ecuador. Ministerio de Salud Pública. [Online].; [cited 2023 Agosto 26. Available from: <https://www.salud.gob.ec/17-de-abril-dia-mundial-de-la-hemofilia/>.
6. Matuk Villazon O, Roberts J, Corrales Medina F. Hemophilia: The Past, the Present, and the Future. *Pediatrics in Review*. 2021 December; 41(12).
7. Pérez Gómez F, Bover R. Hemofilia. *Revista Crónicas Científicas*. 2020 December; 14(14).
8. Pala R, Peyvandi F, Shapiro A. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015 March; 125(13).
9. Garcés , Linares A, Sarmiento IC, Caminos JE. Estudio molecular de la inversión de los intrones 1 y 22 del factor VIII de la coagulación en un grupo de niños con diagnóstico de hemofilia A en Colombia. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*. 2017; 4(2): p. 45.
10. Jaime JM, Martinez C, Martinez Rios A, Massud J, Mautone K, Medina S. Caracterización de niños y adolescentes con hemofilia. *Anales de Pediatría*. 2019; 2(5): p. 7 - 24.
11. Ocoro DK, Murillo FH. Cumplimiento de los indicadores de gestión del riesgo en salud del modelo de atención en pacientes con hemofilia A y B en una entidad administradora de planes de beneficios. *Interdisciplinary Journal of Epidemiology and Public Health*. 2020; 2(9): p. 1 - 12.
12. Lira-Urbina T, Salazar-Cruz M, Sánchez-Ortega K, Ochoa-Cáceres F, Hernández-Ramos R, Gutiérrez-Brito M. Estrategias para la prevención de enfermedades bucodentales en pacientes con hemofilia, rehabilitados estomatológicamente en el Hospital para el Niño Poblano. *Revista Oral*. 2020 Abril; 21(65): p. 1799.
13. López-Arroyo J, Pérez-Zúñiga J, Merino-Pasaye L, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño L, Álvarez-Vera J, et al. Consenso de hemofilia en México. *Gaceta médica de México*. 2021; 157(1).
14. Goya Trujillo JV. Factores de riesgo asociados a episodios hemorrágicos agudos en pacientes hemofílicos pediátricos. *Dominio de las Ciencias*. 2022; 6(2): p. 1 - 18.
15. Rodríguez Parrales D. Enfermedades por defecto en los factores plasmáticos y pruebas diagnósticas para su estudio. *Revista Investigacion y Educacion en Salud*. 2022; 1(2).
16. Fernández Alvarez H. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con hemofilia congénita de tipos A en Santiago de Cuba. *MEDISAN*. 2022; 26(3): p. 1 - 13.
17. Castro Naranjo G, Naranjo Chávez G. Prevalencia de la hemofilia a en la provincia Bolívar. *Alfa Publicaciones*. 2023 Julio; 5(3).
18. Vasquez Zamora L, Espin Arcentales P. Indicadores relacionados a la calidad de vida en pacientes con hemofilia en el Hospital Abel Gilbert Pontón. *Dominio de las Ciencias*. 2022; 25(6): p. 10 - 21.
19. Cubero Rego MdlÁ, Núñez García A, Morales Mesa E, Cruz Machado N, González García NE. Hematoma subcapsular hepático y hemofilia neonatal. *Revista Cubana de Pediatría*. 2016 Junio; 88(2).
20. Sáenz Ulloa D. La importancia del ejercicio propioceptivo en los niños con hemofilia. *Ciencia & Salud*. 2019; 1(4): p. 9 - 10.
21. Osorio Guzmán , Puente Reyna MdC, Bazán Riverón GE. Repercusiones físicas y sociales en la salud de portadoras que son a la vez cuidadoras primarias de pacientes con hemofilia. *Psicología y Salud*. 2019; 29(1): p. 1 - 9.
22. Arbesu G. Nuevos tratamientos en hemofilia y enfermedad de von Willebrand. *Revista Hematología*. 201; 22: p. 46–53.





23. Vuan MF, Morin MA, Añón X, Casada V, Sosa L. Hemofilia adquirida. Presentación de caso clínico y revisión de la bibliografía. Revista Uruguaya de Medicina Interna. 2020 Marzo; 5(1): p. 177-188.
24. De la Ilatá Gómez DE, Rosas Cortez N, Gaitán Fitch R, Torres-López T. Concepciones culturales de hemofilia en padres que son miembros de una asociación civil en México. Revista Cubana de Salud Pública. 2021 Marzo ; 47(1): p. 1 - 26.
25. Soria Silva JE. Autonomía y dignidad en personas que viven con hemofilia. Revista Medica Cientifica Cambios. 2022 Junio ; 21(1): p. 1 - 12.
26. Milanesio , Olmedo , Caeiro , Tabares AH, Montivero AR. Acquired hemophilia. Revista de la Facultad de Ciencias Medicas. 2022 Marzo ; 79(1): p. 57 - 60.
27. Martinez Martinez E. Lo que se calla en hemofilia, posibles consecuencias del secreto. Revista de Hematología. 2023 Mayo ; 3(9): p. 1 - 4.
28. Vélez Palencia DG. Desarrollo de Hemofilia Adquirida en Trombocitosis Esencial en una paciente con Abdomen Agudo. Revista Médica. 2023 Septiembre; 163(1): p. 1 - 3.
29. Dubosca C, Ceresetto JM, Arias M, Forastiero R. Detección de inhibidor adquirido específico de factor VIII. Acta bioquímica clínica latinoamericana. 2016; 50(2): p. 223 - 32.
30. Mardones Montanares M, Pérez Pazmiño , Pino Bedón. Detección de inhibidores de factor viii y ix en pacientes que reciben factores de coagulación liofilizados como profilaxis o tratamiento. Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas. 2017 Noviembre ; 38(2): p. 6.
31. García-Sánchez D, Rodríguez J, Aguilar-Lezcano L, Díaz-Ceballos J, Santacruz M, Pérez-Toledo L. Características clínico-epidemiológicas de la hemofilia en la provincia de Cienfuegos. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017;(36): p. 1 - 4.
32. Alonso-Mariño OL, Alonso-Mariño AL. Hemofilia A adquirida. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2018; 34(3): p. 1 - 5.
33. Rivas J, Castro E, Vindas L, Marchena J, Calvo L, Sanchez M. Hemofilia A adquirida: reporte de un caso. Rev Colegio de Microb. Quím. Clín de Costa Rica. 2021; 26(1): p. 1 - 5.
34. Herrera-Cunti C, Delgado-Flores C, García-Gomero D, Taype-Rondan A, Chumpitaz-Anchiraico G, Yanac-Ávila R, et al. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de Hemofilia en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. 2021; 14(4): p. 556 - 570.
35. da Silveira Ribeiro JP, Magosso WR, Domingues Severino A, Caricilli BB, dos Santos LM, Carvalho MdP, et al. Genetic aspects of hemophilia. Brazilian Journal of Development. 2021; 7(5): p. 48349–48362.
36. Teixeira de Oliveira A, Queiroz de Magalhães E, Carvalho da Silva E, da Silva e Silva G, Simão Ladislau R, Carvalho da Silva F, et al. Hemophilia: Pathophysiology and Diagnosis. Research, Society and Development. 2022; 11(12): p. 1 - 9.
37. Villavicencio Cordero M, Guerrero Sánchez K, Orellana Ortega J. Hematología y trastornos pediátricos más frecuentes. Dominio De Las Ciencias. 2023; 9(4): p. 285–304.
38. Vera Giler G, Rojas Vera L, Alcocer Diaz S. Diagnóstico de laboratorio de enfermedades de transmisión transfusional en donantes de sangre. MQR Investigar. 2023; 7(1): p. 975–994.





39. Ming Peng H, Long Chao W, Liang Zhai J, Weng Xs, Fen B, Wang W. Transfusion-transmitted infections in hemophilia patients who underwent surgical treatment: a study from a single center in north China. Archives of Medical Science. 2020 February; 16(2).
40. Mijares ME, Boadas A. Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana. Un reporte del Grupo Latinoamericano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH). Investigación Clínica. 2015 Septiembre; 56(3).
41. M J, Tanuja T, Amrith M, Chepsy P, Jasprit S, Mullai D, et al. Demographic Profile and Real World Data of Persons with Hemophilia in a Resource Constrained Setup. CHRISMED Journal of Health and Research. 2018 July; 5(3).
42. Soucie J, Miller C, Dupervil B, Le B, Buckner T. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. Haemophilia. 2021 April; 26(3).
43. Gualtierotti R, Piero Solimeno , Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future. Journal of Thrombosis Haemostasis. 2021 September; 19(9): p. 10.
44. Tabriznia-Tabrizi , Gholampour , Mansouritorghabeh. A close insight to factor VIII inhibitor in the congenital hemophilia A. Expert Review of Hematology. 2016 August; 9(9): p. 903-913.
45. Goodeve A. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015 July ; 13(7): p. 12.
46. Dardik , Avishai E, Lalezari , Barg , Levy-Mendelovich , Budnik , et al. Molecular Mechanisms of Skewed X-Chromosome Inactivation in Female Hemophilia Patients—Lessons from Wide Genome Analyses. International Journal of Molecular Sciences. 2021 August; 22(16).
47. Devi Chinnappa , Venugopal , Varadarajan , Kariyappa M, S. Nutritional status and growth of children with hemophilia: a cross-sectional study. International Journal of Contemporary Pediatrics. 2020 June ; 7(6).
48. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R, et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. Blood Transfusion. 2017 November; 16(6).
49. Bertamino M, Riccardi F, Banova L, Svahn J, Molinari Á. Hemophilia Care in the Pediatric Age. Journal of Clinical Medicine. 2017 May; 6(5).
50. Werwitzke S, Geisen U, Nowak U, Huth Kuhne A, Bomke B, Tiede A. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. Journal of Thrombosis and haemostasis. 2016 May; 14(5).

