Revista esprint Investigación

https://rei.esprint.tech
Vol. 5 N° Esp.2, Edición Especial 2026 (349-363) ISSN: 2960-8317
Salud y Ciencias de la Vida

Artículo de revisión

Pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas en pacientes con coagulopatías hereditarias. Revisión sistemática

Laboratory tests and clinical manifestations in patients with hereditary coagulopathies. A systematic review

Gabriela Belén Tubón Arcos*
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
gabriela.tubon@unach.edu.ec
https://orcid.org/0009-0007-4333-3410

Aida Mercedes Balladares Saltos
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
aballades@unach.edu.ec
https://orcid.org/0000-0003-2286-4726

***Correspondencia:**
gabriela.tubon@unach.edu.ec

Cómo citar este artículo:
Tubón, G., & Balladares, A. (2026). Pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas en pacientes con coagulopatías hereditarias. Revisión sistemática. *Esprint Investigación, 5*(Esp.2), 349-363. https://doi.org/10.61347/ei.v5iEsp.2.408

Recibido: *21 de septiembre de 2026*
Aceptado: *22 de octubre de 2026*
Publicado: *30 de octubre de 2026*

Copyright: Derechos de autor 2026 Gabriela Belén Tubón Arcos, Aida Mercedes Balladares Saltos.

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.

Resumen: Las coagulopatías hereditarias presentan manifestaciones clínicas y alteraciones hemostáticas que requieren diferentes procedimientos de evaluación. El objetivo de esta investigación fue sintetizar las principales pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas descritas en pacientes con hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand, diferenciando los hallazgos analíticos, el rendimiento diagnóstico y las asociaciones clínico-analíticas. Se realizó una revisión sistemática con síntesis narrativa, siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se analizaron publicaciones comprendidas entre 2020 y 2026, recuperadas de PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y SciELO. Se identificaron inicialmente 329 registros, de los cuales 27 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad. Los resultados evidenciaron el uso de ensayos de actividad de los factores VIII y IX, pruebas antigénicas y funcionales del factor von Willebrand, análisis multiméricos, estudios moleculares y pruebas globales de coagulación. Se identificaron discrepancias entre ensayos de una etapa y métodos cromogénicos, diferencias en la clasificación diagnóstica y variaciones en las manifestaciones hemorrágicas según las características de las poblaciones estudiadas. Se concluyó que las coagulopatías hereditarias presentan una considerable heterogeneidad clínica y analítica, por lo que los hallazgos deben interpretarse considerando las características de los pacientes, los métodos utilizados y los tratamientos recibidos. La evidencia disponible no permitió establecer la superioridad general de las pruebas combinadas ni proponer un algoritmo diagnóstico universal.

Palabras clave: Coagulopatías hereditarias, diagnóstico de laboratorio, enfermedad de von Willebrand, hemofilia, manifestaciones clínicas.

Abstract: *Hereditary coagulopathies present clinical manifestations and haemostatic abnormalities that require different assessment procedures. The objective of this study was to synthesise the main laboratory tests and clinical manifestations reported in patients with haemophilia A, haemophilia B and von Willebrand disease, distinguishing analytical findings, diagnostic performance and clinicopathological associations. A systematic review with narrative synthesis was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Publications from 2020 to 2026 were retrieved from PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and SciELO. An initial 329 records were identified, of which 27 studies met the eligibility criteria. The results revealed the use of factor VIII and IX activity assays, von Willebrand factor antigenic and functional tests, multimer analysis, molecular studies and global coagulation assays. Discrepancies between one-stage and chromogenic assays, differences in diagnostic classification and variations in bleeding manifestations were identified according to the characteristics of the populations studied. It was concluded that hereditary coagulopathies exhibit considerable clinical and analytical heterogeneity; therefore, findings should be interpreted considering patient characteristics, the methods employed and the treatments received. The available evidence did not establish the overall superiority of combined testing strategies or support the proposal of a universal diagnostic algorithm.*

Keywords*: Clinical manifestations, haemophilia, hereditary coagulopathies, laboratory diagnosis, Von Willebrand disease.*

1. Introducción

Las coagulopatías hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hemorrágicos asociados con alteraciones en los mecanismos de la hemostasia. Entre las principales se encuentran la hemofilia A, la hemofilia B y la enfermedad de von Willebrand (EvW), relacionadas con deficiencias o alteraciones funcionales del factor VIII (FVIII), factor IX (FIX) y factor von Willebrand (VWF), respectivamente (Aghighi et al., 2020; Atsou et al., 2021; Owaidah et al., 2023). Estas enfermedades presentan características clínicas y analíticas diferentes que requieren una evaluación específica.

La expresión clínica de estas coagulopatías comprende manifestaciones hemorrágicas de intensidad y localización variables, determinadas por el tipo de trastorno y las características individuales de los pacientes. En la EvW se han descrito hemorragias mucosas, gastrointestinales, genitourinarias, articulares y musculares, además de equimosis (Owaidah et al., 2023). Por su parte, en la hemofilia A y B se han estudiado las características del fenotipo hemorrágico y su relación con diferentes parámetros hemostáticos (Måseide et al., 2021).

La evaluación de la hemofilia A y B comprende principalmente la determinación de la actividad de FVIII y FIX, respectivamente, mediante métodos analíticos específicos. Estos procedimientos permiten identificar alteraciones de la coagulación y contribuyen a la caracterización de la enfermedad (Aghighi et al., 2020; Atsou et al., 2021). Asimismo, los estudios moleculares han permitido investigar variantes genéticas asociadas con la hemofilia y complementar los hallazgos obtenidos mediante pruebas convencionales (Carreño-Garrido et al., 2022; Wang et al., 2025).

En la EvW, el diagnóstico requiere integrar pruebas cuantitativas y funcionales que permitan evaluar las características del VWF. Entre ellas se encuentran la determinación del antígeno (VWF), la actividad de cofactor de ristocetina (VWF), los ensayos dependientes de GPIb y la unión al colágeno (VWF). Estas pruebas pueden complementarse con análisis multiméricos y estudios moleculares para mejorar la caracterización de los diferentes subtipos de la enfermedad (Christopherson et al., 2022; Godoy-Corredor et al., 2025; Kimiaei et al., 2025).

La valoración clínica también incluye herramientas estandarizadas para cuantificar los antecedentes y la intensidad de las hemorragias, como el ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT). Estas evaluaciones se han integrado con pruebas fenotípicas y moleculares para estudiar las características de los pacientes con EvW (Lapić et al., 2022). Además, se han documentado variaciones relacionadas con la edad en los niveles de VWF y FVIII, así como cambios en las puntuaciones hemorrágicas durante el seguimiento clínico (Biguzzi et al., 2021; Lavin et al., 2022).

A pesar de los avances diagnósticos, persisten diferencias entre los métodos empleados y sus resultados, lo que puede dificultar la interpretación de determinados parámetros hemostáticos. En la hemofilia se han evaluado diferencias analíticas entre preparados de FVIII y métodos de laboratorio (Mueller et al., 2024). En la EvW se han identificado limitaciones de los ensayos funcionales y variabilidad en la clasificación diagnóstica, particularmente en algunos subtipos (Christopherson et al., 2022; DiGiandomenico et al., 2021).

La integración de información clínica, fenotípica y molecular resulta relevante para comprender las características de las coagulopatías hereditarias. Algunos estudios han demostrado que la evaluación conjunta de estos componentes permite revisar diagnósticos previamente establecidos y mejorar la caracterización de determinados pacientes con EvW (Lapić et al., 2022). Sin embargo, la diversidad de poblaciones, procedimientos analíticos y criterios diagnósticos empleados dificulta la comparación directa de los resultados publicados y evidencia la necesidad de sistematizar los hallazgos disponibles.

En este contexto, resulta pertinente desarrollar una revisión sistemática que integre la evidencia científica sobre las pruebas de laboratorio, las alteraciones hemostáticas y moleculares, y las manifestaciones clínicas de las coagulopatías hereditarias. El objetivo de este estudio fue analizar las principales pruebas de laboratorio y las manifestaciones clínicas descritas en pacientes con hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand.

Para alcanzar este propósito, se formularon las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuáles son las principales pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la hemofilia A, la hemofilia B y la enfermedad de von Willebrand? ¿Cuáles son los principales hallazgos hemostáticos y moleculares reportados en pacientes con estas coagulopatías hereditarias? ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas descritas en estos pacientes y qué relación presentan con los hallazgos de laboratorio?

2. Metodología

Se desarrolló una revisión sistemática con síntesis narrativa sobre la hemofilia A, la hemofilia B y la enfermedad de von Willebrand (EvW), orientada al análisis de las principales pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas descritas en pacientes con coagulopatías hereditarias. La investigación se estructuró conforme a las directrices de la declaración PRISMA 2020, con el propósito de organizar y documentar los procedimientos de identificación, selección y evaluación de los estudios incluidos.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos científicos publicados entre 2020 y 2026, disponibles en inglés o español y cuyo texto completo pudo recuperarse. Se consideraron investigaciones realizadas con pacientes o muestras clínicas relacionadas con hemofilia A, hemofilia B y EvW. Asimismo, se seleccionaron estudios que abordaron pruebas de laboratorio, métodos diagnósticos, caracterización molecular o manifestaciones clínicas asociadas con los hallazgos hemostáticos de estas enfermedades.

Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos de opinión, cartas y protocolos de investigación que no presentaron resultados originales. También se descartaron publicaciones que no cumplieron con el periodo establecido o los idiomas definidos en los criterios de inclusión. Se omitieron estudios realizados exclusivamente en animales o modelos *in vitro* sin muestras clínicas de pacientes, así como registros duplicados identificados durante el proceso de selección bibliográfica.

La identificación y eliminación de registros duplicados se efectuó mediante el gestor bibliográfico Zotero. Posteriormente, los documentos que no pudieron recuperarse a texto completo se registraron por separado, con el propósito de documentar las exclusiones correspondientes. La información obtenida durante las diferentes etapas de identificación y selección bibliográfica se organizó de acuerdo con la estructura del diagrama de flujo PRISMA 2020.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en cuatro bases de datos científicas: Scopus, PubMed/MEDLINE, SciELO y Web of Science. Se utilizaron términos relacionados con las coagulopatías hereditarias, sus procedimientos diagnósticos y las pruebas de laboratorio. Para combinar los conceptos de búsqueda

se emplearon los operadores booleanos AND y OR, mediante ecuaciones formuladas en inglés y español, de acuerdo con las características de cada fuente consultada.

Se identificaron inicialmente 329 registros, distribuidos entre Scopus (n = 176), PubMed/MEDLINE (n = 74), Web of Science (n = 62) y SciELO (n = 17). Después de eliminar 93 registros duplicados, permanecieron 236 documentos para la fase de cribado. Posteriormente, estos registros se sometieron al proceso de selección conforme a los criterios de elegibilidad establecidos. Las estrategias utilizadas y las cantidades recuperadas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Estrategias de búsqueda por base de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Registros
PubMed/MEDLINE	("hemophilia A" OR "hemophilia B" OR "von Willebrand disease") AND ("laboratory diagnosis" OR "laboratory test" OR "laboratory tests" OR "coagulation assay" OR "coagulation assays")	74
Scopus	("hemophilia A" OR "hemophilia B" OR "von Willebrand disease") AND ("laboratory diagnosis" OR "laboratory test" OR "laboratory tests" OR "coagulation assay" OR "coagulation assays")	176
SciELO	(hemofilia OR "enfermedad de von Willebrand") AND (diagnóstico OR laboratorio)	17
Web of Science	("hemophilia A" OR "hemophilia B" OR "von Willebrand disease") AND ("laboratory diagnosis" OR "laboratory test" OR "laboratory tests" OR "coagulation assay" OR "coagulation assays")	62
Total		329

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los 27 estudios incluidos se evaluaron mediante herramientas seleccionadas según el diseño de cada investigación. Para los 24 estudios observacionales se utilizaron los instrumentos de valoración crítica del Joanna Briggs Institute (JBI), correspondientes a estudios de cohortes, transversales y series de casos. Los tres estudios centrados en la exactitud diagnóstica se examinaron mediante la herramienta QUADAS-2.

Debido a la heterogeneidad de los diseños metodológicos, no se estableció una puntuación de corte universal como criterio de exclusión. Los resultados de la evaluación crítica se utilizaron para valorar cualitativamente la solidez de la evidencia y considerar las posibles fuentes de sesgo de los estudios incluidos. Las herramientas empleadas, los diseños evaluados y sus principales criterios de valoración se presentan en la tabla 2.

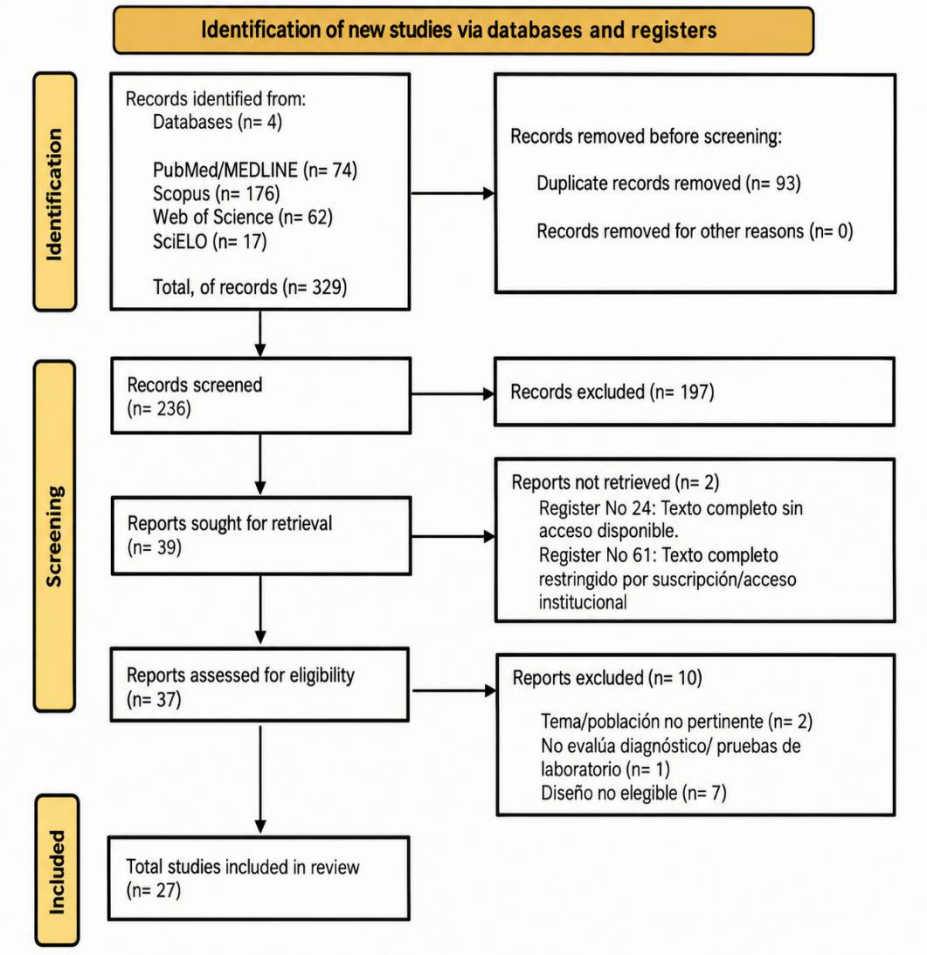
Tabla 2

Síntesis de las herramientas utilizadas para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Herramienta de evaluación	Diseño o enfoque	Número de estudios	Principales criterios de evaluación
JBI	Estudios observacionales de cohortes, transversales y series de casos	24	Selección de participantes, medición de variables y resultados, factores de confusión y criterios específicos de cada diseño.
QUADAS-2	Estudios de exactitud diagnóstica	3	Selección de pacientes, prueba índice, estándar de referencia y flujo y tiempos.
Total		27	

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA 2020



3. Resultados

La revisión sistemática incluyó 27 estudios científicos sobre las pruebas de laboratorio, los hallazgos hemostáticos y moleculares y las manifestaciones clínicas de las coagulopatías hereditarias. La evidencia recopilada comprendió investigaciones sobre hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand (EvW), desarrolladas en diferentes poblaciones y contextos clínicos. Los resultados se organizaron en tres apartados, de acuerdo con las preguntas de investigación establecidas, para facilitar su presentación y comparación.

Principales pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de las coagulopatías hereditarias

Los estudios incluidos describieron diferentes procedimientos para la evaluación de la actividad de los factores de coagulación, entre ellos los ensayos de una etapa, las pruebas cromogénicas y los análisis de generación de trombina. También se identificaron investigaciones que incorporaron técnicas moleculares para complementar el diagnóstico. La tabla 3 presenta las principales pruebas utilizadas en pacientes con hemofilia A y B, junto con las características de las muestras y los hallazgos analíticos reportados.

Tabla 3

Pruebas de laboratorio y principales hallazgos en pacientes con hemofilia A y B

Autor y año	Coagulopatía	Población o muestra	Prueba o parámetro de laboratorio	Principales hallazgos
Aghighi et al. (2020)	Hemofilia A	68 pacientes	Actividad de FVIII, tromboelastometría, generación de trombina y análisis de onda del TTPa	Se reportaron valores de sensibilidad del 92 % y especificidad del 95 % para un parámetro de velocidad máxima. La altura del pico de trombina presentó valores del 100 % y 94 %, respectivamente.
Atsou et al. (2021)	Hemofilia B grave	15 pacientes y 60 muestras	Actividad de FIX, ensayos cromogénicos y generación de trombina	Los ensayos cromogénicos tendieron a subestimar la actividad de FIX en valores inferiores a 20 IU/dL. La velocidad de generación de trombina mostró sensibilidad ante sus variaciones.
Hatayama et al. (2022)	Hemofilia A sin inhibidores	27 muestras de tres pacientes tratados con emicizumab	Ensayo de una etapa y ensayo cromogénico para FVIII	Los modelos de regresión presentaron coeficientes de determinación de 0,95 y 0,96 para los modelos simple y múltiple, respectivamente.
Mueller et al. (2024)	Hemofilia A grave	18 pacientes	Ensayos de una etapa, pruebas cromogénicas y generación de trombina	Se identificaron diferencias entre los ensayos de una etapa y cromogénicos para lonoctocog alfa, mientras que las pruebas globales mostraron efectos comparables entre concentrados.
Arias-Salgado et al. (2026)	Hemofilia A tratada con emicizumab	Muestras clínicas evaluadas *ex vivo*	Concentrados de FIX, agentes de derivación (*bypass*) y generación de trombina	Se investigaron los efectos procoagulantes de diferentes combinaciones terapéuticas y la influencia de los inhibidores de FVIII.
Carreño-Garrido et al. (2022)	Hemofilia en familias estudiadas	Familias con antecedentes de hemofilia	Diagnóstico molecular indirecto	Se identificaron nueve portadoras y se reportaron cuatro diagnósticos prenatales.
Wang et al. (2025)	Hemofilia A	Familia con una mujer y 12 varones afectados	Actividad de FVIII y análisis molecular del gen F8	Se identificó la variante F8 c.1918G>T (p.V640F). La mujer afectada presentó una actividad de FVIII de 1,9 IU/dL.

Principales hallazgos hemostáticos y moleculares en pacientes con coagulopatías hereditarias

Los estudios relacionados con la caracterización hemostática y molecular examinaron diferencias entre métodos analíticos, variaciones en la actividad de los factores de coagulación y alteraciones genéticas asociadas con estas enfermedades. Se identificaron investigaciones que evaluaron la respuesta de muestras clínicas ante determinadas intervenciones terapéuticas y otras orientadas al diagnóstico familiar. La Tabla 4 sintetiza los principales hallazgos, considerando las características de las muestras, los procedimientos empleados y el alcance de los resultados.

Tabla 4

Pruebas de laboratorio y hallazgos hemostáticos y moleculares en coagulopatías hereditarias

Estudio y condición	Participantes o muestras	Evaluación	Hallazgo y alcance
Raventós et al. (2025). Hemofilia A grave	Pacientes en profilaxis con emicizumab	Concentrado FVIII/VWF derivado de plasma y evaluación *ex vivo*	La adición del concentrado aumentó la generación de trombina y redujo los tiempos de coagulación en las condiciones experimentales evaluadas.
Mueller et al. (2024). Hemofilia A grave	18 pacientes	Ensayos de una etapa, pruebas cromogénicas y generación de trombina	Se identificaron discrepancias analíticas para lonoctocog alfa, mientras que las pruebas globales mostraron efectos comparables entre los concentrados examinados.
Wang et al. (2025). Hemofilia A	Familia con una mujer y 12 varones afectados	Actividad de FVIII y análisis molecular del gen F8	Se identificó la variante F8 c.1918G>T (p.V640F), asociada con los hallazgos genéticos y hemostáticos de la familia estudiada.
Atsou et al. (2021). Hemofilia B grave	15 pacientes y 60 muestras	Actividad de FIX, ensayos cromogénicos y generación de trombina	Se observaron diferencias en la estimación de FIX y variaciones de los parámetros de generación de trombina según su actividad.
Hatayama et al. (2022). Hemofilia A sin inhibidores	27 muestras de tres pacientes tratados con emicizumab	Ensayo de una etapa, prueba cromogénica y modelos de regresión	Los modelos utilizados para estimar la actividad de FVIII presentaron valores de R^2 de 0,95 y 0,96. Los resultados correspondieron a un ajuste analítico.
Arias-Salgado et al. (2026). Hemofilia A tratada con emicizumab	Muestras clínicas evaluadas *ex vivo*	Concentrados de FIX, agentes *bypass* y evaluación de inhibidores de FVIII	Los concentrados de FIX aumentaron la actividad procoagulante asociada con emicizumab en las condiciones experimentales investigadas.
Solano-Trujillo et al. (2020). EvW y hemofilia A no grave	24 pacientes	Prueba de respuesta a desmopresina y determinaciones hemostáticas	Se evaluaron las respuestas hemostáticas a la desmopresina en pacientes con ambas coagulopatías.
Carreño-Garrido et al. (2022). Hemofilia familiar	Familias con antecedentes de hemofilia	Diagnóstico molecular indirecto	Se identificaron nueve portadoras y se documentaron cuatro diagnósticos prenatales.

Manifestaciones clínicas y su relación con los hallazgos de laboratorio

Los estudios sobre manifestaciones clínicas describieron diferentes patrones hemorrágicos en pacientes con coagulopatías hereditarias, particularmente en aquellos diagnosticados con EvW. Se documentaron episodios de sangrado mucoso, articular, muscular y genitourinario, además de alteraciones en determinados parámetros hemostáticos. Otras investigaciones examinaron las variaciones de VWF y FVIII relacionadas con la edad, las dificultades de clasificación diagnóstica y las repercusiones de los episodios hemorrágicos. La tabla 5 presenta los principales resultados.

Tabla 5

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio en coagulopatías hereditarias

Estudio	Población o muestra	Evaluación	Tipo de análisis	Principales hallazgos
Pezeshkpoor et al. (2025)	Estudio familiar	Pruebas hemostáticas y caracterización familiar	Clínico y analítico	Se identificó la coexistencia de EvW y deficiencia de antitrombina en una familia.
AlSaleh et al. (2020)	640 adultos jóvenes	Hemograma, TP, TTPa, factores de coagulación, VWF y función plaquetaria	Descriptivo de laboratorio	Se identificaron 14 participantes con actividad de VWF inferior al 50 %. Un total de 576 participantes (90 %)

				presentó resultados normales en los ensayos de factores.
Christopherson et al. (2022)	Pacientes evaluados mediante pruebas funcionales de VWF	VWF y VWF	Comparación analítica	Se observaron discrepancias entre los ensayos funcionales utilizados para evaluar la actividad del VWF.
DiGiandomenico et al. (2021)	Pacientes con variantes de EvW tipo 2A, 2B, 2M y 2N	Pruebas especializadas y clasificación diagnóstica	Comparación diagnóstica	Se identificaron diferencias entre la clasificación inicial y los resultados de la reevaluación centralizada.
Dong et al. (2026)	Pacientes evaluados mediante criterios diagnósticos contemporáneos	Pruebas de VWF según las guías de 2021	Descriptivo de clasificación	Se reportaron modificaciones en la clasificación diagnóstica y el manejo de determinados pacientes.
Hernandez-Juarez et al. (2025)	802 pacientes con sospecha diagnóstica	Estrategia escalonada de pruebas para EvW	Descriptivo diagnóstico	Se confirmó EvW en 639 de los 802 pacientes evaluados (79,7 %).
Lapić et al. (2022)	25 niños	ISTH-BAT, VWF, VWF, VWF, FVIII, multímeros y secuenciación de nueva generación	Caracterización fenotípica y molecular	Se identificaron variantes asociadas con la enfermedad en 15 pacientes y dos hermanos fueron reclasificados con hemofilia A leve.
Woods et al. (2024)	704 pacientes	Datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio	Descriptivo epidemiológico	El registro latinoamericano incluyó 704 pacientes con EvW congénita y adquirida hasta julio de 2024.
Biguzzi et al. (2021)	Pacientes con EvW evaluados según edad	Niveles de VWF y FVIII	Análisis de variaciones hemostáticas	Se identificaron variaciones de los niveles de VWF y FVIII relacionadas con la edad.
Jaffray et al. (2020)	Mujeres posmenárquicas	Evaluación clínica y pruebas de laboratorio de VWF	Comparación diagnóstica	Se identificaron discordancias en la evaluación y clasificación diagnóstica de las participantes.
Owaidah et al. (2023)	189 pacientes	Manifestaciones hemorrágicas y pruebas de laboratorio para EvW	Descriptivo clínico	Se reportó sangrado articular o muscular (23,9 %), mucoso (14,6 %) y genitourinario (7,7 %). El 48 % presentó más de un tipo de sangrado.
van Kwawegen et al. (2025)	549 adultos	Sangrado durante la actividad sexual y parámetros de VWF	Descriptivo clínico	El 33,1 % de las mujeres reportó sangrado durante la actividad sexual. El 3,5 % de los hombres y el 9,8 % de las mujeres informaron restricciones relacionadas con su sexualidad.

Síntesis de los principales resultados

En conjunto, los estudios incluidos describieron una diversidad de pruebas utilizadas para la evaluación de las coagulopatías hereditarias, con diferencias en sus procedimientos y resultados analíticos. En la hemofilia A y B destacaron las determinaciones de FVIII y FIX, los ensayos cromogénicos y las pruebas globales de coagulación. Los estudios moleculares aportaron información sobre variantes genéticas y diagnósticos familiares, mientras que las investigaciones sobre EvW

documentaron diferencias entre ensayos funcionales y procedimientos de clasificación diagnóstica. Respecto a las manifestaciones clínicas, se identificaron patrones hemorrágicos heterogéneos, cuya descripción varió según las características de las poblaciones estudiadas. Los resultados también mostraron variaciones en determinados parámetros hemostáticos relacionadas con la edad y discrepancias entre evaluaciones diagnósticas. Sin embargo, la evidencia presentada no permitió establecer una relación uniforme entre la intensidad de las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio en las tres coagulopatías, debido a las diferencias metodológicas entre los estudios.

4. Discusión

Los estudios incluidos abordaron diferentes dimensiones de las coagulopatías hereditarias, entre ellas la comparación de métodos analíticos, la caracterización molecular, la clasificación diagnóstica y las manifestaciones hemorrágicas. Esta diversidad permitió identificar diferencias en los procedimientos de evaluación, aunque limitó la comparación directa de los resultados. En hemofilia A, Aghighi et al. (2020) examinaron la capacidad discriminativa de pruebas globales de coagulación entre pacientes previamente diagnosticados y controles. Sin embargo, sus resultados no permitieron establecer el rendimiento de estas pruebas en poblaciones no seleccionadas ni su capacidad para predecir episodios hemorrágicos.

En relación con la caracterización del fenotipo hemorrágico, Måseide et al. (2021) examinaron asociaciones entre los parámetros de generación de trombina y las características clínicas de pacientes con hemofilia moderada. Estos hallazgos complementaron los resultados de Aghighi et al. (2020), al incorporar variables clínicas en la interpretación de los parámetros hemostáticos. No obstante, las diferencias entre las poblaciones y los procedimientos utilizados limitaron su comparación. Por tanto, las asociaciones identificadas no pudieron generalizarse a pacientes con otros grados de gravedad o sometidos a diferentes tratamientos.

Por su parte, Hatayama et al. (2022) analizaron 27 muestras procedentes de tres pacientes tratados con emicizumab y obtuvieron coeficientes de determinación elevados en los modelos de estimación de FVIII. Estos resultados evidenciaron un ajuste analítico favorable dentro de las condiciones evaluadas, pero no demostraron una mayor exactitud diagnóstica. A diferencia de los estudios sobre pruebas globales de coagulación, esta investigación se concentró en la estimación de la actividad de un factor específico. El reducido número de pacientes y la utilización de muestras repetidas limitaron la independencia de las observaciones y la generalización de los resultados.

En la enfermedad de von Willebrand, Christopherson et al. (2022) y DiGiandomenico et al. (2021) identificaron discrepancias entre procedimientos funcionales y diferencias en la clasificación diagnóstica. Ambas investigaciones coincidieron en señalar limitaciones asociadas con la interpretación de pruebas individuales, aunque examinaron dimensiones distintas del proceso diagnóstico. Mientras que Christopherson et al. (2022) abordaron las limitaciones de los ensayos funcionales, DiGiandomenico et al. (2021) estudiaron la variabilidad en la clasificación de los subtipos de la enfermedad. Estos hallazgos respaldaron la necesidad de interpretar los resultados según las características de cada ensayo, sin demostrar necesariamente que su combinación mejorara la exactitud diagnóstica.

En esta misma línea, Godoy-Corredor et al. (2025) reportaron una elevada concordancia entre pruebas funcionales del VWF, aunque su rendimiento diagnóstico presentó diferencias según los criterios de evaluación. Por otra parte, Roberts et al. (2024) examinaron la clasificación de variantes de

EvW mediante un ensayo de actividad múltiple. El contraste entre ambas investigaciones mostró que la concordancia entre métodos y la capacidad de clasificación constituyen indicadores diferentes. Por consiguiente, sus resultados no pudieron interpretarse como evidencia equivalente ni utilizarse para establecer la superioridad general de una estrategia diagnóstica sobre otra.

Kimiaei et al. (2025) evaluaron la capacidad de la relación entre la unión del VWF al colágeno y su concentración antigénica para identificar alteraciones del patrón multimérico. Los resultados aportaron información sobre la utilidad de este parámetro funcional, aunque su interpretación estuvo condicionada por las características de la población y los criterios de validación empleados. La sensibilidad de 1,00 correspondió a una evaluación con exclusión de pacientes con VWF elevado, mientras que el R^2 de 0,39 se obtuvo mediante un modelo específico para determinados subtipos. Estas condiciones limitaron la extrapolación de los resultados a otras variantes de la enfermedad.

Desde una perspectiva molecular, Lapić et al. (2022) identificaron variantes genéticas asociadas con EvW y documentaron la reclasificación diagnóstica de dos hermanos con hemofilia A leve. Asimismo, Maas et al. (2022) examinaron la relación entre genotipo y fenotipo en pacientes con EvW tipo 2M. Ambas investigaciones evidenciaron la relevancia de integrar información molecular y fenotípica para caracterizar determinados trastornos hemorrágicos. Sin embargo, sus resultados procedieron de poblaciones específicas y no permitieron cuantificar el beneficio diagnóstico adicional de incorporar sistemáticamente pruebas moleculares en todos los pacientes.

Respecto a las manifestaciones clínicas, Owaidah et al. (2023) documentaron diferentes patrones de sangrado en pacientes con EvW, mientras que van Kwawegen et al. (2025) examinaron las manifestaciones hemorrágicas relacionadas con la actividad sexual y sus repercusiones. Estos estudios coincidieron en mostrar la diversidad de la expresión clínica de la enfermedad, aunque difirieron en las características de las poblaciones y las manifestaciones evaluadas. En consecuencia, los porcentajes reportados describieron las cohortes estudiadas y no pudieron considerarse estimaciones de prevalencia aplicables a todas las coagulopatías hereditarias.

En relación con la evolución clínica, Lavin et al. (2022) analizaron longitudinalmente las puntuaciones de sangrado en pacientes con EvW, lo que permitió examinar variaciones de las manifestaciones hemorrágicas durante el seguimiento. A diferencia de los estudios descriptivos transversales, este enfoque incorporó una dimensión temporal relevante para la caracterización del fenotipo hemorrágico. Sin embargo, las diferencias entre subtipos, tratamientos y periodos de seguimiento debieron considerarse al interpretar los resultados, sin asumir que las puntuaciones observadas constituyeran predictores individuales de nuevos episodios.

En conjunto, la evidencia analizada mostró que las pruebas convencionales, funcionales y moleculares aportaron información complementaria sobre las coagulopatías hereditarias, aunque sus resultados dependieron de los métodos y las poblaciones evaluadas. Las diferencias en los diseños, tratamientos, reactivos y criterios diagnósticos dificultaron establecer comparaciones directas. Además, no se realizó una combinación estadística de los indicadores de exactitud diagnóstica ni de las asociaciones clínico-analíticas. Por tanto, los hallazgos respaldaron una interpretación individualizada de las pruebas, sin permitir establecer un algoritmo diagnóstico universal o demostrar mejores desenlaces clínicos mediante su combinación.

Limitaciones

La revisión presentó limitaciones relacionadas con la heterogeneidad clínica, metodológica y analítica

de los estudios incluidos, que comprendieron investigaciones de clasificación diagnóstica, caracterización molecular y respuesta terapéutica. Esta diversidad dificultó la comparación directa de los hallazgos y limitó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa. Asimismo, la selección de publicaciones entre 2020 y 2026, disponibles en inglés o español y con texto completo recuperable, pudo excluir investigaciones pertinentes y restringir la amplitud de la evidencia examinada.

La estrategia de búsqueda se concentró en términos relacionados con el diagnóstico y las pruebas de laboratorio, lo que pudo limitar la identificación de investigaciones centradas exclusivamente en manifestaciones clínicas. Además, la ausencia de información completa sobre las fechas de búsqueda, los procedimientos de extracción y los resultados individuales de evaluación del riesgo de sesgo dificultó valorar la reproducibilidad y solidez de la síntesis. Finalmente, el reducido tamaño de algunas muestras, el posible solapamiento de cohortes y la inclusión de estudios experimentales *ex vivo* limitaron la generalización de los resultados a la práctica clínica.

5. Conclusiones

La revisión sistemática permitió identificar diversas pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico y la caracterización de la hemofilia A, la hemofilia B y la enfermedad de von Willebrand, entre las que destacaron los ensayos de actividad de los factores de coagulación, las pruebas funcionales y los análisis moleculares. Los resultados evidenciaron diferencias entre los procedimientos analíticos, por lo que su interpretación dependió del tipo de coagulopatía y las condiciones de evaluación.

Los principales hallazgos hemostáticos y moleculares comprendieron variaciones en la actividad de los factores de coagulación, discrepancias entre ensayos funcionales e identificación de variantes genéticas asociadas con estas enfermedades. Aunque estos procedimientos aportaron información relevante para la caracterización diagnóstica, la heterogeneidad de los estudios impidió establecer la superioridad universal de una prueba o demostrar que su combinación mejorara sistemáticamente la exactitud diagnóstica.

Las manifestaciones clínicas incluyeron diferentes patrones de sangrado articular, muscular, mucoso y genitourinario, cuya presentación varió según las características de las poblaciones estudiadas. Aunque algunas investigaciones identificaron asociaciones entre parámetros hemostáticos y características clínicas, la evidencia disponible no permitió establecer relaciones causales ni predecir individualmente los episodios hemorrágicos. En consecuencia, se destacó la necesidad de integrar los hallazgos clínicos y de laboratorio mediante procedimientos estandarizados y estudios con mayor comparabilidad metodológica.

Referencias

Aghighi, S., Riddell, A., Lee, C., Brown, S., Tuddenham, E., & Chowdary, P. (2020). Global coagulation assays in hemophilia A: A comparison to conventional assays. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 4*(2), 298–308. https://doi.org/10.1002/rth2.12295

AlSaleh, K., Al-Numair, N., AlSuliman, A., Zolaly, M., Albanyan, A., AlOtaishan, N., Abudouleh, E., Bayoumy, N., Tarawah, A., AlZahrani, F., AlAllaf, F., AlMomen, A., Sajid, R., & Owaidah, T. (2020). Prevalence of Coagulation Factors Deficiency among Young Adults in Saudi Arabia: A National Survey. *TH Open, 4*(4), e457–e462. https://doi.org/10.1055/s-0040-1721500

Arias-Salgado, E., Álvarez, M., Dos Santos Ortas, A., Fernandéz-Bello, I., Monzón, E., Acuña, P., Martín Salces, M., Rivas, M., García, S., Butta, N., & Jimenéz-Yuste, V. (2026). Procoagulant Effect of FIX Concentrates and Bypass Agents in Combination with Emicizumab and Impact of FVIII Inhibitors. *Biomedicines, 14*(4), Article 777. https://doi.org/10.3390/biomedicines14040777

Atsou, S., Furlan, F., Duchemin, J., Ellouze, S., Sourdeau, E., Launois, A., Roussel-Robert, V., Stieltjes, N., Combe, S., Fontenay, M., Curis, E., & Jourdi, G. (2021). Pharmacodynamics of eftrenonacog-alfa (rFIX-Fc) in severe hemophilia B patients: A real-life study. *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 891*, Article 173764. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173764

Biguzzi, E., Siboni, S., le Cessie, S., Baronciani, L., Rosendaal, F., van Hylckama Vlieg, A., & Peyvandi, F. (2021). Increasing levels of von Willebrand factor and factor VIII with age in patients affected by von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 19*(1), 96–106. https://doi.org/10.1111/jth.15116

Carreño-Garrido, A., Travieso-Tellez, A., & Valdés-Sojo, C. (2022). Diagnóstico molecular indirecto en estudio de familias con hemofilia en Pinar del Río. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, 26*(4). https://n9.cl/8jgn6

Christopherson, P., Haberichter, S., Flood, V., Sicking, U., Abshire, T., & Montgomery, R. (2022). Ristocetin dependent cofactor activity in von Willebrand disease diagnosis: Limitations of relying on a single measure. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 6*(7), e12807. https://doi.org/10.1002/rth2.12807

DiGiandomenico, S., Christopherson, P., Haberichter, S., Abshire, T., Montgomery, R., Flood, V., Valentino, L., Dunn, A., Bennett, C., Lusher, J., Rajpurkar, M., Hoots, W., Brown, D., Shapiro, A., Paola, J., Lentz, S., Gill, J., Leissinger, C., Ragni, M., … Roberts, J. (2021). Laboratory variability in the diagnosis of type 2 VWD variants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 19*(1), 131–138. https://doi.org/10.1111/jth.15129

Dong, M., Larson, J., Saroukhani, S., Escobar, M., & Srivaths, L. (2026). Assessing the Impact of the 2021 VWD Guidelines on the Diagnosis/Management of Low VWF Patients. *Haemophilia, 32*(3), 772–778. https://doi.org/10.1111/hae.70275

Godoy-Corredor, M., Colmenares-Mejia, C., Reina-Soler, A., Gomez-Lopera, N., Lozano-Gaitán, A., Ruiz-Amaya, D., Gutiérrez-Urueña, X., & Isaza-Ruget, M. (2025). Diagnostic Performance of Von Willebrand Activity Versus Ristocetin Cofactor Tests in the Primary Evaluation of Von Willebrand Disease in Colombia. *CLINICAL AND APPLIED THROMBOSIS-HEMOSTASIS, 31*, Article 10760296251401583. https://doi.org/10.1177/10760296251401583

Hatayama, Y., Motokura, T., Hosoda, Y., Suzuki, S., Namba, H., Kato, K., Kojima, N., Horie, T., Iwamoto, T., Yamashita, N., Ichikawa, H., & Fukuda, T. (2022). Regression Analysis to Estimate the Factor VIII Activity of Patients with Hemophilia A Without Inhibitor who Received Emicizumab Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 28*, Article 10760296221082992. https://doi.org/10.1177/10760296221082992

Hernandez-Juarez, J., Dominguez-Reyes, V., Garcia-Chavez, J., Moreno-Hernandez, M., Carmona-Olvera, P., Alvarado-Moreno, J., Espejo-Godinez, G., Espinoza-Islas, J., Majluf-Cruz, K., Arreola-Diaz, R., Cruz-Puente, P., Ortiz-Torres, G., Sanchez-Jara, B., Rodriguez-Castillejos, C., Sosa-Camas, R., Gomez-Rosas, P., Campos-Cabrera, G., & Majluf-Cruz, A. (2025). A ten-year experience with the diagnosis of von Willebrand disease in Mexico based on a cost-effective strategy. *Archives of Medical Research, 56*(2), Article 103113. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.103113

Jaffray, J., Staber, J., Malvar, J., Sidonio, R., Haley, K., Stillings, A., Weyand, A., Hege, K., Jain, S., Gupta, S., Agnew, C., Wheeler, A., Pawar, A., Sharma, M., Chitlur, M., O'Brien, S., & Kouides, P. (2020). Laboratory misdiagnosis of von Willebrand disease in post-menarchal females: A multi-center study. *American Journal of Hematology, 95*(9), 1022–1029. https://doi.org/10.1002/ajh.25869

Kimiaei, A., Pruner, I., Farm, M., Holmström, M., Karandyszowska, N., Bruzelius, M., Antovic, J., & Ågren, A. (2025). Ratio of Von Willebrand Collagen Binding Assay and Von Willebrand Antigen Can Predict Multimer Size in Von Willebrand Disease. *Haemophilia, 31*(3), 450–457. https://doi.org/10.1111/hae.70025

Lapić, I., Radić Antolic, M., Dejanović Bekić, S., Coen-Herak, D., Bilić, E., Rogić, D., & Zadro, R. (2022). Reevaluation of von Willebrand disease diagnosis in a Croatian paediatric cohort combining bleeding scores, phenotypic laboratory assays and next generation sequencing: a pilot study. *Biochemia Medica, 32*(1), 010707. https://doi.org/10.11613/BM.2022.010707

Lavin, M., Christopherson, P., Grabell, J., Abshire, T., Flood, V., Haberichter, S., Lillicrap, D., O'Donnell, J., Montgomery, R., & James, P. (2022). Longitudinal bleeding assessment in von Willebrand disease utilizing an interim bleeding score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 20*(10), 2246–2254. https://doi.org/10.1111/jth.15807

Maas, D., Atiq, F., Blijlevens, N., Brons, P., Krouwel, S., Laros-van Gorkom, B., Leebeek, F., Nieuwenhuizen, L., Schoormans, S., Simons, A., Meijer, D., van Heerde, W., & Schols, S. (2022). Von Willebrand disease type 2M: Correlation between genotype and phenotype. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 20*(2), 316–327. https://doi.org/10.1111/jth.15586

Måseide, R., Berntorp, E., Nummi, V., Lassila, R., Tjønnfjord, G., & Holme, P. (2021). Bleeding phenotype of patients with moderate haemophilia A and B assessed by thromboelastometry and thrombin generation. *Haemophilia, 27*(5), 793–801. https://doi.org/10.1111/hae.14355

Mueller, J., Albert, T., Klein, C., Horneff, S., Ruehl, H., Poetzsch, B., Goldmann, G., Marquardt, N., & Oldenburg, J. (2024). Comprehensive laboratory assessment of lonoctocog alfa versus octocog alfa in severe haemophilia A. *HAEMOPHILIA, 30*(5), 1203–1209. https://doi.org/10.1111/hae.15089

Owaidah, T., Alharbi, M., Mandourah, M., Saleh, M., Almusa, A., Alnounou, R., Alzahrani, H., & Khogeer, H. (2023). Clinical and laboratory presentation of von Willebrand disease: Experience from a single center in Saudi Arabia. *Journal of Taibah University Medical Sciences, 18*(2), 413–419. https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.10.019

Pezeshkpoor, B., Fischer, R., Preisler, B., Hartlieb, K., Rühl, H., Müller, J., Horneff, S., Marquardt, N., Pavlova, A., & Oldenburg, J. (2025). Modulation of Haemostatic Balance in Combined von Willebrand Disease and Antithrombin Deficiency: A Comprehensive Family Study. *Haemophilia, 31*(1), 140–147. https://doi.org/10.1111/hae.15147

Raventós, A., Arias-Salgado, E., Pérez, A., Alvarez-Roman, M., Butta, N., Monzon, E., Acuña, P., Jimenez-Yuste, V., Costa, M., & Bravo, M. (2025). Ex vivo evaluation of the effect of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor in patients with severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, 25*(1), Article 14. https://doi.org/10.1007/s10238-024-01528-4

Roberts, J., Christopherson, P., Tarantino, M., Gonzales, S., Morateck, P., Perry, C., Flood, V., Abshire, T., & Montgomery, R. (2024). Von Willebrand Factor (VWF) multiplex activity assay differentiation of type 1 von Willebrand Disease (VWD) and variant VWD. *Haemophilia, 30*(1), 161–168. https://doi.org/10.1111/hae.14901

Solano-Trujillo, M., Casas-Patarroyo, C., Espinosa-Redondo, D., Abello-Polo, V., Parra, L., & Palacios, A. (2020). Respuesta a la prueba de desmopresina: estudio de cohorte en un hospital de Bogotá. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 36*(2). https://n9.cl/6h6yec

van Kwawegen, C., Pastoor, H., Eikenboom, J., Fijnvandraat, K., Ypma, P., Heubel-Moenen, F., van Galen, K., Mauser-Bunschoten, E., Meijer, K., Schols, S., Cnossen, M., van der Bom, J., de Meris, J., Atiq, F., Kruip, M., & Leebeek, F. (2025). Sexuality and bleeding in von Willebrand disease. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 9*(2), Article 102712. https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102712

Wang, J., Li, Q., Cheng, Y., Wang, A., Qiao, C., Shao, J., Wang, T., Wang, H., Zhang, X., Poon, M.-C., Zhang, X., & Fang, Y. (2025). Investigation of a hemophilia family with one female hemophilia A patient and 12 male hemophilia A patients. *ANNALS OF HEMATOLOGY, 104*(1), 163–170. https://doi.org/10.1007/s00277-024-06158-0

Woods, A., Goncalves, N., Castera, S., Villagra, M., Guerrero, O., Casinelli, M., Blanco, A., Alberto, M., & Sánchez-Luceros, A. (2024). Registro latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares. *Hematología, 28*(3), 8–12. https://doi.org/10.48057/hematologa.v28i3.616

Transparencia

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

Las autoras financiaron completamente la investigación.

Contribución de autoría

Gabriela Belén Tubón Arcos: Conceptualización, metodología, software, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Aida Mercedes Balladares Saltos: Conceptualización, metodología, software, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Las autoras contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.