



CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS

Abril 2019

# Punto Farmacológico nº 133



**Hemofilias**

# HEMOFILIAS

## SUMARIO

Justificación

Introducción

La hemostasia

La hemofilia: un trastorno hereditario de la coagulación

- Hemofilias A y B
- Hemofilia adquirida

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

- Desarrollo histórico
- Tratamiento de reemplazo
- Tratamiento de la hemofilia adquirida
- Tratamiento adyuvante
- Nuevos fármacos y el futuro de la hemofilia

El papel asistencial del farmacéutico

Bibliografía

## JUSTIFICACIÓN

El “**Día Mundial de la Hemofilia**” se celebra cada año el día **17 de abril**. La celebración del mismo se viene produciendo desde 1989, cuando la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) eligió esa fecha en honor a su fundador, Frank Schnabel, quien nació ese día. En todo este tiempo, la FMH ha venido apoyando numerosos proyectos de concienciación en diferentes países, realizando eventos educativos tanto para personas legas como para profesionales de la salud, en colaboración con las organizaciones nacionales miembros, incluyendo la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo).



Para la próxima celebración del Día Mundial de la Hemofilia 2019, la FMH ha seleccionado un lema sugerente – “*Concientización e Identificación. El primer paso para el diagnóstico y el tratamiento eficaz*” –, con el objetivo de enfatizar la importancia de la identificación y el diagnóstico de nuevos pacientes, así como reconocer la necesidad de tomar medidas más amplias, crear conciencia y ofrecer apoyo a fin de mejorar la calidad de vida de quienes padecen trastornos de la coagulación. En torno a esa fecha, organizaciones de hemofilia y centros de tratamiento de todo el mundo organizan talleres, se da cobertura en medios y se desarrollan programas de recolección de datos y de capacitación de profesionales de la salud.

En la actualidad existen tratamientos efectivos que, si bien no curan la enfermedad, logran prevenir las hemorragias severas y la discapacidad que ésta genera cuando sigue su curso natural. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento existe, solo un 25% de los afectados a nivel mundial tiene un acceso adecuado al mismo. El Día Mundial celebrado por la FMH persigue también el objetivo de lograr un acceso pleno y cobertura del 100% de los enfermos, a fin de que los niños nacidos con hemofilia puedan llevar una vida prácticamente normal, en términos de actividad física diaria y de desarrollo saludable psíquica y socialmente.

La conmemoración de esta efeméride supone, pues, la mejor oportunidad que tenemos todos los que desempeñamos un papel en el ámbito de la patología – pacientes, familiares, amigos, profesionales sanitarios y otros protagonistas del ámbito de la hemofilia – de sensibilizar a la sociedad sobre la enfermedad y mostrar apoyo a quienes la padecen. Con el fin de crear conciencia sobre los problemas que afectan a las personas con hemofilia, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos quiere participar con la publicación de un amplio informe técnico en torno a la situación y conocimiento actual. Se abordan aspectos relativos a la fisiopatología de la enfermedad y se revisa la farmacoterapia actualmente empleada en la práctica clínica, así como otros aspectos del abordaje sanitario al paciente hemofílico.

## INTRODUCCIÓN

Entre los trastornos hereditarios de la coagulación, sin duda alguna es la **hemofilia** (palabra derivada del griego *hemo* – sangre, *philos* – amado o amigo, y el sufijo *ia* – cualidad) – y más correctamente, *las* hemofilias – el más conocido popularmente, si bien no es el más prevalente de entre ellos. De hecho, actualmente recibe la calificación de enfermedad rara. A grandes rasgos, se puede definir la hemofilia como un *trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia de la actividad del factor VIII de coagulación (en el caso de la hemofilia A) o del factor IX (en el caso de la hemofilia B), como resultado de mutaciones de los respectivos genes de los factores de la coagulación.*

La hemofilia es conocida – al menos desde el punto de vista descriptivo clínico – desde al menos el siglo II, estando descrita en el *Talmud*<sup>1</sup>; no obstante, su conocimiento científico y, desde luego, su tratamiento son mucho más recientes.

Sin duda alguna, fue el caso de la reina Victoria de Gran Bretaña el factor que más contribuyó al crecimiento de la popularidad de la hemofilia. Además de un largo reinado (durante 64 años, entre 1837 y 1901), Victoria tuvo una prolífica descendencia –9 hijos– con su primo el príncipe Alberto de Sajonia-Coburgo-Gotha. Conocida con el apelativo de *abuela de Europa*, tuvo 42 nietos, la mitad de los cuales siguieron el ejemplo de sus padres y se casaron con miembros de la realeza europea, dando forma a un parentesco que aún hoy conecta a muchas de las monarquías europeas. A pesar de que la reina Victoria no sufrió nunca la enfermedad, ni ésta se había descrito en ninguno de sus antepasados, se cree que en ella se produjo *de novo* (de forma espontánea) la mutación del gen del factor IX de la coagulación – causa de la hemofilia B– en uno de sus cromosomas X.

Por tanto, su relación principal con la hemofilia se debe a la propagación de su alelo a través de la realeza europea, que tuvo efectos nefastos sobre el destino de algunas monarquías. Uno de sus hijos, Leopoldo, se vio afectado por la enfermedad y murió con apenas 30 años; posteriormente, se comprobó que dos de sus cinco hijas, Alicia y Beatriz, eran también portadoras del gen defectuoso. Los tres contribuyeron a propagar la enfermedad entre los descendientes reales, muchos de los cuales la padecieron clínicamente y murieron por su causa. Entre ellos se encuentran los bisnietos de la reina, Alejo Nikoláyevich de Rusia<sup>2</sup>, heredero del último zar –y asesinado, junto con el resto de la familia real rusa a manos de los bolcheviques en la Revolución Rusa de julio de 1918–, el Infante de España Alfonso de Borbón y Battenberg y Gonzalo de Borbón y Battenberg (ambos tío-abuelos del Rey Juan Carlos I de España, y afectados a través del linaje de Beatriz).

En base a estas consideraciones históricas, puede comprenderse que la hemofilia se haya denominado clásicamente como la “enfermedad de los reyes” (Imgran, 1997).

<sup>1</sup> Texto principal del judaísmo rabínico. Es un inmenso código civil y religioso, elaborado en los siglos III-V por sectores hebreos de Babilonia e Israel que recoge principalmente las discusiones rabínicas sobre leyes judías, tradiciones, costumbres, narraciones y dichos, parábolas, historias y leyendas.

<sup>2</sup> Su enfermedad contribuyó al desprestigio y decadencia de la familia Romanov a la vista del pueblo ruso.

## LA HEMOSTASIA

Para comprender la fisiopatología de la hemofilia, se debe hacer una mención previa al proceso de hemostasia. *Grosso modo*, se trata de un mecanismo de defensa del organismo para prevenir la hemorragia cuando se produce una lesión vascular, con participación de las plaquetas y de la coagulación. El estímulo que desencadena la activación de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio (barrera natural entre la circulación y el tejido a irrigar) provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. Inicialmente se produce la adhesión y agregación de plaquetas al subendotelio lesionado y, posteriormente, se pone en marcha el mecanismo de la coagulación para formar un coágulo de fibrina.

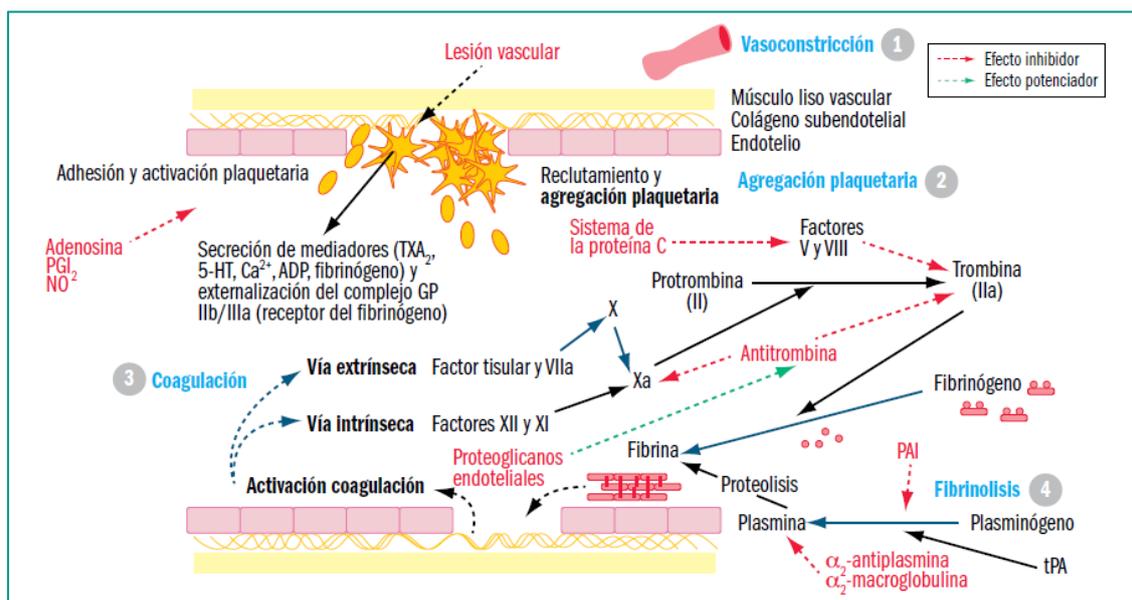
La respuesta hemostática incluye tres procesos – la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis – de forma que siempre existe una interacción entre la pared vascular y la sangre. El proceso se resume en la Figura 1.

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. Se produce una vasoconstricción derivando la sangre fuera del área lesionada. Las plaquetas se adhieren al vaso lesionado y se agrupan formando el tapón plaquetario. Así se “sella” la lesión de la pared y cede temporalmente la hemorragia. La adhesión plaquetaria a la pared vascular está controlada por el equilibrio entre las prostaglandinas (tromboxano A2 y prostaciclina) y se ve favorecida por diversas sustancias, como el factor de von Willebrand.

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. Intervienen en el proceso tanto una serie de proteínas procoagulantes (los 12 factores de la coagulación, de síntesis hepática) como otras proteínas anticoagulantes que regulan y controlan la coagulación, evitando que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada; los más importantes agentes anti-hemostáticos son: antitrombina III, proteína C y proteína S.

La coagulación se inicia por la exposición al factor tisular debido a la lesión de los tejidos, formándose el complejo factor tisular-factor VII activado (VIIa). Se cree que la activación de los factores IX y X por parte del factor tisular-VIIa desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia. A través de esta interacción, el inhibidor de la vía del factor tisular bloquea el proceso y diversos elementos de la vía intrínseca en particular el factor VIII y IX se convierten en reguladores principales de la formación de trombina (dando lugar previamente al factor Xa que promueve la generación de ésta), enzima activa que convierte el fibrinógeno circulante en fibrina. La fibrina es la responsable última de la formación de la malla en que quedan atrapadas las plaquetas para formar un tapón hemostático (trombo plaquetario), construyéndose finalmente el coágulo o trombo final que detendrá la hemorragia.

Los diferentes pasos de la coagulación se propagan en la superficie celular en presencia de los cofactores plasmáticos unidos a las células. Además, los monocitos y los neutrófilos circulantes interactúan con las plaquetas y las células endoteliales, iniciándose una serie de uniones que producirán una interacción estable entre leucocitos y plaquetas en el coágulo. Los neutrófilos y los monocitos participan en la reacción inflamatoria local, y los monocitos son también inducidos a expresar el factor tisular, por lo que también contribuyen en la trombogénesis y en el primer nivel de curación de la herida.



**Figura 1. Sistema hemostático.** La lesión vascular desencadena una respuesta vasoconstrictora en el músculo liso (1). La exposición de las plaquetas al colágeno subendotelial favorece su adhesión y, junto con factores de coagulación, su activación, que atraerá a nuevas plaquetas (2). La agregación plaquetaria favorece también la fase de coagulación (3) que dará lugar a la formación de la red de fibrina que atraparé elementos celulares formando el coágulo. En rojo, los factores antihemostáticos endógenos. Debe existir un equilibrio entre los factores prohemostáticos y antihemostáticos. 5-HT: serotonina; ADP: adenosín difosfato; NO: óxido nítrico; PAI: inhibidores del factor activador del plasminógeno; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; tPA: activador tisular del plasminógeno; TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.

Aunque la descripción del mecanismo de la coagulación se pueda dividir en diferentes fases, todas están estrechamente relacionadas entre sí: las plaquetas activadas aceleran la coagulación plasmática y los productos de activación de la coagulación, como la trombina, inducen la activación plaquetaria.

La **fibrinólisis** 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 fibrinólisis son el activador tisular del plasminógeno (t-AP) y el activador urinario del plasminógeno (u-AP) 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-AP (y algunas formas del u-AP) 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  $\alpha$ -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 (IAP) que bloquea directamente la acción del t-AP.

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 que los fenómenos de coagulación-descoagulación se producen constantemente, siendo capaz de activarse rápidamente tras la aparición de una agresión.

Sin embargo, una alteración de este equilibrio por activación excesiva del sistema hemostático – con formación de fibrina que ocluye 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 hemoderivados. Para prevenir o tratar estas alteraciones se emplean agentes que modulan diversas facetas de la hemostasia. Ante el riesgo de pérdida excesiva de sangre del torrente circulatorio, se suelen administrar concentrados de factores de coagulación – que de forma normal están presentes en sangre como precursores inactivos de enzimas proteolíticas y cofactores – para garantizar el aporte de cantidades funcionalmente suficientes.

La cirugía<sup>3</sup> (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 que en el periodo peri-operatorio se suele pautar de forma protocolizada una profilaxis antitrombótica (basada principalmente en medidas farmacológicas, mecánicas y de movilización precoz) dependiente del tipo de cirugía realizada, la patología del paciente y el período de inmovilización para evitar las complicaciones trombóticas.

---

<sup>3</sup> 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 la cirugía cardíaca pierde más de 2 litros de sangre por los drenajes en las primeras 24 h del postoperatorio y hasta un 5% requiere re-exploración por hemorragia, con la consiguiente prolongación de la hospitalización y una mayor mortalidad.

## LA HEMOFILIA: UN TRASTORNO HEREDITARIO DE LA COAGULACIÓN

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 éstos, 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 factores en la dieta, que no son el objetivo de la presente revisión.

Centrando el foco en los trastornos asociados a una deficiencia congénita en la producción de factores de la coagulación sanguínea, éstos 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 permanece sin diagnosticar y no recibe un tratamiento adecuado o incluso no recibe 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. Su tratamiento suele implicar la administración de plasma fresco congelado, concentrados del factor deficiente o formas recombinantes de dicho factor.

La más común de las coagulopatías hereditarias – en realidad, la menos infrecuente – es la **enfermedad de von Willebrand**, un trastorno congénito transmitido autosómicamente, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del factor de von Willebrand (Factor vW)<sup>4</sup>. Se ha calculado que en determinadas áreas puede llegar a tener una prevalencia del 1-3% en la población, aunque los pacientes con problemas hemorrágicos graves no son numerosos y casi hasta el 90% de los afectados pueden estar sin diagnosticar. Algunos autores hablan de unos 125 casos graves por cada millón de habitantes.

El resto de las coagulopatías congénitas son mucho 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), aunque hay descritos casos de disprotrombinemia. Se caracteriza por sangrado después de maniobras invasivas (incluyendo la caída del cordón umbilical), hemartrosis, hematomas musculares y sangrado mucoso.

El **déficit de factor VII** tiene una incidencia estimada en 1 caso por cada 500.000 habitantes y sus manifestaciones clínicas son similares al déficit de factor II. También el **déficit de factor X** tiene una frecuencia similar a la deficiencia de factor II, con una clínica parecida al déficit de los otros factores del complejo protrombínico (II o VII).

<sup>4</sup> 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.

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, de tal forma que las mujeres con este déficit presentan menorragias abundantes. 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 la caída del cordón. También hay que añadir el sangrado intracraneal como un lugar característico de la expresión hemorrágica. La deficiencia de factor XIII se asocia a abortos y/o pérdidas fetales y retraso en la cicatrización de las heridas. Por último, las deficiencias de factor XII o de otras proteínas de la fase de contacto (precalicreína o cininógeno de alto peso molecular) son asintomáticas (Franchini, 2018).

## HEMOFILIAS A Y B

La **hemofilia A** (hemofilia clásica o común) 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 entre 1 y 3 varones de cada 10.000 personas a nivel mundial y, por tanto, se puede considerar como una enfermedad rara (definidas así por una prevalencia de <5 casos por 10.000 habitantes en la Unión Europea), al igual que el resto de la coagulopatías hereditarias, aún menos frecuentes que la hemofilia A salvo la mencionada enfermedad de von Willebrand. Cabe destacar, además, que la enfermedad de von Willebrand implica también un descenso proporcional de factor VIII asociado al de factor von Willebrand, de ahí que contribuya a la expresión y gravedad del cuadro hemorrágico.

Por su parte, la **hemofilia B** (o enfermedad de Christmas) implica una **deficiencia de factor IX** y afecta 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.

Según último informe anual de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)<sup>5</sup>, en todo el mundo viven con hemofilia confirmada casi 200.000 personas, aunque estos datos proceden únicamente de 116 países, entre los que no se incluye España. Las estimaciones globales de la FMH apuntan a que el total de afectados puede llegar a alcanzar las 400.000 personas en todo el mundo, de las cuales solo 1 de cada cuatro afectados reciben la el tratamiento y la atención sanitaria adecuada (Stonebraker, 2010). En global, el 80-85% de pacientes tiene hemofilia A y el otro 15-20% tiene hemofilia B; la hemofilia puede darse en todos los grupos raciales y sociales.

<sup>5</sup> Accesible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1717.pdf>

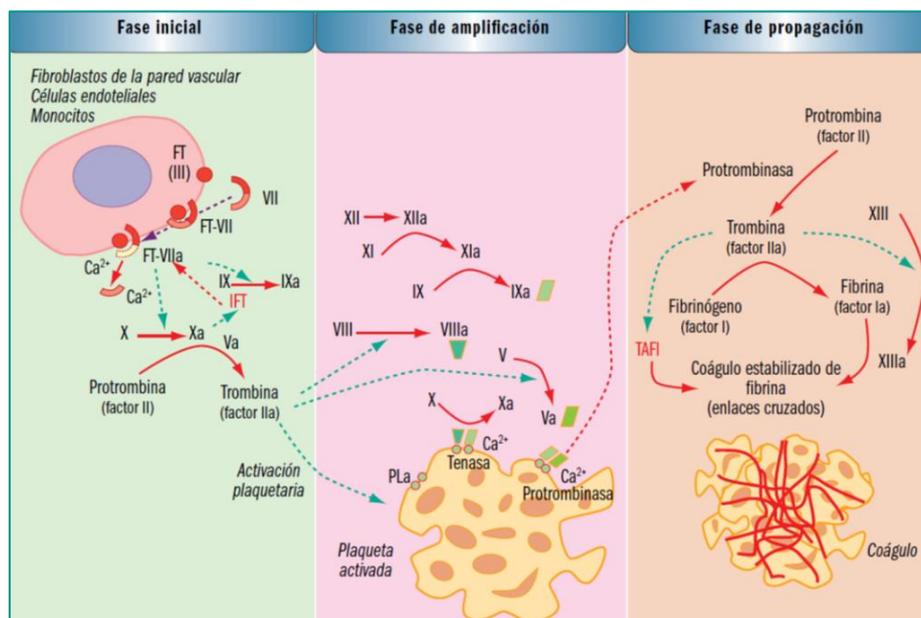
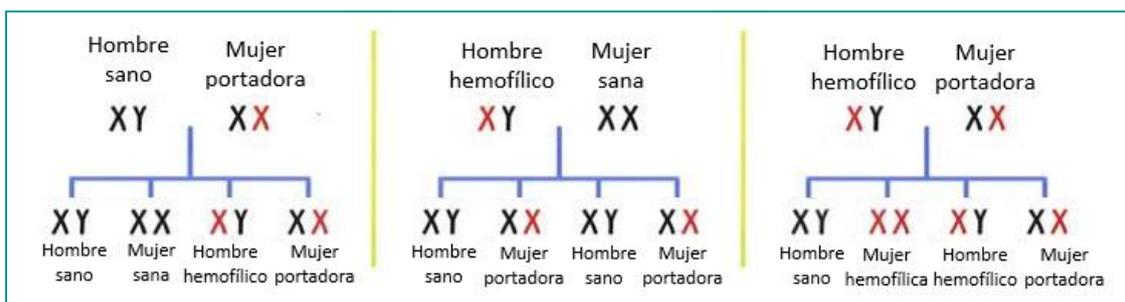


Figura 2. Cascada de la coagulación sanguínea.

El último sondeo mundial de la FMH que incluye datos de España corresponde al año 2014. En ese año, había en nuestro país 3.050 pacientes diagnosticados de hemofilia (independientemente del tipo), lo que supone una tasa de prevalencia de 6 pacientes por cada 100.000 habitantes. En España se diagnostican cada año entre 20 y 25 nuevos casos, si bien la tasa de prevalencia se estima estable en torno a 3.000 casos durante los últimos años. El ratio de hemofilia A y hemofilia B es de 6,5:1.

En general, la hemofilia es un trastorno de **herencia autosómica recesiva**<sup>6</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.



**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 hemofilia A) es una de las ocho enfermedades más costosas económicamente, con un consumo de recursos económicos 30 veces superior que un paciente medio. El coste anualizado medio por paciente puede incluso superar los 200.000 euros, sólo para la terapia de reemplazamiento de factores. No obstante, son diversos los costes indirectos derivados de la enfermedad, debidos a hospitalizaciones prolongadas, situaciones de emergencia en que no hay disponibilidad de tratamiento adecuado inmediato, cirugía de reemplazo de articulaciones y terapia física para mantener funcionales las articulaciones (O’Hara, 2017).

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 severa: 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 RNAm de prácticamente 9 Kb, incluyendo 7.053 nucleótidos codificantes – dividida en 26 exones y 25 intrones. El factor VIII se expresa principalmente en el hígado, en las células endoteliales sinusoidales. La proteína precursora de dicho factor contiene dominios de homología interna y su estructura desde el extremo amino (-NH<sub>2</sub>) al carboxilo (-COOH) sigue una secuencia A1-A2-B-A3-C1-C2, en la que el dominio B es escindido para formar el factor VIII, que es activado por la trombina.

La hemofilia A puede aparecer como consecuencia de muy diversas mutaciones en el gen *F8*, de las que aproximadamente un tercio son *de novo*, es decir, en pacientes sin historial familiar, como 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 vinculados 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 hemofilia A grave, siendo responsable de la enfermedad en el 45-50% de los casos; en el 3-5% de casos se halla una inversión en el intrón 1. El otro 50% de hemofílicos con afección grave y la práctica totalidad de hemofílicos con diátesis hemorrágica moderada o leve presentan mutaciones puntuales, como, por ejemplo, los polimorfismos bialélicos *HindIII/BclI*. Se han descrito más de 2.000 defectos moleculares únicos, tal como se recoge en la base de datos *Worldwide Factor VIII Variant Database* (Jayandharan, 2012).

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 y se divide en 8 exones y 7 intrones. El factor IX se sintetiza exclusivamente en el hígado por los hepatocitos y se procesa durante su secreción en el torrente sanguíneo. El polipéptido maduro del factor 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.

A diferencia de lo comentado para la hemofilia A, los defectos genéticos severos se describen solo en un 3% de pacientes con hemofilia B, siendo las mutaciones sin sentido y de empalme (normalmente mutaciones de nucleótido único) – descritas en número superior a 1.000 y distribuidos por toda la longitud del gen – las que representan el principal defecto molecular en esta enfermedad, en más del 70% de los casos. Las *deleciones parciales o completas* del gen *F9* también pueden estar presentes, aunque con mucha menor frecuencia. Por lo general, estos defectos son fáciles de identificar con enzimas de restricción.

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 hemofilia B – y no tanto en la hemofilia A – hay una intensa correlación entre la presencia de deleciones parciales o completas de genes y el desarrollo de inhibidores (Santagostino, 2013).

## HEMOFILIA ADQUIRIDA

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.

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

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 hemofilia A y del 6 a 60% en pacientes con hemofilia B 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. En pacientes con hemofilia A en los que la dosificación de factor VIII es <2 UI/dl, existe correlación entre la edad de la primera exposición al factor y el desarrollo de inhibidor (41% cuando el tratamiento se inició antes de los 6 meses, 29% entre los 6-12 meses y un 12% si se trataron después del año) (Cuéllar, 2013)

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.

Considerada también como una enfermedad rara, algunos autores sugieren que la incidencia de esta enfermedad autoinmune puede estar infra-estimada debido a la carencia de registros, a su desconocimiento por parte de muchos especialistas, a la complejidad de su diagnóstico en el laboratorio y, en ocasiones, a una presentación clínica tan fulminante –la mortalidad oscila entre el 9 y el 33%– que impide su confirmación.

Este trastorno hemorrágico adquirido, que supone un problema terapéutico importante (como se verá más adelante), se produce con igual frecuencia en ambos sexos. La prevalencia

global de la hemofilia (A) adquirida se estima de 1 a 9 casos por millón de habitantes, aumentando su incidencia con la edad<sup>7</sup>, 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. Aproximadamente, la mitad de los casos de hemofilia A adquirida son atribuibles a una condición médica subyacente, normalmente otro trastorno autoinmune, cáncer, síndromes linfoproliferativos o una reacción adversa a un fármaco; el resto son de origen idiopático.

Los anticuerpos inhibidores son de tipo inmunoglobulina IgG policlonal – la más común es la de tipo IgG<sub>4</sub>– que se une a los dominios funcionales del factor VIII e impide la interacción con los factores de la coagulación relacionados. Los inhibidores que reconocen epítomos propios del dominio A2 (aminoácidos 484-508) o A3 (aminoácidos 1811-1818) suelen bloquear de forma directa los lugares de unión de alta afinidad del factor VIII activado con el factor IX activado y el factor X, impidiendo la formación del complejo *tenasa*. Los inhibidores dirigidos contra el dominio C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del Factor VIII a fosfolípidos y al Factor von Willebrand.

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. Los pacientes con hemofilia hereditaria que tienen un defecto molecular grave (grandes deleciones, inversiones y mutaciones sin sentido) – y ausencia completa de la proteína pro-coagulante – parecen tener una mayor propensión a desarrollar inhibidores en comparación con aquellos con defectos moleculares leves (mutaciones de sentido erróneo o de empalme) en 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 (Mingot-Castellano, 2017).

La técnica más extendida a día de hoy para la cuantificación del título de inhibidor es la llamada **técnica Bethesda** modificada de Nijmegen. Ésta 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. La división de los pacientes con inhibidores en “respondedor bajo” (cuando la exposición al factor produce poco o ningún aumento del título del inhibidor, siempre <10 UB) y en “respondedor alto” (cuando la exposición al factor es seguida por un rápido incremento en el título de inhibidor, de >10 UB), determina el tipo de tratamiento que deben recibir.

---

<sup>7</sup> 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).

## 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 un sistema de la 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 hemofilia 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 (Lowe, 2008; Preijers, 2019).

En el pasado, los indicadores comunes y factores pronóstico del fenotipo clínico de los pacientes con hemofilia incluían la edad a la primera hemartrosis, la frecuencia de sangrado, el nivel de consumo de factores de coagulación y las puntuaciones en escalas ortopédicas. Sin embargo, la introducción de la profilaxis continua ha modificado drásticamente la historia natural de la enfermedad.

Actualmente, se acepta una clasificación de las hemofilias A y B en tres niveles de severidad, atendiendo al grado de actividad plasmática del factor de la coagulación implicado (Tabla 1). El rango normal de actividad es 50 a 150 UI/dL, es decir, del 50% a 150% de la actividad normal del factor endógeno.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA HEMOFILIA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LAS MANIFESTACIONES

	HEMOFILIA LEVE	HEMOFILIA MODERADA	HEMOFILIA SEVERA
<b>Actividad del factor (% de actividad normal)</b>	5-50% (5-50 UI/dL)	1-5% (1-5 UI/dL)	Indetectable: <1% (<1 UI/dL)
<b>Facilidad de sufrir hemorragias</b>	Traumatismos e intervenciones quirúrgicas importantes o inyecciones; sin hemorragias espontáneas	Traumatismos mínimos o pequeñas maniobras invasivas (cirugía o extracciones dentales); raramente hemorragias espontáneas	Puede sangrar anormalmente sin lesión aparente o con heridas leves; sangrado espontáneo frecuente
<b>Frecuencia de sangrado</b>	El sangrado es raro, o son hemorragias leves	Frecuencia intermedia (aprox. 1 vez al mes)	Frecuente (1-2 veces por semana)
<b>Aparición de la primera hemorragia</b>	Variable	Antes de los 2 años de edad	Normalmente antes de los 6 meses de edad; posible hemorragia intracraneal en el parto
<b>Hemartrosis o hemorragias articulares</b>	Rara vez son visibles	Ocasionalmente	Frecuentes

Por lo general, el nivel de severidad – 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. Además, todos los miembros de una misma familia que padezcan la enfermedad suelen compartir el mismo nivel de actividad del factor sanguíneo, y por tanto, igual grado de severidad de la patología (Srivastava, 2013).

Se estima que en torno al 35-45% de las personas con hemofilia presentan la forma clínica grave o severa, un 10-20% son casos de hemofilia moderada 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 (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. En pacientes con hemofilia A o B grave, más del 90% de todos los episodios hemorrágicos se producen en las articulaciones, y el 80% de estos viene representados por hemartrosis de los tobillos, rodillas y codos; es 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.

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-Íliaco, que puede suponer un riesgo vital. La complicación más grave de la hemofilia es la **hemorragia intracraneal**; si bien apenas constituye menos del 5% de las complicaciones hemorrágicas, sin un tratamiento rápido puede causar la muerte. Finalmente, los hemofílicos también pueden presentar complicaciones hemorrágicas en otras localizaciones, destacando la **hematuria** (sangre en orina) y la **hemorragia gastrointestinal y orofaríngea**.

*A priori*, 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 (Cuéllar, 2013).

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).

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



Figura 4. Artropatía hemofílica.

Por otro lado, la angiogénesis y el desarrollo neovascular son un componente esencial de la hemartrosis recurrente. De forma similar a lo que ocurre con el desarrollo tumoral, la angiogénesis parece ser necesaria para la expansión sinovial en la hemartrosis, y la neovascularización hace que la membrana sinovial gane espesor y desarrolle proyecciones vellosas. En respuesta a la irritación articular, con el fin de aumentar el flujo de sangre para eliminar los productos de degradación, se forma una red de capilares bajo de la membrana

sinovial hipertrofiada. Por este motivo, cualquier intento no controlado de rehabilitación de la articulación podría provocar que las vellosidades sinoviales quedasen atrapadas en el espacio articular, pudiendo romperse con el movimiento de las articulaciones – con la consiguiente ruptura de los vasos subsinoviales – y provocar hemorragia.

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, 2018).

Mientras que estas hemorragias articulares son una característica muy notable de la hemofilia congénita, cabe destacar que la forma adquirida de la enfermedad se manifiesta comúnmente con púrpura cutánea extensa y otras hemorragias internas.

## DIAGNÓSTICO

Se considera fundamental contar con un diagnóstico preciso de hemofilia para poder elaborar un plan de tratamiento adecuado. Se debe 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.

Ante una hemorragia, lo normal es realizar un *screening bioquímico* 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, las **técnicas de biología molecular** son esenciales para el diagnóstico del paciente y la detección de familiares enfermos o portadoras. El nivel de actividad plasmática del factor VIII se puede evaluar mediante ensayos de una etapa (basados en el TTPA) y de dos etapas o cromogénicos. 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 hemofilia A 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. Por ejemplo, los defectos agrupados en los dominios A1-A2-A3 del factor VIII se asocian con una mayor actividad cuando se mide mediante el ensayo de una etapa respecto al uso del ensayo de dos etapas o cromogénico (Croteau, 2018).

En el caso de la hemofilia B, 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.

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 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 (Peyvandi, 2016).

Teniendo en consideración que casi el 70% de los pacientes tienen una historia familiar positiva de hemofilia, uno de los objetivos claves en el diagnóstico de la hemofilia es **identificar**, dentro de los grupos familiares, las **probables portadoras**. Las pruebas genótípicas 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 las 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.

El **diagnóstico prenatal** de la hemofilia A es posible mediante los análisis moleculares de muestras de vellosidades coriónicas, tomadas entre las semanas 11 y 14 de embarazo, o mediante amniocentesis tras la semana 15; también puede realizarse de forma temprana tras el nacimiento con un análisis de sangre del cordón umbilical. Sin embargo, todos los factores dependientes de vitamina K, incluyendo el factor IX, están reducidos en el momento del nacimiento (de forma más prominente en nacidos pre-término), por lo que el diagnóstico de la hemofilia B en el momento del nacimiento puede ser impreciso, y debe confirmarse en torno a los 6-12 meses de vida.

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 (Charlebois, 2018).

## TRATAMIENTO

### DESARROLLO HISTÓRICO

Hace ya más de 150 años que se conocen los beneficios de la transfusión de sangre para controlar la hemorragia relacionada con la hemofilia, y hace casi un siglo (1923) que Feissly demostró la superioridad de la administración de plasma sobre la de sangre total para este fin. Así, en la década de 1950 y gran parte de la década de 1960, los episodios de sangrado se trataban con plasma fresco congelado.

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 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.

Desafortunadamente, esa favorable evolución del **tratamiento de restauración o de reemplazo** de los factores sanguíneos implicados en las coagulopatías hereditarias sufrió, a principios de la década de los 80 del pasado siglo, un grave revés. Nada menos que tres de cada cuatro pacientes con hemofilia grave acabaron infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prácticamente todos con el de la hepatitis C (VHC), como consecuencia de la transfusión de concentrados de plasma contaminados.

En las décadas siguientes, la seguridad de estos productos se convirtió en un objetivo crucial de la investigación farmacológica y derivó en la producción de concentrados no contaminados biológicamente, gracias a la incorporación de dobles sistemas de inactivación viral. Aunque han surgido productos más seguros, el riesgo teórico de contaminación de los hemoderivados con agentes infecciosos conocidos y desconocidos (por ejemplo, con parvovirus B19 y enfermedad asociada a priones, como la variante de Creutzfeldt-Jakob) aún permanece.

Para evitar tal riesgo, se ha desarrollado en las últimas décadas 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 vida media (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 vida media plasmática, o bien actúan por rutas diferentes para evitar o reducir la inmunogenicidad (por ejemplo, aumentando la producción de trombina mediante la inhibición de la actividad anticoagulante natural).

## TRATAMIENTO DE REEMPLAZO

A día de hoy, asumiendo que no se dispone de un tratamiento curativo, los **objetivos** principales de la terapéutica de la hemofilia son: a) prevenir la hemorragia y, en su caso, tratarla; b) prevenir y tratar sus complicaciones y secuelas, incluyendo la restauración y el mantenimiento de la función articular; y c) integrar a los pacientes en la vida social normal. Aunque aún en la actualidad algunas personas con hemofilia – que no reciben el tratamiento adecuado – mueren antes de convertirse en adultas, si los pacientes hemofílicos adultos reciben un tratamiento apropiado, su expectativa de vida es aproximadamente 10 años menos que la de personas sanas; los niños hemofílicos que son tratados desde la infancia pueden albergar una expectativa de vida normal.

La farmacoterapia estándar de pacientes con hemofilia severa consiste en la **administración intravenosa de concentrados exógenos del factor de coagulación sanguínea** cuya actividad se encuentra reducida. El origen de estos fármacos puede ser *extractivo*, si proceden de concentrado plasmático humano purificado, o *recombinante*, cuando son diseñados por la técnica del ADN recombinante y producidos en sistemas biológicos de líneas celulares diversas (tales como células de riñón de crías de hámster –BHK–, células de ovario de hámster chino –CHO–, o línea celular embrionaria de riñón humano –HEK–). Estos últimos son los de desarrollo más moderno y, quizá, los más empleados y preferidos en la práctica clínica actual, por su mayor disponibilidad y la reducción del riesgo de contaminación biológica.

Los fármacos anti-hemofílicos actualmente disponibles en España se recogen en la siguiente Tabla 2. 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 éstos 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, éste 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 a trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina (responsable de la formación del coágulo).

**TABLA 2. MEDICAMENTOS INDICADOS EN HEMOFILIA DISPONIBLES EN ESPAÑA**

Fármaco	Semivida plasmática	Medicamento®	Laboratorio	Origen	Año autorización
<b>Tratamiento de la hemofilia A</b>					
Factor VIII purificado	-	Beriate Haemoctin Octanate	CSL Behring Biotest Medical Octapharma	Extractivo	2000 2008 2015
Factor VIII purificado (con factor de von Willebrand)	-	Fahndi Haemate P Wilate	Instituto Grifols CSL Behring Octapharma	Extractivo	1994 1986 2012
Efmoroctocog alfa <sup>#</sup>	20,9 h	Elocta	Swedish Orphan	Recombinante	2016
Lonooctocog alfa	14,2 h	Afstyla	CSL Behring	Recombinante	2017
Moroctocog alfa	14,8 h	Refacto AF	Pfizer	Recombinante	2011
Octocog alfa	9 - 15 h	Advate Helixate Nexgen Iblias Kogenate Kovaltry	Shire Pharmaceuticals Bayer Bayer Bayer Bayer	Recombinante	2004 2000 2016 2005 2016
Simooctocog alfa	12,5 h	Nuwiq	Octapharma	Recombinante	2014
Rurioctocog alfa pegol	15,0 h	Adynovi	Baxalta	Recombinante	2018
Turoctocog alfa	11,2 h	Novoeight	Novo Nordisk	Recombinante	2015
<b>Tratamiento de la hemofilia B</b>					
Factor IX purificado	-	BerininP Factor IX Grifols Immunine Mononine Octanine	CSL Behring Instituto Grifols Shire Pharmaceuticals CSL Behring Octapharma	Extractivo	2003 2004 2008 1994 2010
Factor IX purificado en complejo de protombina*	-	Beriplex Octaplex Prothromplex	CSL Behring Octapharma Shire Pharmaceuticals	Extractivo	2014 2004 2015
Albutreprenonacog alfa	93,5 h	Idelvion	CSL Behring	Recombinante	2016
Eftreprenonacog alfa	77,6 h	Alprolix	Swedish Orphan	Recombinante	2016
Nonacog alfa	22,4 - 23,8 h	Benefix	Pfizer	Recombinante	2007
Nonacog beta pegol	70 - 115 h	Refixia	Novo Nordisk	Recombinante	2017
Nonacog gamma	25,4 - 26,7 h	Rixubis	Baxalta	Recombinante	2016

\*En España, los complejos de protrombina no son una opción terapéutica común para el tratamiento de la hemofilia B, puesto que se dispone de productos con factor purificado.

<sup>#</sup> En el caso de los factores VIII recombinantes, por ejemplo, la molécula está delecionada en el dominio B en tres de ellos (turoctocog alfa, simooctocog alfa y morooctocog alfa). En el caso de efmoroctocog alfa, la molécula está modificada con la adición de una fracción Fc, lo que le confiere una semivida algo más prolongada que el resto. Los datos disponibles no muestran diferencias importantes en eficacia y seguridad (reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, desarrollo de inhibidores). Todavía no existen datos en pacientes no tratados previamente, o éstos son escasos, para aquellos factores VIII recombinantes autorizados en los últimos 3 años.

Las **pautas de tratamiento** (y de profilaxis) deben ser totalmente **individualizadas**. El cálculo de la cantidad de factor a perfundir debe tener en cuenta el peso del paciente, la intensidad de la gravedad de la hemorragia o clínica hemofílica (dependiente del grado de déficit del factor de coagulación que presente el paciente) y la sensibilidad individual ante una cantidad determinada de estos concentrados. También se debe tener en cuenta que los factores VIII y IX tienen propiedades farmacocinéticas distintas, que se observan incluso al comparar entre las formas de origen extractivo y las formas recombinantes del factor; por ejemplo, el factor IX recombinante muestra *in vivo* una recuperación de la actividad del factor un 30% menor que aquél factor derivado de plasma.

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 hasta un 100% 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, así como con el objetivo de profilaxis, el objetivo de factor a conseguir es de un 30-50% (habitualmente 20-40 UI/kg de factor VIII<sup>8</sup> y 30-60 UI/kg de factor IX). Los objetivos terapéuticos en cuanto a actividad del factor se recogen en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3. NIVELES DE FACTOR DE COAGULACIÓN DESEABLES	
Tipo de hemorragia	Objetivo de actividad del factor
Hemorragia del sistema nervioso central	80 - 100%
Hemorragia gastrointestinal, oftálmica o de cabeza-cuello	80 - 100%
Cirugía mayor	80 - 100%
Hematoma de psoas ilíaco	50 - 100%
Hematuria	35 - 75%
Hemartrosis y hematoma muscular	30 - 50%

<sup>8</sup> Se han empleado otros esquemas posológicos, usando 40 UI/kg de factor VIII en el momento de la hemorragia y 20 UI/kg entre las 24 y 72 h después de la primera dosis, continuando con una infusión de 20 UI/kg cada dos días, hasta que el dolor y la alteración de la movilidad articular se resuelvan completamente.

En ocasiones, la dosis requerida se puede determinar mediante la siguiente fórmula: número de UI<sup>9</sup> de factor VIII o IX = peso corporal (kg) × incremento deseado de factor (%) × el recíproco de la recuperación observada (1,2 UI/kg en adultos; 1,4 UI/kg en niños <15 años).

Por otro lado, 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** o 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (Minurin®, Ostostim®, EFG) (Figura 5). Se trata de un análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio vascular tanto factor de von Willebrand como 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 ligeros, 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** (Amchafibrin®, EFG). 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.

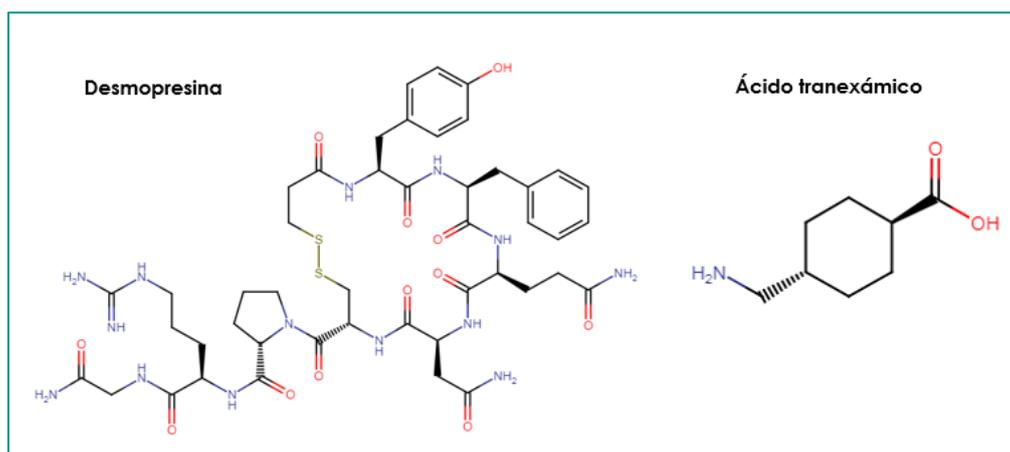


Figura 5. Estructuras químicas de la desmopresina y el ácido tranexámico.

<sup>9</sup> La actividad de los factores de coagulación se expresa en unidades internacionales (UI), que corresponden al 100% de actividad del correspondiente factor en 1 ml de plasma de donantes sanos. La administración de 1 UI/Kg de peso aumenta 1-2% de su nivel en plasma. En general, los pacientes con enfermedad grave aumentan un 1% después de la primera inyección mientras que el aumento del 2% solo se produce cuando se consigue un equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular.

Existe un caso especial de deficiencia combinada de factor V y factor VIII, que es un trastorno hemorrágico hereditario totalmente independiente de la deficiencia de factor V y de la deficiencia de factor VIII (hemofilia A) y que no parece provocar más hemorragias que las que se presentarían si sólo uno u otro de los factores estuviera afectado. En esos casos, los tratamientos disponibles son también los concentrados de factor VIII o el plasma fresco congelado.

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

*Grosso modo*, en la terapia sustitutiva de los factores de coagulación en hemofilias, la utilización de los medicamentos puede ser *a demanda* para parar un episodio de sangrado manifiesto y en profilaxis previa a una cirugía, o como profilaxis general con administraciones regulares para prevenir hemorragias. La evolución será mejor en aquellos pacientes que reciban una terapia sustitutiva temprana y adaptada a su evolución clínica (Croteau, 2018; Morfini, 2019).

### PROFILAXIS

En estas patologías, el tratamiento está especialmente unido a la prevención. De hecho, el régimen de administración más recomendado por expertos a nivel nacional e internacional en la actualidad es el tratamiento profiláctico pautado. Se han demostrado los beneficios de la profilaxis en la prevención del desarrollo de artropatías (que, una vez establecidas, son irreversibles) y en la reducción de sangrados. Los pacientes deben ser tratados con el **objetivo** de alcanzar y mantener constante un **umbral de actividad** de factor VIII o de factor IX **por encima del 1%** ( $\geq 1$  UI/dL).

Dado que la semivida plasmática de la mayoría de los concentrados de factor VIII es de alrededor de 12 horas, el régimen profiláctico recomendado en pacientes con hemofilia A supone administraciones intravenosas frecuentes: 3 o 4 veces por semana. En el caso de los concentrados de factor IX, sus semividas son más prolongadas (>24 horas) y las administraciones se pueden espaciar cada 3-4 días: aproximadamente 2 veces por semana.

Existen diversos protocolos de profilaxis. A nivel mundial, los más aceptados y empleados incluyen el protocolo sueco o de Malmö, el holandés o de Utrecht y el canadiense. El de Malmö, por ejemplo, recomienda que cada una de esas administraciones aporte 25-40 UI/Kg, mientras que el de Utrecht establece ese rango entre 15 y 30 UI/Kg. En todos los casos, la profilaxis implica una administración frecuente por vía intravenosa, lo cual afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y podría afectar al grado de adherencia al tratamiento (Moreno, 2019).

De cualquier modo, la profilaxis, definida como la administración regular y a largo plazo – durante meses o años – de los correspondientes factores implicados para prevenir hemorragias

articulares, constituye el **eje central del manejo de los niños con hemofilia severa**. La controversia que surgió en torno a la posibilidad de suspender la profilaxis al llegar el paciente a la edad adulta, fue mitigada por la declaración conjunta de la OMS y la Federación Mundial de la Hemofilia a finales del siglo pasado (Berntorp, 1995): recomiendan que, si es posible, la profilaxis se continúe durante toda la vida.

La **profilaxis primaria** consiste en la infusión regular de concentrados del factor deficitario, que se mantiene durante más de 46 semanas al año, y es iniciada antes de la aparición de alteraciones articulares. Según las definiciones aceptadas a nivel internacional (Blanchette, 2014), la profilaxis primaria es una terapia continua que comienza después de la primera hemorragia articular y antes de los 3 años. Alternativamente, la profilaxis primaria puede ser un tratamiento continuo iniciado antes de los 3 años en un paciente sin sangrado articular previo, es decir, iniciado en base únicamente a la edad. La profilaxis secundaria y terciaria se iniciaría más tarde en la vida y con diversos grados de artropatía.

Existe una sólida evidencia científica que demuestra que la profilaxis primaria desde una edad temprana protege contra el daño de las articulaciones, permite un desarrollo músculo-esquelético normal y disminuye la frecuencia de hemartrosis y otras hemorragias potencialmente mortales. A pesar de ello, suele generarse debate en torno la utilización sistemática de la profilaxis primaria en niños pequeños debido a su elevado coste económico y otros problemas como la apertura de vías venosas para la infusión de los factores. Así, una encuesta realizada en 2012 en Estados Unidos demostró que solo el 25% de los centros de tratamiento de hemofilia encuestados (62) comenzaron la profilaxis tras el primer episodio de sangrado (de cualquier tipo), y sólo el 16% comenzó después de la segunda hemorragia; además, cerca de un tercio implantó la profilaxis al principio con infusiones una vez a la semana para evitar la necesidad de establecer una vía venosa central (Simpson, 2012).

A pesar de sus claras ventajas, la profilaxis primaria sigue siendo infrutilizada por los motivos mencionados. No obstante, una parte considerable de la población con hemofilia puede beneficiarse de la profilaxis periódica cuando se inicia después de varios episodios de sangrado comunes. Es lo que se denomina **profilaxis secundaria**, similar a la primaria, pero que comienza tras dos o más hemorragias en articulaciones mayores, con aparición de cierto grado de lesión articular (se considera que la artropatía no está completamente instaurada).

La implantación general de la profilaxis secundaria en adolescentes o en adultos, además de en niños pequeños, va en aumento. A largo plazo (mantenida durante más de 45 semanas por año), se asocia con una menor incidencia de episodios de hemorragias articulares y retraso de la progresión de daños existentes, facilita la práctica de ejercicio físico y la rehabilitación, y reduce el número de ingresos hospitalarios y el absentismo escolar.

Si el objetivo es simplemente evitar las hemorragias que amenazan la vida y la artropatía incapacitante, en la mayoría de los casos se puede lograr mediante la *profilaxis con dosis bajas*; varios estudios recientes han mostrado su buen resultado en el número de hemorragias articulares en pacientes hemofílicos en comparación con el tratamiento a demanda. Por

ejemplo, un estudio realizado en la India con profilaxis secundaria –se administraron 10 UI/kg dos veces por semana durante casi un año– demostró que se reducía significativamente el número de hemorragias articulares mensuales de 0,48 ( $\pm 0,37$ ) a 0,08 ( $\pm 0,13$ ), sin un aumento significativo en el consumo global de concentrados de factor sanguíneo en comparación con el grupo de tratamiento a demanda (Verma, 2016). Sin embargo, si el objetivo es prevenir la artropatía hemofílica y las hemorragias graves, para que los niños o adultos afectados puedan llevar una vida razonablemente normal, se requieren las dosis y frecuencia de infusiones previamente comentadas.

La **profilaxis terciaria** se definiría como aquella que se inicia después de la aparición de la enfermedad articular para evitar la progresión del daño. En este sentido, nunca es demasiado tarde para comenzar la profilaxis. Numerosos estudios retrospectivos y prospectivos demuestran claramente que el tratamiento profiláctico, aunque mucho más caro, es clínicamente superior al tratamiento a demanda. El modelo óptimo consiste en individualizar la profilaxis teniendo en cuenta el fenotipo de sangrado y de la susceptibilidad individual a la artropatía (Ljung, 2018).

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

Mención aparte merece el **sistema Port-a-cath**. Se trata de una alternativa a la profilaxis clásica en pacientes hemofílicos, que consiste en un reservorio subcutáneo – implantado bajo la piel mediante una pequeña intervención quirúrgica – conectado a una vena profunda de la zona subclavia (bajo la clavícula); algunos modelos se insertan en el brazo. Está indicado sobre todo en niños con un difícil acceso para la administración intravenosa del factor, así como en edades muy tempranas para facilitar la adherencia. Su implantación debe valorarse detenidamente, pues comporta varios riesgos entre los que destaca la incidencia de infecciones; algunos estudios han referido una tasa de infección hasta del 50% que, si bien pueden tratarse con antibioterapia, en casos graves obligan a retirar el dispositivo. Otros estudios han hecho referencia al riesgo de que se formen coágulos en la punta del catéter

## TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA ADQUIRIDA

Como ya se ha indicado, el desarrollo de anticuerpos inhibidores (dirigidos contra el factor de coagulación administrado) es la complicación más importante del tratamiento restaurador crónico en el paciente hemofílico. Es recomendable realizar una detección precoz mediante determinaciones analíticas cada 5 dosis administradas, hasta la vigésima dosis y, después, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezcan los inhibidores baja notablemente, por lo que es suficiente un control anual. También es común realizar una determinación antes de una intervención quirúrgica, cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia en el tratamiento de un episodio hemorrágico.

El **objetivo** del tratamiento de la hemofilia A adquirida – muy mayoritaria respecto a los casos de hemofilia B adquirida – es el **control de la hemorragia aguda** y la **erradicación a largo plazo de la producción de anticuerpos** frente al factor VIII.

La elección del tratamiento hemostático está condicionada por el *nivel o título del inhibidor*, y la respuesta después de una nueva estimulación con administración de factor VIII. Se considera como inhibidor de **título bajo** aquél por debajo de 5 UB por mililitro, que se mantiene a pesar de la estimulación sucesiva. Se considera, además, como de bajo título y alta respuesta cuando se observa una producción de inhibidor rápida (alrededor de 7 días) después de la administración de una dosis de factor VIII. Los pacientes con inhibidor de bajo título y poco respondedores serán tratados con dosis más elevadas de factor VIII, y un control estrecho de sus niveles. Para el cálculo de las dosis necesarias se debe tener en cuenta que se precisa una cantidad para neutralizar el efecto del inhibidor más la cantidad de factor necesario para alcanzar los niveles terapéuticos deseados, de ahí la necesidad de un control estricto y personalizado.

Por otra parte, en pacientes con **título alto** puede disminuir el título en ausencia de administración de factor VIII durante periodos prolongados de tiempo. En esos pacientes, en que el tratamiento de sustitución del factor a dosis altas será ineficaz, el tratamiento actual para el control de la hemorragia aguda incluye como primera línea el uso de fármacos que aumenten la generación de trombina sin necesidad de que exista factor VIII o IX, también denominados **agentes bai pás** (*bypass*). 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 o IX, e incluso en presencia de un inhibidor contra éstos.

Se dispone de dos fármacos para el tratamiento o prevención de las hemorragias en pacientes con hemofilia adquirida. El primero de ellos es el concentrado de **complejo protrombínico activado** (CCPa; Feiba®), también conocido como **complejo anticoagulante antiinhibidor**, un derivado plasmático que contiene múltiples zimógenos del complejo protrombínico junto con sus productos de activación; por lo tanto, su mecanismo de acción es multifactorial. La concentración de protrombina junto con la presencia de factores activados VIIa y Xa contribuye a potenciar la generación de trombina en la superficie de las plaquetas.

Este fármaco tiene una actividad estandarizada: una solución que contiene 1 U/mL acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) de un plasma con inhibidor del factor VIII en un 50% del valor obtenido con solución tampón, cuando se utilizan volúmenes iguales de solución de CCPa y de plasma con inhibidor. Su eficacia clínica se sitúa entre un 64% y un 93%; sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes con hemofilia A e inhibidor presentan un aumento del título de inhibidor tras la administración del CCPa, aunque sin repercusión sobre la eficacia clínica.

La otra opción terapéutica, que es la más frecuentemente empleada, es el **eptacog alfa activado** (rFVIIa, NovoSeven®). Se trata de una forma recombinante del factor VII activado – obtenido en células BHK – que fue inicialmente desarrollado para tratar pacientes hemofílicos con inhibidores del factor VIII, pero que después ha demostrado también su utilidad en situaciones que cursan con sangrado incoercible que no responden a las medidas quirúrgicas y médicas convencionales. La unión del factor VII activado al factor tisular expuesto en la superficie de fibroblastos o células endoteliales desencadena la cascada de coagulación mediante la activación secuencial de los diferentes factores de coagulación (IXa, Xa y trombina).

El medicamento está indicado en el tratamiento de episodios hemorrágicos y su prevención en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia adquirida o heredada con inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX >5 UB, o en pacientes con títulos de anticuerpos menores pero que se espera que tengan una respuesta alta de inhibidores tras la estimulación. Sus efectos adversos se relacionan con la capacidad trombogénica del fármaco; se han reportado casos agudos de síndrome coronario, accidentes cerebrovasculares y trombosis tanto arterial como venosa.

En pacientes con hemofilia B e inhibidor, se ha descrito un mayor riesgo de reacciones anafilácticas graves con CCPa, por lo que se recomienda utilizar el factor VIIa recombinante.

Por otra parte, para reducir la producción de autoanticuerpos y lograr un incremento sostenido en la concentración de factor VIII, a día de hoy se recomienda en primera línea la inmunosupresión con **corticoesteroides** en monoterapia o en combinación con **ciclofosfamida**. Un tratamiento usual incluye la administración de prednisolona (o prednisona) en dosis de 1-2 mg/kg, combinada con ciclofosfamida oral en dosis de 50-100 mg/día (1-2 mg/kg/día) durante un máximo de 6 semanas. Se recomienda el inicio de la terapia inmunosupresora tan pronto como se establezca el diagnóstico de hemofilia adquirida (Giangrande, 2012).

El anticuerpo monoclonal rituximab, otros fármacos citotóxicos (azatioprina, 6-mercaptopurina y vincristina), ciclosporina A o micofenolato pueden ser utilizados en segunda línea, y cuando el tratamiento preferente de esteroides con ciclofosfamida esté contraindicado.

La **inducción de tolerancia inmunológica** también ha sido el objetivo de algunos grupos, mediante la combinación de infusiones diarias de altas dosis de concentrados de factor VIII con distintos regímenes inmunosupresores (que incluyen esteroides, ciclofosfamida y vincristina), inmunoglobulinas intravenosas e inmunoadsorción. Se recomienda para pacientes con títulos

altos de anticuerpos (>5 UB) y se han descrito altas tasas de reducción de inhibidores (70-80%) pero, por su alto coste, se ha postulado su uso en ensayos clínicos o en segunda línea en casos refractarios (Charlebois, 2018).

Finalmente, merece una reseña la reciente aprobación en 2016 de **susoctocog alfa** (Obizur®), que no está aún comercializado en España. Se trata de una proteína purificada del factor VIII de la coagulación de origen porcino, obtenida por la tecnología del ADN recombinante (en células BHK) y que carece del dominio B. Aporta la ventaja teórica de que es un factor VIII sin reactividad cruzada contra los anticuerpos inhibidores anti-factor VIII humano, permitiendo ajustar la posología únicamente en función de los niveles del factor, sin necesidad de medir el título de anticuerpos. Si bien los datos clínicos son limitados, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de eventos hemorrágicos graves en pacientes con hemofilia A adquirida con títulos de inhibidores anti-susoctocog inferiores a 20 UB. Estudios posautorización deben elucidar el potencial riesgo de inducción de inmunogenicidad (reacciones de hipersensibilidad y desarrollo de inhibidores anti-susoctocog alfa) (Knöbl, 2018).

## TRATAMIENTO ADYUVANTE

No menos importante que el tratamiento de reemplazo o terapia de restauración de los factores deficitarios es el *tratamiento adyuvante* destinado a controlar el dolor y la inflamación y recuperar la funcionalidad de las articulaciones afectadas por la artropatía hemofílica. Los **AINE**, como el ibuprofeno, son efectivos pero su potencial de hemorragia gástrica es problemático, y los opioides no se han evaluado sistemáticamente en hemartrosis, por lo que se utilizan poco en la población con hemofilia.

Por otro lado, hay pocos datos disponibles sobre la eficacia de las **inyecciones intraarticulares de corticosteroides** para controlar el dolor hemofílico. El descanso, con o sin colocación de una férula, limita el riesgo de una lesión mayor y reduce el dolor, pero el descanso prolongado representa un riesgo para la atrofia muscular y la formación de contracturas.

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

La **artrocentesis** implica la extracción de la sangre presente en el interior de la articulación, con el fin limitar los daños a largo plazo. Sin embargo, para ser eficaz, la aspiración articular se debe realizar dentro de los 2 días tras el inicio de la hemorragia, administrando

previamente el correspondiente factor, que debe alcanzar 100% de corrección. En general, la aplicación de este procedimiento se debe limitar a los episodios extremos de hemorragia, salvo en hemartrosis de cadera en niños pequeños, donde existe el riesgo de necrosis avascular. Cuando la hemorragia articular y la sinovitis no llegan a controlarse adecuadamente, la realización de una escisión de la membrana sinovial o **sinovectomía** puede ser eficaz para la eliminación de inflamación sinovial hipertrófica, disminuyendo el riesgo de hemorragia recurrente entre un 70% y un 100%.

Por último, se ha sugerido que los **agentes anti-TNF** (infiximab, adalimumab, certolizumab, etc.) utilizados en artritis reumatoide y otras patologías inflamatorias crónicas podrían ayudar a controlar la inflamación de los tejidos sinoviales en pacientes con hemofilia, pero aún no se dispone de estudios controlados que avalen su uso. Asimismo, considerando que la neovascularización de la membrana sinovial es una característica prominente de la hemartrosis, se ha especulado sobre el potencial terapéutico de los **agentes antiangiogénicos** (bevacizumab, ranibizumab, etc.).

## NUEVOS FÁRMACOS Y EL FUTURO DE LA HEMOFILIA

### FACTORES DE LA COAGULACIÓN DE VIDA MEDIA PROLONGADA

Según lo sugerido anteriormente, en los últimos años se han desarrollado, por diversas técnicas, derivados de los factores de coagulación que han conseguido ampliar la vida media plasmática generalmente limitada de éstos. El primero de ellos fue quizá el caso del **efmoroctocog alfa** (Elocta®), autorizado en 2016 para el tratamiento de la hemofilia A congénita. Se trata de una proteína recombinante producido en células HEK y basada en la **fusión** del factor VIII (al que se le ha eliminado el dominio B) con la porción Fc de una IgG<sub>1</sub>. Su capacidad de unirse al receptor de Fc neonatal – que se expresa a lo largo de toda la vida en células endoteliales y monocitos circulantes – promueve su estabilidad y prolonga su vida media plasmática (20,9 h) respecto de otras formas recombinantes del factor VIII (<15 horas).

Otra vía que ha permitido prolongar la vida media de los factores recombinantes es la **pegilación**, sin duda una de las técnicas de bioingeniería de mayor impacto en este campo. Consiste en la unión covalente de polímeros de polietilenglicol (PEG) a la molécula terapéutica (factor VIII o factor IX) a través de una unión sitio-específica a residuos de cisteína libres o mediante ingeniería de proteínas (pegilación o glicopegilación sitio-específica). Esta técnica, igual que la anterior, se aprovecha del reciclaje mediado por el receptor Fc neonatal, lo que protege al factor de coagulación recombinante de la degradación proteolítica lisosomal e incrementa su vida media.

Entre 2018 y 2019 se han autorizado en nuestro país algunos fármacos basados en la pegilación del factor VIII recombinante para el tratamiento de la hemofilia A congénita en mayores de 12 años. Es el caso del **zuricoctocog alfa pegol** (Adynovi®, comercializado en 2018), que es un factor VIII recombinante de cadena completa – producido en células CHO – conjugado

con una o más moléculas de PEG (aportando un peso molecular de 20 KDa) de forma no sitio-específica, pero frecuentemente en el dominio B. Comparte todas las funciones fisiológicas de la molécula del factor VIII con la excepción de su unión a la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo cual puede explicar el menor aclaramiento plasmático y el alargamiento de su vida media en 1,5 veces.

El **damoctocog alfa** (Jivi<sup>®</sup>, aún no comercializado en España) comparte con el anterior la técnica de la pegilación. Es también un factor VIII recombinante – producido en células BHK – a cuya molécula se le ha eliminado el dominio B y se le ha adicionado un codón de cisteína para permitir la conjugación sitio-específica de una única molécula de PEG de 60 KDa. Su vida media es de aproximadamente 19 h en comparación con las 13 h del fármaco original (octocog alfa: Advate<sup>®</sup>), es decir, 1,5 veces más prolongada. **Turoctocog alfa pegol** (Esperoct<sup>®</sup>) es el último representante de este grupo de factores VIII recombinantes pegilados, que ha sido muy recientemente autorizado por la FDA americana, pero que no dispone aún de autorización de comercialización en Europa. Producido en células CHO, incorpora un PEG de 40 KDa conjugado en la región enlazadora del dominio B, que está truncado por la glicopegilación sitio-específica.

En los estudios clínicos, todos estos fármacos han demostrado una eficacia excelente cuando se emplean para el tratamiento o la profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A. No obstante, puesto que solo aportan una prolongación moderada de la vida media del factor VIII, una menor dosificación podría incrementar ligeramente el riesgo de hemorragias transitorias o subclínicas en ciertos pacientes susceptibles, por lo que se recomienda la frecuencia común de dosificación, especialmente en niños. Si bien la experiencia clínica con estos productos es limitada y se requiere una mayor evidencia, los datos disponibles no sugieren un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores (Giangrande, 2017).

Con respecto a su seguridad, los productos pegilados han suscitado preocupación relativa a los efectos secundarios a largo plazo, debido a la posible acumulación de PEG. Por ejemplo, en estudios *in vivo* en animales, se ha descrito la vacuolización de ciertos tipos de células – células renales o macrófagos – y la acumulación de PEG en el plexo coroideo tras un tratamiento repetido con altas dosis. La dificultad de extrapolar a humanos y el diferente perfil de seguridad que puede tener la variedad de fármacos impiden confirmar el significado de tales hallazgos hasta que se aporte una mayor evidencia a partir de estudios observacionales a largo plazo.

Por otro lado, las citadas estrategias de pegilación y fusión proteica han permitido prolongar en mayor medida la vida media del factor IX recombinante: hasta en 3-6 veces respecto al factor IX recombinante original (nonacog alfa), frente a las 1,5-1,6 veces de los fármacos recombinantes del factor VIII. Probablemente es el acoplamiento entre factor VIII y el factor de von Willebrand en sangre lo que dificulta la prolongación de la semivida y acción del factor VIII al mismo nivel que para el factor IX.

**Albutrepreonacog alfa** (Idelvion<sup>®</sup>) es una proteína de fusión recombinante que ha sido diseñada por fusión genética del ADNc de la albúmina humana (que tiene una vida media de unos 20 días) y el ADNc del factor IX de la coagulación. Entre ambas regiones proteicas presenta

una región bisagra escindible derivada del péptido de activación endógeno, de manera que el factor IX se activa cuando la albúmina se separa. Tiene una vida media en adultos de 95,3 h, entre 4 y 5 veces superior a la semivida plasmática del factor IX recombinante convencional (nonacog alfa: Benefix®), que es <21 h. Por su parte, **eftrenonacog alfa** (Alprolix®) es otra proteína de fusión recombinante autorizada para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B. Ha sido desarrollada mediante la unión del factor IX a la porción Fc de una inmunoglobulina IgG<sub>1</sub> y su vida media alcanza las 82,2 h.

Como ejemplo de fármacos pegilados para la hemofilia B, **nonacog beta pegol** (Refixia®) es un factor IX humano recombinante que presenta un PEG de 40 KDa unido a N-glicanos específicos en el péptido de activación. Tras dicha activación, tanto ese péptido como el PEG liberan la molécula activa de factor IX. Su vida media plasmática tras dosis repetidas en adultos ronda las 115 h, siendo más reducida en población pediátrica (70-89 h).

La mayor semivida plasmática de estos fármacos sí que permite una dosificación menos frecuente en la profilaxis de la hemofilia B y han permitido un cambio de paradigma, facilitando la adherencia terapéutica. Así, en estudios con adultos, se ha podido recuperar en sangre casi el 20% del fármaco una semana después de una única dosis de 50 UI/kg, y en algunos adultos se puede lograr un nivel aceptable más allá de 2 semanas tras una dosis de 80 UI/kg. Su empleo con una pauta de administración semanal en profilaxis desde etapas tempranas de la vida de un niño puede permitir evitar la necesidad de vías venosas centrales que implica la administración frecuente de concentrados convencionales. Eficaces tanto en el tratamiento como en la prevención de hemorragias, tampoco hay evidencias de que estos modernos fármacos anti-hemofilia B provoquen un aumento o disminución del riesgo de desarrollo de inhibidores, aunque una mayor experiencia clínica permitirá definir en detalle su perfil de beneficio-riesgo.

#### TRATAMIENTOS SIN FACTOR

En los últimos años han emergido nuevos enfoques terapéuticos y profilácticos para la hemofilia, y especialmente para la hemofilia 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. Sin embargo, no han sido aún comercializados en España o están en desarrollo clínico.

**Emicizumab** (Hemlibra®, autorizado en 2018) es un anticuerpo monoclonal biespecífico que mimetiza la función de la molécula del factor VIII activado y es capaz de unirse a el factor IXa y al factor Xa, uniéndolos y promoviendo la continuación natural de la cascada de la coagulación. Sólo es eficaz, por tanto, en los pacientes con hemofilia A. La falta de similitud estructural de emicizumab con el factor VIII evita que su efecto sea reducido por los anticuerpos inhibidores. Administrado por vía subcutánea, tiene una vida media de 4-5 semanas.

En ensayos clínicos, una pauta profiláctica de emicizumab ha demostrado capacidad de reducir la tasa de eventos hemorrágicos de 23 a 3 ( $p < 0,001$ ) en pacientes con hemofilia A e inhibidores, siendo más activo que los agentes de baipás. En estudios con pacientes sin inhibidores, administrado a dosis de 1,5-3 mg/kg/semana redujo en un 96-97% los sangrados en comparación con un tratamiento a demanda; sin embargo, en estos pacientes se describieron hasta cuatro casos de eventos trombóticos graves y se requieren futuros estudios para elucidar la seguridad a largo plazo del fármaco. Por tanto, parece que emicizumab supone una innovación disruptiva en la profilaxis a largo plazo de la hemofilia A adquirida (que, en un futuro cercano, puede extenderse a la hemofilia A congénita sin inhibidores) al permitir una administración más sencilla y menos frecuente que los agentes de baipás.

Otros fármacos buscan mejorar la hemostasia plasmática regulando el equilibrio coagulación/anticoagulación mediante la reducción del efecto de los anticoagulantes naturales. A través de ese mecanismo serán eficaces, *a priori*, tanto en pacientes con hemofilia A como con hemofilia B, aunque cabe mencionar que también se plantea la incertidumbre del riesgo de alterar el delicado equilibrio de los sistemas procoagulante y anticoagulante – especialmente en situaciones como infecciones graves (que por sí mismas pueden crear un estado pro-coagulante) –, y de la posible necesidad de contrarrestar su riesgo de trombosis.

En este sentido, se han desarrollado anticuerpos monoclonales recombinantes contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Un ejemplo de ellos es **concizumab**, que es un anticuerpo humano de administración subcutánea capaz de impedir la unión del factor Xa al TFPI, lo que resulta en una generación amplificada del factor Xa y de trombina *in vitro*. Actualmente está siendo evaluado en un ensayo clínico de fase 2 de seguridad y eficacia en pacientes con hemofilia A y B con inhibidores. Otros fármacos con un mecanismo de acción similar están en etapas más precoces del desarrollo clínico.

Por su parte, **fitusirán** (ALN-AT3) es un agente de ARN de cadena pequeña diseñado para interferir con la producción de antitrombina, inclinando la balanza del lado de la anticoagulación con una producción aumentada de trombina. En estudios de fase 1/2, una administración mensual de fitusirán por vía subcutánea ha demostrado reducir, de forma dosis-dependiente, los niveles máximos de antitrombina en un 70-89% en comparación con el estado basal; también se ha evidenciado una mayor producción de trombina en pacientes de hemofilia A y B sin inhibidores. Actualmente está siendo evaluado en dos ensayos de fase 3 (Nogami, 2019).

## TERAPIA GÉNICA

A pesar de todo lo comentado hasta aquí, tanto el tratamiento actual como el resto de fármacos en investigación representan más bien un enfoque profiláctico que una cura. La única estrategia curativa<sup>10</sup> – total o parcial – contemplada hasta la fecha sería la terapia génica, pues

<sup>10</sup> En principio, un trasplante de hígado podría curar la hemofilia, ya que los factores de coagulación son producidos por las células hepáticas. De hecho, en la bibliografía científica se recogen algunos casos de cura parcial del problema de coagulación. Sin embargo, esta no es una estrategia empleada con tal fin, pues se deben considerar los riesgos asociados con la cirugía y con la necesidad de medicación inmunosupresora a largo plazo para evitar el rechazo, que puede generar diversas complicaciones.

la condición de enfermedad monogénica convierte a la hemofilia en una teórica candidata ideal. De hecho, la terapia génica ha experimentado un significativo avance en los últimos años, con resultados prometedores sobre todo en hemofilia B.

La terapia génica en la hemofilia A ha mostrado como principal limitación la generación de vectores virales eficientes en la inserción de genes, pues el gran tamaño del ADN del gen *F8* excede con mucho la capacidad de empaquetamiento normal de los vectores adenoasociados. El desarrollo de ADNc optimizado del gen *F8* ha puesto de manifiesto que secuencias génicas más cortas pueden aumentar la eficacia de la terapia génica. Otros grupos también han intentado superar esa limitación con la producción de vectores virales adenoasociados duales o mediante el empleo de vectores lentivirales para la transferencia génica.

Así, por ejemplo, nueve hombres con hemofilia A severa recibieron la administración de un vector de virus adenoasociado que portaba un gen codificante para el factor VIII humano sin dominio B. Tal estrategia resultó en una normalización sostenida del nivel de actividad del factor VIII a valores normales (>50%) durante un período superior a 1 año en 6 participantes, algunos de los cuales también mostraron niveles especialmente elevados en algunas ocasiones; se redujo el número de hemorragias y los participantes necesitaron una dosificación de factor VIII significativamente menor (Rangarajan, 2017).

En hemofilia B, Nathwani y colaboradores publicaron los primeros resultados positivos de terapia génica en 2011. Utilizando un virus adenoasociado de serotipo 8, demostraron un aumento consistente del 5-7% en la actividad del factor IX a lo largo de un periodo de seguimiento de 1-4,5 años, sin describir efectos adversos graves a excepción del aumento de enzimas hepáticas (resuelto con prednisolona).

De forma similar, la administración de un vector viral adenoasociado monocatenario, consistente en una cápside diseñada por bioingeniería, un promotor específico del hígado y factor IX, dio como resultado una producción sostenida de factor IX en todos los pacientes tratados, con una actividad media del factor estabilizada en torno al 34% ( $\pm 19\%$ ). En un seguimiento de 28 a 78 semanas, la tasa de sangrado anual se redujo significativamente de una media de 11,1 a 0,4 eventos ( $p=0,02$ ), describiéndose ausencia de hemorragias en el 90% de los pacientes. También se redujo el uso de concentrados de factor (de una media de 2.908 a 49,3 UI/Kg), hasta el punto de que el 80% de los pacientes no lo utilizaron (George, 2017).

Deben aclararse aún incertidumbres relativas a la duración del efecto de las terapias génicas, la inmunogenicidad de los vectores virales (en administraciones repetidas), el riesgo de mutagénesis y de sobre-producción del factor, y la implicación de la existencia de anticuerpos inhibidores. No obstante, diversos ensayos clínicos con técnicas de terapia génica están a día de hoy en marcha, mayoritariamente en fases 1-2, empleando distintos tipos de vectores virales y secuencias génicas, por lo que podría esperarse que en un futuro a corto-medio plazo aparezca una solución curativa de la hemofilia. Además, se están desarrollando técnicas que dirigen los vectores específicamente al hígado, así como otras terapias celulares (Croteau, 2018).

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La práctica totalidad de los medicamentos autorizados en España con la indicación de tratamiento y prevención de las hemorragias en pacientes hemofílicos – de administración intravenosa – son de uso hospitalario (a excepción de algunos medicamentos con ácido tranexámico y desmopresina). En base a ello puede comprenderse que el **farmacéutico hospitalario** jugará un papel destacado en la asistencia sanitaria a pacientes hemofílicos.

Con la integración de estos profesionales en los equipos multidisciplinares 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. El tratamiento profiláctico a largo plazo con medicamentos de reemplazo de factores de coagulación implica unos costes económicos elevados, por lo que el farmacéutico hospitalario valorará, en el ámbito del equipo multidisciplinar, la eficiencia de los nuevos tratamientos.

No obstante, su labor va más allá, y se pueden identificar varias vías asistenciales en el abordaje del paciente hemofílico. Una creciente evidencia respalda el efecto que, sobre la calidad de vida del paciente hemofílico, ejerce una adecuada atención farmacéutica realizada por el farmacéutico especialista desde los centros de tratamiento de la hemofilia. A modo de ejemplo, el programa *BE EMPOWERED* – un programa de educación sanitaria multimodal desarrollado en Estados Unidos para pacientes con hemofilia B (o cuidadores, en el caso de pacientes pediátricos) – demostró que la intervención farmacéutica orientada a potenciar el conocimiento sobre la medicación y el autocuidado reducía significativamente el número de hemorragias y hemartrosis en adultos e incrementaba la utilización de la técnica RICE<sup>11</sup> en niños, sugiriendo que podría asociarse a una optimización de los costes sanitarios (Blankenship, 2014).

La atención farmacéutica 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 dosis periódica del tratamiento de sustitución de factor. Sin embargo, será continuada por el **farmacéutico comunitario** durante el periodo ambulatorio del paciente, 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.

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

<sup>11</sup> Del inglés *Rest, Ice, Compression, and Elevation*. Alude a la recomendación de "descanso, hielo, compresión y elevación" que se hace a los niños pequeños con hemofilia para reducir el riesgo de hemartrosis y artropatía, antes de que éstas se instauren.

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. Ofrecen, pues, una oportunidad excelente para que desde la farmacia comunitaria se puedan proporcionar diferentes servicios que den respuesta a las necesidades de las personas en relación a los medicamentos y otros aspectos relacionados con la salud.

En su actividad diaria, el farmacéutico trabaja para, entre otros objetivos, garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, optimizar los resultados de dichos medicamentos, proporcionar información para que los usuarios conozcan para qué es el medicamento dispensado y cómo utilizarlo correctamente; además, puede identificar posibles problemas derivados del uso de la medicación, así como signos tempranos o factores de riesgo para determinadas enfermedades, y promover actividades relacionadas con la prevención de enfermedades y la promoción de la salud. Todo ello, contando con la colaboración fundamental de otros profesionales de la salud.

Precisamente, la comunicación fluida y bidireccional entre el farmacéutico comunitario y el médico de atención primaria resulta imprescindible para poder identificar pacientes hemofílicos que estén bajo sospecha de padecer una hemorragia o de sufrir un problema relacionado con la medicación, y poder impulsar la ruta asistencial que conduzca a la evaluación por el especialista y a las decisiones terapéuticas pertinentes. A grandes rasgos, se pueden destacar varias líneas de actuación del farmacéutico comunitario en su labor asistencial al paciente trasplantado, todas las cuales son también compartidas, en su ámbito, por el farmacéutico hospitalario:

#### I. Contribución a la detección precoz y lucha contra el infradiagnóstico

La incidencia mundial estimada por la Federación Mundial de Hemofilia para las coagulopatías hereditarias se corresponde con una tasa de 1 caso por cada 1.000 habitantes, lo que queda muy lejos del 0,065 por mil en que se traduciría los aproximadamente 3.000 casos de hemofilia confirmados en España. Esto es sugerente de que en nuestro país puede existir un grupo de pacientes no diagnosticados y, consecuentemente, no tratados ni asesorados genéticamente, con los evidentes riesgos y problemas que ello comporta. Por consiguiente, es muy importante realizar una labor de detección de este tipo de patologías y, desde luego, la oficina de farmacia es un centro sanitario que puede colaborar eficazmente en este cometido.

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 (Tabla 4): muscular, sistema nervioso central, partes blandas y, muy especialmente, en las articulaciones. La **hemartrosis** o hemorragia articular es la forma de sangrado más frecuente (65-90%), hasta el punto de que constituye el sello distintivo de las hemofilias. Por ello, la aparición de forma reiterada de hemartrosis en tobillos, rodillas y/o codos es sugerente de la patología y hace especialmente aconsejable remitir el paciente – firmemente, pero sin alarmismos – a su médico para un estudio clínico, bioquímico y genético, si procede. En ocasiones, la **artropatía hemofílica** pasa desapercibida o simplemente confundida con otras formas de artritis (con las que puede coexistir), artrosis, anquilosis o incluso osteoporosis. 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 de nuevos episodios de hemorragia articular.

TABLA 4. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES HEMORRAGIAS EN PACIENTES CON HEMOFILIA Y SUS LOCALIZACIONES	
GRAVES	Articulaciones (hemartrosis)
	Músculos – especialmente en compartimentos profundos (ilio-psoas, pantorrilla y antebrazo)
	Mucosas de la boca, encías, nariz y tracto genitourinario
POTENCIALMENTE MORTALES	Intracraneal
	Cuello o garganta
	Gastrointestinal

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. La hemorragia podría identificarse en una exploración física preliminar. Así, las hemorragias de piel y mucosas (como gingivorragia o hemorragia digestiva) se manifestarán típicamente con petequias y equimosis, bien simétrica o difusa, y son indicativos de una alteración de la hemostasia primaria. Por otra parte, los hematomas subcutáneos o musculares – que se evidencian con grandes equimosis o hemartros – 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.

## II. 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. Estos últimos son medicamentos hospitalarios que requieren prescripción por médicos especialistas y dispensación farmacéutica en hospital.

Puesto que la hemofilia es una patología para la que no se dispone aún de cura, el tratamiento profiláctico de sustitución del factor se instaura en muchos casos de por vida, y requiere de 1 a 3 administraciones semanales. La eficacia del tratamiento solo se alcanza si el paciente es adherente (y esa adherencia persiste en el tiempo), y son diversos los artículos científicos referidos a ese punto, identificando varios tipos de barreras a la adherencia terapéutica, relativas al sistema de atención médica, variables socioeconómicas, edad del paciente, régimen posológico, etc.

Si bien se han descrito tasas de adherencia al tratamiento anti-hemofílico en pacientes adultos y niños pequeños de hasta el 93%, éstas se ven reducidas en otros grupos, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes (hasta valores tan bajos de adherencia como del 26-30%). Las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de hemorragias y complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Además, puede traducirse en ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario (Thornburg, 2017).

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 las infusiones regulares necesarias para la terapia profiláctica. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos. Se debe informar a los pacientes de la aparición de factores de coagulación de vida media más prolongada y otros nuevos fármacos que requieren una infusión menos frecuente, lo cual pueden contribuir a mejorar la adherencia.

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 y deben 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 (Lee, 2018).

### III. Optimización de la terapéutica farmacológica

En línea con la promoción de la adherencia, el farmacéutico, a través de la prestación de diferentes servicios asistenciales puede y debe contribuir a maximizar los beneficios de la farmacoterapia en el paciente hemofílico, tanto de la profilaxis específica como de los fármacos que puedan recibir para el tratamiento de otras patologías, pues hay que recordar que, en la mayoría de casos, el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un

paciente ambulatorio, así como el uso de medicamentos sin receta, complementos alimenticios, etc. A través de un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, puede identificar y resolver posibles problemas relacionados con los medicamentos, 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 éstos, 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 atención farmacéutica a pacientes hemofílicos para maximizar los beneficios de la profilaxis y el tratamiento 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 éstas en pacientes con hemofilia B y alto título de inhibidores. Algunos pacientes tratados con dosis altas han desarrollado cuadros de edema pulmonar (Santagostino, 2013).

- 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.
- No debe aconsejarse la aplicación de **hielo** en la articulación afectada cuando se produzca hemartrosis ya que, aunque disminuye el dolor, la inflamación y el daño a los tejidos, también reduce el flujo de sangre, la función de las plaquetas y las reacciones enzimáticas, incluyendo la conversión de protrombina a trombina; en consecuencia, el hielo se debe aplicar sólo después de administrar el correspondiente factor de coagulación implicado y bajo control clínico. Asimismo, debe recordársele al paciente con un episodio de hemartrosis que un **vendaje de compresión** puede ayudar a reducir la hinchazón de los tejidos blandos, pero tiene poco impacto sobre la hemorragia y además requiere hacerse por personal cualificado.
- 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 tienen efecto anticoagulante o que aumentan el riesgo de hemorragia y que pueden ser de dispensación en oficina de farmacia. En la siguiente tabla (Tabla 5) se recogen algunos ejemplos. El resultado de la interacción sería la atenuación del efecto farmacológico del tratamiento de reemplazo con los factores de la coagulación y el riesgo de hemorragias potencialmente graves.

TABLA 5. FÁRMACOS QUE PUEDEN INTERACCIONAR CON EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA	
AINEs	Acetclufenaco, dexibuprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, meloxicam, nabumetona, naproxeno, piroxicam, sulindaco
Antiagregantes plaquetarios	Clopidogrel, ticlopidina
Anticoagulantes orales	Acenocumarol, apixaban, dabigatrán, edoxaban, fenprocumona, warfarina, rivaroxaban
Antidepresivos	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Plantas medicinales	Ajo (en grandes cantidades), <i>Ginkgo biloba</i> , ginseng, jengibre, sauce (corteza)

#### IV. 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 contribuya a la prevención de las hemorragias y a una mejor calidad de vida. Por su condición de enfermos crónicos, los pacientes hemofílicos deben tener una mayor educación sanitaria que la población general, que puede implicar, por ejemplo, la necesidad de leer los prospectos de cualquier medicamento que tomen por primera vez.

Conviene recordar a los pacientes o sus cuidadores la conveniencia de llevar a cabo **revisiones periódicas**, al menos una vez al año (los niños cada medio año), con su especialista en el centro de referencia, a fin de realizar estudios hematológicos, musculo-esqueléticos y psicosociales completos que permitan ajustar los detalles del plan individual de tratamiento integral. Además, se debe incidir en la conveniencia de que todos los pacientes lleven consigo una identificación (a la que se acceda fácilmente) que indique el diagnóstico y otros detalles – como la gravedad del trastorno, el estado de los inhibidores, el tratamiento y pauta posológica recibidas, etc. –, y que permita a los profesionales sanitarios conocer el mejor modo de actuación en situaciones de emergencia.

Debido a las frecuentes infusiones sanguíneas que los pacientes con hemofilia van a recibir a lo largo de su vida, el riesgo de exposición al virus de la hepatitis B está incrementado. Por ello, suele recomendarse de forma decidida la **vacunación** contra este virus.

Un tema común de consulta a los profesionales sanitarios por parte de estos pacientes suele ser el relacionado a **la actividad física y el deporte**. Algunas personas no practican ejercicio por creer que puede promover hemorragias pero, en cambio, se ha comprobado que el ejercicio y una buena condición física (que implica un peso saludable) con desarrollo neuromuscular normal pueden ayudar a prevenir las hemorragias, pues un músculo fuerte protegerá del daño en las articulaciones y de hemorragias espontáneas. El 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 de alto impacto 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. De hecho, la fisioterapia desempeña un papel fundamental en el diseño de estrategias de prevención que minimicen las situaciones de riesgo ante posibles hemorragias que puedan derivar en problemas músculo-esqueléticos. Es recomendable que el paciente – sobre todo aquellos con artropatías – consulte a su fisioterapeuta de referencia antes de participar en cualquier actividad física a fin de analizar si es apropiada, el equipo de protección necesario, la profilaxis correspondiente y la condición física que se requiere antes del inicio. En general, se acepta que las articulaciones diana pueden protegerse con sujetadores o entablillados durante la actividad, en especial ante la ausencia de cobertura con el factor de coagulación. Después de una hemorragia, las actividades deben retomarse gradualmente para minimizar las probabilidades de una nueva hemorragia.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Álvarez E, Bayón MP, Carnero J, Curtats R, Fernández MA, Fernández C, et al.** Guía de apoyo al paciente hemofílico y a sus familias. 2018. ISBN: 978-84-697-8274-3. Disponible en: <https://escolasau.de.sergas.gal/Contidos/Documents/564/Guia%20hemofilia%20apoyo%20pacientes.pdf>
- **Arrieta R, Altisent C, Alvarez T, Azna JA, Jimenez V, Lopez F, et al. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Hemofilia. Guía Terapéutica – Recomendaciones. 2012. Accesible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia\\_GuiaTerapeutica.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_GuiaTerapeutica.pdf)
- **Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, et al.** Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995; 73(5): 691-701.
- **Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A.** Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(11): 1935-9.
- **Blankenship CS, Tortella BJ, Bruno M.** BE EMPOWERED, a specialty pharmacy education program for hemophilia B patients, impacts adult joint bleeds and pediatric use of RICE. *J Manag Care Pharm.* 2014; 20(2): 151-8.
- **Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J.** Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(6): 717-20. DOI: 10.1016/j.transci.2018.10.011.
- **Croteau SE.** Evolving Complexity in Hemophilia Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65(3): 407-25. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.01.004.
- **Cuéllar-Rodríguez S.** Hemofilias y otras coagulopatías hereditarias. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(362): 232-42.
- **Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Masiello F, Veropalumbo E, et al.** Rare congenital bleeding disorders. *Ann Transl Med.* 2018; 6(17): 331. DOI: 10.21037/atm.2018.08.34.
- **George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, et al.** Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med.* 2017; 377(23): 2215-27.
- **Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. Pathfinder™2 Investigators.** Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2017; 117(2): 252-61.
- **Giangrande P.** Tratamiento de la hemofilia. Hemofilia adquirida. Federación Mundial de Hemofilia. 2012. Accesible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1187.pdf>.
- **Ingram GI, Evans DI.** The History of Haemophilia. *Haemophilia.* 1997; 3(S1).
- **Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A.** Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(1): 64-78. DOI: 10.1055/s-0031-1300953.
- **Knöbl P.** Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs.* 2018; 78(18): 1861-72. DOI: 10.1007/s40265-018-1027-y.
- **Lee Mortensen G, Strand AM, Almén L.** Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: A qualitative review. *Haemophilia.* 2018; 24(6): 862-72. DOI: 10.1111/hae.13621.

- **Ljung RCR.** Prevention and Management of Bleeding Episodes in Children with Hemophilia. *Paediatr Drugs.* 2018; 20(5): 455-64. DOI: 10.1007/s40272-018-0307-z.
- **Lowe GD, Ludlam CA.** Less severe bleeding in hemophilia B than in hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008; 6(11): 1982-83.
- **Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ.** Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2017; 148(7): 314-22. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.11.030.
- **Moreno MM, Cuesta-Barriuso R.** A history of prophylaxis in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019; 30(2): 55-57. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000783.
- **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.
- **Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al.** Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1994-2004.
- **Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al.** Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2357-65.
- **Nogami K, Shima M.** New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood.* 2019; 133(5): 399-406. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820712.
- **O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG.** 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.
- **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.
- **Preijers T, Schütte LM, Kruij MJHA, Cnossen MH, Leebeek FWG, van Hest RM, et al.** Strategies for Individualized Dosing of Clotting Factor Concentrates and Desmopressin in Hemophilia A and B. *Ther Drug Monit.* 2019; 41(2): 192-212. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000625.
- **Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, et al.** AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2519-30.
- **Santagostino E, Fasulo MR.** Hemophilia A and hemophilia B: different types of diseases? *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(7): 697-701. DOI: 10.1055/s-0033-1353996.
- **Simpson ML, Valentino LA.** Management of joint bleeding in hemophilia. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5(4): 459-68.
- **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschote EP, Key NS, Kitchen S, Llinás A, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
- **Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M.** A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010; 16(1): 20-32.
- **Thornburg CD, Duncan NA.** Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2017 27; 11: 1677-86. DOI: 10.2147/PPA.S139851.
- **Van Vulpert 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.
- **Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, et al.** A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia.* 2016; 22(3): 342-8.
- **Weyand AC, Pipe SW.** New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019; 133(5): 389-98. DOI: 10.1182/blood-2018-08-872291.