



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La hemofilia y valoración de la calidad de vida del paciente en Latinoamérica

Anthony De La Cruz, María José Mantilla, Díttmar Mora, Humberto Sánchez

* Escuela de Medicina, Universidad Interamericana de Panamá, Panamá, Rep. de Panamá;

Recibido: 12 de mayo de 2023 / Aceptado: 20 de mayo de 2023 / Publicado: 15 de junio de 2023

© Autor(es) 2023. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

La hemofilia es una enfermedad de la coagulación, generalmente hereditaria, en donde la cascada de coagulación del paciente tiene un compromiso variable, ya sea por mutaciones en las proteínas de dicha cascada, o por la presencia de anticuerpos que afectan el proceso de coagulación. Su severidad depende de la proteína alterada, y en los casos más severos pueden desencadenar eventos hemorrágicos que ponen en riesgo su vida. Se han descrito 3 tipos de hemofilia (A, B, C), y su clasificación depende de la proteína específica afectada o mutada en el paciente. En esta revisión de la literatura de nuestra región, estaremos revisando la fisiopatología de esta enfermedad, su efecto en la calidad de vida de los pacientes, y las herramientas disponibles para su valoración.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad hematológica que afecta la capacidad del individuo para iniciar el proceso de coagulación [1]. Su clasificación puede ser congénita o adquirida. Dentro de la hemofilia congénita existen 3 subtipos [1,2], mientras que dentro de la hemofilia adquirida tenemos la asociada a anticuerpos que inhiben los factores de la coagulación [3]. En los casos de hemofilia grave, los signos y síntomas de los pacientes puede ser incapacitante, y ponen en riesgo su vida dado el riesgo de sangrados [4]. Sin embargo, en las hemofilias leves, el sangrado espontáneo es muy raro. Por lo general, los pacientes con hemofilia gozan de una buena calidad de vida. Sin embar-

go, es frecuente la aparición de dolor que afecta su estado de ánimo, disminuyendo así su calidad de vida [4]. Es por esto que el seguimiento de estos pacientes y una buena adherencia terapéutica es de gran importancia. [5].

El padecimiento de los pacientes no se restringe únicamente al estado de la coagulación, mas pueden padecer de múltiples complicaciones de su salud mental y reducción de la calidad de vida que usualmente es ignorado. Si bien los tratamientos de la enfermedad pueden mejorar las condiciones del paciente esto también puede conllevar a cambios psicológicos como depresión angustia ansiedad y así generando miedo por al tratamiento y su condición y evitando afrontarlo [6]. Es importante mencionar que la génesis de estos problemas se debe a la aparición temprana en la vida del paciente, que lo obliga a tener una relación con el servicio de salud desde edad temprana y que en menor o mayor grado este paciente joven requiere del apoyo de terceros para la realización de sus actividades diarias.

Otra limitante para estos pacientes, es la dificultad de acceso a servicios médicos especializados para su enfermedad. Dado que es una enfermedad hematológica, ya sea hereditaria o autoinmune, se requiere de la evaluación de especialistas para poder garantizar la mejor calidad de atención posible. Esto no

Autor corresponsal

Anthony De La Cruz

Email

ramsesgutierrez1310@gmail.com

Palabras clave: Hemofilia, factor de coagulación, cascada de coagulación, fibrina, trombina, quality of life.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232202

es posible en algunos entornos fuera de las grandes ciudades, en donde existen puestos de salud con escasos recursos. Los pacientes en estos casos se le dan citas poco frecuentes, y deben recorrer largas distancias para recibir la atención especializada [7].

Existe un cuestionario llamado Hemolatin-QoL el cual fue desarrollado por autores simultáneamente en varios países como: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, Nicaragua, Uruguay y Venezuela, y es útil para clasificar la CVRS de las personas con hemofilia [8].

La hemofilia congénita o hereditaria

La hemofilia congénita se caracteriza por la deficiencia de producción o formación de los factores de coagulación (VIII, IX y XI). Sus manifestaciones clínicas más evidentes son el sangrado como las hemartrosis [9]. Los casos severos se pueden reconocer al momento del nacimiento con sangrados espontáneos en el sistema nervioso central o céfalo-hematomas. En los casos menos severos, en el primer año de vida, se pueden observar hematomas o hematomas musculoesqueléticos en lugares de trauma por caídas. El sangrado por herida se observa en hemofilias leves, usualmente por circuncisión. En la adolescencia, se detecta frecuentemente con metrorragias de difícil manejo. Dependiendo del factor de la coagulación afectada, encontramos 3 distintos tipos de hemofilia hereditaria, que varían en frecuencia y severidad. Para la hemofilia A y B, los factores (VIII, y IX) están en el cromosoma X, mientras que el factor XI para la hemofilia C está localizado en el cromosoma 4 (Ver tabla 1).

El déficit congénito del factor XI (antes llamado hemofilia C o enfermedad de Rosenthal) se caracteriza por tener una mutación del gen F11 (4q35.2), ubicado en el cromosoma X [2]. La mayoría de las personas tienen dos cromosomas sexuales, uno

de cada progenitor. En el hombre, al tener sólo un cromosoma X (XY) si, éste presenta la mutación, desarrollara la enfermedad ya que su otro cromosoma, el Y, no tiene capacidad para producir factor VIII o factor IX. En la mujer, se poseen dos cromosomas XX. En este caso, aunque uno de los dos cromosomas sea portador de una mutación en cualquiera de los factores, se producirá dicho factor gracias al segundo cromosoma X presente en la mujer. Interesantemente, el sangrado causado en esta deficiencia es variable, que quiere decir que algunos pacientes con niveles del factor por debajo del 20%, no sangran; en contraste, puede encontrarse pacientes con niveles más altos (50%) que sangran en procedimientos invasivos [10].

La fisiopatología de esta deficiencia afecta el proceso de amplificación de la cascada de coagulación. En este escenario, ya existe trombina inicial producida de la interacción entre el factor tisular y el factor VII. Sin embargo, también habrá algo de afectación al Complejo Tenasa [11], que también se encarga de la transformación de protrombina a trombina adicional, parcialmente la coagulación. Por esta razón, la afectación a la cascada de coagulación será menor en esta deficiencia. Con la mayor comprensión a través de las investigaciones, se ha desarrollado un nuevo modelo de cascada de coagulación llamada "Modelo Celular de la Cascada de Coagulación" la cual presentamos en el gráfico 1.

En resumen, el problema principal radica en que no puede realizarle la amplificación de la producción de fibrina ya que se requiere la activación de los factores. En todo caso, los tres tipos de hemofilia tienen un factor afectado ubicado en la vía intrínseca de la coagulación, en donde se requieren los factores de la coagulación. Si existe una deficiencia en la producción de estos factores (VIII, IX y XI), el paciente va a tener una disminución variable en la producción de Fibrina, debido a que necesita Trombina para convertir el fibrinógeno a fibrina. Esto ocurre

Tabla 1. Tipos de hemofilia y sus diferencias.

| Tipo | Herencia | Factor | Chr. | Gen | Freq. |
|------|---------------------------------|--------|------|-----|-------|
| A | Recesivo, ligado al cromosoma X | VIII | X | F8 | +++ |
| B | Recesivo, ligado al cromosoma X | IX | X | F9 | ++ |
| C | AD- penetrancia variable | XI | 4 | F11 | + |

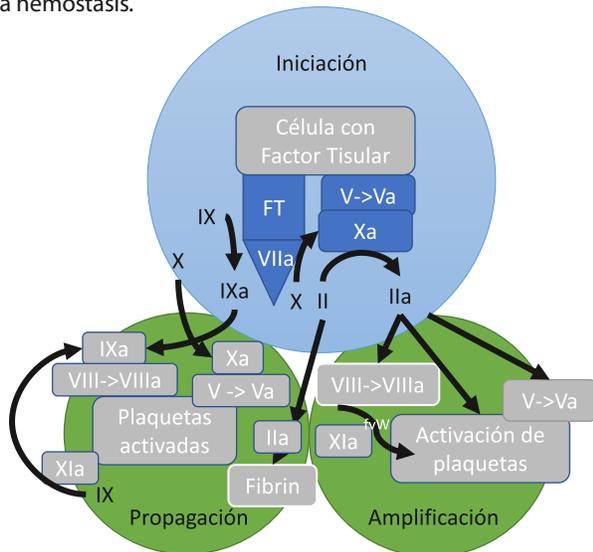
Abreviaciones: Chr: cromosoma; Freq: frecuencia relativa.

a pesar de la producción de Trombina a través del factor tisular y el factor VIII, conocido también como la vía extrínseca en el modelo clásico de la coagulación. El resultado directo será que se producirá fibrina en menor proporción dando un efecto de sangrado [12].

La hemofilia adquirida

Es una entidad que se desarrolla debido a la presencia de autoanticuerpos que inhibe la función del factor 8 [2]. Las manifestaciones observadas son similares a de las hemofilias

Gráfico 1. Nuevo Modelo celular de la coagulación mostrando la contribución del factor tisular y plaquetario en la hemostasis.



Autor: Infomedic International, 2013. Original: Jansen EE, et. al Biomedicines 2021 9 (8), 869. Acceso abierto.

heredades, con sangrados grandes, afectación en el tejido de la piel o en el tejido subcutáneo. Se detecta frecuentemente relacionada a la tercera edad y a mujeres en estado de embarazo o con deficiencias inmunológicas [2].

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: Fed-hemo, Scielo, Pubmed, National Library of Medicine, RareDiseaseAdvisor y Elsevier, utilizando palabras claves como hemofilia, calidad de vida, latinoamérica. Los artículos encontrados en estas fuentes fueron filtrados utilizando criterios como: artículo de hemofilia en la región de Latinoamérica, componente de calidad de vida, instrumentos de medición de la calidad de vida. artículos [13,14]. Se seleccionó 25 artículos en los cuales se tomaron en cuenta las últimas actualizaciones acerca de la información que se estaba investigando. Los artículos que no cumplían con los criterios no fueron incluidos.

RESULTADOS

Durante nuestra revisión bibliográfica encontramos estimaciones de pacientes con hemofilia en Latinoamérica (Ver tabla 2).

La tabla 2 presenta el número de pacientes con hemofilia A y B, mostrando un predominio de casos de hemofilia A en todos

Tabla 2. Personas que padecen hemofilia en Latinoamérica (2017).

| País | Población | Personas con hemofilia | Hemofilia A | Hemofilia B | Hemofilia desconocida |
|----------------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| Brasil | 213,993,441 | 13,337 | 11,141 | 2,196 | -- |
| México | 130,262,220 | 5,892 | 4,867 | 728 | 297 |
| Colombia | 51,265,841 | 3,931 | 3,220 | 711 | 0 |
| Argentina | 45,808,747 | 2,843 | 2,448 | 392 | 3 |
| Venezuela | 28,704,947 | 2,905 | 2,289 | 616 | -- |
| Chile | 19,212,362 | 1,909 | 1,670 | 186 | 53 |
| Bolivia | 11,832,936 | 150 | 122 | 28 | 0 |
| Cuba | 11,317,498 | 498 | 414 | 84 | 0 |
| República Dominicana | 10,953,714 | 526 | 470 | 42 | 14 |
| Honduras | 10,062,994 | 385 | 324 | 36 | 25 |
| Paraguay | 7,219,641 | 436 | 397 | 39 | -- |
| El salvador | 6,518,500 | 203 | 180 | 23 | -- |
| Costa Rica | 5,139,053 | 227 | 182 | 43 | 2 |
| Panamá | 4,381,583 | 319 | 284 | 35 | 0 |
| Uruguay | 3,485,152 | 281 | 235 | 38 | 8 |
| Total | 560,158,629 | 33,842 | 28,243 | 5,197 | 402 |

Nota: Tabla de la Federación Mundial de la Hemofilia actualizada con los datos del año 2021 (último año con los datos registrados. Publicado en octubre de 2022). Fuente: Modificada de referencia. Federación Mundial de la Hemofilia. "Sondeo anual 2021". Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2325.pdf?>[Octubre de 2022].

los países. Los tres países con mayor número de pacientes con hemofilia son Brasil, México, Colombia, Argentina, y Venezuela. Por otro lado, Costa Rica, Panamá y Uruguay presentan el número de casos más bajos de la región. En base a estos datos de la tabla 2, hemos calculado la prevalencia para cada país, por cada 100,000 habitantes. Igualmente, se calculó la incidencia general de la región para establecer un punto de referencia de Latinoamérica. La tabla muestra que Venezuela, Chile, Uruguay, Colombia, Panamá, Brasil y Argentina tiene los índices más altos de Hemofilia en Latinoamérica, por arriba de 6.0 x 100,000 habitantes (Gráfico 2). Los países con incidencias más bajas tenemos Honduras, El Salvador y Bolivia, con incidencias por debajo de 4.0 x 100,000 habitantes.

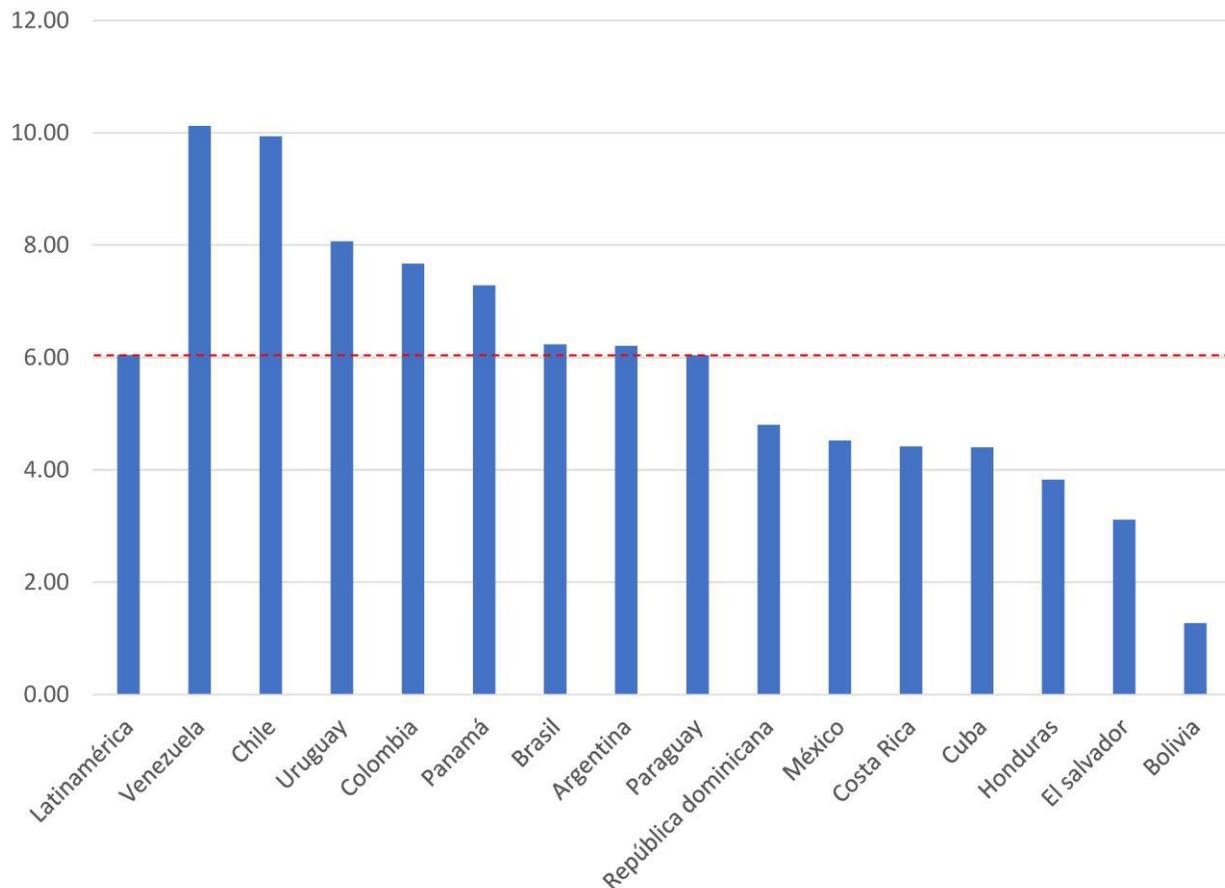
La gravedad de los casos igualmente puede variar significativamente. Hemos encontrado que los pacientes con hemofilia presentan frecuentemente comorbilidades como la artropatía

hemofílica en un (71%), seguido de dislipidemias (27%), sobrepeso (20%) y por último el tabaquismo (11,8%). Por otro lado, vemos dificultades en el acceso a tratamiento, limitaciones a realización de actividades físicas, y problemas como depresión y ansiedad. Por esta razón, se ha propuesto un manejo integral, holístico que permite la valoración, seguimiento y tratamiento integral de estos pacientes [8].

Calidad de vida relacionada a la Salud (CVRS)

La valoración de la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) se ha aplicado a pacientes con hemofilia en múltiples países. Entre estos tenemos a México, Colombia, Brasil, entre otros aplicando los conceptos de valoración holístico que toman en cuenta múltiples factores. Entre estos factores tenemos la función física, el desempeño físico, el dolor corporal, la salud general, la vitalidad, función social, el desempeño emocional y la salud mental [15,16].

Gráfico 2. Incidencia de hemofilia en Latinoamérica.



Fuente: Generado de datos obtenidos del artículo Federación Mundial de la Hemofilia. "Sondeo anual 2021". (Ver tabla 1)

En algunos estudios latinoamericanos en adultos se observó que se utiliza el Hemolatin-QoL, instrumento específico de medición de calidad de vida en pacientes hemofílicos [17]. Este tiene 27 ítems con opciones adjetivales para responder entre 0 y 4.

La puntuación se puede determinar de dos formas: una puntuación total que puede variar desde 0 hasta 108 y otra es una puntuación por dominios, funcionamiento físico (6 ítems), funcionamiento social (4 ítems), salud mental (5 ítems) y condiciones ambientales (3 ítems). Estos puntos de corte se dan por percentil, donde un valor menor a 25 indica CVRS baja, 25-50 media baja, 50-75 media alta y mayor a 75 indica un CVRS alto. La puntuación indica que entre mayor sea este percentil mejor será la calidad de vida relacionada con la salud.

Manejo de comorbilidades

La hemofilia puede estar acompañada de otras enfermedades que pueden causar afectación física y emocional, demostrando la importancia de una atención integral [18]. El manejo del dolor es un factor importante descritos en donde se reportó que 39% de los pacientes de su estudio tomaban analgésicos y un 9%, tomaban tratamiento para la depresión y ansiedad [19].

Otros factores importantes que han sido reportados como considerablemente bajos son el deporte, tiempo libre, y la incertidumbre en el futuro dentro de los aspectos del CVRS. Otro aspecto descrito en la literatura es el apoyo social de grupos que comparten con las personas con hemofilia a través de redes sociales y centros de hemofilia, los cuales impactan positivamente a la calidad de vida de los pacientes [20].

Disponibilidad de Tratamiento

Según el estudio de Aguilar-Palacios de Cuba, la disponibilidad al tratamiento recibió un puntaje promedio 30,73, siendo este el más alto en la escala CVRS. No obstante, en zonas como Rio de Janeiro se han logrado grandes avances en el tratamiento de las personas con hemofilia, ya que cuentan con provisiones de factores de coagulación los cuales son subministrados a los mismos de forma gratuita [21].

Igualmente, en países como México la mitad de los pacientes son tratados por una institución certificada como la Federación Mundial de Hemofilia o el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Mientras que la otra mitad se reportó que son tratados con técnicas obsoletas como el plasma o los crioprecipitados, dejando en evidencia el alto riesgo en la calidad de vida en estos pacientes, convirtiéndolos en un blanco para las hospitalizaciones y demás complicaciones con la enfermedad [22]. Sin embargo, no hemos encontrado evaluación del CVRS para valorar el impacto de estas intervenciones en la calidad de vida de estos pacientes.

Un estudio de corte transversal en pacientes con hemofilia realizado en Medellín - Colombia, demostró que esta suele tratarse con profilaxis y algunos también tienen que asistir a terapia física, condicionando así el tratamiento a un manejo más integral [15]. En este caso, la valoración del CVRS coloca a la función física, con un puntaje de 77.3, en los pacientes con hemofilia moderada y grave comparándolas con los índices de la población general. Esto es seguido por el dolor corporal con un puntaje de 73.6, y la salud general, con un puntaje de 72.7.

Terapia física

También se analizó la importancia de la condición física, en relación con la prevención y el tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas en el paciente hemofílico. Algunas instituciones como la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) explican que la condición física del paciente hemofílico, instrumentada mediante terapia sustitutiva de factores de la coagulación, es fundamental y requiere fisioterapia, ejercicio físico y deporte [23].

La autoestima

La autoestima es otro factor estudiado en esta población. En una cohorte de 60 pacientes, se evaluó el grado de autoestima por medio de formularios, tomando en cuenta actividades deportivas, tiempo libre, el futuro [19]. Se observaron niveles bajos de autoestima en los pacientes y se definió este aspecto como predictivo para la calidad de vida.

Hay secuelas psicológicas y clínicas que están arraigadas al desempeño en diversas áreas como la funcionalidad en el hogar, la integración social y la productividad laboral, de la cual los puntajes más altos obtenidos en las pruebas SF-36 refieren a los dominios del área física: "dolor y funcionamiento físico", la cual puede afectar en mayor o menor medida en los países mostrados como ejemplo [15,16,19,24].

DISCUSIÓN

En nuestros países latinoamericanos, existe una importante incidencia de casos de hemofilia. Los casos de hemofilia se pueden clasificar en leve, moderada o severa de modo a la cantidad de residuos plasmáticos activos encontrados del factor deficiente, cada uno de estos puede afectar en mayor o menor medida el desempeño del paciente [1,2]. Los datos encontrados revelan que aunque Brasil, México y Venezuela tienen la mayoría de los casos, hay una mayor incidencia en Chile, Venezuela, Uruguay, y Panamá. Vale destacar que Venezuela aparece tanto con gran número de casos como con una importante incidencia (Ver tabla 1 y 2).

El tipo de hemofilia predominante en las américas es tipo A. Algunos estudios demuestran que la hemofilia moderada es la más frecuente, manifestándose en los pacientes sangrados de alta frecuencia, aunque es normal que en varias circunstancias puedan referirse al tipo severo por su evolución clínica conforme pasa el tiempo [1,8]. Cabe destacar que, aunque los sangrados espontáneos son muchos más frecuentes en los hemofílicos severos. Sin embargo, el porcentaje del factor no debe ser el criterio único para la clasificación del paciente, ya que debe tenerse en cuenta también la expresión clínica individual de la enfermedad, sus complicaciones y las secuelas que pudieran contribuir al desangrado en determinados sitios y varían significativamente entre pacientes [4,6].

La calidad de vida es también un aspecto que debe tomarse en cuenta al momento de manejar un paciente con hemofilia. La calidad de vida de las personas se ven comprometidas debido a las incomodidades y complicaciones que se pueden presentar durante la vida, en especial en los niños adolescentes y adultos [3].

Se realizaron estudios que analizan en diversas regiones que tanto puede llegarles a afectar la enfermedad durante su día a día. Cabe resaltar que los actuales esfuerzos regionales son enfocados a mejorar el impacto en la calidad de vida de los pacientes en las últimas décadas y no solamente al manejo sintomático [15,22].

Se debe destacar la importancia de herramientas de evaluación de la calidad de vida relacionada a la salud (CVSR) ya que

son necesarias para implementar la valoración en más países. Algunas de las herramientas identificadas en los estudios fueron: SF-36 y PedsQLTM [8,15,16].

Los aspectos psico-sociales son muy relevantes. Esto se observa en los puntajes de los aspectos psicológicos el cual incluye el funcionamiento emocional y la salud mental, ambos obtuvieron medianas cercanas a los puntajes máximos de cada subescala estudiada [19]. Esto coincide con los resultados de un estudio brasileño y otro griego que usaron la escala HaemA-QoL, que se puede explicar por haberse dado un manejo holístico paciente que disminuye el estigma y los síntomas de ansiedad y depresión [18,23].

Esto sugiere la necesidad de acompañamiento psicológico y atención moderada que permite reducir las molestias que presentan estos pacientes, a modo de control y restaurar de cierto modo la calidad de vida de una persona sana, aunque se pueden notar diferencias en los resultados entre países como Suecia y Brasil con países latinoamericanos. La experiencia de países como Suecia y Brasil se pueden tomar como modelo a implementar en nuestros países latinoamericanos, mediante la inversión en recursos para el manejo integral y efectivo de los pacientes con hemofilia [14,17,25].

Los estudios también revelaron que los grupos etarios escolares presentan una mayor sensibilidad a la reducción de la CVRS, que puede estar relacionados a la disponibilidad de recursos y el grado de concientización sobre la enfermedad desde edades tempranas (tanto a los padres como a los pacientes) [15,22]. Como ejemplo podemos utilizar de referencia a Irán, en la que hay se observa bajos CVRS debido a las deficiencias de acceso a un sistema de educación y médico especializados. Esto también se puede observar inclusive en países desarrollados y en vías de desarrollo [16].

El puntaje del CVRS también se ve afectado por las secuelas de la enfermedad, las cuales afectan las tareas cotidianas y el desplazamiento normal del paciente. Su participación en actividades sociales, deportivas y recreativas se ven limitadas, reduciendo así su calidad de vida [23].

Como datos adicionales, si agregamos a los pacientes de mayor edad podemos encontrar comportamientos de la CVRS aún más deteriorados que a comparación de los niños y adultos de las recientes décadas, ya que podría explicarse porque ellos estuvieron sin tratamiento durante mucho tiempo, lo que los llevó a disfuncionalidades, complicaciones y dolores por secuelas [23,24].

La cantidad de fuentes bibliográficas disponibles hoy en día asociadas a calidad de vida del paciente hemofílico demuestran un esfuerzo global para mejorar la atención de estos pacientes de forma holística. Esperamos que esta tendencia continúe en nuestros países latinoamericanos para proveer una atención que incluya aspectos de calidad de vida, tanto psicológica, y física con el pasar del tiempo [17,19,24].

CONCLUSIÓN

Como punto final de este trabajo se puede concluir, que la hemofilia se nos puede presentar de dos maneras: congénita que se da por una alteración en los factores de coagulación VIII, IX o XI; o adquirida, por la presencia de anticuerpos en caso de neoplasia o como una enfermedad autoinmune.

Si bien en ocasiones la hemofilia puede afectar la calidad de vida de las personas y sus relaciones interpersonales, cada día se trabaja para tratar que las personas con este padecimiento tengan una vida normal basándose en nuevas técnicas y tratamiento como anteriormente se mencionó, y dándole importancia a las terapias físicas, tomando en cuenta que la condición física es importante para prevenir este padecimiento. Nuestro mensaje final es que es de suma importancia que se desarrollen protocolos clínicos que permitan la valoración integral de estos pacientes que incluya aspectos hematológicos, pero también psico-sociales que impacten positivamente su calidad de vida.

Agradecimiento

Agradecemos al **Dr. Ignacio Véliz**, al **Dr. Gabriel Chichilla**, y al **Dr. Enrique D. Austin** por revisión crítica, y recomendaciones para mejorar esta revisión bibliográfica; igualmente agradecemos al **Dr. Jorge D. Méndez-Ríos**, por orientarnos en el proceso de elaboración de este manuscrito y apoyo en la redacción.

REFERENCIAS

- [1] Haron F. Alvarez. "Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con hemofilia congénita de tipos A y B en Santiago de Cuba". Scielo. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192022000300005&lang=es [8 de junio de 2022].
- [2] Marina O. Palacios; Carlos I. Gómez; Begoña P. López. "Déficit de factor XI. A propósito de un caso". Scielo. Disponible: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000400015 [25 de mayo de 2020].
- [3] Martín Milanese; Julieta Olmedo; Gastón Caeiro. "Hemofilia adquirida Reporte de cuatro casos". National Library of Medicine. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004293/#:~:text=La%20hemofilia%20adquirida%20es%20un%20trastorno%20poco%20frecuente%20de%20la,espont%C3%A1neos%20en%20distintos%20sitios%20corporales> [7 de mayo de 2022].
- [4] Thatiana B. Guimarães; Mariana B. Ferreira-Cabrini; Camila L. Quaglio. "Temporomandibular Disorder: Prevalence Among Hemophilic Patients". Scielo. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200017&lang=es [Agosto de 2015].
- [5] Carlos Prado Romero; Maricela Osorio Guzmán. "Adherencia terapéutica en hemofilia, adaptación lingüística del VERITAS-Pro en población mexicana". Scielo. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000200011&lang=es [1 de junio de 2022].
- [6] Ana I. Pacheco-Serrano; David Lucena-Anton; José A. Moral-Muñoz. "Rehabilitación física en pacientes con artropatía hemofílica: revisión sistemática y metaanálisis sobre dolor". Scielo. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232021000200124&lang=es [12 de enero de 2022].
- [7] Mariana Sayago; claudio lorenzo. "Acceso mundial y nacional al tratamiento de la hemofilia: reflexiones bioéticas críticas sobre la exclusión en salud". Scielo. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/icse/a/6G8YKvsdtwWBsZJJVfXCSXR/?lang=pt> [11 de mayo de 2020].
- [8] Breitner A. Rubiano; Jenny G. Valencia. "Calidad de vida en adultos con hemofilia afiliados a un programa de salud en Medellín, Colombia". Scielo. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932021000300206&lang=es [30 de julio de 2021].

- [9] EF Cruz-Cruz; C Peralta-Sánchez; H Valdivia-Chiñas. "Paciente con hemofilia tipo A: sometido a drenaje de hematoma intraparenquimatoso: Manejo anestésico". Scielo. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200088&lang=es [Agosto de 2019].
- [10] Raquibul Bashar, Tsokos Chris P, Statistical Model for Detecting Probability of Severity Level of Hemophilia A, Health Sci J. Vol: 16 No: 7:963. Disponible en: <https://www.itmedicalteam.pl/articles/statistical-model-for-detecting-probability-of-severity-level-of-hemophilia-a.pdf> [17 de agosto de 2022].
- [11] Belsy Guerrero; Mercedes López. "Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio". Scielo. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010 [Diciembre de 2015].
- [12] Harshi Dhingra. "Hemophilia". RareDiseaseAdvisor. Disponible en: <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/hemophilia-pathophysiology/> [8 de octubre de 2021].
- [13] Fedhemos. "Hemofilia". Disponible en: <https://fedhemo.com/que-es-la-hemofilia/> [Recuperado el 28 de marzo de 2023].
- [14] Erick Berntorp; Kathelijin Fischer; Daniel P Hart. "Haemophilia". Pubmed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168126/> [24 de junio de 2021].
- [15] Alexandra F. Castaño; Mauricio J Restrepo; Fabio S. Durán. "Calidad de vida en una población con hemofilia: estudio de corte transversal en un centro de tratamiento de hemofilia". Elsevier. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-calidad-vida-una-poblacion-con-S0121812316300949?referer=buscador> [Enero-marzo 2017].
- [16] Masoume Rambod; Farkhondeh Sharif; Zahra Molazem. "Health-Related Quality of Life and Psychological Aspects of Adults With Hemophilia in Iran". Pubmed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29575928/> [26 de marzo de 2018].
- [17] Raúl P. Bianco; Margareth C. Ozelo; Paula R. Villaça. "Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors. A Latin American perspective". Scielo. Dponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802008000300009&lang=es [Junio de 2008].
- [18] Stefanie V. Nobre; Antonio G. Alves P; José A. da Silva F. "Calidad de vida relacionada con la salud de personas con hemofilia en el noreste de Brasil". Scielo. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000200015&lang=es [1 de junio de 2022].
- [19] Luis H. Aguiar P; Ana O. Ruíz M; Julio R. Martínez A. "Autoestima y estilos de afrontamiento: predictores de la calidad de vida en personas con hemofilia". Scielo. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000200006&lang=es [1 de junio de 2022].
- [20] Sheeran P, Maki A, Montanaro E, Avishai-Yitshak A, Bryan A, Klein WMP, et al. The impact of changing attitudes, norms, and self-efficacy on health-related intentions and behavior: A meta-analysis. Health Psychol. 2016;35(11):1178-88. DOI: <https://doi.org/10.1037/hea0000387> [Links]
- [21] Eva M. A. Fuentes; Luiz Amorim; Silvia M. Carvalho. "El tratamiento de la hemofilia en el estado de Rio de Janeiro, Brasil". Scielo. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2003.v13n2-3/124-128/> [19 de noviembre de 2002].
- [22] Maricela O. Guzmán; Sandra O. González; Georgina E. Bazán R. "Calidad de vida relacionada con la salud percibida por pacientes pediátricos con hemofilia y por sus padres". Scielo. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/spm/2015.v57n2/112-114/> [Recuperado el 28 de marzo de 2023].
- [23] Felipe Querol; Safia P. Alenda; José Enrique Gallach. "Hemofilia: ejercicio y deporte". Elsevier. Disponible en: <https://www.apunts.org/es-hemofilia-ejercicio-deporte-articulo-X0213371711018172?ref=busqueda&ant=X140599401124181X&sig=S0187893X18301095> [Enero-marzo 2011].
- [24] Judy A. David; Brian M. Feldman. "Assessing activities, participation, and quality of life in hemophilia: relevance, current limitations, and possible options". Pubmed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485720/> [20 de octubre de 2015].
- [25] Azza A G Tantawy; Sylvia Von Mackensen; Mohammed A M El-Laboudy. "Health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with hemophilia A". Pubmed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21271776/> [27 de enero de 2011].