



Artículo de revisión

Hemofilia en urgencias

Hemophilia in the emergency department

Sebastián Cerón^a
Mabel Dahiana Roldan MD^b
Lina María Martínez^c

^a Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la Salud, Medellín, Colombia.

^b Médica. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

^c Asesora Metodológica, Bacterióloga, Esp. en Hematología, Mag. en Educación. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Medellín, Colombia

RESUMEN

Introducción: la hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario en el cual la sangre no coagula de manera adecuada debido a niveles bajos de los factores de la coagulación VIII o IX, que pueden causar sangrados espontáneos, cuya gravedad está determinada por la cantidad del factor en la sangre. **Objetivo:** identificar los principales sitios de hemorragia espontánea y sus complicaciones, lo cual es clave para el cuidado, prevención y pronóstico de estos pacientes. **Métodos:** la búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos de Pubmed, Access Medina, ClinicalKey y Science Direct entre el 23 agosto 2021 y enero 2023. **Discusión:** se describen las complicaciones y características principales del paciente con hemofilia, las manifestaciones clínicas que se relacionan con eventos hemorrágicos, observando según la literatura la gravedad de acuerdo con la concentración de los factores. **Conclusiones:** tanto la hemofilia A como la B cursan con hemorragias espontáneas o causadas por lesiones o intervenciones quirúrgicas. Las presentaciones clínicas varían dependiendo de los sistemas que se vean afectados. Una adecuada terapia de reemplazo ayuda a prevenir los episodios de sangrado y el desarrollo de sus diferentes complicaciones.

Palabras clave: hemorragia, urgencias médicas, factores de coagulación sanguínea.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: hemophilia is an inherited bleeding disorder in which the blood does not clot properly due to low levels of clotting factors VIII or IX, which can cause spontaneous bleeding. The severity of hemophilia is determined by the amount of factor in the blood. **Objective:** to identify the main sites of spontaneous bleeding and its complications, which is

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: mayo 23 de 2023
Fecha aceptado: marzo 12 de 2024

Autor para correspondencia:
Sebastián Cerón
sebastian.ceron@upb.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1433

fundamental for care, prevention, and prognosis in these patients. *Methods:* a literature search performed in the Pubmed, Access Medina, ClinicalKey and Science Direct databases, between August 23, 2021, and January 2023. *Discussion:* we describe the complications and main characteristics of hemophilia affected individuals, the clinical manifestations related to hemorrhagic events, and that severity correlates with the blood level of clotting factors, as reported in the literature. *Conclusions:* both hemophilia A and B are associated with spontaneous bleeding or bleeding following injuries or surgery. Clinical presentations vary depending on the involved systems. Adequate factor replacement therapy helps prevent bleeding episodes and the development of complications.

Key words: hemorrhage, medical emergencies, blood coagulation factors.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario recesivo ligado al cromosoma X, causado por la deficiencia de los factores de coagulación VIII (hemofilia A) y IX (hemofilia B).¹⁻⁶ Se diagnostican de acuerdo con la concentración plasmática de los factores, la cual también determina la tendencia del sangrado que se clasifica en leve, moderada o grave.^{1,2-4} Para la hemofilia A (HA) se han descrito 2015 variantes únicas del gen del FVIII y en el caso de la B (HB) 1094 variantes únicas del gen del FIX.⁷⁻¹² En la forma severa del trastorno prevalecen mutaciones que incluyen delecciones parciales o completas, inversiones e inserciones, mientras que en la forma leve las mutaciones más frecuentes son las sin sentido, 89% en hemofilia A y 77% en B.⁷ Se calcula que a nivel mundial existen 17,1 casos por cada 100.000 varones con HA en cualquier grado, 3,8 casos por 100.000 de HB, con una prevalencia de 6 por 100.000 para HA y 1,1 por 100.000 para HB.⁵⁻¹³

Algunos genotipos de FVIII y FIX se asocian con aumento del riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidor), ocurre en cerca de 30% contra la terapia de reemplazo de factor exógeno dentro de los primeros 50 días de exposición al producto, lo que requiere un enfoque alternativo para la hemostasia utilizando "agentes de derivación" e inducción de tolerancia inmunológica para controlar la hemorragia. En el caso de hemofilia B, la formación de inhibidores se presenta entre 3 y 5% de los pacientes con enfermedad grave; en hemofilia A con esta misma presentación se da entre 25 y 30%.^{12,14,15}

Los principales sitios de hemorragia espontánea son las articulaciones y los músculos. Cuando no se tratan en forma adecuada pueden causar daño crónico al sistema musculoesquelético, que resulta en discapacidades graves y minusvalías.⁵

MÉTODOS

La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos Pubmed, Access Medina, ClinicalKey y Science Direct entre el 23 de agosto 2021 y enero 2023. Mediante palabras

consultadas en DeCS se buscó información en las bases de datos para dar respuesta a las siguientes preguntas: 1) ¿Cuáles son los escenarios más frecuentes en urgencias que presentan los pacientes con hemofilia? 2) ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y/o efectos adversos que presentan los pacientes con hemofilia? 3) ¿Cuáles son los principales sitios de hemorragia y sus respectivas complicaciones que tienen los pacientes con hemofilia? Con la información hallada en más de 92 publicaciones, se seleccionaron 42, entre artículos actualizados y textos guía. Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta aquellos donde aparecía información acerca de los escenarios en urgencias, las manifestaciones más comunes, las complicaciones o los efectos adversos.

DISCUSIÓN

Diagnóstico: el diagnóstico precoz de la hemofilia es clave para el cuidado y pronóstico del paciente, con un suplemento profiláctico del factor deficiente, el cual permite un control hemostático relativamente libre de problemas.¹⁶ La mayoría se diagnostican a los 2 años de edad, pero se requieren más investigaciones para mejorar la comprensión de la prevalencia de coagulopatías no diagnosticadas.¹⁶ Es por eso que se han implementado esfuerzos en la investigación de defectos genéticos, para confirmar el diagnóstico, predecir el desarrollo de inhibidores y realizar asesoramiento genético.¹⁷

Se deben tener en cuenta trastornos como la enfermedad de Von Willebrand, la deficiencia combinada de FV y FVIII y la hemofilia adquirida, que también muestran deficiencia del FVIII. La falta de FIX puede ocurrir por causas genéticas de múltiples factores, hemofilia adquirida y déficit de vitamina K.^{18,19}

El diagnóstico de hemofilia se sospecha por los antecedentes clínicos de hemorragia, historias familiares y edad. Si está presente en la familia, es probable que haya heredado al menos un alelo de hemofilia. La mayoría de las explicaciones genéticas se aplican de manera similar en las hemofilias A y B.¹⁸⁻²⁰ En un paciente sospechoso las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir el recuento de plaquetas y los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPa) y

Tabla 1. Clasificación de la hemofilia, manifestaciones y recomendaciones

Clasificación	Actividad del factor	Manifestaciones clínicas	Histopatología
Severa	0,01 IU/mL (< 1%)	Hemorragias articulares, musculares, espontáneas frecuentes y potencialmente mortales	Profilaxis
Moderada	> 0.01–0.05 IU/mL (> 1%–5%)	Hemorragias articulares, musculares, espontáneas ocasionales, con trauma/cirugía	Según requerimiento; profilaxis si es fenotípicamente grave
Leve	> 0.05–40 IU/mL (> 5%–40%)	Raras espontáneas o mínimamente traumáticas (femenino)	

Fuente: Sidonio RF Jr, Malec L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency).

de protrombina (TP). Se observará un TTPa prolongado, TP normal y recuento de plaquetas en rango usual. Si el TTPa está prolongado, se realizará un estudio en el que el plasma del paciente se mezcla 1:1 con plasma normal combinado, para determinar si hay deficiencia de factor o inhibidor. Cuando el TTPa se corrige, hay que sospechar deficiencia de factor, en este caso se determinarán los niveles de actividad del factor mediante ensayos de coagulación de una etapa.²⁰

Las hemofilias se clasifican según la actividad plasmática (**tabla 1**) como *grave* cuando los niveles del factor son inferiores a 0,01 UI/mL, moderada entre 0,01 y 0,05 UI/mL y *leve* entre 0,05 y 0,40 UI/mL. El sangrado evidente aparece de acuerdo con los niveles del factor circulante.¹⁹

Escenarios en urgencias: las manifestaciones clínicas y el sangrado en los pacientes con hemofilia dependen de la actividad del factor deficiente, lo cual permite su clasificación. En la forma severa los episodios de hemorragia en el periodo neonatal suelen relacionarse con el trauma del nacimiento o en el momento de la circuncisión. A los 10,5 meses de edad es cuando los bebés con hemofilia B grave suelen desarrollar su primer episodio. Las hemartrosis aparecen un poco más tarde, a una edad media de 14,2 meses, y al igual que en la hemofilia A ocurren con mayor frecuencia en las "articulaciones índices" que son los tobillos, las rodillas y los codos. Pero el sangrado sucede en todo el espectro de edades y puede conducir a una artropatía incapacitante cuando no hay planes de prevención o carecen de una profilaxis adecuada con factores.¹⁹

En hemofilia moderada hay un fenotipo hemorrágico más variado que va desde casi ningún sangrado espontáneo o relacionado con un traumatismo menor, hasta casos severos en músculos y articulaciones, como se ve en la hemofilia grave. En aquellos con enfermedad leve, el sangrado por lo regular ocurre solo con cirugía, procedimientos invasivos o lesiones mayores, lo cual hace posible que en algunas personas el diagnóstico se establezca en la niñez tardía o la edad adulta.¹⁹

Aunque los pacientes con hemofilia grave tienen riesgo de hemorragia espontánea en los tejidos blandos, la hemartrosis es una característica que causa importante morbilidad (artropatía hemofílica). Los casos recurrentes desarrollan daño irreversible (artropatía hemofílica crónica) que puede terminar con movimientos limitados y evolucionar hacia una discapacidad permanente, lo que lleva a un deterioro funcional y una disminución de la capacidad de trabajo.^{20,21}

El nivel hemostático deseado se basa en la gravedad y el lugar del sangrado, según lo recomendado por la guía de la Federación Mundial de Hemofilia y la Fundación Nacional de Hemofilia. La confirmación de una hemorragia articular o muscular se realiza mediante un examen de ultrasonido o por imágenes más sofisticadas. Es importante destacar que la terapia de reemplazo del factor se administra antes de la evaluación por imágenes o de laboratorio, porque un retraso puede resultar en hemorragia incontrolable con malos resultados.²⁰

Hemorragia en el sistema nervioso central: la hemorragia intracerebral es responsable de 30% a 50% de las muertes en pacientes con hemofilia. Más allá del sangrado evidente, se han detectado microhemorragias cerebrales asintomáticas en imágenes de resonancia magnética en adultos mayores. Es una manifestación que ocurre solo en 1-4% de los niños con hemofilia.^{22,23} Esta complicación es la más temida, siendo una causa frecuente de invalidez y en el peor de los casos de muerte.²⁴

Otros escenarios de sangrado que requieren atención de urgencia

Hemorragia traqueal o de la vía aérea: es aquella que comprime o compromete las vías respiratorias, es una variedad de traumatismo que requiere respuesta terapéutica rápida.²⁵ El tiempo que transcurre entre el momento de la lesión y la compresión traqueal puede ser largo, inclusive de varias horas. No obstante, una vez que la compresión es suficiente para causar dificultad respiratoria, el tiempo de acción ya es demasiado corto, por lo que en caso de que fuera imposible detener la hemorragia, el siguiente paso en el servicio de urgencias es realizar una traqueostomía para evitar la asfixia, ya que la compresión podría dificultar o impedir la intubación, aun en manos expertas.²⁶

Hemorragia gastrointestinal: un estudio reveló que en los hemofílicos el riesgo de hemorragia digestiva alta asociada con infección por *Helicobacter pylori* es de 31,5% frente a 2,0 % en la población general²⁷, siendo la hematemesis, melena, sangre franca por recto, dolor abdominal o hematomas, los principales hallazgos clínicos.²⁸

Articulaciones y tejidos blandos: consiste en un derrame agudo de sangre al interior de una o varias articulaciones. Es el evento más frecuente representando 65% a 80% de todas las hemorragias en el hemofílico.²⁹ Los episodios repetidos

PREPRINT

de hemartrosis pueden desencadenar artropatía hemofílica que cursa con cambios atróficos de la articulación con su consecuente pérdida del cartilago y erosión, causando disminución del espacio intrarticular, lo que da lugar a una limitación del movimiento y dolor crónico.³⁰ De ahí la importancia de detectar la artropatía subclínica para evaluar la eficacia del tratamiento y la necesidad de pasar a enfoques más intensivos.³¹ Se ha asociado mayor antecedente de sangrado articular en pacientes con la variedad grave, aunque también se ve en hemofilia leve.³² Existen otras complicaciones como la sinovitis crónica, síndrome compartimental y pseudotumores, que deben diferenciarse de la artropatía por hemofilia.³³

Síndrome compartimental y compresión de nervios: entre las causas que con mayor frecuencia se asocian con el síndrome compartimental y compromiso nervioso se encuentran los traumas contusos y los de origen iatrogénico por punción vascular.²⁶ La compresión nerviosa se explica por el volumen que ocupa la sangre en un espacio cerrado con aumento de la presión dentro del compartimiento muscular (síndrome compartimental), lo cual se acompaña de síntomas como parestesias o parestesia.²⁶ En caso de persistir la hemorragia, la inflamación y la congestión iniciales, el paciente además presentará pérdida de pulsos y frialdad distal en las extremidades.²⁶

Emergencias oftalmológicas: la hemorragia ocular puede deberse o no a causas traumáticas. En un metaanálisis de 2014 la hemorragia orbital no traumática se atribuyó a trastornos hemorrágicos inherentes en 24/124 (19%) de los casos reportados en la literatura en los últimos 30 años; de estos, ²⁴(0,8%) se debieron a hemofilia, lo que muestra la rareza del sangrado ocular no traumático como presentación de hemofilia.^{34,35} El sangrado intraocular ocurre dentro de un espacio cerrado y poco expandible, haciendo que haya proptosis pero en el hemofílico, puede ocurrir sangrado continuo que no se detecta en el examen microscópico.³⁵ Estos pacientes suelen manifestar cambios en la visión y restricción del movimiento del globo ocular debido al atrapamiento del músculo ocular.³⁶

Urgencias clínicas poco comunes: el pseudotumor hemofílico es un tipo de hematoma que se expande en forma gradual debido a hemorragia agudas o crónica. Con el tiempo el hematoma se reemplaza por tejido fibroso y se forma

una cápsula fibrosa que puede conllevar a complicaciones musculoesqueléticas.³⁷ El sangrado menstrual abundante genera problemas en la edad reproductiva.³⁸ Cuando la hemofilia es una entidad asociada, las enfermedades infecciosas y parasitarias son las principales causas subyacentes de muerte, en especial cuando se trata del virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis virales, enfermedades del aparato circulatorio y las neoplasias.³⁹

TRATAMIENTO

Nivel deseado del factor VIII y esquemas de acuerdo con el sitio de sangrado: en hemofilia con sangrado agudo, el objetivo inmediato y estándar de oro para el manejo en la variante moderada es la profilaxis mediante terapia de reemplazo regular con concentrados de factor de coagulación.^{26,40} El sangrado grave o potencialmente mortal es una urgencia médica que requiere evaluación rápida y terapia inmediata con factor de reemplazo, por lo que es importante definir cuáles son los escenarios de sangrado grave o que lleven a la muerte.²⁶

En hemorragias graves el nivel de actividad de los factores debe mantenerse por encima de 50% en todo momento. Se aplica una dosis inmediata de factor para elevar el nivel máximo de 80 a 100% y se programan dosis adicionales cuando alcance el 50% del nivel de actividad factorial, para que el valor circulante no caiga⁴¹ (**tabla 2**). La segunda dosis y las siguientes se administran en intervalos de acuerdo con la vida media del producto, que para el factor VIII es entre 8 y 12 horas; los de mayor duración oscilan entre 10 y 20 horas. El factor IX tiene una vida media de 18 a 24 horas y los de mayor duración oscilan entre 54 y 104 horas. En general las dosis serán cerca de la mitad de la inicial y se guiarán por el nivel del factor medido en el paciente y el máximo deseado. Otra opción es dar el bolo inicial de factor VIII o IX seguido de una infusión continua.⁴² Los niveles máximos se verifican a los 5 o 15 minutos después de la primera dosis.⁴¹ Para hemorragias mayores que ponen en peligro la vida, el valle se examina alrededor de 4 a 6 horas para detectar factor VIII y de 8 a 12 horas para factor IX.⁴¹ La duración de la terapia de reemplazo de factores para hemorragias graves o potencialmente mortales debe ser individualizada en función del sitio de sangrado, la respuesta a la terapia y si requiere o no intervención quirúrgica. En caso de

Tabla 2. Dosis de factor en paciente con sangrado

Tipo de sangrado	Hemofilia A	Hemofilia B
Sangrado grave Elevar el nivel del factor a 80 a 100%	Dosis de factor VIII de aproximadamente 50 unidades/k, o bien una dosis inicial seguida de una infusión continua de 4 unidades/k/hora.	Dosis de factor IX de aproximadamente 100 a 120 unidades/k, o bien una dosis inicial seguida de una infusión continua de 6 unidades/k/hora
Hemartrosis* Elevar el nivel del factor del 40 a 50%	Dosis de factor VIII cerca de 25 unidades/k	Dosis de factor IX de aproximadamente 50 a 60 unidades/k

*Hemartrosis de articulaciones periféricas como rodillas, codos o tobillos. Fuente: W Keith Hoots A, et al. ⁴¹

compromiso de articulaciones periféricas como rodillas, codos o tobillos, el nivel de actividad de los factores debe elevarse al menos de 40 a 50% (**tabla 2**). Así mismo, como en los casos de hemorragia severa, la necesidad de dosis adicionales y la duración del tratamiento se individualizan de acuerdo con los síntomas del paciente y la articulación afectada.⁴¹

CONCLUSIÓN

Las hemofilias A y B son trastornos hematológicos, causados por la falta total o la subexpresión de dos factores de la cascada de la coagulación. La principal manifestación clínica son los episodios hemorrágicos espontáneos por traumas, lesiones o intervenciones quirúrgicas y su principal sitio son las articulaciones (hemartrosis). El diagnóstico incluye estudios de coagulación y un hemograma. Asimismo, la gravedad y las manifestaciones varían de acuerdo con los valores de los factores de coagulación y los sistemas que se vean afectados. La terapia de reemplazo es el pilar fundamental para la prevención del sangrado y evitar complicaciones. El retraso en el manejo adecuado puede conducir a episodios hemorrágicos que pueden llevar a la muerte.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- Müller J, Miesbach W, Prüller F, Siegemund T, Scholz U, Sachs UJ; Standing Commission Labor (STAEKOLA) of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). An Update on Laboratory Diagnostics in Haemophilia A and B. *Hamostaseologie*. 2022;42(4):248-260. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1665-6232>
- 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 Transfus*. 2018;16(6):535-44. <http://dx.doi.org/10.2450/2017.0150-17>
- Constantinescu C, Jitaru C, Pasca S, Dima D, Dirzu N, Coriu D, Zdziarska J, Ghiaur G, Mahlangu J, Tomuleasa C. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B. *Blood Rev*. 2022;53:100907. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2021.100907>
- Hotea I, Brinza M, Blag C, Zimta AA, Dirzu N, Burzo C, et al. Current therapeutic approaches in the management of hemophilia-a consensus view by the Romanian Society of Hematology. *Ann Transl Med*. 2021;9(13):1091. <http://dx.doi.org/10.21037/atm-21-747>
- Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105(3):545-53. doi: 10.3324/haematol.2019.232132.
- van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021;19(8):1883-87. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15397>
- Kloosterman F, Zwagemaker AF, Abdi A, Gouw S, Castaman G, Fijnvandraat K. Hemophilia management: Huge impact of a tiny difference. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(3):377-385. <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12314>
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Coagulation. Factor VIII (F8) Variant Database [Internet]. Structural Immunology Group, University College London; 2013 [citado 16 enero de 2022]. Disponible en: www.factorviii-db.org
- European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Coagulation. Factor IX (F9) Variant Database [Internet]. EAHAD; 2022 [citado 16 enero de 2022]. Disponible: <https://f9-db.eahad.org/>
- Centers for Disease Control and Prevention. (CDC) Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) [Internet]. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Disponible: <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hemophilia B Mutation Project (CHBMP) [Internet]. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Disponible: <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>
- Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF; My Life Our Future programme. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 6(Suppl 6):87-94. <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13506>
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-46. <http://dx.doi.org/10.7326/M19-1208>
- Croteau SE. Hemophilia A/B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(4):797-812. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2022.03.009>
- Sidonio RF Jr, Malec L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1143-1155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.008>

16. Forrest BP, de Klerk R, Baghaie H, Perry CF. Diagnosis of previously unidentified haemophilia A in a patient following routine endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology Case Reports*. 2021;19:100278. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xocr.2021.100278>
17. Chen YC, Chang CY, Cheng SN, Pan RY, Shih YL, Li TY, Wang SH. Evolution of congenital haemophilia care in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2021;3:S0929-6646(21)00348-X. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2021.07.017>
18. Miller CH, Bean CJ. Genetic causes of haemophilia in women and girls. *Haemophilia*. 2021;27(2):e164-e179. <http://dx.doi.org/10.1111/hae.14186>
19. Sidonio RF Jr, Malec L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1143-1155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.008>
20. Seaman CD, Xavier F, Ragni MV. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1117-1129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.006>
21. Spadarella G, Di Minno A, Brunetti-Pierri N, Mahlangu J, Di Minno G. The evolving landscape of gene therapy for congenital haemophilia: An unprecedented, problematic but promising opportunity for worldwide clinical studies. *Blood Rev*. 2021;46:100737. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2020.100737>
22. Hodroj MH, El Hasbani G, Al-Shamsi HO, Samaha H, Musallam KM, Taher AT. Clinical burden of hemophilia in older adults: Beyond bleeding risk. *Blood Rev*. 2022;53:100912. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2021.100912>
23. Stephanos K, Dubbs SB. Pediatric Hematologic and Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(3):555-571. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2021.04.007>
24. Pasca S, Linari S, Tagliaferri A, Santoro C, Zanon E; EMO.REC study group. Very high risk of intracranial hemorrhage and severe outcomes in adult patients with mild hemophilia: Sub-analysis of the EMO.REC Registry. *Thromb Res*. 2023;221:35-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2022.11.015>
25. Roderick PJ, Robinson AC. Life-threatening oro-pharyngeal bleeding in a haemophiliac with factor VIII inhibitors. *Clin Lab Haemat*, 1988;10(2):217-19. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2257.1988.tb01174.x>
26. Hoots KW. Manejo de emergencia de la hemofilia. In: *Textbook of Hemophilia*, 3a ed, Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (Eds), John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p1-11
27. Shapiro AD, Hardesty BM, Peyvandi E, Iorio A. Prevalence of selected bleeding and thrombotic events in persons with hemophilia versus the general population: A scoping review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):100007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100007>
28. Alblaihed L, Dubbs SB, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Hemophilia emergencies. *Am J Emerg Med*. 2022;56:21-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2022.02.045>
29. Mendoza O, Loayza N, Trujillo M, Herrera C, Yanac R, Ormeño W, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *An Fac med*. 2018;79(1):83-93. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i1.14598>
30. Martínez-Sánchez L, Álvarez-Hernández L, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo L, Builes-Restrepo L, Villegas-Álzate J. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Revista Facultad Nacional De Salud Pública*. 2018;36(2):85-93. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n2a11>
31. Di Minno G, Castaman G, De Cristofaro R, Brunetti-Pierri N, Pastore L, Castaldo G, Trama U, Di Minno M. Progress, and prospects in the therapeutic armamentarium of persons with congenital hemophilia. Defining the place for liver-directed gene therapy. *Blood Rev*. 2023;58:101011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2022.101011>
32. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Rivas-Pollmar I, Jimenez-Yuste V. Arthropathy in people with mild haemophilia: Exploring risk factors. *Thromb Res*. 2022;211:19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2022.01.010>
33. Hermans C, Noone D, Benson G, Dolan G, et al. Hemophilia treatment in 2021: Choosing the "optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. *Blood Rev*. 2022 Mar;52:100890. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2021.100890>
34. Aquino LM, Ranche FK. Hemophilia presenting as recurrent ocular hemorrhage. *GMS Ophthalmol Cases*. 2020;18;10:Doc15. <http://dx.doi.org/10.3205/oc000142>
35. Aquino LM, Rancher FK. Hemophilia presenting as recurrent ocular hemorrhage. *GMS Ophthalmol Cases*. 2020;10(15):1-5 <http://dx.doi.org/10.3205/oc000142>
36. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. 2022;30. In: *StatPearls* [Internet]. reasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>
37. Ray A, Colville JG, Hartley R, Rowbotham E. The musculoskeletal manifestations of haemophilia: a review of the imaging findings. *Clin Radiol*. 2022;77(10):730-737. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2022.06.022>
38. Batsuli G, Kouides P. Rare Coagulation Factor Deficiencies (Factors VII, X, V, and II). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1181-1196. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.010>
39. Santo AH. Causes of death and mortality trends related to hemophilia in Brazil, 1999 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(2):171-178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.02.003>
40. Cho S, Perry AM, Cheng AM, Wang C, Rico JF. Advances in Hemophilia A Management. *Adv Pediatr*. 2022;69(1):133-147. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2022.03.009>
41. W Keith Hoots A, Shapiro D, Leung L, Tirnauer J. Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B. [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 16 enero de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate-com.consultaremotia.upb.edu.co/contents/treatment-of-bleeding-and-perioperative-management-in-hemophilia-a-and-b?search=tratamiento%20de%20la%20hemofilia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2996978111
42. Holme PA, Tjønnfjord GE, Batorova A. Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment. *Haemophilia* 2018;24(1):24-32. <http://dx.doi.org/10.1111/hae.13331>