



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 73

Hemofilia

HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS HEREDITARIAS

SUMARIO

- Un poco de historia
- Coagulopatías hereditarias
- Genética de las coagulopatías hereditarias
- Manifestaciones clínicas
- Prevención y tratamiento
- El papel del farmacéutico

Cerca de siete millones de personas viven en el mundo con algún trastorno hereditario de la coagulación. De éstas, un 75 por ciento permanece sin diagnosticar y no recibe un tratamiento adecuado o incluso no recibe ningún tratamiento. Con el fin de incrementar la conciencia social acerca de la hemofilia y de otros trastornos de la coagulación hereditarios, el 17 de abril de cada año se celebra en todo el mundo el **Día Mundial de la Hemofilia**. Fue instaurado en 1989 por la **Federación Mundial de Hemofilia (FMH)**, en conmemoración de la fecha de nacimiento de su fundador, Frank Schnabel. El Día mundial de la hemofilia tiene un significado especial en 2013 porque celebra el cincuentenario del programa *Tratamiento para todos*. Durante este medio siglo, se ha llevado a cabo un intenso trabajo para cerrar la brecha que existe en la atención de estos padecimientos y lograr el tratamiento adecuado para todas las personas con hemofilia o con otros trastornos hereditarios de la coagulación.

Un poco de historia

Entre los trastornos hereditarios de la coagulación, sin duda alguna es la **hemofilia** – en realidad, las hemofilias – el más conocido popularmente, aunque no es, como veremos a continuación, el más común de estos trastornos. La hemofilia es conocida – al menos desde el punto de vista descriptivo clínico – desde al menos el siglo II, estando descrita en el *Talmud*. Sin embargo, su conocimiento científico y, desde luego, su tratamiento es mucho más reciente.

La popularidad de la hemofilia se debe en buena parte a la **reina Victoria** de Gran Bretaña (reinó durante 64 años, entre 1837 y 1901) o, mejor dicho, a la descendencia que tuvo con su primo, el príncipe Alberto de Sajonia-Coburgo-Gotha. Como es bien sabido, sus nueve hijos y veintiséis de sus cuarenta y dos nietos se casaron con otros miembros de la realeza europea, formando una auténtica red familiar que conecta todavía hoy a prácticamente todas las monarquías europeas. Por este motivo, se ha otorgado a la reina Victoria el apelativo de *abuela de Europa*.

En realidad, la relación de la hemofilia con la reina Victoria proviene de uno de sus hijos, Leopoldo, afectado por hemofilia B. Posteriormente, se comprobó que dos de sus cinco hijas, Alicia y Beatriz, eran portadoras del gen defectuoso. Entre los descendientes reales que padecieron clínicamente esta enfermedad se encuentran sus bisnietos, Alejo Nikoláyevich de Rusia, heredero del último zar (y asesinado, junto con el resto de la familia real rusa, en Ekaterimburgo el 17 de julio de 1918), Alfonso de Borbón y Battenberg, y Gonzalo de Borbón y Battenberg.

La manifestación de esta enfermedad en los descendientes de la reina Victoria ha desatado numerosas especulaciones, ya que no había sido descrita en ninguno de sus antepasados. Aunque se han propuesto numerosas teorías, algunas notablemente rocambolescas, la mayoría de los expertos se decantan por una explicación mucho más sencilla: la aparición de una mutación espontánea. Los argumentos que apoyan esta hipótesis son la edad relativamente avanzada que tenía el padre de la reina Victoria (el príncipe Eduardo, duque de Kent y Strathearn, cuarto hijo del rey Jorge III) cuando la concibió – la hemofilia aparece con mayor frecuencia en niños nacidos de padres añosos – y, además, cerca un tercio de los casos de hemofilia son debidos a mutaciones espontáneas.

Coagulopatías hereditarias

Los trastornos asociados a una deficiencia congénita en la producción de determinados factores de la coagulación sanguínea constituyen uno de los ejemplos típicos de las metabolopatías congénitas de mayor impacto. Aunque se trata de patologías poco frecuentes, su incidencia en varias de las familias reales europeas – debido a la estrecha endogamia – las popularizó.

La más común de las coagulopatías hereditarias – en realidad, la menos infrecuente – es la **enfermedad de von Willebrand**, un trastorno congénito transmitido autosómicamente, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del *factor de von Willebrand* (*Factor vW*). Se ha calculado que en determinadas áreas puede llegar a afectar al 1% de la población, aunque los pacientes con problemas hemorrágicos graves no son numerosos. El déficit de *factor VIII* se conoce como **hemofilia A** y afecta entre uno y tres varones de cada 10.000 personas a nivel mundial; por tanto se puede considerar como una *enfermedad rara* (menos de 5 casos por 10.000 habitantes, en la Unión Europea), al igual que el resto de la coagulopatías hereditarias, aún menos frecuentes que la hemofilia A, salvo la mencionada enfermedad de von Willebrand. Por su parte, la deficiencia de *factor IX* se conoce como **hemofilia B** y afecta a uno de cada 30.000 varones.

Según la Federación Mundial de Hemofilia, en 2011 había en España 1.953 pacientes diagnosticados de hemofilia (1.676 con hemofilia A y 277 con hemofilia B), así como 710 de enfermedad de von Willebrand y 211 con otras coagulopatías hereditarias. En el caso de la hemofilia A, el 96% de los casos se trataba de varones, un 94% de los casos de hemofilia B y un 40% con enfermedad de von Willebrand. El número de pacientes con inhibidores era de 76 (hemofilia A) y 6 (hemofilia B). Asimismo, el número de casos de

hemofilia infectados con VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) era de 470 y de 1.014 con VHC (virus de la hepatitis C); en el caso de pacientes con enfermedad de von Willebrand era de 28 (VIH) y 130 (VHC).

El resto de las coagulopatías congénitas son mucho más infrecuentes. En todos los casos, tienen una herencia autosómica recesiva. Clínicamente se expresan con hemorragias de intensidad variable, manifestándose una mayor gravedad en los casos homocigóticos, en los que existe una muy baja concentración de factor de coagulación.

El **déficit de protrombina** (factor II) ocurre en 1-2 casos por millón de habitantes. La deficiencia completa del factor II parece ser incompatible con la vida. En la mayoría de los casos se trata de deficiencias tipo I (disminución del factor II antigénico y funcional), aunque hay descritos casos de *disprotrombinemia*. Se caracteriza por sangrado después de maniobras invasivas (incluyendo la caída del cordón umbilical), hemartrosis, hematomas musculares y sangrado mucoso. El **déficit de factor VII** tiene una incidencia estimada en un caso por cada 500.000 habitantes y sus manifestaciones clínicas son similares al déficit de factor II. También el **déficit de factor X** tiene una frecuencia similar a la deficiencia de factor II; tiene una clínica similar al déficit de los otros factores del complejo protrombínico (II o VII).

Por su parte, el **déficit de factor XI** o **hemofilia C** tiene una incidencia de 1:1.000.000; la clínica hemorrágica suele ser moderada y el lugar más frecuente son las mucosas, de tal forma que las mujeres con este déficit presentan menorragias. La **deficiencia de Factor V** tiene una incidencia de un caso por millón de habitantes y se caracteriza por sangrado tras maniobras invasivas y sangrado mucoso. La incidencia del **déficit de factor XIII** es también es muy baja, siendo característica la aparición tardía de las hemorragias en el recién nacido, como por ejemplo la hemorragia umbilical varias horas o días después de la caída del cordón. También hay que añadir el sangrado intracraneal como un lugar característico de la expresión hemorrágica. La deficiencia de factor XIII se asocia a abortos y/o pérdidas fetales y retraso en la cicatrización de las heridas. Por último, las **deficiencias de factor XII** o de otras proteínas de la fase de contacto (precalicreína o cininógeno de alto peso molecular) son asintomáticas (Peyvandi, 2012).

Genética de las coagulopatías hereditarias

El gen que codifica el *Factor vW* está en el brazo corto del cromosoma 12. La función del Factor vW es facilitar la adhesión de las plaquetas al subendotelio mediante la unión a las glucoproteínas (*GPIb* y *GPIIb/IIIa*) de la membrana plaquetaria, y además al ser la molécula transportadora del *factor VIII*, lo protege de la degradación. Dada esta condición, un descenso de *FvW* se acompaña de un descenso proporcional de *factor VIII*, de ahí que contribuya a la expresión y gravedad del cuadro hemorrágico. Por su parte, los dos tipos principales de hemofilia se transmiten de forma recesiva ligada al sexo (concretamente, en el cromosoma X del par 23), de tal forma que el 100% de las hijas de hemofílicos son portadoras y el 50% de los hijos de mujeres portadoras manifiestan la forma clínica de la hemofilia.

Cada uno de los seres humanos es portador de al menos media docena de genes defectuosos. Y sin embargo, sólo una de cada diez personas tendrá una alteración genéticamente determinada e incluso será una proporción sustancialmente menor la que padezca sus consecuencias clínicas en algún momento de su vida. El motivo de que la mayor parte de las personas no experimenten los efectos nocivos de los genes defectuosos que portan es que llevan dos copias de la mayoría de sus genes, una procedente de su madre y otra de su padre.

Existen más de 5.000 condiciones específicas cuyo origen está en defectos (mutaciones) de uno solo de sus genes. Son las *enfermedades monogénicas*, muchas de las cuales son debidas simplemente a la diferencia de una única base nucleica dentro de la parte del genoma que codifica ese gen; tal circunstancia se denomina *polimorfismo de un único nucleótido* (SNP; *Single Nucleotide Polymorphism*). Hay también un amplio abanico de enfermedades que aparecen como consecuencia de la anomalía combinada de varios genes. Se trata de las *enfermedades poligénicas*.

En la mayoría de los casos, la copia o alelo *normal* del gen es suficiente para evitar todos los síntomas de la enfermedad. Si el gen mutado no es funcional o incluso potencialmente peligroso pero tiene un carácter *recesivo*, entonces el otro alelo normal asumirá todas las funciones biológicas asignadas a la pareja y sólo cuando las dos copias sean defectuosas se manifestará la enfermedad. Por el contrario, si el gen tiene un carácter *dominante*, basta con que una de las copias sea anómala para que la enfermedad aparezca; es el caso de la *corea de Huntington*.

Existe un buen número de enfermedades genéticas ligadas a la pareja cromosómica sexual (XX en las mujeres y XY en los varones). Como los hombres la pareja es heterogénea (XY) sólo tienen una copia de los genes de cada uno de los dos cromosomas (X e Y), por lo que no existen otra copia del gen que puedan contrarrestar la función defectuosa del alelo anómalo situado en dicho cromosoma. Este es el caso de la *distrofia muscular de Duchenne* y de las *hemofilias*.

La inversión en la secuencia de ADN que se encuentra en el intrón 22 del gen del factor VIII es la anomalía molecular más frecuentemente detectada en pacientes con **hemofilia A** grave, siendo responsable de la enfermedad en el 45% de los casos. Aproximadamente el 50% de hemofílicos con afección grave y la práctica totalidad de hemofílicos con diátesis hemorrágica moderada o leve presentan mutaciones puntuales. En cambio, en la **hemofilia B** las deleciones parciales o completas del gen representan el principal defecto molecular. Por lo general, estos defectos son fáciles de identificar con enzimas de restricción. La existencia de mutaciones puntuales es responsable de las formas variantes de enfermedad (alteraciones funcionales). También se han identificado un importante número de alteraciones moleculares responsables de la hemofilia B.

El gen humano del Factor VIII (*F8*) se encuentra en la banda más distal (*Xq28*) del brazo largo del cromosoma X y está formado por una secuencia de 186.000 bases (186 kb) dividida en 26 exones y 25 intrones. El Factor VIII se expresa principalmente en el hígado, en las células endoteliales sinusoidales. La proteína precursora del Factor VIII contiene dominios de homología interna y su estructura desde el extremo amino (-NH₂) al carboxilo (-COOH) sigue una secuencia A1-A2-B-A3-C1-C2, en la que el dominio B es escindido para formar el Factor VIII, que es activado por la trombina.

La hemofilia A puede aparecer como consecuencia de muy diversas mutaciones en el gen *F8*, de las que aproximadamente un tercio son *de novo*, es decir, en pacientes sin historial familiar, como ocurre también en la hemofilia B. Entre estas mutaciones se incluyen *inversiones* (por ejemplo, la inversión de intrón 22); *supresiones grandes* – que se asocian con formas clínicas graves de hemofilia y un mayor riesgo de anticuerpos inhibidores –, *inserciones*, *duplicaciones* y *reordenamientos* cromosómicos. Las mutaciones puntuales, deleciones o inserciones pequeñas y mutaciones sin sentido están vinculados a formas clínicas específicas, de relevancia algo menor.

Por su parte, el gen humano *F9*, responsable de la producción de Factor IX, está situado en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma X; tiene una extensión de 34 kb y se divide en ocho exones y siete intrones. El Factor IX se sintetiza exclusivamente en el hígado por los hepatocitos y se procesa durante su secreción en el torrente sanguíneo. El polipéptido maduro del Factor IX contiene tres dominios: Gla - péptido de activación - dominio catalítico. El *péptido de activación* es liberado durante la conversión de Factor IX activado, que es modificado mediante hidroxilación y por un proceso de carboxilación dependiente de vitamina K.

La hemofilia B es el resultado de múltiples mutaciones en el gen *F9*, y los pacientes con este trastorno de la coagulación se clasifican como positivos para material de reacción cruzada (CRM), caracterizados por presentar una concentración normal de antígeno de Factor IX pero una actividad reducida del mismo; asimismo, hay pacientes con CRM reducido, con niveles reducidos de antígeno de Factor IX y niveles de actividad y CRM negativos. Los pacientes CRM-positivos generalmente tienen mutaciones sin sentido en regiones codificantes o mutaciones de empalme o de transcripción que dan lugar a cantidades reducidas de Factor IX. Por su parte, los pacientes CRM-negativos suelen tener mutaciones de diversa tipología. En la hemofilia B, aunque no en la hemofilia A, hay una intensa correlación entre la presencia de deleciones parciales o completas de genes y el desarrollo de inhibidores (*Franchini, 2012*).

Uno de los objetivos en el diagnóstico de la hemofilia es identificar, dentro de los grupos familiares, las probables portadoras. Las *portadoras seguras*, son aquellas que son hijas de un paciente hemofílico, o las que tienen antecedentes por vía materna con un hijo afectado. Se requiere de estudios genéticos para saber la mutación exacta en cada familia determinada. En aquellas en las que aparece la enfermedad *de novo* (sin antecedentes) se debe verificar si la madre es portadora o no. Si así fuera, se estudiará a otras mujeres, en

edad fértil, de dicho grupo familiar y descartar así otras posibles portadoras. El diagnóstico genético se basa tanto en estudios directos, que tratan de identificar la mutación responsable, e indirectos, en casos en los que no se consiga detectar alteración alguna que justifique la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica más característica de todas las formas de hemofilia es la hemorragia, que se manifiesta en múltiples niveles y localizaciones orgánicas: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. La gravedad de las manifestaciones clínicas suele estar en relación con la cantidad de factor existente:

1. *Forma grave.* Cuando la actividad funcional del factor de la coagulación es indetectable, es decir inferior al 1%. Habitualmente se trata de pacientes con sangrado espontáneo antes de los 6 meses de edad o hemorragia intracraneal en el parto.
2. *Forma moderada.* Los niveles de factor se encuentran entre el 1 y el 5% de lo normal. El sangrado aparece generalmente antes de los dos años de edad, tras producirse traumas mínimos o pequeñas maniobras exploratorias invasivas.
3. *Forma leve.* Los niveles de factor VIII o IX son superiores al 5% e inferiores al 40%. El sangrado es raro y puede aparecer ante traumatismos importantes o tras intervenciones quirúrgicas.

La **hemartrosis** o **hemorragia articular** es la forma de sangrado más frecuente (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. En pacientes con hemofilia A o B grave, más del 90% de todos los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones, y 80% de estos representan hemartrosis de los tobillos, rodillas y codos; es menos habitual en la articulación del hombro. En cualquier caso, la hemartrosis produce dolor, tumefacción e impotencia funcional (*Simpson, 2012*).

Por detrás de la hemartrosis, en orden de frecuencia, los **hematomas musculares** suponen el 30% de las complicaciones hemorrágicas. Pueden complicarse con síndromes compartimentales e incluso shock hemorrágico; a la larga producen atrofia muscular. Finalmente, la **hemorragia intracraneal** es la complicación más grave, pero apenas constituye entre el 2 y 13% de las complicaciones hemorrágicas. Si no hay un tratamiento rápido puede causar la muerte. Los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en otras localizaciones, destacando la **hematuria** y la **hemorragia gastrointestinal y orofaríngea**.

La incidencia de sangrado en los pacientes con hemofilia durante el período neonatal oscila entre un 20% y un 44%, mientras que la hemorragia intracraneal (HIC) aparece en un 3,5-4% de los neonatos con hemofilia, aunque la cifra podría ser mayor si se incluyen las asintomáticas (*Arrieta, 2012*).

Habitualmente, se habla de sangrado o hemorragia **recurrente** dentro de la misma articulación cuando se produce cuatro o más veces en un período de 6 meses de tiempo en la misma articulación, lo que conduce a un daño progresivo y al desarrollo de lo que se conoce como **artropatía hemofílica**. Ésta se caracteriza por hipertrofia sinovial, daño en el cartílago, pérdida de espacio articular y modificaciones óseas relevantes. Asimismo, conduce a la atrofia muscular, anquilosis, osteoporosis, quistes óseos y, finalmente, la **artritis paralizante**. Todo ello provoca un notable deterioro de la salud y de la calidad de vida, así como altos costes derivados de la hospitalización y de las intervenciones ortopédicas para aliviar el dolor y mejorar la función articular.

Tras un episodio aislado de hemorragia articular la sangre en la cavidad de la articulación es reabsorbida gradualmente por tejido sinovial durante un período de 3-4 semanas, sin que ello deje secuelas. Sin embargo, cuando el sangrado articular es recurrente se produce un deterioro de la membrana sinovial debido a la acumulación de hierro ligado a la degradación de los glóbulos rojos. Este deterioro se manifiesta como hipertrofia e hiperplasia sinovial, así como por la proliferación y persistencia de células inflamatorias; en definitiva, la inflamación crónica provoca la liberación de enzimas líticas destructoras de tejidos y citocinas que contribuyen al daño progresivo de la articulación.

Por otro lado, la angiogénesis y el desarrollo neovascular son un componente esencial de la hemartrosis recurrente. Tal como ocurre con el desarrollo tumoral, la angiogénesis también parece ser necesaria para la expansión sinovial en la hemartrosis y la neovascularización hace que la membrana sinovial gane espesor y desarrolle proyecciones vellosas. En respuesta a la irritación de las articulaciones y con el fin de aumentar el flujo de sangre para eliminar los productos de degradación de sangre, se forma una red de capilares debajo de la membrana sinovial hipertrofiada. Por este motivo, cualquier intento no controlado de rehabilitación de la articulación podría provocar que las vellosidades sinoviales quedasen atrapadas en el espacio articular, pudiendo romperse con el movimiento de las articulaciones, con la consiguiente ruptura de los vasos subsinoviales y provocar hemorragia. Obviamente, la aparición de una nueva hemorragia aumentaría la irritación en la membrana sinovial, lo que incrementaría la probabilidad de atrapamiento sinovial posterior y sangrado, dando lugar a círculo vicioso de sangrado, sinovitis y hemorragias articulares. A medida que la enfermedad articular progresa, se produce la remodelación ósea, y aumenta la actividad osteoclástica, lo que resulta en una pérdida de densidad mineral ósea que culmina en la osteoporosis.

Prevención y tratamiento

Hace ya más de 150 años que se conocen los beneficios de la transfusión de sangre para controlar la hemorragia relacionada con hemofilia y hace casi un siglo (1923), que Feissly demostrara la superioridad de plasma sobre la sangre total para este fin. La introducción en la década de 1970 de los concentrados con factores derivados del plasma permitió un tratamiento mucho más eficaz y funcional, así como una notable reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la hemorragia.

Esta favorable evolución del **tratamiento de restauración o de reemplazo** de los factores sanguíneos implicados en las coagulopatías hereditarias sufrió a principios de la década de los años 80 del pasado siglo un grave revés. Nada menos que tres de cada cuatro pacientes con hemofilia grave acabaron infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prácticamente todos con el de la hepatitis C (VHC), como consecuencia de la transfusión de concentrados de plasma contaminados. En las décadas siguientes, la seguridad de estos productos se convirtió un elemento clave y derivó en la producción de concentrados no contaminados biológicamente, gracias a la incorporación de dobles sistemas de inactivación viral. A ello, cabe agregar la disponibilidad de análogos recombinantes de los factores naturales, carentes por completo de riesgo de contaminación por virus humanos.

Sin embargo, tanto los medicamentos de origen extractivo, a partir de plasma humano, como los de origen recombinante siguen teniendo un problema importante que puede limitar o incluso anular su utilidad: la producción de *inhibidores* en la sangre de los pacientes.

Los objetivos principales de la terapia son prevenir la hemorragia y en su caso tratarla, así como sus complicaciones y secuelas, restaurar y mantener la función articular e integrar a los pacientes en la vida social normal (Arrieta, 2012). Para ello, los hemofílicos A moderados y leves se pueden tratar con desmopresina y antifibrinolíticos en un buen número de ocasiones; por el contrario, en las formas graves, es preciso utilizar un tratamiento sustitutivo con factor VIII o IX, según sea el caso, el cual puede ser concentrado plasmático purificado o recombinante. Las preparaciones disponibles en España son:

- **Factor VIII:**
 - o *Origen extractivo: Beriate®*, *Fanhdi®*, *Octanate®*
 - o *Origen recombinante: octocog alfa (Advate®*, *Helixate®*, *Kogenate Bayer®*), **morocog alfa (RefactoAF®)**.
- **Factor IX:**
 - o *Origen extractivo: Factor IX Grifols®*, *Immunine®*, *Mononine®*, *Nanotiv®*,
 - o *Origen recombinante: nonacog alfa (Benefix®)* ,)

En todos los casos, la cantidad de factor a infundir dependerá de la gravedad de la hemorragia. Así, para combatir hemorragias graves o de riesgo vital se debe alcanzar un 100% de factor circulante. Ante una hemartosis, el tratamiento debe ser lo más precoz posible (antes de 4 horas) y ante la duda, siempre se debe tratar. El objetivo de factor a conseguir es de un 30-50% (habitualmente 20-40 U/kg de factor VIII y 30-60 U/kg de factor IX).

Adicionalmente, el **eptacog alfa activado (Novoseven®)**, una forma recombinante del Factor VII activado, se encuentra indicado en episodios hemorrágicos e intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia heredada o adquirida con inhibidores a los factores

de coagulación (Factor VII o Factor IX) > 10 UB o en pacientes con títulos de anticuerpos < 10 UB, que se espera que tengan una respuesta alta al Factor VIII o al Factor IX.

Asimismo, *Feiba*® es un **complejo coagulante antiinhibidor** con una actividad estandarizada¹, que se manifiesta biológicamente por el acortamiento del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) de un plasma con *inhibidor del Factor VIII*. Una solución que contiene 1 UF/ml acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) de un plasma con inhibidor del factor VIII en un 50% del valor obtenido con solución tampón, cuando se utilizan volúmenes iguales de solución de FEIBA y de plasma con inhibidor. El tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tiene como objetivo aumentar la cantidad circulante del *Factor vW* o mejorar su función favoreciendo la adhesión plaquetaria al subendotelio.

En recién nacidos con sospecha de hemofilia se recomienda administrar **vitamina K** por vía intravenosa a través de los vasos umbilicales. En caso de que no sea posible, otra alternativa es la vía oral, con una dosis de carga de 1 mg, seguida de 25 µg durante varios días.

La **desmopresina** (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina; *Minurin*®, *Ostostim*®, *EFG*) es un análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio *Factor vW* vascular al torrente circulatorio, con aumentos de 4-5 veces su valor basal y durante 8-10 horas. Los efectos adversos son ligeros, habiéndose descrito enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia. La desmopresina se administra por vía endovenosa o intranasal y debe considerarse como primera opción terapéutica en pacientes con hemofilia A leve y hemorragias leves o moderadas o procedimientos invasivos menores.

Para las hemorragias mucocutáneas se ha mostrado especialmente útil la administración de **ácido tranexámico** (*Amchafibrin*®). En situaciones donde es necesario mantener niveles elevados de forma continuada de *FvW* se debe recurrir a los **concentrados plasmáticos del factor VIII/FvW** (*Haemate P*®, *Willate*®). Por el contrario, la utilización de preparados exclusivos del factor VIII purificado no deben utilizarse.

Para el tratamiento del **déficit de protrombina** (factor II) se dispone de **protrombina de origen extractivo** (*Octaplex*®, *Prothromboplex Immuno TIM4*®). Por su parte, el *Beriplex*® es una combinación de protrombina, Factor VII, Factor X, Proteína S y Proteína C, indicado en la prevención y tratamiento de la hemorragia perioperativa en caso de deficiencia congénita de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se disponga de productos purificados del factor específico o en caso de deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en tratamiento o sobredosis con antagonistas de la vitamina K, cuando sea necesaria una rápida corrección, como en caso de hemorragia grave o cirugía de urgencia.

¹ FEIBA=Actividad superadora de la acción del inhibidor del Factor VIII.

En cuanto al **déficit de factor XIII** se recomienda el tratamiento profiláctico con concentrado de factor XIII para tratar de mantener niveles entre 1-3%. Por su parte, el **catridecacog** (*NovoThirteen®*) se utiliza para la prevención a largo plazo de la hemorragia en adultos y niños de más de seis años o más, con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII. La subunidad A de dicho factor está implicada en la estabilización de coágulos de sangre aumentando su resistencia. Por tanto, los pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII A son propensos a las hemorragias. El catridecacog es estructuralmente idéntico que la subunidad A del factor XIII humano y no funciona en pacientes que carecen de la subunidad B del factor XIII.

La actividad de los factores de coagulación se expresa en unidades internacionales (UI), que corresponden al 100% de actividad del correspondiente factor en 1 ml de plasma de donantes sanos. La administración de 1 UI/Kg de peso aumenta 1-2% de su nivel en plasma. En general, los pacientes con enfermedad grave aumentan 1% después de la primera inyección mientras que el aumento del 2% solo se produce cuando se consigue un equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular.

En cualquier caso, los regímenes de dosificación habituales se basan en ajustes según el peso de los pacientes, pero la mejor comprensión de la respuesta farmacocinética de un individuo ha demostrado ser más eficaz en la predicción de los niveles de factor de coagulación que protegen contra episodios de sangrado. Por lo tanto, la tendencia actual es realizar estudios previos farmacocinéticos en el pacientes para optimizar la respuesta terapéutica en éste (*Barnes, 2013*).

El desarrollo de la artropatía hemofílica está directamente relacionado con el número de episodios de sangrado, aunque algunos estudios sugieren que el deterioro de las articulaciones puede ocurrir incluso sin evidencia clínica de hemartrosis. La artropatía, una vez establecida, es irreversible y progresiva; por lo tanto, la **profilaxis**, definida como la administración a largo plazo regular de los correspondientes factores implicados para prevenir hemorragias articulares, constituye el eje central de la gestión para los niños con hemofilia severa.

La **profilaxis primaria** consiste en la infusión regular de concentrados del factor deficitario, que se mantiene durante más de 46 semanas al año, y es iniciada antes de la aparición de alteraciones articulares. Hay datos clínicos que demuestran que la profilaxis iniciada a temprana edad protege contra el daño de las articulaciones y disminuye la frecuencia de las hemartrosis y otras hemorragias.

A pesar de ello, sigue debatiéndose la utilización sistemática de la profilaxis primaria en niños pequeños, atendiendo a su elevado coste, amén de otros problemas como la apertura de vías venosas centrales para administrar las infusiones de factores. La dosificación, en cualquier caso, debe ser individualizada. De hecho, solo el 25% de los Centros de Tratamiento de Hemofilia encuestados en Estados Unidos comenzaron la profilaxis tras el primer episodio de sangrado (de cualquier tipo), y sólo el 16% comenzó

después de la segunda hemorragia; cerca de un tercio hizo profilaxis al principio con infusiones una vez a la semana para evitar la necesidad de establecer una vía venosa central (Simpson, 2012).

A pesar de las claras ventajas de la profilaxis primaria, esta estrategia de tratamiento sigue siendo infrautilizada, por los motivos mencionados. En cualquier caso, una parte considerable de la población con hemofilia puede beneficiarse de la profilaxis cuando se inicia después de varios episodios de sangrado comunes. Es lo que se denomina **profilaxis secundaria**, similar a la primaria, pero que comienza cuando ya existe lesión articular. La profilaxis secundaria a largo plazo puede reducir los episodios de hemorragias articulares, retrasar la progresión de los daños existentes y facilitar la práctica de ejercicio físico y la rehabilitación. En este sentido, nunca es demasiado tarde para comenzar la profilaxis.

Finalmente, la **profilaxis limitada o episódica** se define como un período corto de terapia de restauración del factor, generalmente para prevenir los episodios hemorrágicos en situaciones específicas, tales como deportes u otras actividades con intensa actividad física. El objetivo de la profilaxis es evitar completamente el sangrado y, por ello, la dosificación debe ser intensiva, con para lograr un 100% de corrección de los niveles del factor afectado.

La observación de que los niños con hemofilia leve o moderada presentan menor incidencia de procesos hemorrágicos articulares sugirió que la infusión continuada de Factor VIII 3 veces por semana en la hemofilia A o de Factor IX 2 veces por semana en la hemofilia B podría proteger a los enfermos graves de la artropatía invalidante, conseguir un desarrollo músculo-esquelético normal y evitar que nuevas hemorragias pongan en peligro la vida del paciente. En la actualidad existe controversia sobre si el tratamiento profiláctico, iniciado a temprana edad, debe suspenderse al llegar el paciente a la edad adulta, pero tanto la Organización Mundial de la Salud como la Federación Mundial de Hemofilia recomiendan que, si es posible, la profilaxis se continúe durante toda la vida.

Actualmente, no se dispone de datos suficientes para el establecimiento de criterios sobre la conveniencia de iniciar o no la profilaxis secundaria en adolescentes o adultos. Sin embargo, su implantación va en general en aumento; en cualquier caso, la profilaxis secundaria mantenida durante más de 45 semanas por año se asocia con menor incidencia hemorrágica y menor progresión de la artropatía, así como con una reducción del número de ingresos hospitalarios y del absentismo escolar.

La terapia con el factor correspondiente es la primera línea de *tratamiento* para casos de hemorragia aguda en pacientes con coagulopatías hereditarias; es lo que se denomina *terapia bajo demanda*. La dosificación en el caso de los factores VIII y IX oscila entre 5 y 30 UI/kg, hasta que el sangrado se detenga. Sin embargo, se han empleado otros esquemas posológicos, usando 40 UI/kg de Factor VIII en el momento de la hemorragia y 20 UI/kg entre las 24 y 72 h después de la primera dosis, continuando con una infusión de 20 UI/kg

cada dos días, hasta que el dolor y la alteración de la movilidad se resuelvan completamente.

Numerosos estudios retrospectivos y prospectivos demuestran claramente que el tratamiento profiláctico, aunque mucho más caro, es clínicamente superior al tratamiento a demanda. El modelo óptimo consiste en individualizar la profilaxis teniendo en cuenta el fenotipo de sangrado y de la susceptibilidad individual a la artropatía (Ljung, 2013).

No menos importante que la *terapia de restauración* de los factores deficitarios es el *tratamiento adyuvante*, destinado a controlar el dolor y la inflamación, y recuperar la funcionalidad de la articulación. Los **AINE**, como el ibuprofeno, son efectivos pero el potencial de hemorragia gástrica es problemático y los **opioides** no se han evaluado sistemáticamente por hemartrosis, por lo que se utilizan poco en la población con hemofilia. Por otro lado, hay pocos datos disponibles sobre la eficacia de las **inyecciones intraarticulares de corticosteroides** para controlar el dolor hemofílico. El descanso, con o sin colocación de una férula, limita el riesgo de una lesión mayor y reduce el dolor, pero el descanso prolongado representa un riesgo para la atrofia muscular y la formación de contracturas.

Mientras que la aplicación local de **hielo** disminuye el dolor, la inflamación y el daño a los tejidos, también reduce el flujo de sangre, la función de las plaquetas y las reacciones enzimáticas, incluyendo la conversión de protrombina a trombina; en consecuencia, el hielo se debe aplicar sólo después de administrar el correspondiente factor de coagulación implicado. Un **vendaje de compresión** puede ayudar a reducir la hinchazón de los tejidos blandos, pero tiene poco impacto sobre la hemorragia. Por último, la **elevación de la extremidad afectada** para limitar la inflamación es teóricamente aceptable, pero prácticamente inviable en el caso de niños y jóvenes. Por su parte, la **hidroterapia** reduce el dolor, el sangrado y la inestabilidad de las articulaciones afectadas y mejora la movilidad y la recuperación de la masa muscular.

La **artrocentesis** implica la extracción de la sangre presente en el interior de la articulación, con el fin limitar los daños a largo plazo. Sin embargo, para ser eficaz, la aspiración articular se debe realizar dentro de los 2 días tras el inicio de la hemorragia, administrando previamente el correspondiente factor, que debe alcanzar 100% de corrección. En general, la aplicación de este procedimiento se debe limitar a los episodios extremos de hemorragia, salvo en hemartrosis de cadera en niños pequeños, donde existe el riesgo de necrosis avascular. Cuando la hemorragia articular y la sinovitis no llegan a controlarse adecuadamente, la realización de una escisión de la membrana sinovial o **sinovectomía** puede ser eficaz para la eliminación de inflamación sinovial hipertrófica, disminuyendo el riesgo de hemorragia recurrente entre un 70% y un 100%.

Finalmente, se ha sugerido que los **agentes anti-TNF** (infiximab, adalimumab, certolizumab, etc.) utilizados en artritis reumatoide y otras patologías inflamatorias crónicas podrían ayudar a controlar la inflamación de los tejidos sinoviales en pacientes

con hemofilia, pero aún no se dispone de estudios controlados. Asimismo, considerando que la neovascularización de la membrana sinovial es una característica prominente de la hemartrosis, se ha especulado sobre el potencial terapéutico de los **agentes antiangiogénicos** (bevacizumab, ranibizumab, etc.).

En pacientes con hemofilia no se deben administrar vacunas por vía intramuscular, pues el riesgo de sangrado es mayor (*Arrieta, 2012*), sugiriéndose que se recurre a vía subcutánea; una vez administrada, se debe comprimir la zona de punción durante cinco minutos. No obstante, debe tenerse presente que, aunque en la mayoría de los casos se consigue una respuesta inmune adecuada, es posible que no se alcance el mismo grado de protección cuando una vacuna intramuscular se administra por vía subcutánea. Requiere de controles y revacunación en caso necesario. Asimismo, se debe evitar la administración de vacunas junto con concentrados de factor con el fin de minimizar aquellos elementos que pudieran estimular el sistema inmune y, por lo tanto, la posibilidad de que se generen anticuerpos inhibidores.

Como ya se ha indicado, el desarrollo de un **inhibidor** es la complicación más importante del tratamiento de restauración en el paciente hemofílico (*DiMichele, 2013*). Se trata de una inmunoglobulina IgG policlonal - la más común es la de tipo IgG₄ - que se une a los dominios funcionales del Factor VIII e impide la interacción con los factores de la coagulación relacionados. Los inhibidores que reconocen epítopos propios del dominio A2 (aminoácidos 484-508) o A3 (aminoácidos 1811-1818) suelen bloquear de forma directa los lugares de unión de alta afinidad del Factor VIII activado con el Factor IX activado y el Factor X, impidiendo la formación del complejo *tenasa*. Los inhibidores dirigidos contra el dominio C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del Factor VIII a fosfolípidos y al Factor von Willebrand. En general aparece tras las primeras exposiciones al factor - por término medio al cabo de 10-12 días de exposición - y con una frecuencia del 20-30% en los pacientes con hemofilia A grave.

Es recomendable realizar una detección precoz mediante la realización de determinaciones analíticas cada cinco dosis administradas, hasta la vigésima dosis y, posteriormente, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezca baja notablemente, por lo que es suficiente un control anual. También se realiza una determinación antes de una intervención quirúrgica cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia del tratamiento en el control de un episodio hemorrágico.

La elección del tratamiento hemostático está condicionada por el nivel o *título* del inhibidor (alto o bajo), y la respuesta después de una nueva estimulación. Se considera como inhibidor de título bajo aquél por debajo de 5 unidades Bethesda UB/ml, que se mantiene a pesar de la estimulación con sucesivas administraciones de Factor VIII. Se considera además como de bajo título y alta respuesta cuando se observa una respuesta rápida (alrededor de siete días) después de la administración de una dosis. Los pacientes con inhibidor de bajo título y poco respondedores son tratados con dosis más elevadas de

Factor VIII, y un control estrecho de sus niveles. Para el cálculo de las dosis necesarias se debe tener en cuenta que se precisa una cantidad para neutralizar el efecto del inhibidor, más la cantidad de factor necesario para alcanzar los niveles terapéuticos deseados, de ahí la necesidad de un control estricto. En pacientes con título alto puede disminuir el título en ausencia de administración de Factor VIII durante periodos prolongados de tiempo. En caso de pacientes con título alto de inhibidor deben ser tratados con agentes capaces de inducir la hemostasia en ausencia de Factor VIII o Factor IX.

Los factores de coagulación activados como el Factor Xa o el VIIa pueden poner en marcha el proceso de la coagulación en ausencia de Factor VIII o Factor IX o en presencia de un inhibidor contra éstos. A dichos agentes, capaces de generar trombina en ausencia de estos factores se les ha denominado **agentes baipás** (*bypass*). Se dispone de dos fármacos para el tratamiento o prevención de las hemorragias en tales casos; el primero de los cuales es el concentrado de **complejo protrombínico activado** (CCPa), un derivado plasmático que contiene múltiples zimógenos del complejo protrombínico junto con sus productos de activación; por lo tanto, su mecanismo de acción es multifactorial. La concentración de protrombina junto con la presencia de factores activados VII y X contribuye a potenciar la generación de trombina en la superficie de las plaquetas. Su eficacia clínica se sitúa entre un 64% y un 93%; sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes con hemofilia A e inhibidor presentan un aumento del título de inhibidor tras la administración del CCPa, aunque sin repercusión sobre la eficacia clínica. Los pacientes con hemofilia B e inhibidor pueden presentar reacciones anafilácticas graves por lo que, en estos casos, se recomienda utilizar el Factor VIIa recombinante.

La incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave se encuentra entre un 25% y un 30%, si bien la prevalencia es del 12% dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos. En cuanto a la hemofilia B grave la incidencia es menor, en torno a un 3%. Se considera por ello necesario que a todo paciente diagnosticado de hemofilia, se le realice un estudio genético con el fin de identificar la alteración genética responsable de la enfermedad, y poder así determinar el riesgo de desarrollar inhibidor (*Arrieta, 2012*).

La concordancia global sobre la existencia o no de inhibidor en hermanos con hemofilia es del 70%, y hasta de un 90% si son monocigotos. La tasa de inhibidor es de un 50% en los pacientes con historia previa de inhibidor frente a un 15% en los que no la referían. El riesgo de desarrollo de inhibidor es tres veces mayor en pacientes con historia familiar (54% vs. 23%). Sin embargo, la concordancia en familiares ya de 2º y 3º grado es mucho más baja. Los pacientes tratados durante al menos cinco días consecutivos en el primer episodio de sangrado o por cirugía, presentan un riesgo de aparición de inhibidor 3,3 veces más alto que los que reciben tratamiento sólo uno o dos días consecutivos.

En la estratificación del riesgo de desarrollo de inhibidor, el tratamiento intensivo en la primera exposición resulta el factor de riesgo más importante. En pacientes con hemofilia A en los que la dosificación de Factor VIII es <2 UI/dl, existe correlación entre la edad de la

primera exposición al factor y el desarrollo de inhibidor (41% cuando el tratamiento se inició antes de los 6 meses, 29% entre los 6-12 meses y un 12% si se trataron después del año).

El papel del farmacéutico

Cerca de siete millones de personas viven en el mundo con algún trastorno hereditario de la coagulación; es decir, en torno a un 0,1% de población mundial. Sin embargo, al menos un 75 por ciento permanece sin diagnosticar y no recibe un tratamiento adecuado o incluso no recibe ningún tratamiento.

En España hay diagnosticados aproximadamente unos 2.000 casos de coagulopatías hereditarias, lo que supone apenas un 0,044 por mil, muy lejos de los teóricos 45.000 casos que se corresponderían al 1 por mil de la incidencia mundial estimada por la Federación Mundial de Hemofilia. Aunque esta extrapolación pudiera sobreestimar la incidencia real de coagulopatías hereditarias en España, no cabe duda de que la diferencia es demasiado grande y ello sugiere abiertamente que también en nuestro país existe un amplio grupo de pacientes no diagnosticados y, consecuentemente, no tratados ni asesorados genéticamente, con los evidentes riesgos y problemas que ello comporta. Por consiguiente, es muy importante realizar una labor de detección de este tipo de patologías y, desde luego, la oficina de farmacia es un centro de sanitario que puede colaborar eficazmente en este cometido.

La idea de que la hemofilia – las hemofilias – tiene un carácter hereditario puede hacer *bajar la guardia* a muchas personas. Aunque, en efecto, la mayor parte de los casos se pueden explicar por los antecedentes familiares, conviene no olvidar dos aspectos muy relevantes:

- Un tercio de los casos de hemofilia A o B son *de novo*, es decir, en pacientes sin historial familiar.
- Muchas personas desconocen su condición de portador de genes alterados o incluso de paciente, especialmente en las formas leves o moderadas de coagulopatía.

La expresión clínica más característica de todas las formas de hemofilia es la hemorragia, que se manifiesta en múltiples localizaciones: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. La **hemartrosis** o hemorragia articular es la forma de sangrado más frecuente (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. Por ello, la aparición **de forma reiterada** de hemartrosis en tobillos, rodillas y/o codos es sugerente de este tipo de coagulopatías y hace especialmente aconsejable remitir el paciente – firmemente, pero sin alarmismos – a su médico para un estudio clínico, bioquímico y genético, si procede. En ocasiones, la **artropatía hemofílica** pasa desapercibida o simplemente confundida con otras formas de artritis (con las que puede coexistir), artrosis, anquilosis o incluso osteoporosis. Está diagnosticado o no, en personas con artropatía hemofílica, cualquier intento no controlado

de rehabilitación de la articulación podría provocar la ruptura de los vasos subsinoviales y provocar nuevos episodios de hemorragia articular.

Una vez diagnosticado el paciente, los objetivos del tratamiento son prevenir la hemorragia y, en el caso de que aparezca, tratarla adecuadamente, así como sus complicaciones y secuelas, restaurar y mantener la función articular e integrar a los pacientes en la vida social normal. Para ello, a los pacientes con formas leves o moderadas de coagulopatía se les suele prescribir desmopresina o antifibrinolíticos (como el ácido tranexámico), con receta médica; sin embargo, en las formas graves, es preciso utilizar un tratamiento sustitutivo (de reemplazo o de restauración) con el factor correspondiente o concentrados de composición múltiple, según sea el caso, tanto de origen extractivo como recombinante. Estos últimos son medicamentos hospitalarios que requieren prescripción por médicos especialistas y dispensación farmacéutica en hospital.

La desmopresina (*Minurin®*, *Ostostim®*, *EFG*) se asocia a efectos adversos generalmente leves, tales como enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia. En cualquier caso, es importante recordarle al paciente algunas instrucciones relevantes:

- No superar la dosis diaria indicada por el médico. En caso de duda u olvido, no debe administrarse una dosis adicional complementaria.
- No deben ingerirse líquidos en el periodo comprendido entre 1 hora antes y 8 horas después de la administración del medicamento. En general, debe restringirse moderadamente la ingesta de agua, a fin de evitar la retención hídrica y/o hiponatremia. Igualmente, debe controlarse el uso de AINE y corticosteroides (incluso por vía tópica), ya que tienden a potenciar la retención de fluidos.

Para las hemorragias mucocutáneas se emplea habitualmente el ácido tranexámico (*Amchafibrin®*). Aunque es un medicamento generalmente bien tolerado, debe tenerse presente que en pacientes con hemorragias del tracto urinario superior se han observado episodios de obstrucción ureteral por formación de coágulos. Igualmente, debe tenerse presente que el uso de este fármaco se asocia a un cierto incremento del riesgo de tromboembolismo, manifestados en localizaciones orgánicas diversas (incluso en la retina). En general, debe utilizarse de forma especialmente controlada en pacientes con factores de riesgo tromboembólicos, incluyendo aquellas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales de forma continua. No está recomendada su uso en pacientes con historial de crisis convulsivas.

En cuanto al empleo de factores de coagulación y concentrados, la complicación más importante es el desarrollo de inhibidores específicos. En general aparecen tras las primeras exposiciones al factor – por término medio al cabo de 10-12 días de exposición – y con una frecuencia del 25-30% en los pacientes con hemofilia A grave, si bien la prevalencia es del 12% dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos; en cuanto a la hemofilia B grave la incidencia es menor, en torno a un 3%. Por ello, es frecuente realizar una detección precoz mediante la realización de determinaciones

analíticas cada cinco dosis administradas, hasta la vigésima dosis y, posteriormente, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezca baja notablemente, por lo que es suficiente un control anual. También se realiza una determinación antes de una intervención quirúrgica cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia del tratamiento en el control de un episodio hemorrágico.

En cuanto a las reacciones adversas a los factores de coagulación y sus concentrados, las reacciones son infrecuentes y, en general, leves. Las más comunes son de tipo alérgico (fiebre, eritema, disnea, hipotensión); son excepcionales las reacciones anafilácticas. Algunos pacientes tratados con dosis muy elevadas de algunos de los factores han desarrollado cuadros de edema pulmonar.

Conviene no olvidar que los pacientes con coagulopatías – y en particular con artropatía – suelen utilizar otros tratamientos adyuvantes para controlar el dolor y la inflamación articular. Por ello, debe tenerse presente que los AINE incrementan el riesgo de hemorragia gástrica.

En pacientes con hemofilia no se deben administrar vacunas por vía intramuscular, pues el riesgo de sangrado es mayor, sugiriéndose como alternativa la vía subcutánea y teniendo la precaución de que, una vez administrada la vacuna, se debe comprimir la zona de punción durante cinco minutos. Por otro lado, debe informarse a los pacientes y a sus cuidadores que, aunque en la mayoría de los casos se consigue una respuesta inmune adecuada a la vacuna administrada, es posible que no se alcance el mismo grado de protección cuando una vacuna intramuscular se administra por vía subcutánea. Otro aspecto relacionado es que se debe evitar la administración de vacunas junto con concentrados de factor con el fin de minimizar aquellos elementos que pudieran estimular el sistema inmune y, por lo tanto, la posibilidad de que se generen anticuerpos inhibidores.

No debe aconsejarse la aplicación de hielo por el paciente en la articulación afectada cuando se produzca hemartrosis ya que, aunque disminuye el dolor, la inflamación y el daño a los tejidos, también reduce el flujo de sangre, la función de las plaquetas y las reacciones enzimáticas, incluyendo la conversión de protrombina a trombina; en consecuencia, el hielo se debe aplicar sólo después de administrar el correspondiente factor de coagulación implicado y bajo control clínico. Asimismo, debe recordársele al paciente con un episodio de hemartrosis que un vendaje de compresión puede ayudar a reducir la hinchazón de los tejidos blandos, pero tiene poco impacto sobre la hemorragia y además requiere hacerse por personal cualificado.

Bibliografía

- **Arrieta R, Altisent C, Álvarez T, Aznar JA, Jiménez V, López MF, Núñez R. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST).** Hemofilia: Guía Terapéutica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf. Noviembre de 2012.
- **Barnes C.** Importance of pharmacokinetics in the management of hemophilia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 Suppl 1: S27-9. doi: 10.1002/psc.24339.
- **DiMichele DM.** Inhibitors in childhood hemophilia A: genetic and treatment-related risk factors for development and eradication. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 Suppl 1: S30-3. doi: 10.1002/psc.24338.
- **Federación Española de Hemofilia.** <http://www.hemofilia.com/>
- **Federación Mundial de Hemofilia.** <http://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=553>
- **Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C.** Haemophilia B: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(14): 2053-63. doi: 10.1517/14656566.2012.721780.
- **Ljung R.** Hemophilia and prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60 Suppl 1: S23-6. doi: 10.1002/psc.24340.
- **Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P.** Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18 Suppl 4: 148-53. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02841.x.
- **Simpson ML, Valentino LA.** Management of joint bleeding in hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2012; 5(4): 459-68.

Propuesta de tuits para el Día Mundial de la Hemofilia

- Próximo 17 de abril se celebra el Día Mundial de las #Hemofilia
- Consulta el Punto Farmacológico nº 73 sobre Hemofilia en Portalfarma. Día Mundial de la #Hemofilia ([enlace al documento](#))
- La hemofilia es una enfermedad hereditaria en la que la sangre no puede coagularse de forma correcta. Día Mundial de la #Hemofilia
- ¿Qué sabes de la Hemofilia? Accede al Punto Farmacológico nº 73. Día Mundial de la #Hemofilia ([enlace al documento](#))
- Más información sobre en la Federación Española de Hemofilia ([Enlace](#)) @fedhemo
- En España se calcula que hay 2.000 hemofílicos. Día Mundial de la #Hemofilia
- Un 75% de los casos está sin diagnosticar y por tanto, no reciben tratamiento o no es adecuado. Día Mundial de la #Hemofilia.
- La farmacia, fundamental en la detección precoz, asesoramiento y derivación al especialista. Día Mundial de la #Hemofilia.