



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España

199

Abril 2026

Avances en el abordaje de la hemofilia

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción y antecedentes históricos

III. La hemostasia

IV. Etiopatogenia

V. Manifestaciones clínicas

VI. Diagnóstico

VII. Tratamiento

- Terapia de reemplazo
- Terapias no sustitutivas
- Terapia génica
- Tratamiento adyuvante

VIII. El papel asistencial del farmacéutico

IX. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La **hemofilia** es un trastorno hemorrágico ligado al cromosoma X en el que la sangre no coagula correctamente debido a una deficiencia de la actividad del factor de coagulación VIII (**Hemofilia A**) o del factor IX (**Hemofilia B**). Estas deficiencias son el resultado de variantes patógenas en los genes de los factores de coagulación *F8* y *F9*, lo que se manifiesta con la aparición de **episodios hemorrágicos** cuya gravedad está relacionada con el grado de deficiencia de estos factores, clasificándose en leve, moderada o grave.

La ausencia o reducción de estos factores tiene como resultado una alteración de la cascada de la coagulación, llevando a manifestaciones hemorrágicas características, que, según la gravedad, pueden oscilar desde sangrados espontáneos en distintos órganos y tejidos (intraarticular, hemartralgias, musculares, y hasta en órganos internos o el SNC pudiendo poner en riesgo la vida del paciente) a hemorragias más prolongadas tras traumatismos o intervenciones quirúrgicas, sin sangrado espontáneo.

La carga clínica para las personas con hemofilia es, por lo tanto, persistente y de por vida. Tanto los episodios hemorrágicos recurrentes como el daño articular por hemorragias se asocian a una carga socioeconómica significativa en términos de utilización de recursos sanitarios, productividad laboral, funcionamiento diario y calidad de vida relacionada con la salud. Se estima que en el año 2024 en todo el mundo viven con hemofilia confirmada 271 918 personas, de las que el 82 % presentaba HA y el 17 % HB. Si atendemos a cifras nacionales, en el año 2025 se registraron un total de 3 853 pacientes viviendo con HA y se estimaron aproximadamente 650 personas viviendo con HB.

Con el fin de promover medidas coordinadas y concertadas para asegurar el acceso al tratamiento de todas las personas con trastornos hemorrágicos y con el objetivo de dar a conocer los aspectos clave de la hemofilia y los trastornos de la coagulación, el **17 de abril** se celebra el Día Mundial de la Hemofilia, bajo el lema "El diagnóstico, el primer paso indispensable para el tratamiento y la atención".

El manejo holístico de la hemofilia comprende no solo la corrección de la tendencia al sangrado y la prevención de las hemorragias, sino también el cuidado multidisciplinar para hacer frente a los efectos a corto y largo plazo de las hemorragias y su manejo. El tratamiento farmacológico se basa en distintas terapias destinadas al control o la prevención del sangrado, como terapias de reemplazo de factores de coagulación, terapias no sustitutivas (que incrementan la generación de trombina a través de mecanismos específicos) y las terapias génicas, más innovadoras, ya que pueden suponer un cambio en el paradigma del abordaje, permitiendo potencialmente restaurar la síntesis del factor deficiente.

Con el avance científico, la administración profiláctica de tratamientos, fundamental en los pacientes con hemofilia grave o moderada y para la prevención de hemorragias que no sean visibles, está experimentando un cambio revolucionario, ya que los nuevos tratamientos ofrecen posibilidades de administración más cómodas y menos frecuentes y, en el caso de la terapia génica, hasta potencialmente curativos.

El manejo integral de la hemofilia requiere la participación activa de múltiples profesionales y la implicación del paciente, para lo que los farmacéuticos, en su ámbito de actuación hospitalario o comunitario según el tipo de paciente, se erigen como un profesional fundamental para detectar de forma precoz signos o síntomas característicos, falta de control del tratamiento, promover la adherencia, intervenir en la educación sanitaria de los pacientes, en el seguimiento farmacoterapéutico y la garantía de seguridad de los medicamentos, especialmente en las nuevas terapias.

El Consejo General de Colegios de Farmacéuticos desea sumarse a la celebración de este Día Mundial con la publicación del presente informe, en el que se documentan los aspectos fundamentales de la Hemofilia, incluyendo su etiopatogenia, aspectos clínicos, epidemiología y tratamientos más innovadores, y resaltando también el papel asistencial ejercido por los farmacéuticos

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las **hemofilias** (palabra derivada del griego *hemo* – sangre, *philos* – amado o amigo, y el sufijo *ia* – cualidad) son trastornos hemorrágicos raros, mayoritariamente hereditarios, en los que la sangre no coagula correctamente (forman parte de las conocidas como coagulopatías). Esto puede provocar hemorragias espontáneas -que se producen sin motivo aparente-, o tras lesiones o intervenciones quirúrgicas (CDC, 2025).

De forma muy general, en la sangre existen unas proteínas denominadas factores de coagulación¹, que intervienen en el proceso de hemostasis y permiten detener las hemorragias. Las hemofilias son un grupo de trastornos ligados al cromosoma X que se caracterizan por una deficiencia de la actividad del factor VIII (en adelante, FVIII) de la coagulación (**hemofilia A**) o del factor IX (en adelante, FIX), **hemofilia B**. Estas deficiencias de factores son el resultado de variantes patógenas en los genes de los factores de coagulación *F8* y *F9* (Srivastava *et al.*, 2020).

El síntoma característico de la hemofilia es la aparición de **episodios hemorrágicos**; las hemorragias que se producen a nivel intraarticular y muscular pueden provocar inflamación crónica, causando artropatía hemofílica y generando discapacidad a largo plazo. Las hemorragias que se producen en el sistema nervioso central pueden dar lugar a complicaciones graves que conduzcan a la muerte. La carga clínica para las personas con hemofilia es, por lo tanto, persistente y de por vida. Tanto los episodios hemorrágicos recurrentes como el daño articular también se asocian con un mayor uso de los recursos sanitarios; la presencia y el alcance del daño articular y las hemorragias se han asociado a una carga socioeconómica significativa en pacientes con hemofilia grave en términos de utilización de recursos sanitarios, productividad laboral, funcionamiento diario y calidad de vida relacionada con la salud en general (Peral *et al.*, 2024).

Se tiene constancia de la presencia histórica de esta patología desde la antigüedad. El talmud,

una recopilación de escritos rabínicos judíos del siglo II d. C., establecía que no se debía circuncidar a los bebés varones si dos hermanos habían fallecido a causa de una hemorragia excesiva provocada por la intervención.

El médico árabe Albucasis, que vivió en el siglo XII, describió una familia cuyos varones fallecían por hemorragias tras lesiones leves. La primera descripción moderna de la hemofilia es de John Conrad Otto, un médico de Filadelfia, quien en 1803 publicó “Un relato sobre una predisposición hemorrágica existente en ciertas familias”. Él identificó claramente las características fundamentales de la hemofilia, es decir, una tendencia hereditaria de los varones a sangrar. Sin embargo, el primer uso de la palabra **hemofilia** aparece en un ensayo escrito en 1828 por Hopff, de la Universidad de Zúrich. La hemofilia B se distinguió de la hemofilia A, más común, en 1952, y a menudo se la denominaba “enfermedad de Christmas”, por el apellido del primer niño descrito con esta afección.

A veces se hace referencia a la hemofilia como “la enfermedad real”, ya que varios miembros de las familias reales de Europa se vieron afectados por este infortunio debido a que la reina Victoria, que reinó en Inglaterra de 1837 a 1901, era portadora de hemofilia B y su octavo hijo, Leopoldo, que padeció la enfermedad, sufría hemorragias frecuentes y murió de una hemorragia cerebral a la edad de 31 años. Dos de las hijas de la reina Victoria, Alice y Beatrice, eran portadoras de hemofilia B y transmitieron la enfermedad a familias reales españolas, alemanas y rusas.

En un principio se creyó que la tendencia hemorrágica en la hemofilia se debía a la fragilidad en los vasos sanguíneos. En la década de 1930 se planteó que la causa más probable era un defecto en las plaquetas hasta que en 1937, Patek y Taylor, de la Universidad de Harvard, descubrieron que podían corregir el defecto de coagulación añadiendo una sustancia extraída del plasma, a la que denominaron globulina antihemofílica. En 1944, Pavlosky, de

¹ Casi todos los factores de la coagulación son proteínas plasmáticas sintetizadas principalmente en el hígado. Constituye una excepción el factor IV, que es el ion calcio (Ca²⁺).

Buenos Aires, demostró que la sangre de un hemofílico podía corregir el defecto de coagulación de otro hemofílico y viceversa. Se había topado con dos pacientes con una deficiencia de proteínas diferentes: el FVIII y el FIX. Estos

descubrimientos permitieron un diagnóstico preciso y sentaron las bases para el tratamiento moderno de este trastorno hemorrágico hereditario (Franchini *et al.*, 2012).

LA HEMOSTASIA

Para comprender la fisiopatología de la hemofilia, se debe recordar brevemente en qué consiste el proceso de hemostasia. La **hemostasia** es el proceso fisiológico que detiene una hemorragia en cuanto ocurre una lesión, al tiempo que mantiene el flujo sanguíneo normal en el resto del sistema circulatorio.

La pérdida de sangre se detiene mediante la formación de un tapón hemostático o **coágulo**. El endotelio de los vasos sanguíneos presenta una superficie anticoagulante que sirve para mantener la sangre en estado líquido, pero si el vaso sanguíneo se daña, los componentes de la matriz subendotelial quedan expuestos a la sangre. Varios de estos componentes activan distintos procesos fundamentales para iniciar la formación de un coágulo sanguíneo, compuesto principalmente por **plaquetas y fibrina**. Este proceso está estrictamente regulado, de modo que se activa en cuestión de segundos tras una lesión, pero debe permanecer localizado en el lugar de la lesión. La respuesta hemostática incluye tres procesos –la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis– mediados siempre por la interacción entre la pared vascular y la sangre.

La **hemostasia primaria** se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión, mediante la interacción de las plaquetas y la pared vascular, y tiene una importancia enorme para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Tras un daño vascular, se produce una vasoconstricción derivando la sangre fuera del área lesionada. Adicionalmente, el colágeno y el factor tisular pasan a estar expuestos al flujo de sangre. La exposición del colágeno desencadena la acumulación y activación de plaquetas en el lugar donde la pared vascular se ha dañado, resultando en la formación de un tapón de plaquetas, mientras

que la exposición del factor tisular inicia la activación de los factores de coagulación y la formación de trombina, lo que llevará a la formación y estabilización del tapón de fibrina insoluble.

La **activación plaquetaria** se produce por la actuación de numerosos agonistas sobre los receptores plaquetarios, como el ADP, el colágeno o la serotonina, que llevan a una señalización intracelular que en última instancia genera cambios conformacionales que “activan” las plaquetas. El colágeno es un potente activador plaquetario que se libera desde el endotelio de los vasos sanguíneos y se une a la glicoproteína 1^a y al GPVI plaquetario, lo que activa el sistema de la ciclooxigenasa (COX) que en última instancia genera tromboxano A2 (TXA2), con numerosas funciones hemostáticas como vasoconstricción o activación y agregación plaquetaria a través de los receptores en las plaquetas. Además, las plaquetas activas secretan sustancias procoagulantes, responsables de la “segunda ola” de agregación.

En la **adhesión plaquetaria**, el factor de von Willebrand (FvW) ejerce una acción fundamental. El FvW es una gran molécula multimérica que es esencial para la adhesión y agregación plaquetaria, que también actúa como transportador del factor VIII de la coagulación. Las fuerzas de cizallamiento, el estrés, el ejercicio, la adrenalina y la desmopresina estimulan la liberación del FvW y, por lo tanto, aumentan sus niveles plasmáticos. La adhesión inicial se produce por la unión del receptor plaquetario GPIb-IX-V al FvW. La **agregación plaquetaria**, por su parte, se produce mediante la unión de las plaquetas a través de los receptores GPIIb/IIIa² de la membrana plaquetaria. Es este mismo complejo el que, tras su activación, se une al fibrinógeno formando así

² La **GPIIb/IIIa** (a veces escrita como GPIIb/IIa) es una glicoproteína que actúa como un receptor clave en la superficie de las plaquetas. Su función principal es servir como el “puente”

final que permite la unión entre plaquetas para formar un coágulo sanguíneo

puentes plaquetario-fibrinogénicos. El ADP, el TXA2 y la trombina activan el GPIIb/IIIa y son potentes potenciadores de la agregación plaquetaria. Tras la activación, adhesión y agregación plaquetaria, los fosfolípidos de membrana de las plaquetas quedan expuestos, proporcionando una superficie catalítica esencial para la activación de la cascada de coagulación, fundamentalmente del factor X (FX) y el factor II (trombina), así como la formación de los complejos de tenasa (F VIIIa-IXa) y de protrombinasa (F IIa-Va-Xa) (Zaidi *et al.*, 2019).

La **coagulación o hemostasia secundaria** resulta de la interacción de proteínas plasmáticas –factores de coagulación– entre sí, que se activan (normalmente están inactivos, pero pueden activarse en cuestión de pocos segundos) en una serie de *reacciones en cascada* conduciendo a la formación de fibrina.

La **cascada de coagulación** implica una marcada amplificación de proteínas procoagulantes a partir de unas pocas sustancias de iniciación a través de la activación secuencial de precursores enzimáticos (zimógenos) a enzimas. Normalmente, estas enzimas son de tipo serin-proteasas. Este proceso tiene como resultado la formación de **trombina**, que convierte el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, la cual atrapa los agregados plaquetarios y convierte el tapón plaquetario inestable en un coágulo de fibrina estable.

Aunque tradicionalmente las vías de coagulación se han clasificado en extrínseca, intrínseca y común, actualmente se prefiere un **modelo celular de la coagulación**, que incorpora un papel importante de las superficies celulares en el proceso. Según este, la coagulación sucede en diferentes superficies celulares y no ocurre como una cascada, sino en tres fases que se solapan, y que son las fases de iniciación, amplificación y propagación.

En la **fase de iniciación** la exposición del factor tisular (TF por sus siglas en inglés) tras un daño en los vasos lleva a la activación del FVII en la sangre circulante (FVIIa). El complejo TF-FVIIa cataliza la activación de los factores FIX y FX; (FIXa y FXa). La liberación de este último factor al resto de circulación sanguínea es inhibida rápidamente por el inhibidor de la vía del factor tisular (del inglés, TFPI) y la

antitrombina (AT), mientras que el que permanece en la superficie celular de la célula portadora de TF activará una pequeña cantidad de trombina a partir de protrombina. Esta pequeña cantidad de trombina inicial es esencial para la activación de más plaquetas, así como la activación de los FV, FVIII y FXI a través de *feedback* positivo (**amplificación**), suponiendo el inicio de una formación a gran escala de trombina

Además, esta pequeña cantidad de trombina permite potenciar la adhesión plaquetaria y activa por completo las plaquetas. Induce la activación plaquetaria al unirse al receptor 4 activado por proteasas (PAR4) en su superficie, lo que a su vez provoca la liberación de ADP, 5-HT y TXA2 desde las plaquetas. Estos agonistas activan otras plaquetas y, al hacerlo, liberan FV desde los gránulos. A continuación, el FV es activado por completo por la trombina o el FXa.

Durante la fase de **propagación** el FVIIIa se une al FIXa para formar los complejos “tenasa” en la superficie de las plaquetas activadas. FVIIIa-FIXa es un activador potente y fundamental del FX. El FXa, en combinación con el cofactor FVa e iones de Ca^{2+} forma complejos de “protrombinasa”, que catalizan la conversión de la protrombina en trombina, que convierte el fibrinógeno soluble en **fibrina insoluble**, la cual atrapa los agregados plaquetarios y convierte el tapón plaquetario inestable en un **coágulo de fibrina estable**.

Modelo celular de la cascada de coagulación

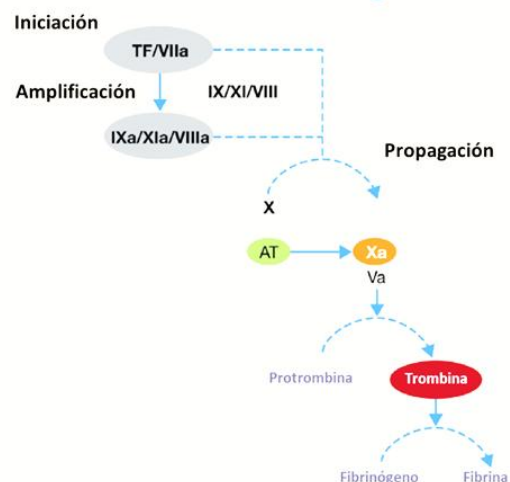


Figura 1. Esquema del modelo celular de la cascada de coagulación. Tomada de (Zaidi *et al.*, 2019).

Podemos observar cómo en todo este proceso, el **FVIII** y el **FIX** son fundamentales para la conversión última de protrombina en trombina y por lo tanto la formación final de los coágulos.

Como parte del proceso fisiológico de hemostasis se debe resaltar que la formación de los coágulos se encuentra estrechamente regulada y restringida a la lesión producida, para prevenir la trombosis venosa y arterial. Esto es posible gracias al equilibrio entre factores coagulantes y anticoagulantes (inhibidores de la coagulación). Los inhibidores de la coagulación incluyen el TFPI, el cofactor-II de la heparina, la AT, la proteína C y la proteína S.

El TFPI es el principal regulador de la fase de iniciación de la generación de trombina (inhibe el FXa, el FVIIa y el TF), mientras que la AT atenúa la actividad de la trombina e inhibe su formación (inhibe FIIa -trombina-, FXa, FIXa y FXIa) (Zaidi *et al.*, 2019).

La **fibrinolisis** es el último proceso en el que se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular. Los principales activadores fisiológicos de la fibrinolisis son el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador urinario del plasminógeno (u-PA) que difunden desde las células endoteliales y convierten el plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina es la enzima activa que degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos o productos de degradación que son eliminados por el sistema de limpieza monocito-macrófago.

Aunque la plasmina también puede degradar el fibrinógeno, la reacción es localizada, debido, en primer lugar, a que el t-PA (y algunas formas del u-PA) activa el plasminógeno de forma más efectiva cuando está absorbido por el coágulo de fibrina; en segundo lugar, porque cualquier molécula de plasmina que pase a la circulación es rápidamente neutralizada por la

α 2-antiplasmina (el principal inhibidor de la plasmina); y en tercer y último lugar, debido a que las células endoteliales liberan el inhibidor del activador del plasminógeno (IPA) que bloquea directamente la acción del t-PA.

Todo este sistema hemostático se encuentra habitualmente en una situación “de reposo” en el organismo, normalmente inactivo, con un perfecto y delicado equilibrio que favorece la fluidez circulatoria y la oxigenación tisular y en el que los fenómenos de coagulación-anti-coagulación se producen constantemente, siendo capaz de activarse rápidamente tras la aparición de una lesión.

Sin embargo, una alteración de este equilibrio por activación excesiva del sistema hemostático –con formación de fibrina que ocluya la luz vascular– favorece el desarrollo de la trombosis. Por otra parte, una activación deficiente del sistema hemostático, consecuencia de una lesión vascular excesiva o del déficit de uno o varios de sus componentes, desencadenará un cuadro hemorrágico persistente que puede requerir la administración de tratamiento.

La cirugía³ (como cualquier otro procedimiento invasivo que conlleve lesión vascular secundaria), por ejemplo, supone un importante reto para el sistema hemostático, ante el cual la respuesta normal del sistema de la coagulación será pro-coagulante, con la puesta en marcha de los mecanismos antihemorrágicos, inicialmente la hemostasia primaria. Es por ello por lo que en el periodo peri-operatorio se suele pautar de forma protocolizada una profilaxis antitrombótica dependiente del tipo de cirugía realizada, la patología del paciente y el período de inmovilización para evitar las complicaciones tromboticas.

La formación de trombos patológicos, denominada trombosis, o la hemorragia patológica pueden producirse siempre que este proceso se desregule (Fernández, 2019a).

³ En particular, la cirugía cardiovascular, la resección y el trasplante hepático, la cirugía ortopédica y la abdominal mayor se asocian con hemorragia intensa, la cual requiere con frecuencia transfusión de sangre y hemoderivados, y condiciona un aumento de la morbimortalidad perioperatoria. Por ejemplo, en torno al 5-7 % de los pacientes sometidos a la cirugía cardíaca

pierden más de 2 litros de sangre por los drenajes en las primeras 24 h del postoperatorio y hasta un 5 % requieren re-exploración por hemorragia, con la consiguiente prolongación de la hospitalización y una mayor mortalidad.

ETIOPATOGENIA

Como se ha sugerido anteriormente, la hemofilia se enmarca en el grupo de trastornos de la coagulación o **coagulopatías** y, dentro de ellas, en el grupo de las **coagulopatías hereditarias**. Además de estos, se pueden identificar defectos de la coagulación debidos a deficiencias adquiridas (por la patología del paciente o incluso por fármacos) en la síntesis de factores de la coagulación o debidos a un aumento del consumo de estos en la dieta, que no son el objetivo de este informe.

Centrando el foco en los trastornos asociados a una deficiencia congénita en la producción de factores de la coagulación sanguínea, estos constituyen uno de los ejemplos típicos de las **metabolopatías congénitas** de mayor impacto, aunque se trata de patologías poco frecuentes. Se estima que cerca de 7 millones de personas viven en el mundo con algún trastorno hereditario de la coagulación, si bien hasta un 75 % de los casos permanecen sin diagnosticar y no reciben un tratamiento adecuado o incluso no reciben ningún tratamiento. En general, todos ellos tienen una herencia autosómica recesiva (salvo algunos subtipos de la enfermedad de von Willebrand) y clínicamente se expresan con hemorragias de intensidad variable, de mayor gravedad en los casos homocigóticos en los que existe una muy baja concentración de factor de coagulación.

La más común de las coagulopatías hereditarias –en realidad, la menos infrecuente– es la **enfermedad de von Willebrand (EVW)**, un trastorno congénito transmitido autosómicamente, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del factor de von Willebrand (FvW)⁴. Es un trastorno hemorrágico hereditario poco frecuente caracterizado por una adhesión plaquetaria defectuosa y un defecto de coagulación secundario que se manifiesta como una hemorragia anómala de gravedad variable que se produce de forma espontánea o asociada a un procedimiento invasivo. La prevalencia de la EVW en la población general se estima entre el 0,6 y el 1,3 % (incluyendo todas las formas) dependiendo del estudio, pero la prevalencia de la EVW sintomática que

requiere un tratamiento específico es de aproximadamente 1/10 000.

El resto de las coagulopatías congénitas son más infrecuentes. Además de las hemofilias (que se tratarán en detalle más adelante), cabe destacar el **déficit de protrombina** (factor II), que ocurre en 1-2 casos por millón de habitantes. La deficiencia completa del factor II parece ser incompatible con la vida; no obstante, en la mayoría de los casos se trata de deficiencias tipo I (disminución del factor II antigénico y funcional). Se caracteriza por sangrado después de maniobras invasivas, hemartrosis, hematomas musculares y sangrado mucoso.

El **déficit de factor VII** tiene una incidencia estimada de 1 caso por cada 500 000 habitantes y sus manifestaciones clínicas son similares al déficit de factor II. También el **déficit de factor X** presenta una frecuencia similar a la deficiencia de factor II, con una clínica parecida al déficit de los otros factores del complejo protrombínico (II o VII). Por su parte, el **déficit de factor XI** (también llamado hemofilia C) tiene una prevalencia de 1:500 000. La clínica hemorrágica suele ser moderada o severa (mayor severidad a menores niveles del factor) y el lugar más frecuente son las mucosas. La **deficiencia de factor V** tiene una incidencia de un caso por millón de habitantes y se caracteriza por sangrado relativamente leve tras maniobras invasivas y sangrado mucoso.

La incidencia del **déficit de factor XIII** es también muy baja (1:2 000 000), siendo característica la aparición tardía de las hemorragias en el recién nacido, como, por ejemplo, la hemorragia umbilical varias horas o días después de su caída. 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. 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 (Fernández, 2019a).

⁴ 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. Además de ser la

molécula transportadora del factor VIII, lo protege de la degradación.

Hemofilias A y B

La **hemofilia A** (hemofilia clásica o común, HA) representa el tipo más prevalente de hemofilia, caracterizada por el **déficit del factor VIII de la coagulación**, que está implicado en la fase de amplificación de la coagulación (Figura 2). Afecta a 1 de cada 6 000⁵ varones a nivel mundial y, por tanto, se puede considerar como una enfermedad rara (definida así por una prevalencia de menos de 5 casos por

10 000 habitantes en la Unión Europea). Por su parte, la **hemofilia B** (o enfermedad de Christmas, en adelante HB) implica una **deficiencia de factor IX** y afecta globalmente a 1 de cada 30 000 varones. En ambos casos, la deficiencia de estos factores determina un retraso en el proceso de coagulación, con mayor riesgo de hemorragias graves.

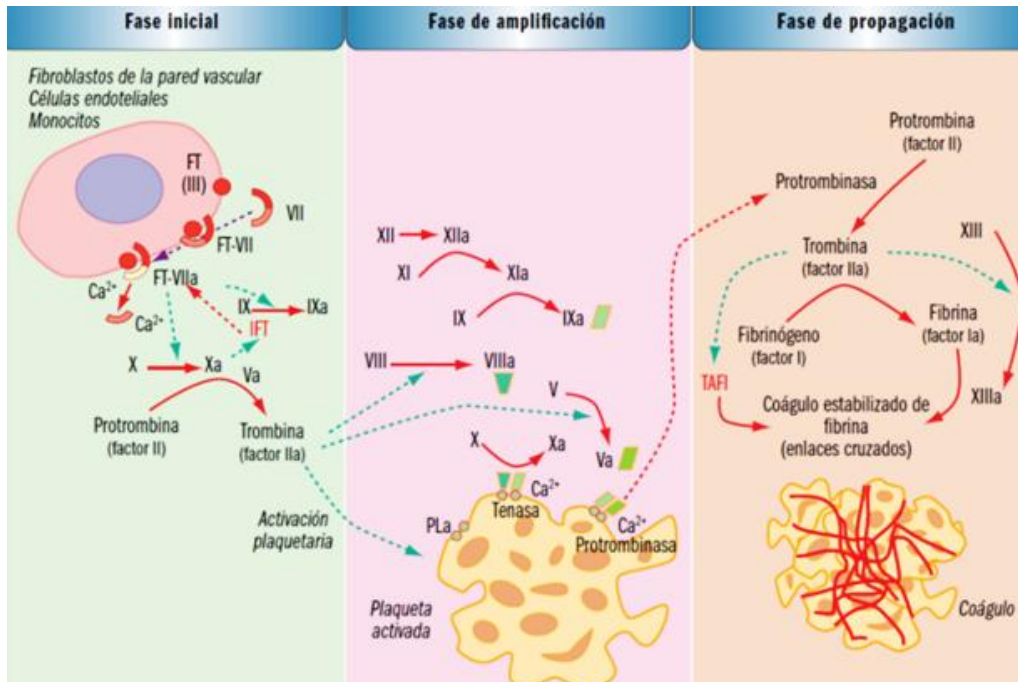


Figura 2. Cascada de la coagulación sanguínea.

Según el último informe anual de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)⁶ para el año 2024, en todo el mundo viven con hemofilia confirmada 271 918 personas.

Las estimaciones globales de la FMH apuntan a que el total de afectados por coagulopatías alcanza las 490 000 personas en todo el mundo aproximadamente. En global, 224 353 pacientes (el 82 %) presentaban HA y 45 600 HB (17 %); el 90 % de pacientes hemofílicos eran de sexo masculino y el 4 % sexo femenino. El 6 % restante se desconoce. La hemofilia puede darse en todos los grupos raciales y sociales (FMH, 2025).

A nivel nacional, existen los datos publicados en el informe del Registro Estatal de Enfermedades Raras (informe ReeR), de 2025, sobre la situación de las Enfermedades Raras en España (que contenía datos de casos vivos a 1 de enero de 2023), en el que se recoge un total de 3 853 pacientes viviendo con HA (MS, 2025).

Considerando las ratios de HA/HB en los datos publicados de 6:1, se puede estimar que en el año 2025 aproximadamente 640 personas vivían con HB. En cuanto a la incidencia, para el año 2023 se estimó una incidencia aproximada de 1 caso de HA por cada 5 000 personas y 1 caso de HB por cada 30 000.

⁵ Datos disponibles en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/98878?name=Hemofilia%20A&mode=name>

⁶ Accesible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2589.pdf?utm>

En general, la hemofilia es un trastorno de **herencia autosómica recesiva**⁷ ligada al cromosoma X (y, por ello, al sexo de la persona), en cuyo brazo largo se encuentran los genes que codifican para los factores VIII y IX –concretamente, situados en el par 23–. Ello supone que, como norma habitual, la transmiten las mujeres (portadoras) y la padecen los hombres, debido a la dotación de dos cromosomas X de la mujer (XX) y de un único cromosoma X en el hombre (XY). Así pues, el 100 % de las hijas de

hombres hemofílicos son portadoras y el 50 % de los hijos de mujeres portadoras manifiestan la forma clínica de la hemofilia (**Figura 3**). Aunque la probabilidad es más remota, las mujeres también pueden padecer la hemofilia hereditaria, normalmente con una clínica más leve. Se estima que alrededor del 70 % de pacientes hemofílicos tienen un historial familiar positivo para la enfermedad y por cada varón afectado de hemofilia hay una media de 4 portadoras en la familia.

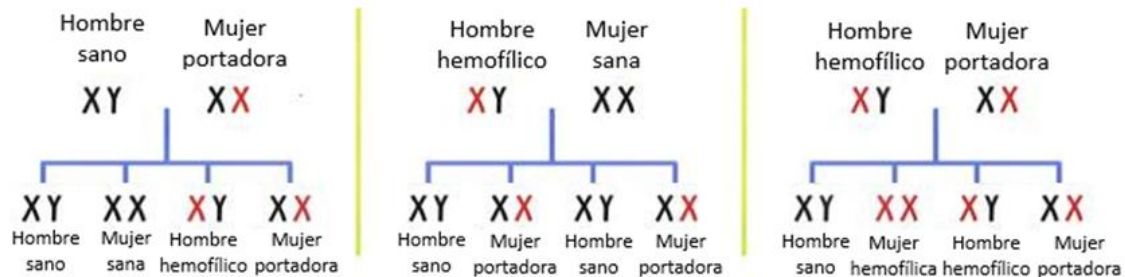


Figura 3. Herencia de la hemofilia. En rojo se representa el cromosoma que porta el alelo mutado de un determinado gen de la hemofilia. Los genes del factor VIII y IX se encuentran en el cromosoma X, de los cuales las mujeres tienen dos alelos y los hombres solo uno. Por tanto, lo más común es que las mujeres lo transmitan siendo portadoras sanas (porque conservan un alelo sano procedente de uno de sus progenitores que las protege de la enfermedad) y los hombres la padezcan (porque cuando aparece el alelo de la enfermedad, es la única copia que tienen para ese gen). Es una enfermedad genética de herencia mendeliana ligada al sexo.

A pesar de ser poco prevalente, la hemofilia (y, especialmente, la HA) es una de las ocho enfermedades más costosas económicamente, con un consumo de recursos económicos 30 veces superior al de un paciente medio (O'Hara, 2017). En España, en un estudio sobre la carga económica y humanística de las hemofilias A y B de experiencia en la vida real a partir de cohortes seleccionadas entre 2018-2020, se estimó que el coste total (indirecto y directo⁸) medio anual por paciente fue de 91 017 € para la HA y de 163 925 € para la HB (Peral *et al.*, 2024).

La **causa primaria** de las hemofilias A y B hereditarias reside en **mutaciones de los genes que codifican para los factores VIII (F8) y IX (F9)**, respectivamente. Se ha demostrado que el tipo de mutación en los genes influye en la tendencia al sangrado en hemofilia grave: los defectos

genéticos menos severos determinarán un fenotipo más leve.

El gen humano del *F8* se ubica en la banda más distal (*Xq28*) del brazo largo del cromosoma X, y es muy largo y complejo: está formado por una secuencia de 186 000 pares de bases (186 kb) –que dan lugar a un ARNm de prácticamente 9 Kb, incluyendo 7 053 nucleótidos codificantes– dividida en 26 exones y 25 intrones.

El FVIII es una glicoproteína predominantemente intravascular que actúa como cofactor en el complejo tenasa descrito en el apartado "Hemostasia". La proteína precursora de dicho factor 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

⁷ La calificación de un trastorno como autosómico recesivo significa que deben estar presentes dos copias (alelos) de un gen alterado para que se desarrolle la enfermedad o el rasgo; el alelo mutante es recesivo sobre el normal (que es dominante) por lo que con una sola copia del alelo alterado no se expresa la enfermedad. La herencia del carácter fenotípico se producirá, por tanto, cuando una persona herede los dos alelos mutados de un mismo gen.

⁸ Los costes médicos directos e indirectos incluyeron la terapia de reemplazamiento de factores (profilaxis o a demanda), otros tratamientos, consultas al especialista, pruebas de laboratorio, diagnósticas y hospitalizaciones (por procedimientos quirúrgicos o hemorragias).

es escindido para formar el factor VIII, que es activado por la trombina. La proteína madura tiene 2332 aminoácidos. Es sintetizada y secretada por las células endoteliales sinusoidales del hígado y las células endoteliales vasculares. Casi todo el FVIII se encuentra en el espacio intravascular, donde la concentración plasmática normal es de 0,1 µg/ml; muy poco FVIII se distribuye en el espacio extravascular. La estabilidad y la vida media del FVIII dependen de la formación de un complejo no covalente de alta afinidad con el FvW. Los factores que influyen en la concentración de FvW también influyen en la concentración de FVIII. En las células endoteliales, el FvW y el FVIII se almacenan en los cuerpos de Weibel-Palade y se liberan tras la estimulación por múltiples agonistas. El factor VIII se expresa principalmente en el hígado, en las células endoteliales sinusoidales (Chowdary *et al.*, 2025).

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 puede ocurrir también en la hemofilia B. Entre estas mutaciones, destacan las *inversiones* (cambio estructural por el cual un segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma), las *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 vinculadas a formas clínicas específicas, de menor severidad.

La inversión en la secuencia de ADN que se encuentra en el intrón 22 del gen *F8* es la anomalía molecular más frecuentemente detectada en pacientes con HA grave, siendo responsable de la enfermedad en el 45-50 % de los casos; en el 3-5 % de los casos se halla una inversión en el intrón 1. Aparte de estas, alrededor del 70 % se consideran mutaciones puntuales y destaca en la HA el gran número de grandes deleciones (~20 %) descritas en la literatura, probablemente debidas a que el gen *F8* tiene un tamaño relativamente grande y contiene un gran número de secuencias repetitivas en regiones intrónicas. Se han descrito más de 2 000 defectos moleculares únicos, tal como se

recoge en la base de datos *Worldwide Factor VIII Variant Database* (Álvarez *et al.*, 2022).

Por su parte, el gen humano *F9* responsable de la producción de factor IX, está situado en la región subtelomérica (*Xq27*) del brazo largo del cromosoma X; tiene una extensión de 34 kb (un tamaño considerablemente menor que el gen *F8*) y se divide en 8 exones y 7 intrones. El factor IX es una serinproteasa que se sintetiza exclusivamente en el hígado por los hepatocitos, y presenta una distribución extravascular considerable. Se procesa durante su secreción en el torrente sanguíneo. El FIX activado actúa sobre el FX con el FVIIIa como cofactor en el complejo tenasa. El polipéptido maduro del factor contiene tres dominios: Gla / péptido de activación / dominio catalítico. El *péptido de activación* es liberado durante la conversión del factor IX activado, que es modificado mediante hidroxilación y por un proceso de carboxilación dependiente de vitamina K. La proteína madura tiene 415 aminoácidos sin proteína portadora y la concentración plasmática es de 5 µg/ml, lo que supone 50 veces más que la del FVIII (Chowdary *et al.*, 2025).

A diferencia de lo comentado para la HA, los defectos genéticos severos se describen solo en un 3 % de pacientes con HB, siendo las mutaciones sin sentido y de empalme (normalmente mutaciones de nucleótido único) –descritas en número superior a 1 000 y distribuidas por toda la longitud del gen– las que representan el principal defecto molecular en esta enfermedad, en más del 70 % de los casos. Las inserciones y deleciones cortas constituyen aproximadamente el 1,5 % de las mutaciones, mientras que las grandes deleciones representan más del 15 % de las mutaciones. Una singularidad de la etiología molecular de la HB son las mutaciones en *F9* responsables de la HB Leyden, caracterizada por una corrección de los niveles plasmáticos del FIX tras el inicio de la pubertad. Este fenotipo se debe a mutaciones en el promotor del *F9* que afectan a una región de respuesta a andrógenos. Con el incremento de estas hormonas durante la pubertad se corrige parcialmente la enfermedad (Álvarez *et al.*, 2021).

La existencia de mutaciones puntuales es, también, responsable de las formas variantes de enfermedad (alteraciones funcionales). Muchos de los pacientes con hemofilia B se

clasifican como positivos para el material de reacción cruzada (CRM), caracterizados por presentar una concentración normal de antígeno de factor IX pero una actividad reducida del mismo. Estos pacientes CRM positivos generalmente tienen mutaciones sin sentido en regiones codificantes o mutaciones de empalme o de transcripción que dan lugar a actividades reducidas de factor IX. No obstante, también hay pacientes CRM negativos: con niveles reducidos de antígeno de factor IX y de actividad; los pacientes CRM negativos suelen tener mutaciones de diversa tipología. En la HB –y no tanto en la HA– hay una intensa correlación entre la presencia de deleciones parciales o completas de genes y el desarrollo de inhibidores (Fernández, 2019a).

En los pacientes con hemofilia, la ausencia o reducción de la actividad de los factores VIII o IX se traduce en una reducción de la generación de trombina, lo que inhibe la vía que lleva a la formación suficiente de fibrina. Como consecuencia, el coágulo que debería formarse fisiológicamente se hace inestable y lleva a las manifestaciones hemorrágicas características. Se ha observado una correlación entre el fenotipo hemorrágico de las personas con hemofilia y el grado de generación de trombina y que, además, la cantidad, la localización y el momento en que se produce la generación de trombina influyen en la formación y la estabilidad del coágulo resultante (Sidonio *et al.*, 2022).

Hemofilia adquirida e inhibidores de los factores de la coagulación

Si bien se trata de patologías comúnmente hereditarias, los genes del *F8* y del *F9* son proclives a nuevas mutaciones espontáneas. Así, por causas que aún se desconocen, algunos pacientes sin antecedentes familiares pueden desarrollar autoanticuerpos circulantes consecuencia de mutaciones genéticas *de novo* (no heredadas)– que actúan como inhibidores de los factores de la coagulación en el torrente sanguíneo, suponiendo un gran hándicap para el tratamiento.

Existe una gran variabilidad en la literatura respecto a la frecuencia de inhibidores. Se ha descrito que los autoanticuerpos aparecen tras las primeras exposiciones al factor (por término medio al cabo de 10-12 días de exposición) y que la prevalencia de inhibidores puede variar del 21 al 88 % en pacientes de HA y del 6 al 60 % en pacientes con HB con defectos severos. Sin embargo, en la estratificación del riesgo de desarrollo de inhibidor, el tratamiento intensivo en la primera exposición resulta el factor de riesgo más importante (Fernández, 2019a).

De forma mayoritaria, es el factor VIII el que se ve afectado, resultando en una hemofilia A adquirida que puede generar cuadros hemorrágicos graves y, en ocasiones, potencialmente fatales. La incidencia global 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, y solo un 3-5 % de los casos se explican por la presencia de inhibidores del factor IX.

Este trastorno hemorrágico adquirido, que supone un problema terapéutico importante, se produce con igual frecuencia en ambos sexos. La prevalencia global de la HA adquirida se estima de 1 a 9 casos por millón de habitantes, aumentando su incidencia con la edad⁹, desde 0,045 a 14,7 casos/millón/año en niños < 16 años y ancianos > 85 años, respectivamente. La muerte es más frecuente en las primeras semanas después de la manifestación sintomática, por lo que el reconocimiento y el tratamiento inmediato son de vital importancia.

Los anticuerpos inhibidores son de tipo 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. La propensión al desarrollo de inhibidores involucra elementos del sistema inmunitario, pero también tiene un componente genético importante, relacionado con mutaciones en los genes de los factores de coagulación.

⁹ Aproximadamente el 10 % de las personas con hemofilia A adquirida son mujeres jóvenes diagnosticadas durante o después del embarazo, mientras que más del 80 % de los

afectados son hombres y mujeres de 65 años o mayores (mediana de edad > 75 años).

Los pacientes con hemofilia hereditaria que tienen un defecto molecular grave (grandes deleciones, inversiones y mutaciones sin sentido) –y ausencia completa de la proteína procoagulante– parecen tener una mayor propensión a desarrollar inhibidores en comparación con aquellos con defectos moleculares leves (mutaciones de sentido erróneo o de empalme) en los que sí hay cierta cantidad y actividad residual de factor VIII o factor IX. 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 (Fernández, 2019a).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica más característica de todas las formas de hemofilia es la **hemorragia**, que se manifiesta de forma crónica (durante toda la vida del paciente) en múltiples niveles y localizaciones orgánicas: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. En este punto, es importante mencionar que una persona con hemofilia no sangra más rápido que una persona con coagulación normal, pero la duración de sus hemorragias sí es significativamente superior. Generalmente, el “debut” de la enfermedad suele ocurrir cuando los niños afectados aprenden a andar.

Aunque las hemofilias A y B tradicionalmente se consideran indistinguibles con respecto a los síntomas clínicos y, a menudo, se las considera como un trastorno hemorrágico único con presentación clínica similar, algunas evidencias antiguas y más recientes sugieren que la tendencia a la hemorragia asociada con la deficiencia de factor IX (hemofilia B) puede ser menos grave y, por consiguiente, con mejores resultados a largo plazo (Fernández, 2019a).

Además, está bien establecido que los defectos en los genes que conducen a una función alterada de las citoquinas o sus receptores pueden causar un desequilibrio de la respuesta inmune. En este sentido, diversos estudios han descrito una fuerte asociación entre los polimorfismos en regiones promotoras de los genes de la interleuquina-10 (IL10), el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α) y del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA4) y el desarrollo de inhibidores frente a FVIII (Álvarez *et al.*, 2022).

La técnica más extendida a día de hoy para la cuantificación del título de inhibidor es la llamada **técnica Bethesda** con la modificación de Nijmegen¹⁰ (Álvarez *et al.*, 2021).

La gravedad de las hemorragias depende de la actividad plasmática residual del factor de coagulación deficitario. Las concentraciones de FVIII y FIX en plasma se miden de forma rutinaria mediante ensayos de actividad, que se expresan en unidades internacionales (UI) de actividad por ml o dl, o como porcentaje de la actividad normal; 1 UI es la actividad de FVIII o FIX en 1 ml de plasma combinado, y la actividad normal oscila entre el 50 % y el 150 % (de 0,5 a 1,5 UI/ml; 50 – 150 UI/dl) (Chowdary *et al.*, 2025).

Actualmente, se acepta una clasificación de las hemofilias A y B en tres niveles de gravedad, atendiendo al grado de actividad plasmática del factor de la coagulación implicado (**Tabla 1**).

Adicionalmente, la *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* reconoce otros dos estatus de hemofilia; las portadoras sintomáticas (≥ 40 UI/dl) pero que presentan un aumento moderado en la tendencia al sangrado, y portadoras asintomáticas (van Galen *et al.*, 2021).

¹⁰ Esta prueba implica la incubación durante 2 horas (37 °C) de un lote de plasma normal (como fuente de factor VIII) con plasma del paciente sin diluir, y seguidamente se somete a pruebas de factor VIII residual. Una unidad de inhibidor (Unidad Bethesda o UB) se define como la cantidad que destruye la

mitad del factor en esa mezcla. El resultado debe ser corregido teniendo en cuenta el deterioro espontáneo del factor VIII, mediante un control consistente en plasma normal incubado con tampón.

Tabla 1. Clasificación de la hemofilia según la gravedad de las manifestaciones. A partir de (Chowdary *et al.*, 2025)

	Hemofilia leve	Hemofilia moderada	Hemofilia grave
Actividad del factor (% actividad)	5-50 % (5-50 UI/dl)	1-5 % (1-5 UI/dl)	Indetectable: < 1 % (< 1 UI/dl)
Facilidad de sufrir hemorragias	Traumatismos e intervenciones quirúrgicas importantes o inyecciones; sin hemorragias espontáneas.	Hemorragias espontáneas ocasionales, hemorragias prolongadas tras traumatismos mínimos o pequeñas maniobras invasivas (cirugía o extracciones dentales)	Hemorragias espontáneas frecuentes, especialmente en articulaciones y músculos. Hemorragias prolongadas tras traumatismos leves y graves (como intervenciones quirúrgicas).
Frecuencia sangrado	El sangrado es raro, o son hemorragias leves	Frecuencia intermedia (aprox. 1 vez al mes)	Frecuente (1-2 veces por semana)
Aparición 1ª hemorragia	Variable	Antes de los 2 años	Normalmente antes de los 6 meses de edad; posible hemorragia intracraneal en el parto
Tipos de mutaciones	Mutaciones de cambios de aminoácidos	Mutaciones de cambios de aminoácidos	Deleciones genéticas, mutaciones nulas y reordenamientos genéticos, incluido el intrón 22 en la hemofilia A grave
Hemartrosis o hemorragias articulares	Rara vez son visibles	Ocasionalmente	Frecuentes

La variabilidad interindividual en la tendencia a las hemorragias entre los pacientes hemofílicos con similar actividad en los factores de coagulación o incluso el mismo defecto molecular no es rara. Existen distintos aspectos que influyen en esta, como el tipo de mutación, la herencia concomitante de alguna otra alteración del sangrado y la presencia de rasgos trombofílicos¹¹ que podrían contrarrestar la tendencia hemorrágica. También puede influir en el fenotipo la actividad física, el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y otros factores poco conocidos (Chowdary *et al.*, 2025).

Por lo general, el nivel de gravedad –basado en la actividad del factor sanguíneo– de la hemofilia en una persona afectada no cambiará a lo largo de su vida. Sin embargo, el número y tipo de hemorragias sí que podría variar según el estado de salud y la actividad física de la persona, que determinará el riesgo de sufrir heridas por traumatismos o de requerir cirugías. La excepción que confirma esta regla es la llamada *hemofilia B Leyden*, un subtipo de deficiencia de factor IX debida a una mutación genética específica que sí puede tener una gravedad moderada-severa al nacimiento y

normalizarse tras la adolescencia (Fernández, 2019a).

Se estima que en torno al 35 % de las personas con HA presentan la forma clínica grave y aproximadamente un 30 % en la HB; un 10-20 % son casos de hemofilia moderada (A y B) y el resto (aproximadamente otro 40-45 % de los casos) presentan la forma leve de la enfermedad.

Dado que las mujeres son portadoras, objetivan una actividad del factor VIII o IX de alrededor del 50 % y, por ello, no presentan sintomatología o sólo síntomas leves.

El problema principal de la hemofilia, más allá del sangrado externo desde una herida o rasguño, son las hemorragias “invisibles” que acontecen en el interior del organismo.

La sangre se puede acumularse dentro de espacios en articulaciones, músculos y órganos, pudiendo generar gran daño si no se trata y se repite varias veces.

La **hemartrosis o hemorragia articular** es la forma de sangrado más frecuente (70-80 %), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. En pacientes con

¹¹ Algunos estudios han mostrado que pacientes con deficiencia plasmática grave de FVIII y manifestaciones clínicas más leves tenían uno o más de los siguientes factores protrombóticos: deficiencias de proteína C, proteína

S y antitrombina, heterocigosidad para el factor V Leiden, antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular, activador del plasminógeno tisular y polimorfismos en el receptor de proteína C endotelial.

hemofilia A o B grave, la mayoría de los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones, siendo más comunes en los tobillos, rodillas y codos; y de forma menos habitual en las articulaciones esféricas, como el hombro, la muñeca o la cadera. En cualquier caso, la hemartrosis produce dolor agudo (que puede cronificarse), tumefacción e impotencia funcional (Srivastava *et al.*, 2020).

Los episodios frecuentes contribuyen al daño progresivo de la articulación, incluyendo el cartílago y el hueso subyacente, lo que puede dar lugar a contracturas y a deformidades permanentes de la articulación. La prevalencia del daño articular aumenta con la edad. Los pacientes con hemofilia leve pueden no presentar episodios hemorrágicos, o episodios hemorrágicos ocasionales, pero es frecuente el daño articular debido a las hemorragias no tratadas o tratadas de forma inadecuada.

Además, a medida que avanza el conocimiento de la clínica de esta patología, se está poniendo de manifiesto la importancia de las formas asintomáticas o subclínicas de estos episodios, que pueden iniciar o favorecer la progresión del daño de las articulaciones. En los adolescentes y adultos, las hemorragias articulares leves se pueden manifestar como sensaciones de tirantez, rigidez y malestar. Las hemorragias moderadas suelen ir acompañadas de restricción del movimiento, y las hemorragias graves se manifiestan con hinchazón considerable, aumento de la temperatura y dolor intenso en inmovilización.

Por detrás de la hemartrosis, en orden de frecuencia, los **hematomas musculares** suponen, en algunos pacientes, hasta el 20 % de las complicaciones hemorrágicas. Pueden complicarse con síndromes compartimentales (especialmente las hemorragias localizadas en antebrazos o gemelos) e incluso shock hemorrágico; a la larga pueden producir atrofia muscular. Una localización de especial gravedad es el hematoma del músculo psoas-Iliaco, que puede suponer un riesgo vital.

Finalmente, los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en otras localizaciones, como en las mucosas de

boca o nariz o en el tracto genitourinario, ocasionando **hematuria** (sangre en orina). Con menor frecuencia, pero mayor gravedad puede aparecer **hemorragia gastrointestinal y orofaríngea (5-10 %)** o **del sistema nervioso central (SNC) < 5 %**, siendo la hemorragia intracraneal la complicación más grave, aunque la menos frecuente (Srivastava *et al.*, 2020).

Las hemorragias pueden acontecer en cualquier localización tras un traumatismo o una lesión y en cualquier momento de la vida de un paciente hemofílico. 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 (Fernández, 2019a).

Las hemartrosis recurrentes –consideradas como tal cuando se produce sangrado en la misma articulación 4 o más veces en un período de 6 meses– pueden desencadenar un daño progresivo de la articulación y el desarrollo de lo que se conoce como **artropatía hemofílica** crónica, con gran morbilidad en estos pacientes. Se caracteriza por hipertrofia sinovial, daño en el cartílago, pérdida de espacio articular y modificaciones óseas relevantes (**Figura 4**). Asimismo, conduce a 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 las necesarias intervenciones ortopédicas para aliviar el dolor y mejorar la función articular (en los casos más graves, implican implantación de prótesis).

Cuando el sangrado articular es recurrente se produce un deterioro de la membrana sinovial debido a la acumulación de hierro, ligada 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.

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 un círculo vicioso de sangrado, sinovitis y hemorragias articulares.

A medida que la enfermedad articular progresa, se produce la remodelación ósea, y aumenta la actividad de los osteoclastos, lo que resulta en una pérdida de densidad mineral ósea que culmina en la osteoporosis (van Vulpen *et al.*, 2018).



Figura 4. Artropatía hemofílica

DIAGNÓSTICO

Se considera fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. El diagnóstico clínico de hemofilia se debe sospechar en casos de pacientes con antecedentes de: familiares con hemofilia, aparición de hematomas con facilidad durante la infancia, hemorragias espontáneas sin razón aparente (en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos) o hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía.

Los síntomas tempranos de hemorragias articulares en niños a una corta edad son un indicador clave de hemofilia grave. Además, ante una sospecha clínica de hemofilia el profesional sanitario debería obtener el histórico del sangrado del paciente o historial familiar de hemorragias sin explicación que hayan podido experimentar familiares o relativos varones familiares maternos (primo materno, tío o abuelo) para evaluar los patrones de herencia y complementar el diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de la hemofilia se basa en **ensayos basados en la funcionalidad de los factores de coagulación** para demostrar la deficiencia del FVIII o el FIX. Así, el diagnóstico y planteamiento del tratamiento de la hemofilia requieren acceso a instalaciones de laboratorio que estén equipadas con recursos

apropiados y *expertise* para realizar de forma precisa los ensayos sobre los factores de coagulación y otras pruebas de coagulación, incluyendo las pruebas para el desarrollo de inhibidores.

La evaluación genética de la hemofilia es importante para definir la biología de la enfermedad, establecer un diagnóstico en los casos difíciles, predecir el riesgo de desarrollo de inhibidores y proveer diagnóstico prenatal si se requiere. Siempre que sea posible, se debe ofrecer análisis genotípico a todos los pacientes con hemofilia (Srivastava *et al.*, 2020).

Ante una hemorragia, lo normal es realizar un *screening bioquímico de coagulación* para identificar su causa potencial. Las pruebas de coagulación sanguínea en un paciente con hemofilia –bien sea congénita o adquirida– típicamente revelan un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado (que se corrige administrando plasma normal), mientras que los tiempos de trombina y protrombina son normales, al igual que el recuento y la función plaquetaria. El diagnóstico definitivo dependerá de la **cuantificación del factor** (y de su actividad) en una muestra sanguínea del paciente –procesada previamente a plasma pobre en plaquetas– para demostrar la deficiencia de factor VIII o factor IX. La

cuantificación de estos déficits permitirá calcular el grado de severidad de la hemofilia, así como el tratamiento sustitutivo adecuado en caso de traumatismo o intervención quirúrgica.

En la actualidad, el nivel de actividad plasmática del factor VIII se debe evaluar mediante ensayos de una etapa (basados en el TTPA)¹² y de dos etapas o cromogénicos¹³ (Álvarez *et al.*, 2021). Sin embargo, estos ensayos no miden con precisión niveles de factor VIII por debajo de 1 UI/dl, lo cual impide concluir sobre el fenotipo clínico. También pueden emplearse ensayos globales más modernos, como el ensayo de generación de trombina o la tromboelastografía, para medir la actividad del factor VIII en el rango de 0 a 2 UI/dl. Es importante mencionar que en el 30 % de los pacientes con HA leve o moderada suele producirse una discrepancia entre el ensayo de una etapa y el ensayo de dos etapas o cromogénico, que se ha asociado a varios defectos genéticos (Fernández, 2019a).

En el caso de la HB, el ensayo de coagulación en una etapa es el método estándar para medir el nivel de actividad del factor IX en plasma. También se pueden usar ensayos cromogénicos, pero aún no se han aprobado procedimientos estandarizados para su uso en laboratorios de hemostasia clínica, si bien la evidencia muestra que pueden correlacionarse mejor con la fotografía clínica que el ensayo de una etapa.

Con el avance de la ciencia, aparecen nuevos métodos diagnósticos complementarios a los clásicos, que suelen ser estándar. Las técnicas globales de la hemostasia, a diferencia de las técnicas clásicas, que evalúan el punto final de las reacciones, dan la posibilidad de evaluar el **desarrollo de estas respuestas** desde el inicio hasta el final. Estas técnicas se aplican para evaluar la cinética de formación del coágulo teniendo en cuenta sus propiedades viscoelásticas y la generación de trombina, aunque su uso no está extendido.

El test de generación de trombina evalúa la formación de trombina total de la muestra en estudio, y es útil para evaluar la capacidad procoagulante de los pacientes con hemofilia y la respuesta a los tratamientos, ya que, como se ha mencionado anteriormente, la generación de trombina es proporcional a los niveles de FVIII y FIX. La trombinografía automática calibrada se ha utilizado para valorar la eficacia de los tratamientos, tanto de factores de reemplazo como de nuevas moléculas con actividad antihemofílica. Las técnicas viscoelastométricas se basan en el análisis de las propiedades viscoelásticas de la sangre durante la formación y lisis del coágulo, y permiten monitorizar la respuesta clínica de determinados agentes terapéuticos.

Adicionalmente, se recomienda el **análisis genético** en todos los pacientes con hemofilia para identificar la mutación causante de la actividad reducida del factor, pues se cree que un defecto genético está implicado en, aproximadamente, el 40 % de los casos de formación de inhibidores.

De hecho, el mayor riesgo de esa complicación del tratamiento y del desarrollo de un fenotipo hemorrágico grave lo comportan las deleciones génicas grandes y las mutaciones sin sentido, mientras que las mutaciones de nucleótido único (que generan un aminoácido diferente y potencial alteración de la función y estructura proteica) y de empalme muestran el riesgo más bajo. Normalmente, se investigan las alteraciones genéticas más comunes en ambos tipos de hemofilia –comentadas anteriormente– mediante técnicas de secuenciación directa tipo *Sanger* o de secuenciación de próxima generación (*next-generation sequencing*). Otro posible método para identificar la presencia de deleciones y duplicaciones en los genes del factor VIII o del IX es el ensayo de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, una técnica modificada de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Peyvandi, 2016; Álvarez *et al.*, 2021).

¹² Prueba coagulométrica basada en la TTPA, en la que el plasma del paciente se mezcla con un plasma deficiente en FVIII y se compara el tiempo de coagulación con una curva de calibración. La actividad de FVIII se estima según la capacidad de la muestra para corregir el defecto de coagulación del plasma carente de este factor.

¹³ Mide también la actividad funcional del FVIII, pero mediante un sistema en dos fases más estandarizado: el FVIII de la muestra favorece la activación del factor X, y la cantidad de FXa generada se cuantifica mediante un sustrato cromogénico que produce color.

Las pruebas genotípicas son también de elección para el diagnóstico de portadoras que permita identificar la mutación exacta en cada familia. El conocimiento preciso del estado del portador puede llevar a la identificación de las personas afectadas en el momento del nacimiento o antes del diagnóstico prenatal. En aquellos pacientes en los que aparece la enfermedad *de novo* (hemofilia adquirida) 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 para descartar otras posibles portadoras.

TRATAMIENTO

El manejo holístico de la hemofilia comprende no solo la corrección de la tendencia al sangrado y la prevención de las hemorragias, sino también el cuidado multidisciplinar para hacer frente a los efectos a corto y largo plazo de las hemorragias y su manejo.

Existen centros especializados para el tratamiento de la hemofilia que se han establecido para abordar las necesidades físicas, psicosociales y emocionales de los pacientes hemofílicos en las distintas fases de su enfermedad. Así, se hace necesaria la participación de un equipo multiprofesional que comprende a hematólogos, enfermeras, farmacéuticos, AP, genetistas, especialistas en dolor crónico, infectólogos, inmunólogos, fisioterapia, equipo ortopédico, psicólogos, dentistas y trabajadores sociales.

Los pacientes con hemofilia se enfrentan a regímenes complejos de medicación, cambios en estilo de vida radicales y terapias complementarias psicológicas y fisioterápicas.

Las terapias óptimas, especialmente en los casos de mayor gravedad, requieren más cuidados que el tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos. Las prioridades en el tratamiento y cuidado de las hemofilias incluyen (Srivastava *et al.*, 2020):

- La prevención de las hemorragias y el daño articular

Por último, con respecto a la evaluación objetiva del estado estructural de las articulaciones y la detección de cambios tempranos indicativos de artropatía hemofílica, las técnicas de imagen por ultrasonido y por resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado una utilidad similar. Las imágenes por RMN permiten visualizar la deposición de hemosiderina y son más completas en la descripción de los cambios osteoarticulares, mientras que el análisis por ultrasonido aporta ventajas en cuanto a costes, duración y facilidad de uso, y exime de la necesidad de sedación o inyección de contrastes intraarticulares (Fernández, 2019a).

- El manejo temprano de los episodios hemorrágicos incluyendo terapia física y rehabilitación tras las hemorragias articulares
- El manejo de las complicaciones musculoesqueléticas
- La prevención y el manejo del desarrollo de inhibidores
- El manejo de comorbilidades
- Cuidado dental
- Evaluaciones de la calidad de vida y apoyo psicosocial
- Consejo genético y diagnóstico genético adecuado
- Educación sanitaria al paciente o a los cuidadores y apoyo

El tratamiento de las hemofilias se basa en distintas terapias destinadas al control del sangrado, que se pueden categorizar según su mecanismo de acción en: **terapias de reemplazo de factores de coagulación**, **terapias no sustitutivas** (que incrementan la generación de trombina a través de mecanismos específicos) y **terapias génicas** (que buscan restaurar la síntesis del factor deficiente).

Además, existen distintas modalidades de tratamientos: el tratamiento “a demanda” se refiere al uso de terapias de reemplazo en respuesta a una hemorragia o a una amenaza

inminente de hemorragia (p.ej. en una cirugía). Por otro lado, la **administración profiláctica**, se ha instaurado como estándar de tratamiento en pacientes con hemofilia grave o moderada, consiguiendo prevenir los sangrados. La introducción de los tratamientos profilácticos ha permitido el mantenimiento de una esperanza de vida normal, debido a la reducción de hemorragias fatales, de daño articular y de morbilidades. La profilaxis puede alcanzarse tanto con terapia de reemplazo, como con no sustitutiva y génica (Chowdary *et al.*, 2025).

Desarrollo histórico

El punto de origen del tratamiento moderno podría situarse en 1965, cuando Judith Pool identificó la fracción del crioprecipitado en el plasma fresco. A partir de ese momento, se desarrollaron técnicas para separar los factores VIII y IX en amplios grupos de muestras congeladas de plasma de pacientes, que dieron como resultado la comercialización de concentrados liofilizados de los factores VIII y IX. La introducción en la práctica clínica en la década de 1970 de esos concentrados con factores sanguíneos (de administración intravenosa) permitió un tratamiento mucho más eficaz y funcional –pues las transfusiones sanguíneas que se habían utilizado previamente no aportaban cantidades suficientes de factores VIII o IX–, así como una notable reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la hemorragia al iniciarse el tratamiento profiláctico.

En las décadas siguientes a 1970, se ha desarrollado la producción de análogos recombinantes de los factores naturales, carentes por completo de contaminación por virus humanos. El primer producto de proteína recombinante disponible comercialmente apareció en 1992 para la hemofilia A y en 1997 para la hemofilia B.

Desde entonces, han surgido diversos fármacos tanto recombinantes como derivados del plasma, pero todos ellos han presentado una importante limitación: su corta semivida (de 8-12 horas para el factor VIII y de 18-24 horas para el factor IX), que implica una elevada frecuencia de administración. Además, la complicación más grave del tratamiento (tanto con medicamentos derivados de plasma humano, como con fármacos recombinantes) se

asociaba, y aún hoy se asocia, con el desarrollo de *anticuerpos inhibidores* que se dirigen contra los factores infundidos.

Para salvar ambos obstáculos, se han desarrollado nuevos medicamentos que, o bien han ampliado esa semivida plasmática, o bien actúan por rutas diferentes para evitar o reducir la inmunogenicidad (Fernández, 2019a).

Terapia de reemplazo

La terapia de reemplazo con concentrados de factores de la coagulación (CFC) ha mejorado sustancialmente el cuidado de los pacientes con hemofilia. Existen dos tipos de CFC: **productos derivados del plasma** obtenidos de donantes y sometidos a un proceso de inactivación viral o **productos recombinantes** obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética en cultivos celulares.

Los desarrollos más recientes en CFC se han centrado en obtener factores recombinantes con semividas más prolongadas mediante la introducción de cambios estructurales, en particular, los factores IX recombinantes (rFIX) de semivida extendida para hemofilia B, que facilitan la ampliación del intervalo posológico a 1 o 2 semanas.

Los CFC actualmente disponibles en España se recogen en la **Tabla 2** (HA) y **3** (HB). El mecanismo de acción de todos ellos es sencillo de comprender, pues vienen a **sustituir al factor de la coagulación que se encuentra deficitario**, ejerciendo las mismas acciones biológicas que estos desarrollan en la cascada de la coagulación (**Figura 2**).

Así, cuando se perfunde en un paciente hemofílico, el factor VIII se enlaza con el factor de von Willebrand en la circulación del paciente; el factor VIII activado funciona como cofactor para el factor IX activado, acelerando la reacción de activación del factor X.

Al administrar por vía intravenosa el factor IX, este es activado por el factor XIa para posteriormente interactuar con el factor VIII y, a su vez, activar el factor X. Esa activación final del factor X es la que transforma la protrombina en trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina (responsable de la formación del coágulo).

Tabla 2. CFC comercializados en España para el tratamiento de la hemofilia A. Adaptada de (Álvarez *et al.*, 2021).

Principio activo	Medicamento®	Año	Origen/células de cultivo	Semivida (h)	Intervalo posológico profilaxis
Factores VIII plasmáticos					
F VIII	Octanate LV	2015	PH	12	2-3 días
F VIII + FvW	Haemate P	1986	PH	12	2-3 días
F VIII + FvW	Fanhdi	1994	PH	14	2-3 días
F VIII + FvW	Wilate	2012	PH	15	2-3 días
Factores VIII recombinantes sin modificaciones estructurales					
Octocog alfa	Advate	2015	CHO	12,9	2-3 días
Octocog alfa	Kovaltry	2016	BHK	14,8	2-3 días
Factores VIII recombinantes con dominio B truncado					
Moroctocog alfa	ReFacto AF	1999	CHO	14,8	2-3 días
Simoctocog alfa	Nuwiq	2014	HEK	12,5	2-3 días
Turoctocog alfa	NovoEight	2015	CHO	11,2	2-3 días
Lonoctocog alfa	Afstyla	2017	CHO	14,2	2-3 días
Con otras modificaciones					
Efmoroctocog alfa	Elocta	2016	HEK	20,9	3-5 días
Efanesoctocog alfa	Altuvoct	2024	HEK	48,2	7 días
rFVIII pegilados					
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi	2018	CHO	14,7	3-4 días
Damoctocog alfa pegol	Jivi	2019	BHK	17	3-7 días
Turoctocog alfa pegol	Esperoct	2019	CHO	14-20	4 días

BHK: células de riñón de crías de hámster; CHO: células de ovario de hámster chino; FVIII: factor VIII; FvW: factor de von Willebrand; HEK: línea celular embrionaria de riñón humano; PH: plasma humano de donantes.

En el caso de los factores recombinantes, se pueden producir modificaciones que buscan extender su semivida; es el caso de la delección del dominio B (factores VIII con dominio B truncado), la pegilación (adición de una molécula de polietilenglicol para que la molécula circule más tiempo) o la adición de una fracción Fc (otras modificaciones). Estas características estructurales permiten definir a estos factores como de “semivida extendida”.

Los concentrados de FVIII autorizados en España están disponibles en diferentes presentaciones con una potencia del producto expresada en UI, que oscila entre 250 y 3 000 UI por

vial. Para el cálculo de la dosis se multiplica el peso del paciente en kg por el nivel de FVIII deseado en UI/dl y por 0,5 (por ejemplo, 60 kg x 40 [UI/dl de nivel deseado] x 0,5 = 1 200 UI). No obstante, las posologías específicas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico, por lo cual se deben consultar las respectivas fichas técnicas autorizadas (Álvarez *et al.*, 2021).

En el tratamiento de la hemofilia A con CFC, la novedad más relevante la representa efanesoctocog alfa (autorizado en 2024), una proteína de fusión formada por 2829 aminoácidos que se produce por la tecnología del ADN

recombinante en una línea celular embrionaria de riñón humano (HEK). Consta de una única cadena peptídica con el dominio B deletado (como también ocurre en turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa y mo-roctocog alfa) y 3 componentes que contribuyen a aumentar su semivida plasmática: adición de un dominio Fc típico de las inmunoglobulinas humanas (como en efmoroctocog alfa) que facilita su reciclaje a través de la vía fisiológica del receptor Fc neonatal (FcRn), que retrasa la degradación lisosomal de las Ig al ponerlas de vuelta a la circulación sanguínea; un enlace covalente a un dominio de unión del factor VIII D'D3 del FvW, que proporciona protección y estabilidad al fármaco recombinante y lo desacopla del FvW endógeno; y dos polipéptidos XTEN para proteger la molécula de la degradación proteolítica y la eliminación.

Su eficacia clínica en administración intravenosa semanal se estudió en adultos y adolescentes (estudio XTEND-1; N = 159) y en niños menores de 12 años (estudio XTEND-Kids; N = 74) con hemofilia A grave y pretratados, en

sendos ensayos pivotaes de fase 3 con diseño multicéntrico, abierto y no controlado de 1 año de duración.

En una pauta preventiva, demostró en adultos una tasa anualizada de hemorragias (TAH) media de 0,7 sangrados que requirieron tratamiento –variable principal– al cabo de 1 año, con casi dos tercios de los pacientes libres por completo de sangrados tratados.

El tratamiento episódico se relacionó con una TAH media de sangrados tratados de 21,4, pero que se reducía en un 97 % al cambiar a terapia profiláctica semanal (von Drygalski *et al.*, 2023). En niños, la pauta profiláctica se asocia con una TAH media de sangrados tratados de 0,6 (un 64 % no sufrió ningún evento de sangrado tratado) (Malec *et al.*, 2024).

Las reacciones adversas más comunes fueron artralgia (17 %), dolor de cabeza (16 %), piroxia (6 %) o dolor en extremidades (6 %), la mayoría leves-moderadas. Constituye una nueva alternativa de tratamiento y profilaxis de la HA, quizá la de mayor eficacia, aunque no supone un cambio drástico de la terapéutica.

Tabla 3. CFC comercializados en España para el tratamiento de la hemofilia B. Adaptada de (Álvarez *et al.*, 2021).

Principio activo	Medicamento®	Año	Origen/células de cultivo	Semivida (h)	Intervalo posológico profilaxis
Factores IX plasmáticos					
F IX humano	Factor IX Grifols	2004	PH	27	3-4 días
F IX humano	Immunine	2008	PH	17	3-4 días
F IX humano	Octanine	2010	PH	29	3-4 días
Factores IX recombinantes de semivida estándar					
Nonacog alfa	BeneFIX	2007	CHO	22	3-4 días
Nonacog gamma	Rixubis	2016	CHO	25-27	3-4 días
Factores IX recombinantes de semivida prolongada					
Eftrenonacog alfa (rIXF _x)	Alprolix	2016	HEK	82	7 a 10 días
Albutrepenonacog alfa (rIXFP)	Idelvion	2016	CHO	105	7 a 14 días
Nonacog beta	Refixia	2016	CHO	70-89* 103-115**	7 días

BHK: células de riñón de crías de hámster; CHO: células de ovario de hámster chino; FIX: factor IX; HEK: línea celular embrionaria de riñón humano; PH: plasma humano de donantes. *Tras dosis única. **En estado estacionario.

Los concentrados de FIX autorizados en España están disponibles en viales identificados con la potencia del producto, que oscila entre 250-3 500 UI por vial. Para calcular la dosis, se multiplica el peso del paciente en kg por el nivel de FIX deseado en UI/dl (por ejemplo, 60 kg de peso x 40 [UI/dl de nivel deseado] = 2 400 UI de FIX). Las posologías específicas recomendadas pueden variar dependiendo del producto y del escenario clínico, por lo que se deben consultar las respectivas fichas técnicas autorizadas.

Las modificaciones estructurales necesarias para prolongar de manera significativa su semivida se consiguen utilizando tecnologías de fusión o glicosilación.

Respecto a la seguridad, los datos disponibles sugieren que el potencial de aparición de reacciones alérgicas de hipersensibilidad, desarrollo de anticuerpos inhibidores y eventos trombóticos es bajo, y no se ha demostrado que existan diferencias entre los diversos FIX (Álvarez *et al.*, 2021).

En **episodios hemorrágicos agudos graves** que podrían poner en peligro la vida del paciente hemofílico –en especial, en cabeza, cuello, tórax y tracto gastrointestinal–, la terapia con el factor correspondiente es la primera línea de tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con factor de inmediato, aun antes de completar la evaluación del diagnóstico e independientemente de que puedan ser espontáneos o debidos a un traumatismo o lesión. Para combatir hemorragias de riesgo vital se estima que se debe alcanzar inicialmente entre un 80 y un 100 % (según el tipo de hemofilia) de factor circulante hasta que el sangrado se detenga.

Como niveles de mantenimiento, se suelen buscar unos niveles en torno al 50 % de la actividad normal del factor de coagulación.

Ante una **hemartrosis**, el tratamiento también debe ser lo más precoz posible (preferiblemente antes de 4 horas) y, ante la duda, siempre se debe tratar. En estos casos, el objetivo de factor a conseguir es de 40-60 UI/dl mediante un tratamiento de 1-2 días en los casos más graves.

En las hemorragias intracraneales, se deben mantener niveles entre 80-100 UI/dl en hemofilia A y entre 60-80 en hemofilia B como inicio durante 1-2 días, y luego en una fase de mantenimiento durante 8-21 días mantener unos niveles de 50 UI/dl en hemofilia A y de 30 en hemofilia B. Estos mismos valores también son el objetivo si se producen hemorragias gastrointestinales, de cuello o garganta, y como profilaxis preoperatoria en cirugía mayor.

Profilaxis

La profilaxis en el paciente con hemofilia se define como la administración regular de productos terapéuticos (ya sean concentrados de factor deficitario o tratamientos no sustitutivos) con el objetivo de mantener la hemostasia, prevenir el sangrado (especialmente a nivel articular) y permitir que el paciente con hemofilia lleve una vida sana, activa y con una calidad de vida similar a la de la población sin hemofilia.

El tratamiento profiláctico está indicado **en todo paciente con hemofilia A o B que presente un fenotipo hemorrágico grave**, sin tener en cuenta el nivel basal de factor, pero ha de ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente.

Su objetivo ha sido mantener un nivel de actividad de FVIII y FIX de, al menos, un 1 % con la idea de convertir a un paciente grave en moderado; sin embargo, cada vez existe más evidencia de que un nivel entre 1-3 % todavía es insuficiente para prevenir sangrados subclínicos, que también pueden evolucionar de manera progresiva hacia el daño articular. Por este motivo, actualmente sería recomendable conseguir un nivel valle de **al menos un 3-5 %**.

Existen distintos tipos de tratamiento profiláctico en la hemofilia A y B. Aunque existen nuevas alternativas terapéuticas para la profilaxis de los pacientes, como las terapias no sustitutivas o génicas, en este apartado se describirán por su amplio uso los CFC, las diferencias más relevantes y sus pautas y beneficios, distinguiéndose entre semivida estándar o semivida extendida (Tabla 4).

Los distintos tipos de profilaxis además con estos tratamientos se clasifican también según el momento de inicio (Tabla 5) y su intensidad (Tabla 6).

Tabla 4. Características de los factores de semivida media estándar vs. extendida. Adaptada de (Álvarez *et al.*, 2021)

	CFC semivida estándar	CFC semivida extendida
Origen	Plasmático o recombinante	Recombinante
Administración	- FVIII 3-4 veces/semana - FIX 2-3 veces/semana	-FVIII 2 veces/semana y en casos seleccionados cada 5-7 días -FIX 1 vez/semana, cada 2 semanas o cada 21 días
Momento Administración	Preferiblemente a primera hora de la mañana	No es tan necesario a primera hora
Ventajas	-Mucha experiencia -Buen perfil de seguridad -Efectivos en profilaxis, tratamientos de sangrados y cirugía	-Mejor perfil FC, mayor protección frente a sangrados -Menos sangrados subclínicos y menos dolor -Menor número de infusiones -Efectivos en profilaxis, tratamiento sangrados y cirugía -Los FIX permiten mantener FIX > 40 % una parte sustancial del tiempo
Desventajas	-Carga de tratamiento -Difícil mantener factor > 1 % -Inhibidores -Coste -Menor riesgo de desarrollo de inhibidor en derivados del plasma	-Carga de tratamiento (algo menor que SHL) -Riesgo de desarrollo de inhibidor (parece similar al estándar) -Coste (mayor SHL)

Tabla 5. Tipos de profilaxis según el momento de inicio. Tomada de (Álvarez *et al.*, 2021)

Tipo	Definición
Profilaxis primaria	Administración regular del factor deficitario (o de un tratamiento no sustitutivo) en ausencia de enfermedad articular documentada por la exploración física y/o estudios de imagen, antes de los 3 años y/o antes del segundo hemartrosis clínicamente evidente
Profilaxis secundaria	Administración regular del factor deficitario (o de un tratamiento no sustitutivo) después de 2 o más hemartrosis, pero antes del inicio de artropatía (> 3 años de vida)
Profilaxis terciaria	Administración regular del factor deficitario (o de un tratamiento no sustitutivo) después del inicio de una artropatía establecida. Generalmente se aplica a pacientes de edad adulta

Por su mayor disponibilidad, generalmente con una semivida más prolongada (alcanzada a través de técnicas como la pegilación), los factores recombinantes son, quizá, los más empleados y preferidos en la práctica clínica actual, si bien los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia ni en el riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores entre las distintas alternativas.

Los datos clínicos demuestran que el tratamiento profiláctico prolongado, iniciado a temprana edad (óptimamente antes de los 3 años o de la segunda hemorragia articular) y adaptada a la evolución clínica del paciente, protege contra el daño de las articulaciones y disminuye la frecuencia de las hemartrosis y otras hemorragias, manteniendo la tasa anualizada de hemorragias en torno a 1-4 episodios/año (Morfini *et al.*, 2019); se reduce el

número de sangrados graves y, además, se ha descrito un menor riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor VIII/IX en comparación con el tratamiento a demanda.

No obstante, todos los regímenes empleados de tratamiento con factor tienen el inconveniente de suponer administraciones intravenosas frecuentes, lo cual afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y al grado de adherencia al tratamiento. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de la mayoría de los concentrados recombinantes del factor VIII oscila entre 12-20 h y el régimen profiláctico en pacientes con hemofilia A supone hasta 3 o 4 inyecciones intravenosas por semana (una

cada 2-3 días); con los últimos fármacos pegilados (turoctocog alfa pegol o damoctocog alfa pegol) se ha logrado espaciar modestamente las inyecciones hasta 4 o 5 días. Los concentrados de factor IX suelen tener semividas más prolongadas (15-30 h), permitiendo espaciar las administraciones cada 3-4 días en pacientes con hemofilia B (aproximadamente 2 veces por semana); con los últimos fármacos (eftrenonacog alfa, albutrepenonacog alfa y nonacog beta pegol) de semivida extendida –alcanzan el entorno de las 100 h– se pueden prolongar los periodos de administración hasta 1 o 2 semanas. Pero la carga de los tratamientos sigue siendo alta (Fernández, 2025).

Tabla 6. Regímenes de profilaxis en hemofilia A y B. Tomada de (Álvarez *et al*, 2021)

Intensidad de la profilaxis	Hemofilia A	Hemofilia B
Dosis altas	25-40 UI/kg cada 48 h	40-60 UI/kg 2 veces/semana
El paciente mantiene nivel de factor > 1 % y mejora la tasa de sangrado articular, pero se asocia a mayor carga de tratamiento, peor adherencia y mayor coste		
Dosis intermedias	15-25 UI/kg 3 días/semana	20-40 UI/kg 2 veces/semana
Se ha relacionado con una disminución de la tasa anual de sangrados y es menos costosa, pero puede no ser suficiente en algunos pacientes		
Dosis bajas (con escalado de dosis según evolución)	10-15 UI/kg 2-3 días/semana	10-15 UI/kg 2 veces/semana
Es el más barato y reduce la tasa anual de sangrado (aunque no tanto como los otros). Los resultados a largo plazo serán probablemente peores.		

Por último, como se ha avanzado, algunos pacientes hemofílicos en terapia de reposición desarrollan **autoanticuerpos** circulantes que actúan como **inhibidores** del factor VIII/IX en el torrente sanguíneo, suponiendo la mayor complicación del tratamiento al inhibir e incluso anular por completo el efecto de los fármacos basados en dichos factores (independientemente de su origen extractivo o recombinante), con el riesgo de cuadros hemorrágicos graves –en ocasiones, potencialmente fatales– e incluso posibles reacciones anafilácticas, que empeoran la calidad de vida y el pronóstico. La incidencia global de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia

A grave se encuentra entre un 25 y un 30 %, si bien se habla más acertadamente de cifras de prevalencia en torno al 12 % dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos (5 % en casos moderados y 1,5-3 % en casos leves). En el conjunto de pacientes con hemofilia B esa tasa es menor, describiéndose valores del 3 al 13 %.

En esos pacientes, el objetivo del tratamiento, además del control de la hemorragia aguda, es la erradicación a largo plazo de la producción de anticuerpos frente al factor VIII mediante la inmunotolerancia inducida¹⁴, que permitiría lograr un incremento sostenido en los niveles

¹⁴ La inducción de tolerancia inmunológica se aborda mediante la combinación de infusiones diarias de altas dosis de concentrados de factor con distintos regímenes inmunosupresores (corticoides, ciclofosfamida y

vincristina), inmunoglobulinas intravenosas e inmunoadsorción. Se recomienda para pacientes con títulos altos de anticuerpos, pero su alto coste ha limitado su uso a ensayos clínicos o en 2ª línea en casos refractarios.

de factor sanguíneo, pero que resulta muy agresivo para los pacientes (sobre todo, pediátricos) y tiene tasas de fracaso terapéutico del 20-40 %. Por ello, se sigue recurriendo al uso de fármacos que aumenten la generación de trombina sin necesidad de que exista factor VIII, también denominados **agentes baipás**, que se basan en la capacidad de los factores de coagulación activados como el factor Xa o el VIIa para poner en marcha el proceso de la coagulación en ausencia de factor VIII, e incluso en presencia de un inhibidor contra este. Se dispone de dos fármacos de este tipo para el tratamiento o prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia e inhibidores: el concentrado de **complejo protrombínico activado** (CCPa), también conocido como **complejo anticoagulante antiinhibidor**, y el más frecuentemente empleado **eptacog alfa activado** (rFVIIa), una forma recombinante del factor VII activado. A estas herramientas terapéuticas se añade la aparición de algunas **terapias biológicas**, que se describirán en el siguiente apartado.

Terapias no sustitutivas

En casos leves de hemofilia A (a veces, incluso en casos moderados), una de las primeras opciones terapéuticas es la administración, por vía endovenosa o intranasal, de desmopresina (1-desamino-8-D-arginina-vasopresina) (**Figura 5**). Se trata de un análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio vascular tanto el factor de von Willebrand como el factor VIII al torrente circulatorio, con aumentos de 3-5 veces su valor basal y una duración de acción de 6-10 horas.

Ese aumento de factor VIII puede ser suficiente para normalizar la coagulación y controlar hemorragias leves (o moderadas), como las debidas a procedimientos invasivos menores.

La respuesta de cada paciente a desmopresina puede ser muy variable, por lo que se recomienda realizar la prueba de valoración de la respuesta al fármaco. Sus efectos adversos son leves, habiéndose descrito enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia.

Para las hemorragias mucocutáneas (como hemorragias orales, epistaxis o menorragia) se

ha mostrado especialmente útil la administración adicional de ácido tranexámico.

Es un compuesto antifibrinolítico (**Figura 5**) con un potente efecto inhibitor competitivo sobre la activación de la fibrolisina, que está indicado, por ejemplo, en el tratamiento y profilaxis de hemorragias –asociadas a una fibrinólisis excesiva– en pacientes hemofílicos sometidos a cirugía dental.

Como efectos secundarios, destaca el riesgo de complicaciones tromboembólicas o convulsiones.

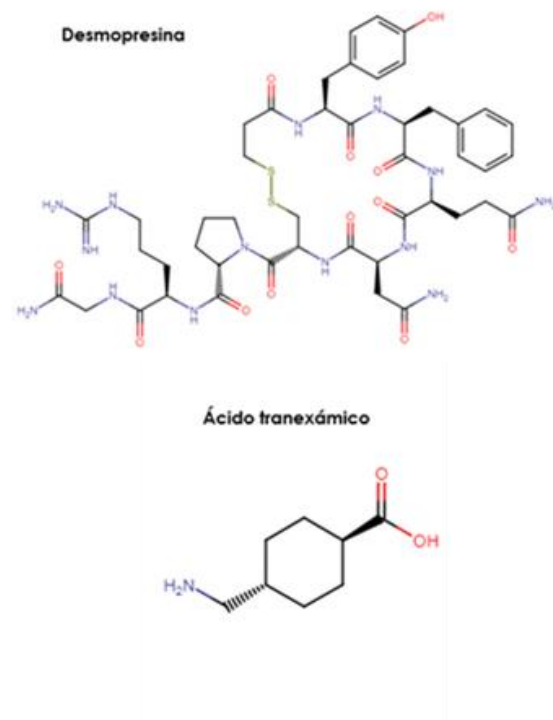


Figura 5. Estructuras químicas de desmopresina y ácido tranexámico

En los últimos años han emergido **nuevos enfoques terapéuticos y profilácticos** para la hemofilia, y especialmente para la adquirida con presencia de inhibidores. Los nuevos fármacos, basados en mecanismos diferentes al reemplazo de los factores de coagulación, aportan como principales ventajas vías de administración diferentes a la intravenosa (vía subcutánea, básicamente), efectos más prolongados (que permitirán una menor frecuencia de administraciones), y una potencial eficacia clínica independiente de la presencia de inhibidores.

En 2019 se comercializó en España **emicizumab**, un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de unir el factor IXa y el factor X de la coagulación, de manera que restaura la función deficiente del factor VIIIa y promueve la continuación natural de la cascada de coagulación. Con base en ese mecanismo, independiente de la presencia del factor VIII sanguíneo, se encuentra autorizado para la profilaxis de rutina de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII. Su pauta de administración semanal, quincenal o mensual por vía subcutánea supone una ventaja sobre todo en pacientes de menor edad, facilitando su propio manejo y evitando los inconvenientes de la vía intravenosa.

Su eficacia clínica ha sido adecuadamente contrastada para la indicación aprobada en cuatro ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos y abiertos, controlados o de un solo brazo, en pacientes adolescentes y adultos (HAVEN-1, -3 y -4) y en pacientes pediátricos (HAVEN-2) con hemofilia A grave o con hemofilia A con alto título de anticuerpos inhibidores. En todos ellos, quienes previamente habían sido tratados de forma episódica o profiláctica con derivados del factor VIII o agentes baipás, la profilaxis con emicizumab en regímenes de una administración semanal, cada dos semanas o de hasta cada cuatro semanas, ha demostrado mantener la tasa anualizada de hemorragias que requieren tratamiento en valores muy bajos: entre 1,3 y 2,9 frente a valores de 23-38 en pacientes no tratados; en pacientes pediátricos menores de 12 años, esa tasa fue incluso menor, cayendo hasta 0,3 hemorragias/año. Como dato interesante, un porcentaje elevado de pacientes que recibieron emicizumab (56-97 %) no sufrió ninguna hemorragia durante los ensayos clínicos, y los análisis intrapaciente revelaron que la profilaxis con emicizumab es significativamente superior en términos de eficacia al tratamiento a demanda o profiláctico con derivados del factor VIII o con agentes baipás. Entre los resultados de las variables secundarias destaca una mejora notable en la calidad de vida en relación con la salud física percibida por los pacientes tratados con emicizumab.

Por otro lado, el perfil toxicológico de emicizumab puede considerarse tolerable y relativamente benigno. Las reacciones adversas más

comunes, junto con artralgia y cefalea, fueron las reacciones en el punto de inyección (descritas en el 20 % de los pacientes), que remitieron por sí mismas –sin necesidad de medidas especiales– en la práctica totalidad de pacientes. Con un bajo potencial de inmunogenicidad, los eventos adversos más graves fueron la microangiopatía trombótica y otros eventos trombóticos, notificados en menos del 1 % de los pacientes y relacionados con la interacción farmacodinámica con el complejo protrombínico activado administrado concomitantemente.

Si bien no supone una cura para la enfermedad, emicizumab aporta una ventaja importante en relación a su vía de administración subcutánea y un régimen posológico con dosificación, lo cual puede contribuir a evitar los principales inconvenientes derivados del acceso intravenoso frecuente que implica la profilaxis pautada con derivados del factor VIII (con administraciones cada 3-5 días); esto puede relacionarse con la preferencia por parte de los pacientes y una mejora en la adherencia terapéutica (Fernández, 2019b).

Más recientemente (2024), se ha comercializado en España **marstacimab**; es un nuevo anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el dominio Kunitz 2 (K2) del TFPI (Inhibidor de la Vía del Factor Tisular, por sus siglas en inglés), principal inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación. Al bloquear la interacción inhibitoria del TFPI sobre el factor Xa, se incrementa la fracción del factor Xa libre, favoreciendo una mayor generación de trombina, lo que potencia la hemostasia y permite compensar de forma funcional el déficit de la vía intrínseca que se produce en la hemofilia. Con base en ese mecanismo, el medicamento ha sido autorizado para su uso por vía subcutánea en la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o mayores y un peso de al menos 35 kg con hemofilia A grave (FVIII < 1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (FIX < 1 %) sin inhibidores del factor IX.

Su eficacia y seguridad clínicas han sido evaluadas mediante un ensayo pivotal (BASIS) de fase 3 secuencial, de grupos cruzados, abierto y multicéntrico en pacientes adultos y adolescentes con HA y HB grave sin inhibidores del FVIII o FIX, respectivamente (Matino *et al.*,

2025). Este estudio contó con una fase de 6 meses observacionales como periodo basal prospectivo con el tratamiento previo (a demanda o profilaxis), seguida de 12 meses de tratamiento activo. Marstacimab se asoció a una disminución de los sangrados traducida como una reducción relativa de la tasa anualizada de sangrados del -92 % intrapaciente en el subgrupo que recibió tratamiento previo a demanda en la fase observacional prospectiva, y de un -35,6 % en los pacientes que venían de recibir profilaxis rutinaria en dicha fase. Asimismo, en las variables secundarias que estratificaban por el tipo de sangrado, disminuyeron el sangrado en articulaciones (-91,7 % y -36,0 %); espontáneas (-92,5 % y -35,6 %) y totales, tratados y no tratados (-85,2 % y -32,6 %); frente al tratamiento a demanda y de profilaxis rutinaria en la fase observacional, respectivamente.

Con relación a los aspectos de seguridad, no se registraron muertes, eventos tromboembólicos ni alteraciones analíticas clínicamente significativas. El 63,8 % de los participantes sufrieron, al menos, un evento adverso, pero únicamente el 19,8 % se consideraron relacionados con el tratamiento. La proporción de eventos adversos graves fue baja. Los eventos adversos de especial interés fueron, en general, de una gravedad leve, como las reacciones en el sitio de inyección (9,5 %), hipersensibilidad (6,9 %) e hipertensión (6,0 %). La notificación de trastornos hepáticos (11,2 %) y las hemorragias (11,2 %) fue similar entre la fase observacional y la de tratamiento.

En resumen, marstacimab representa una estrategia profiláctica subcutánea semanal basada en la inhibición del TFPI que ha demostrado una reducción de la tasa anualizada de sangrados tratados frente al tratamiento previo, especialmente marcada en quienes procedían de tratamiento a demanda y más moderada en quienes ya estaban en profilaxis con factor, con un perfil de seguridad a 12 meses sin muertes ni eventos tromboembólicos en el ensayo (AEMPS, 2025).

Por último y más recientemente, concizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 dirigido contra el inhibidor de la vía del factor tisular (anti-TFPI, por sus siglas en inglés), autorizado para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con

hemofilia A con inhibidores de FVIII y hemofilia B con inhibidores del FIX de 12 o más años. El TFPI es un inhibidor del factor Xa. La unión de concizumab a su dominio Kunitz 2 (K2) reduce la actividad inhibidora de este factor, permitiendo que FXa genere suficiente trombina para lograr la hemostasia. Actúa de manera independiente al FVIII y al FIX, por lo que su efecto no se ve afectado por la presencia de inhibidores de estos factores.

La eficacia y seguridad de concizumab se demostraron en el estudio pivotal EXPLORER-7 (Matsushita *et al.*, 2023), un ensayo clínico fase 2, aleatorizado abierto y multinacional en el que la administración diaria subcutánea del fármaco en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con HA con inhibidores y HB con inhibidores fue eficaz en la reducción de episodios hemorrágicos, con una tasa anualizada de sangrados tratados de 1,7 frente a 11,8 en el grupo control, lo que representa una reducción del 86 % (cociente de TAS 0,14; IC₉₅ %: 0,07-0,29; $p < 0,001$).

Los pacientes con HA con inhibidores mostraron una reducción significativa de la TAS de 18,3 a 1,6 (cociente 0,09; $p < 0,001$), mientras que en HB con inhibidores se redujo de 7,2 a 2,2 (cociente 0,31; $p = 0,12$), una diferencia no estadísticamente significativa, pero clínicamente relevante dada la ausencia de otras alternativas profilácticas autorizadas en esta población. Un 63,6 % de los pacientes en profilaxis con concizumab no presentaron episodios de sangrado espontáneos o traumáticos tratados durante las primeras 24 semanas. Se observaron reducciones relevantes en los sangrados articulares y en articulaciones diana, así como mejoras en parámetros de calidad de vida, función física y control del dolor.

El perfil de seguridad de concizumab se consideró aceptable con solo un 3,1 % de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido EA y un 12,2 % que lo interrumpieron temporalmente para luego continuar. Los eventos adversos más frecuentes asociados con el tratamiento incluyeron reacciones de hipersensibilidad, como eritema en el sitio de inyección (7,1 %), aumento del fragmento 1+2 de protrombina (5,5 %) y elevación del dímero D de fibrina, todos de gravedad leve o moderada. La inmunogenicidad observada (anticuerpos anti-concizumab en el 21,3 % de

los pacientes, con neutralización *in vitro* en el 5,3 %) no tuvo impacto clínico relevante en la eficacia o seguridad, si bien los eventos tromboembólicos descritos durante los estudios, aunque poco frecuentes, pueden ser graves y potencialmente mortales, por lo que se han incluido como un riesgo importante en el Plan de Gestión de Riesgos (AEMPS, 2025b).

Las terapias no sustitutivas ofrecen numerosas ventajas respecto a los factores de reemplazo, fundamentalmente una reducción de la carga de los tratamientos (con posologías menos frecuentes) y la mayor comodidad en la administración subcutánea. Además, como se ha expuesto anteriormente, pueden ser eficaces aún en presencia de inhibidores e incluso estar indicados en HA y HB. Sin embargo, también presentan ciertos inconvenientes, como la presencia de “techo terapéutico” en la que dosis más altas no ofrecen beneficios adicionales y pueden incrementar considerablemente el riesgo de complicaciones trombóticas. Tampoco proporcionan respuestas rápidas y potentes si se necesita reponer la hemostasia en una situación de riesgo de sangrado elevado (como pueden ser los deportes de contacto o los procedimientos quirúrgicos). Aún con esto, siguen formando parte de la nueva revolución en el abordaje de la hemofilia, suponiendo un avance crucial en la terapia de estos pacientes (Chowdary *et al.*, 2025).

Terapia génica

La terapia génica engloba un conjunto de estrategias destinadas a proporcionar un método de producción de factores de coagulación endógenos y potencialmente permanentes. Las nuevas tecnologías incluyen la provisión de genes funcionales, la edición de genes alterados o las terapias celulares (estas dos últimas aún en desarrollo).

En la última década, la terapia génica ha emergido como uno de los avances más transformadores en el tratamiento de la hemofilia, al desplazar el objetivo terapéutico desde la reposición periódica del factor hacia su expresión endógena sostenida tras una única administración, situándose como un hito científico

que ofrece potencialmente la esperanza de una cura para los pacientes hemofílicos (Nathwani, 2019).

Tras más de 3 décadas de investigación, el proceso que presenta la mejor relación beneficio-riesgo es la introducción de genes *in vivo* de forma dirigida al hígado con una tecnología basada en vectores virales adenoasociados (AAV, por sus siglas en inglés) a pesar de algunos fracasos previos. En este proceso, una copia funcional del gen *F8* o *F9* se encapsula dentro de vectores AAV que carecen de elementos genéticos virales propagativos pero que contienen los elementos genéticos necesarios para la expresión y secreción eficientes por parte del organismo de la proteína FVIII o FIX al plasma. La administración se realiza mediante una única infusión intravenosa ambulatoria que dura entre 1 y 3 horas.

El principal agente terapéutico que encabeza este grupo es el novedoso **etranacogén dezaparvovec** (ED), que se incluye en un medicamento **huérfano**, de terapia génica, que consta de un vector recombinante basado en adenovirus serotipo 5 (AAV5) que contiene en su interior una secuencia de ADN codificante para el factor IX humano. Ha sido diseñado para dirigirse preferentemente al hígado e introducir una copia de dicha secuencia en los hepatocitos.

Dentro de los hepatocitos transducidos no se produce integración en el genoma, sino que el ADN del vector reside casi exclusivamente en forma episomal¹⁵ y, tras la transducción y síntesis de la proteína, mejora parcial o completamente la deficiencia de actividad procoagulante del factor IX sanguíneo. Tal mecanismo le ha valido la *autorización condicional* en 2023 para el tratamiento, por perfusión intravenosa en dosis única, de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX (Fernández, 2025).

En los ensayos clínicos se ha demostrado que el inicio de la expresión proteica del factor IX se hace detectable desde la semana 3 tras la

recombinación en un cromosoma de la célula que lo porta, replicándose junto con este.

¹⁵ Un episoma es una unidad extracromosómica replicante que funciona autónomamente o, en algunos casos, puede integrarse mediante un proceso de

administración (periodo sin uso de factor IX exógeno) y su perfil cinético sigue una tendencia similar a la de la actividad biológica del factor IX. Asimismo, no se ha visto ningún caso de desarrollo de inhibidores neutralizantes del factor IX derivado del uso de la terapia génica.

Su autorización se sustentó en los resultados de un ensayo pivotal de fase 3, multinacional y de un solo brazo, que incluyó a 54 pacientes adultos pretratados. En un corte de seguimiento a los 2 años (Pipe *et al.*, 2023) se vio que ED tras una dosis única del medicamento por vía intravenosa indujo una reducción de la TAH desde un valor basal de 4,2 hasta 1,5 entre los 7 y 18 meses posperfusión (reducción relativa del riesgo de sangrado del 64 %). Tras año y medio había bajado sustancialmente la TAH de hemorragias tratadas (de 3,7 a 0,8, reducción del 77 %) y la proporción de pacientes que requería tratamiento episódico (desde el 69 % al 28 %). El menor requerimiento de factor IX (reducción de 97 %) probablemente se relaciona con el aumento en la actividad del factor IX (del 1,2 % antes del tratamiento, alcanzando el 35 % a los 2 años). Dos tercios de los pacientes notificaron algún evento adverso relacionado con el tratamiento –sobre todo dolor de cabeza (32 %), elevaciones de transaminasas (23 % ALT y 18 % AST) y síndrome pseudogripal (14 %)–, aunque en su mayoría fueron leves-moderados.

Resultados más recientes (2026) del análisis final muestran que, tras un periodo de seguimiento de 5 años, la expresión endógena del FIX permaneció estable, con una media de nivel de actividad de $36,1 \pm 15,7$ UI/dl, y una reducción de la necesidad de FIX exógeno para profilaxis y tratamiento de hemorragias al año del 96 % (Pipe *et al.*, 2026).

Etranacogén dezaparvovec es la **primera terapia génica con indicación en el tratamiento de la hemofilia**, incorporando un importante grado de innovación al permitir interrumpir la profilaxis de reemplazo, lo que alivia la carga social y sanitaria de la enfermedad y se asocia con una clara mejora de la calidad de vida

Aunque **sin comercializar aún en España**, también se encuentra autorizado a nivel europeo otro agente de terapia génica, **valoctogén roxaparvovec (VR)**; un medicamento huérfano que consta de un vector vírico adenoasociado de

serotipo AAV5 recombinante que no puede replicarse y que contiene el ADNc de la variante SQ de gen del FVIII con el dominio B eliminado bajo el control de un promotor específico del hígado. Se produce en un sistema de expresión basado en baculovirus que se deriva de células de *Spodoptera frugiperda* (líneas de células Sf9) mediante tecnología del ADN recombinante.

Con base en este mecanismo de acción, el medicamento obtuvo la autorización de comercialización condicional en la UE para el tratamiento de la hemofilia A grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables.

La autorización condicional de VR en una única perfusión intravenosa se basó en un estudio de fase 3 abierto y de un solo brazo en hombres adultos mayores de 18 años con hemofilia A grave. Los pacientes habían recibido terapia profiláctica de reemplazo durante al menos 12 meses antes de la inclusión y exposición a CFC FVIII. Los datos en la semana 104 del estudio pivotal en 134 sujetos mostraron que el 75,4 % de los pacientes tratados logró un nivel sostenido de la actividad de FVIII ≥ 5 UI/dl. Como variables secundarias, en la semana 108 el 74 % de los pacientes no habían presentado ningún sangrado, siendo la media de perfusiones de FVIII/año de 2,6 (70 UI/Kg/año). Sin embargo, 6 pacientes (5 %) volvieron al uso profiláctico continuo de factor VIII (5 pacientes) o emicizumab (1 paciente). La mejoría de los pacientes se ve reflejada también en los cuestionarios de calidad de vida realizados. Así, la puntuación mejoró desde el inicio hasta la semana 52 con un cambio medio de 5,65 puntos en la población ITT. En la semana 104 las mejoras detectadas se consideraron clínicamente significativas según la evaluación de la puntuación total (AEMPS, 2023).

Los datos disponibles de seguimiento a 3 años (Madan *et al.*, 2024) muestran una reducción de la TAH de 5,8 a 0,97 durante el tercer año. El consumo anualizado de FVIII disminuyó un 94,2 % durante el tercer año. En la semana 156, la media y la mediana de la actividad del FVIII fueron de 18,4 (DE: 30,8) y 8,3 UI/dl, respectivamente. La disminución de la actividad del FVIII fue menor entre el segundo y el tercer

año que entre el primero y el segundo. Al final del tercer año, se observaron mejoras clínicamente significativas en la puntuación total del Cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Hemofilia en Adultos (cambio medio respecto al valor basal, 6,6; IC₉₅ %, 4,24-8,87; $p < 0,0001$).

En cuanto al perfil de seguridad, las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron el aumento de ALT, incremento de AST, náuseas y cefalea; la frecuencia de las mismas tiende a disminuir a medida que pasa el tiempo. Las elevaciones leves de la ALT siguieron siendo el efecto adverso más frecuente durante el tercer año (23,7 % de los participantes).

A pesar de estos hitos fundamentales en el manejo de la hemofilia, aún existen distintos retos para estas terapias, como la presencia de anticuerpos neutralizantes frente al AAV (presentes en el 25-40 % de los pacientes debido a la exposición a una variante salvaje) que pueden impedir la integración en el hígado. Además, su principal evento adverso es la elevación de las transaminasas hepáticas, que quizás pueda ser debida a una respuesta inmune, que favorece también la reducción de la expresión transgénica. Otra de las limitaciones tiene que ver con la variabilidad interindividual, ya que no existe un modo de predecir la eficacia clínica en cada individuo en cuanto a la respuesta de las terapias génicas. Además, los resultados más sólidos sobre eficacia y seguridad se limitan a los de los participantes de los ensayos clínicos, por lo que se necesita más evidencia de su uso en vida real (Pierce *et al.*, 2026).

Por último, a medida que progresa el estudio, se están planteando otras aproximaciones terapéuticas, como las terapias celulares con células madre manipuladas *ex vivo* o la edición genética de *F9* a través de la tecnología CRISPR-Cas9, si bien aún es necesario un mayor estudio clínico de estas opciones (Chowdary *et al.*, 2025).

Tratamiento adyuvante

Debido a las comorbilidades (especialmente articulares) que se suceden en el transcurso de la patología, en no pocos casos es necesario implantar un tratamiento adyuvante destinado al control del dolor e inflamación y a recuperar la funcionalidad de las articulaciones afectadas por la artropatía hemofílica (Mancuso *et al.*, 2023). Entre el tratamiento farmacológico adyuvante para la artropatía hemofílica, destacan:

- El uso de AINE es efectivo, pero problemáticos por el riesgo de hemorragia gástrica.
- Inyecciones intraarticulares de corticosteroides para el dolor.
- Aplicación de hielo siempre tras el correspondiente factor de coagulación implicado, ya que se ha demostrado que reduce el flujo sanguíneo y la conversión de protrombina a trombina.
- Uso de vendajes de compresión, férulas y elevación de la extremidad afectada.
- Hidroterapia: reduce el dolor, el sangrado y la inestabilidad de las articulaciones, y mejora la movilidad y la recuperación de masa muscular.
- La artrocentesis o extracción de la sangre presente en el interior de la articulación para limitar los daños a largo plazo (en casos graves y tras el factor).
- La sinovectomía o escisión de la membrana sinovial con el fin de eliminar la inflamación sinovial hipertrófica, que disminuye el riesgo de hemorragia recurrente.
- Por último, se ha sugerido que los agentes anti-TNF (como infliximab, adalimumab, etc.) utilizados en artritis reumatoide y otras patologías inflamatorias crónicas podrían ayudar a controlar la inflamación crónica de los tejidos sinoviales.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Las guías de la Federación Mundial de Hemofilia (Srivastava *et al.*, 2021) recogen, como parte de la atención integral de los pacientes hemofílicos, la multidisciplinariedad de los servicios médicos que engloban el diagnóstico, tratamiento y manejo de la condición y sus complicaciones, con el fin de promocionar el bienestar físico, psicológico y la calidad de vida, así como para reducir la morbilidad y mortalidad.

En dicha guía, se recoge como parte de estos equipos la **figura del farmacéutico**, que, como experto en el medicamento, se erige como un profesional de vital importancia, teniendo en cuenta que estas patologías requieren un manejo especializado y sostenido a lo largo de la vida, con una importante carga de tratamientos de forma continua -en su mayoría-, elevada complejidad asistencial y necesidad de seguimiento estrecho y exigente de los pacientes.

La mayor parte de los medicamentos que se consideran estándar para el tratamiento y prevención de las hemorragias en pacientes hemofílicos –fundamentalmente los CFC, de administración intravenosa, o la única terapia génica actualmente disponible– son de uso hospitalario. También existen otros agentes (los tratamientos no sustitutivos) que corresponden a la categoría de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario (concizumab, emicizumab y marstacimab), pero solamente están financiados si se dispensan en los servicios de Farmacia Hospitalaria. En base a esta situación, se puede entender que el **farmacéutico hospitalario** jugará un papel fundamental en la Atención Farmacéutica (en adelante, AF) de los pacientes hemofílicos.

La labor de la farmacia hospitalaria resulta esencial en la educación sanitaria, la promoción de la prevención, la mejora de la adherencia y la optimización del tratamiento. Además, por su cercanía al paciente y su participación en el manejo terapéutico, los farmacéuticos hospitalarios se consolidan como un agente clave en la mejora de resultados en salud y en la promoción de una atención sanitaria más eficiente, coordinada y centrada en la persona.

En paralelo, la AF se encuentra inmersa en un proceso de transformación orientado a responder a las nuevas necesidades y expectativas de los pacientes. Estas incluyen la continuidad asistencial, la seguridad y calidad de los servicios sanitarios, la simplificación terapéutica, el acceso ágil al tratamiento óptimo y la comunicación eficaz que facilite la responsabilidad en el manejo de su enfermedad (Juárez *et al.*, 2026).

Con la integración de estos profesionales en los equipos multidisciplinarios y de gestión a nivel de hospitales, su papel asistencial ha ido ganando cada vez más peso. De manera similar a otras patologías que se abordan desde centros hospitalarios, el farmacéutico participará de los protocolos de actuación interdisciplinar en la toma de decisiones de selección de tratamientos y profilaxis anti-hemofílica, así como de las pautas posológicas individualizadas, aportando información relevante al equipo clínico sobre los medicamentos y colaborando en el análisis y resolución de problemas relacionados con su uso por parte de pacientes concretos.

La AF dirigida al paciente hemofílico será, por tanto, desarrollada por el farmacéutico hospitalario (en colaboración con el equipo multidisciplinar) durante la estancia del paciente en el centro por un posible episodio hemorrágico o para recibir su tratamiento profiláctico, ya sean CFC o tratamientos no sustitutivos. No obstante, en el periodo ambulatorio del paciente, también cobra relevancia el **farmacéutico comunitario**, ya que estos pacientes pueden estar polimedicados y acudir a la farmacia comunitaria para la dispensación de fármacos para otros problemas de salud o simplemente a solicitar consejo sanitario, y hay que tener en cuenta las especificidades clínicas de cada paciente.

En ese sentido, cabe recordar que las farmacias comunitarias son los establecimientos sanitarios más accesibles y cercanos al ciudadano, por número, por distribución geográfica y por horarios de apertura: en España hay más de 22 000 oficinas de farmacia en las que trabajan más de 50 000 farmacéuticos. Esto hace

que el farmacéutico comunitario sea uno de los primeros profesionales sanitarios con los que interactúa un paciente cuando abandona el centro de tratamiento de hemofilia.

Así, a grandes rasgos, se pueden destacar varias líneas de actuación del farmacéutico en su labor asistencial para el paciente con hemofilia, ya sea en el ámbito comunitario u hospitalario (según la circunstancia concreta):

Contribución a la detección precoz o falta de control

La idea de que las hemofilias tienen 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, 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 la coagulopatía.

Para poder contribuir al diagnóstico temprano de hemofilia, hay que tener presente que la expresión clínica más característica de todas las formas de hemofilia es la hemorragia, manifestada comúnmente en múltiples localizaciones: muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones.

El farmacéutico puede sospechar de posible hemofilia en casos de pacientes con antecedentes de: familiares con hemofilia, aparición de **hematomas** durante la infancia, hemorragias espontáneas sin razón aparente (en especial en las articulaciones, músculos y tejidos blandos) o hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una cirugía menor (extracciones dentales, por ejemplo). Los hematomas subcutáneos o musculares –que se evidencian con grandes equimosis o hemartrosis– o una hemorragia que se produce horas o días posteriores a un traumatismo o cirugía deben hacer pensar en una alteración de la hemostasia secundaria.

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 la patología y hace especialmente aconsejable remitir al paciente –firmemente, pero sin alarmismos– a su médico para un estudio clínico, bioquímico y genético. 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. Esté 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 producir nuevos episodios de hemorragia articular.

Además, en los pacientes que **ya están recibiendo tratamiento profiláctico**, se pueden detectar determinados signos o síntomas que indiquen falta de control, de adherencia, o la presencia de inhibidores, como sensación de hormigueo, presión, tirantez o calor (en las fases más precoces de la lesión) o dolor, pérdida del rango de movimiento o dificultad para usar una articulación o inflamación respecto al estado basal; sangrados musculares aunque sean “pequeños”, o persistencia de ciertas hemorragias aunque se haya implementado el tratamiento. Todos estos signos propician la derivación del paciente al especialista adecuado (Srivastava *et al.*, 2020).

Promoción de la adherencia terapéutica

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), que son medicamentos 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 diversa, según sea el caso, tanto de origen extractivo como recombinante, la administración subcutánea de terapias no sustitutivas (medicamentos biológicos), o la terapia génica.

A pesar de los innegables beneficios de la profilaxis, la adherencia ha supuesto un problema significativo en los pacientes hemofílicos. Existen numerosas razones para la reducción de esta adherencia, pero la principal es la carga de la administración de CFC debido a la vía (intravenosa) y frecuencia (que tiende a ser cada vez menor gracias al avance de la investigación).

Otra de las posibles razones es educacional, ya que la profilaxis está diseñada para prevenir complicaciones a largo plazo, y puede haber una falta de entendimiento de los beneficios. Las consecuencias de la falta de adherencia pueden incluir una reducción de la efectividad de la profilaxis que, en extremo, puede llevar a un riesgo significativo de sangrados.

En los factores de reemplazo de vida media extendida, la pérdida de una de las dosis se hace más patente, con el aumento inmediato del riesgo de hemorragias; no obstante, para estos factores, lo más habitual es el retraso en la administración.

Si bien se han descrito tasas de adherencia al tratamiento anti-hemofílico en pacientes adultos y niños pequeños de hasta el 93 %, estas se ven reducidas en otros grupos, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes (hasta valores tan bajos de adherencia como del 26-30 %) (Fernández, 2019).

La reciente incorporación de las terapias no sustitutivas y la terapia génica vienen a intentar paliar este problema de adherencia. La administración subcutánea y las pautas posológicas más cómodas -aunque no en todos los medicamentos- facilitarían la adherencia a estos nuevos tratamientos, permitiendo un mejor control por parte de los pacientes.

Las estrategias de **promoción de la adherencia** por parte del profesional farmacéutico deben desarrollarse con el paciente y la familia, centradas en los objetivos de tratamiento individualizados. Se necesitan estrategias personalizadas para reforzar la importancia y fomentar

la confianza de los pacientes en la administración de la terapia prescrita para la profilaxis.

Estas estrategias pueden incluir agendar visitas de seguimiento, información verbal y escrita, y recursos interactivos y digitales, como aplicaciones móviles que permiten a los pacientes registrar infusiones y episodios de sangrado.

También se puede recurrir a la telefarmacia o telemedicina para una mayor comodidad, así como al empoderamiento del paciente mediante decisiones compartidas, para lo cual se puede informar a los pacientes de las novedades farmacológicas que están apareciendo, que requieren una administración más cómoda o menos frecuente que las tradicionales, lo cual pueden contribuir a mejorar la adherencia.

Por parte del equipo multidisciplinar se puede plantear la administración domiciliaria del tratamiento, siempre que el paciente o cuidador demuestre que tiene la preparación adecuada y que haya recibido educación y entrenamiento para administrar o autoadministrarse el tratamiento, mejorando la calidad de vida.

Adicionalmente se debe asegurar que se conocen conceptos básicos sobre la hemofilia, reconocer hemorragias y complicaciones comunes y ser capaces de prestar primeros auxilios y llegar a cabo un registro de las dosis y las hemorragias (Álvarez *et al.*, 2021).

Parece ser que una de las etapas críticas de pérdida de adherencia a la profilaxis de hemofilia es la **adolescencia y la juventud**, cuando los pacientes pasan de estar bajo el cuidado de sus padres a ser ellos mismos los encargados de su tratamiento.

La contribución del farmacéutico en esa etapa crucial -preservando la normalidad y erradicando estigmas sociales- puede conseguir que el paciente se sienta partícipe y tenga una actitud proactiva hacia su tratamiento (Fernández, 2019).

En adolescentes se debe promover el desarrollo de autonomía en la gestión del tratamiento, implicando la transición a la autoinfusión (Juárez *et al.*, 2026).

Seguimiento farmacoterapéutico y notificación de eventos adversos

A través de un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, el farmacéutico puede identificar y resolver posibles problemas relacionados con los medicamentos, complementos alimenticios o medicamentos sin receta (de especial interés en el desempeño de la labor asistencial del farmacéutico comunitario) tales como interacciones, contraindicaciones, reacciones adversas, duplicidades, etc.

Conviene recordar que hay varios medicamentos indicados en el tratamiento de la hemofilia que contienen los principios activos desmopresina y ácido tranexámico que sí son de dispensación en farmacia comunitaria. Ante una **dispensación** de inicio o de continuación de estos, será importante tener presente algunas consideraciones sobre su perfil de seguridad:

- La **desmopresina** se asocia a efectos adversos generalmente leves, tales como enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia. No se debe superar la dosis diaria indicada por el médico y, 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.
- El **ácido tranexámico** es un fármaco generalmente bien tolerado, pero en pacientes con hemorragias del tracto urinario superior se han observado episodios de obstrucción ureteral por formación de coágulos. Su empleo se asocia, además, a un cierto incremento del riesgo de tromboembolismo, manifestado en localizaciones orgánicas diversas (incluso en la retina). Por ello, debe utilizarse de forma especialmente controlada en pacientes con factores de riesgo tromboembólico, incluyendo mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales de forma continua. No

está recomendado su uso en pacientes con historial de crisis convulsivas.

Otros conceptos a tener en consideración en la AF a pacientes hemofílicos para maximizar los beneficios de la profilaxis y supervisar la seguridad de los tratamientos son los que se resumen a continuación:

- En pacientes ya diagnosticados de hemofilia, el farmacéutico debe estar vigilante ante el riesgo de desarrollo de inhibidores que puedan conducir al fracaso terapéutico con los concentrados de factores de coagulación, sobre todo tras las primeras administraciones. Si se sospecha de falta de eficacia de la medicación, se debe remitir al paciente al médico a la mayor brevedad posible.
- La administración intravenosa de los factores de coagulación es relativamente bien tolerada por los pacientes. Una vez superados los problemas del pasado en cuanto al riesgo de transmisión de patógenos virales, las reacciones adversas son infrecuentes y, en general, leves. Por su condición de producto proteico, las más comunes son de tipo alérgico (fiebre, eritema, disnea, hipotensión, mareo, cefaleas); las reacciones anafilácticas son excepcionales, aunque sí se ha descrito una mayor incidencia de estas en pacientes con hemofilia B y alto título de inhibidores.
- 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. Debe informarse a los pacientes y a sus cuidadores que en algunos casos podría no alcanzarse una respuesta inmune adecuada a la vacuna 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 tanto, la posibilidad de que se generen anticuerpos inhibidores.

- Las personas con hemofilia no deben tomar ningún medicamento que contenga **ácido acetilsalicílico** (incluyendo anticatarrales sin receta médica), pues representa una contraindicación al tratamiento de la hemofilia al interferir con la capacidad de agregación plaquetaria e incrementar el riesgo de hemorragias. El paracetamol es una alternativa segura para aliviar, por ejemplo, el dolor de cabeza.
- Se deben extremar las precauciones ante el riesgo de **interacciones farmacológicas** con otros fármacos que tengan efecto anticoagulante o que aumenten el riesgo de hemorragia, que pueden ser de dispensación en oficina de farmacia. Así mismo ocurre con los complementos alimenticios, evitando, entre otros, el acceso a *Ginkgo biloba*, ginseng, jengibre o corteza de sauce.
- Se debe estar atento a los **posibles eventos adversos** derivados de la administración de las nuevas terapias no sustitutivas y la terapia génica, notificando en todo momento cualquier síntoma o signo que pueda estar relacionado con el nuevo tratamiento a las autoridades regulatorias. Aunque globalmente son fármacos seguros y las reacciones adversas más comunes suelen ser en el lugar de administración, reacciones locales o cefaleas, habría que prestar atención por su especial interés a la aparición de eventos tromboticos o tromboembólicos, que, aunque poco frecuentes, son de gran importancia clínica. Como signos característicos de estos eventos se debe notificar si hay dolor repentino en el pecho, falta de aliento, aparición repentina de debilidad muscular, pérdida de sensibilidad y/o equilibrio, disminución del estado de alerta, dificultad para hablar o hinchazón de una o ambas piernas.

Educación sanitaria

Por último, el farmacéutico comunitario puede ejercer una importante labor a la hora de transmitir una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas y de estilo de vida que contribuyan a la prevención de las hemorragias y a una mejor calidad de vida.

Entre las medidas comunes se incluyen la educación sobre la detección temprana de signos de alerta y falta de control, educación para el autocuidado, la información sobre la patología a enfermos y cuidadores (naturaleza genética, fisiopatología, consecuencias de una baja adherencia a largo plazo y mecanismo de acción de los tratamientos o perfil de seguridad).

Además, conviene recordar a los pacientes o a sus cuidadores la conveniencia de llevar a cabo revisiones periódicas y acudir siempre a las citas con los profesionales sanitarios (en adultos, al menos una vez al año, y en niños, cada medio año) en sus centros de referencia, con el fin de realizar estudios hematológicos, músculo-esqueléticos y psicosociales que ayuden a ajustar el plan individual de tratamiento integral.

En el caso de la terapia génica, es especialmente importante acudir a las citas y evaluar periódicamente la función hepática para detectar posibles incrementos en los niveles de transaminasas.

La promoción del deporte es una actividad importante, especialmente en niños y jóvenes, porque también contribuye al bienestar social, la autoestima y al desarrollo de la concentración mental y la coordinación.

A este respecto, en línea con lo recomendado por la Federación Mundial de Hemofilia, desde la farmacia se puede fomentar la práctica de actividades que no impliquen contacto o riesgo de heridas, como el senderismo, la natación, el golf, el bádminton, el ciclismo, el remo, la navegación o el tenis de mesa, evitando deportes en los que puedan darse colisiones o traumatismos con mayor frecuencia como el fútbol, el hockey, el rugby, el boxeo, el motociclismo o el esquí.

Además, los pacientes hemofílicos pueden presentar una densidad ósea disminuida y, en esos casos, se deben promover los ejercicios

con peso para contrarrestar el riesgo de fracturas, en tanto y en cuanto la salud de sus articulaciones se lo permita. Siempre deberán informar a los compañeros para organizar y planificar posibles situaciones de emergencia en caso de hemorragias.

No obstante, lo idóneo es que cada paciente se someta a una valoración física por un fisioterapeuta especializado en hemofilia, para la correcta indicación de unos ejercicios específicos que se adapten a su demanda clínica (Fernández, 2019).

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de concizumab (Alhemo®) en profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del FVIII de 12 años de edad o mayores y hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) con inhibidores del FIX y de 12 años de edad o mayores. IPT-388/V1/07082025. 2025b. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-388-alhemo-concizumab.pdf>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de marstacimab (Hympavzi®) para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años de edad o mayores y un peso de al menos 35 kg con: hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1 %) sin inhibidores del factor VIII, o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX < 1 %) sin inhibidores del factor IX. IPT-389/V1/07082025. 2025a. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-389-hympavzi-marstacimab.pdf>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de valoctogén roxaparovec (Roctavian®) en hemofilia A grave. IPT-172/V1/18092023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-172-Roctavian-valoctocogen-roxaparovec-trastornos-coagulaci%C3%B3n.pdf>
- **Álvarez MT, Bernardo A, Berruero R et al.** Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. 2022. Disponible en: https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-23_03.pdf
- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** About hemophilia. 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hemophilia/about/index.html>
- **Chowdary P, Carcao M, Kenet G et al.** Haemophilia. *Lancet*. 2025; 405(10480): 736-50. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)02139-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02139-1).
- **Federación Mundial de Hemofilia (FMH).** Informe de la FMH sobre el Sondeo Mundial Anual del 2024. 2025. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2589.pdf?utm>
- **Fernández-Moriano C.** Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) y etranacogén dezaparovec (Hemgenix®) en hemofilia A. *Panorama Actual Med.* 2025; 49(482): 337-52. Disponible en: https://www.farmacuticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2025/04/PAM482-3-2-Medicamentos-en-Espana-Efanesoctocog_alfa_etranacogen_dezaparovec_hemofilia.pdf
- **Fernández-Moriano C.** Emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A. *Panorama Actual Med.* 2019b; 43(424): 636-47.
- **Fernández-Moriano C.** Hemofilias. *Panorama Actual Med.* 2019a; 43(42): 292-315. Disponible en: https://www.farmacuticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2020/12/PAM_422_02_292-315_REVISION_1.pdf
- **Franchini M, Mannucci PM.** Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:24. DOI: [10.1186/1750-1172-7-24](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-24).
- **Juárez JC, Morillo V, Romero JA.** Adaptación del modelo de Atención Farmacéutica CMO al paciente con coagulopatías congénitas. 2026. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/imagenes/Adaptacion-Modelo-CMO-Coagulopatias-Congenitas.pdf>
- **Madan B, Ozelo MC, Raheja P et al.** Three-year outcomes of valoctocogene roxaparovec gene therapy for hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2024; 22(7): 1880-93. DOI: [10.1016/j.jth.2024.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.04.001).
- **Malec L, Peyvandi F, Chan AKC et al.** Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2024; 391(3): 235-46. DOI: [10.1056/NEJMoa2312611](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312611).
- **Mancuso ME, Holstein K, O'Donnell JS et al.** Synovitis and joint health in patients with haemophilia: Statements from a European e-Delphi consensus study. *Haemophilia.* 2023; 29(2): 619-28. DOI: [10.1111/hae.14734](https://doi.org/10.1111/hae.14734).
- **Matino D, Palladino A, Taylor CT et al.** Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood.* 2025; 146(14): 1654-63. DOI: [10.1182/blood.2024027468](https://doi.org/10.1182/blood.2024027468).
- **Matsushita T, Shapiro A, Abraham A et al.** Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2023; 389(9): 783-94. DOI: [10.1056/NEJMoa2216455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216455).
- **Ministerio de Sanidad.** Grupo de trabajo del Registro Estatal de Enfermedades Raras. Informe Reer 2025: Situación de las Enfermedades Raras en España. 2025. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergencias-Sanitarias/vigilancia/docs/InformeEpidemiologicoAnual_2025_ACCESIBLE.pdf
- **Morfini M, Rapisarda CAP.** Safety of recombinant coagulation factors in treating hemophilia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(2): 75-85. DOI: [10.1080/14740338.2019.1574743](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1574743).
- **Nathwani AC.** Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 2019(1): 1-8. DOI: [10.1182/hematology.2019000007](https://doi.org/10.1182/hematology.2019000007).
- **O'Hara J, Hughes D, Camp C et al.** The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 106. DOI: [10.1186/s13023-017-0660-y](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0660-y).
- **Peral C, De Lossada-Juste A, Lwoff N et al.** Economic and Humanistic Burden of Moderate and Severe Hemophilia A and B in Spain: Real-World Evidence Insights from the CHES II Study. *J Health Econ Outcomes Res.* 2024; 11(1): 122-33. DOI: [10.36469/001c.92369](https://doi.org/10.36469/001c.92369).
- **Pierce GF, Ozelo MC, Mahlangu J et al.** The WFH Guidelines for the Management of Haemophilia: AAV Gene Therapy, 2025. *Haemophilia.* 2026; 32(1): 20-54. DOI: [10.1111/hae.70113](https://doi.org/10.1111/hae.70113).
- **Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et al.** Gene Therapy with Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2023; 388: 706-18. DOI: [10.1056/NEJMoa2211644](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211644).
- **Pipe SW, Miesbach W, Recht M et al.** Final Analysis of a Study of Etranacogene Dezaparovec for Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2026; 394(5): 463-74. DOI: [10.1056/NEJMoa2514332](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2514332).
- **Peyvandi F, Garagiola I, Young G.** The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016; 388(10040): 187-97. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X).
- **Sidonio RF Jr, Hoffman M, Kenet G et al.** Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 7(1): 100018. DOI: [10.1016/j.rpth.2022.100018](https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100018).
- **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al.** WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020; 26 Suppl 6: 1-158. DOI: [10.1111/hae.14046](https://doi.org/10.1111/hae.14046). Erratum in: *Haemophilia.* 2021; 27(4): 699. DOI: [10.1111/hae.14308](https://doi.org/10.1111/hae.14308).
- **van Galen KPM, d'Oiron R, James P et al.** A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(8): 1883-7. DOI: [10.1111/jth.15397](https://doi.org/10.1111/jth.15397).
- **van Vulpel LFD, Holstein K, Martinoli C.** Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia.* 2018; 24 Suppl 6: 44-49. DOI: [10.1111/hae.13449](https://doi.org/10.1111/hae.13449).
- **von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R et al.** Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2023; 388(4): 310-8. DOI: [10.1056/NEJMoa2209226](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209226)
- **Zaidi A, Green L.** Physiology of haemostasis. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2019; 20(3): 152-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.01.005>