

COAGULOPATÍAS 360°

un enfoque multidisciplinar

25 DE MARZO 2026
SANTIAGO DE COMPOSTELA

“COAGULOPATÍAS 360º, UN ENFOQUE
MULTIDISCIPLINAR” Santiago de Compostela

ISBN: 978-84-09-85645-9

EDITA:
Real Fundación Victoria Eugenia

Maquetación: A Imprenta Ourense S.L.

www.rfve.es



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
1. MUJERES Y COAGULOPATÍAS EN EL SIGLO XXI	5
Dra. Andrea Dorado López. <i>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lucus Augusti.</i>	
2. PROFILAXIS EN EVW.....	23
Dr. Michael Calviño Suárez. <i>Servicio de Hematología CHUAC. GrHeCoXen.</i>	
3. NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA E IMPACTO EN LAS NECESIDADES NO CUBIERTAS.	39
Dr. Roi Ferreiro Ferro. <i>Hospital Universitario De Santiago De Compostela.</i>	
4. IMPACTO PASADO Y ACTUAL DE LA HEMOFILIA EN LA SALUD HEPÁTICA.	73
Dr. Nicolau Vallejo Senra. <i>Servicio Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Clínico Universitario De Santiago.</i>	
5. EL ROL DE LA ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA.....	98
D. Brais Carreira Iglesias. <i>Enfermero. Hospital Clínico Universitario Lucus Augusti.</i>	
6. HEMOFILIA: VISIÓN DEL REHABILITADOR.....	109
Dra. Bibiana Villamayor Blanco. <i>Servicio de Rehabilitación. Complejo Hospitalario Universitario De Santiago De Compostela.</i>	



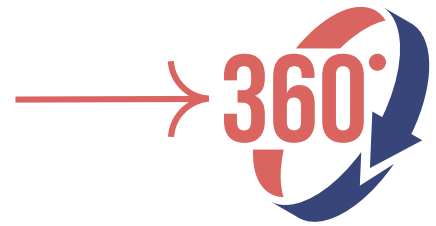
Introducción

Bajo el abrigo histórico y hospitalario de la ciudad de Santiago de Compostela, hemos tenido el privilegio de celebrar una nueva edición del ciclo “**Coagulopatías 360°: un enfoque multidisciplinar**”. Esta iniciativa, impulsada por la **Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE)**, continúa consolidándose como un espacio imprescindible para el intercambio científico y la actualización clínica en el ámbito de las enfermedades hemorrágicas hereditarias.

La filosofía "360°" que da nombre a estas jornadas no es una mera declaración de intenciones, sino una necesidad asistencial. El abordaje de la hemofilia y otras coagulopatías congénitas ha dejado de ser una parcela exclusiva de la Hematología para convertirse en un desafío compartido. El éxito terapéutico actual, que permite a nuestros pacientes aspirar a una calidad de vida normalizada, exige una coordinación milimétrica entre especialistas.

En esta edición, el programa ha reflejado fielmente esta realidad. Tras la bienvenida a cargo de Dña. Laura Quintas Lorenzo, presidenta de la RFVE y del Dr. Manuel R. López, hematólogo del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo y vicepresidente de la Comisión Científica de la RFVE, iniciamos un peregrinaje por las diversas áreas de gran interés y actualidad. A través de la experiencia de **la Dra. Andrea Dorado López**, hematóloga del **Hospital Universitario Lucus Augusti**, conocimos el pasado, presente y nos dejó pinceladas sobre el futuro con relación a las Mujeres y Coagulopatías, un campo que ha padecido la epidemia del sexismo, como se ha visto en otros órdenes de la sociedad.

La jornada continuó con la "**Profilaxis en la Enfermedad de Von Willebrand**", patología de la cual conmemoramos su centenario en este año 2026. El **Dr. Michael Calviño Suarez**, hematólogo del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, analizó en profundidad el estado de la cuestión, en relación con la profilaxis en esta patología, modalidad terapéutica que aún no se ha consolidado como standard, a diferencia de lo sucedido en el campo de la hemofilia. Para cerrar el primer bloque, el joven **Dr. Roi Ferreiro Ferro**, hematólogo del Complejo Hospitalario Universitario



de Santiago de Compostela (CHUS) presentó una fantástica y extensa revisión sobre “**Nuevas terapias en hemofilia e impacto en las necesidades no cubiertas de los pacientes**”, desde el nuevo concentrado de FVIII de ultra larga vida media - Atuvoct- hasta los avances más recientes en el campo de la terapia génica. Al finalizar este bloque, asistimos a un interesante coloquio/debate entre ponentes y asistentes.

Tras la pausa llegó el turno de aquellos profesionales cuya participación es clave en el cuidado y atención de las personas con hemofilia, desde un punto de vista más amplio. Así, el **Dr. Nicolau Vallejo Senra**, hepatólogo del Servicio de Aparato Digestivo del CHUS, nos habló de los avances en estos años en el tratamiento de las infecciones por Virus de las hepatitis B y C, de infausto recuerdo para muchos de los afectados por la hemofilia y dejó unas pinceladas a propósito de la seguridad hepática en relación a la terapia génica AAV asociada. Acto seguido, **D. Brais Carreira Iglesias**, enfermero en el HULA y presidente en la Asociación Gallega de Hemofilia (AGADHEMO) nos habló del rol de la enfermería en el cuidado del paciente con hemofilia, con una presentación científicamente impecable, desde su doble rol como enfermero y paciente. Para acabar, la **Dra. Bibiana Villamayor Blanco**, médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación del CHUS, nos aportó la visión técnica y humana de la **medicina física y rehabilitadora**, pilar fundamental para preservar la funcionalidad y la autonomía de quienes conviven con estas patologías.

Como moderador, ha sido un honor asistir y constatar el nivel de los debates y la generosidad de los ponentes al compartir sus conocimientos. El formato de Coagulopatías 360° permite divulgar, debatir y conversar, no solo sobre la evidencia científica, sino también en la práctica diaria, fomentando esa red de colaboración que la Real Fundación Victoria Eugenia busca fortalecer en cada rincón de España.

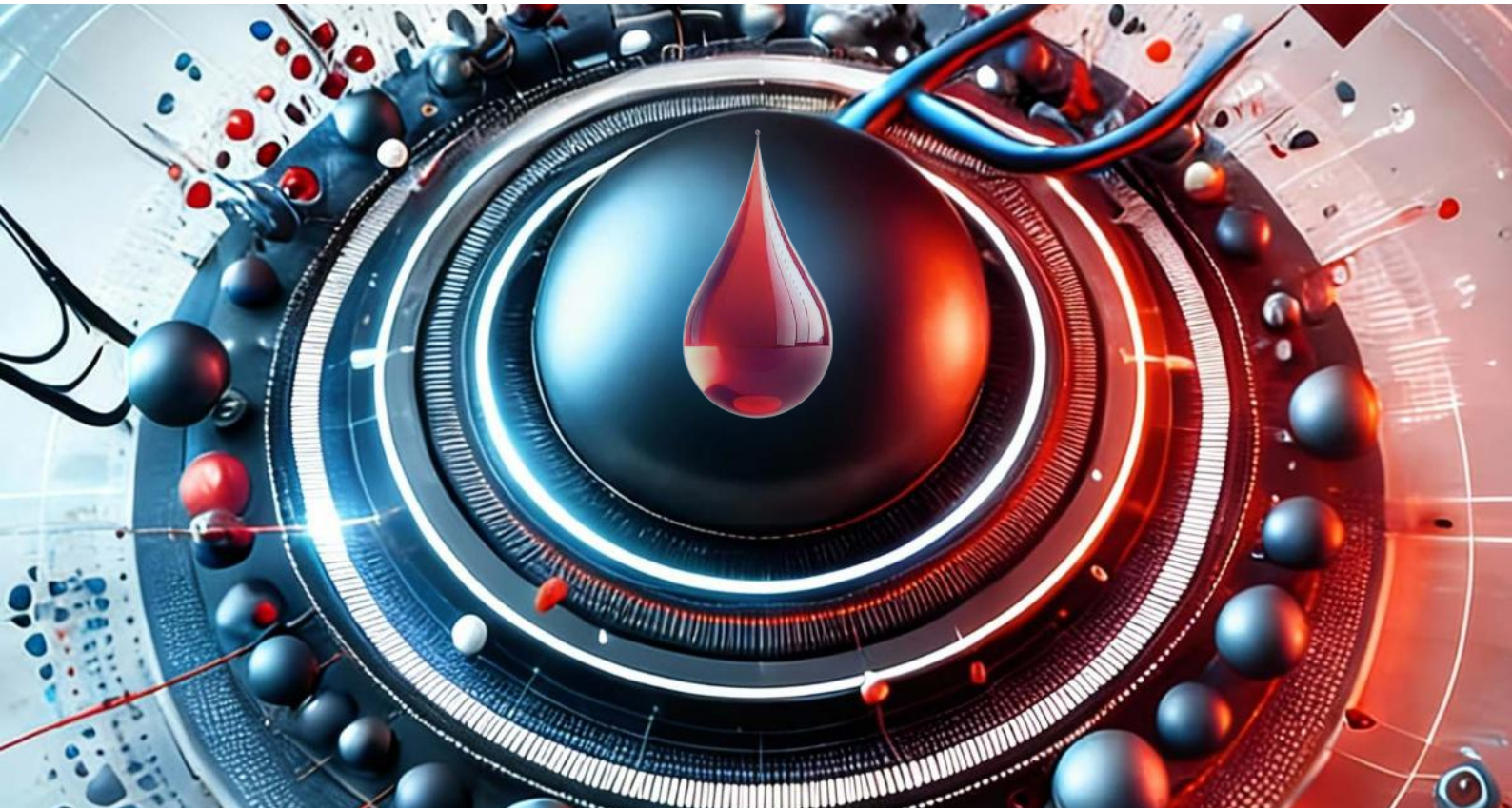
Nuestro agradecimiento más sincero a la **Real Fundación Victoria Eugenia**, a la **SETH** por su aval científico, y a las entidades colaboradoras (**Pfizer, Octapharma y Takeda**) que han hecho posible este foro. Pero, sobre todo, gracias a los



profesionales sanitarios de Galicia y de otros puntos, que se dieron cita en Santiago haciendo muchos de ellos un gran esfuerzo de agenda. Su compromiso con la formación continua es la mejor garantía para que el enfoque 360° sea, hoy más que nunca, una realidad al servicio de nuestros pacientes.

Dr. Manuel Rodríguez López, Moderador de la Jornada

Santiago de Compostela, marzo de 2026



MUJERES Y COAGULOPATÍAS EN EL SIGLO XXI

Dra. Dorado

Servicio de Hematología.
HOSPITAL UNIVERSITARIO LUCUS AUGUSTI.



32 años



2º INGRESO POR
RESANGRADO
TRAS
AMIGDALECTOMÍA



53 años



HEMATOMA DE
PARED TRAS
CIRUGÍA DE
HERNIA UMBILICAL





64 años



GINGIVORRAGIA Y DIÁTESIS CUTÁNEA CON AAS



Madre: sana

Padre: ACV hemorrágico

Hija única

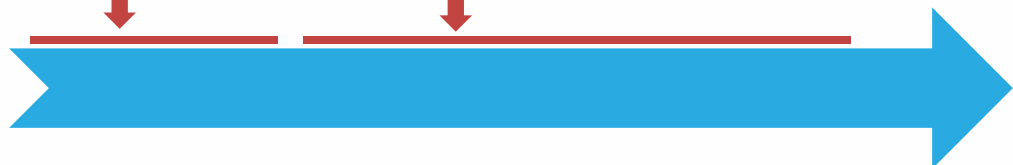
Fotocoagulación x2

ACHO
Sangrado menstrual
Hierro oral crónico
Hierro sacarosa
32000mg



32 años

2º INGRESO POR RESANGRADO TRAS AMIGDALECTOMÍA

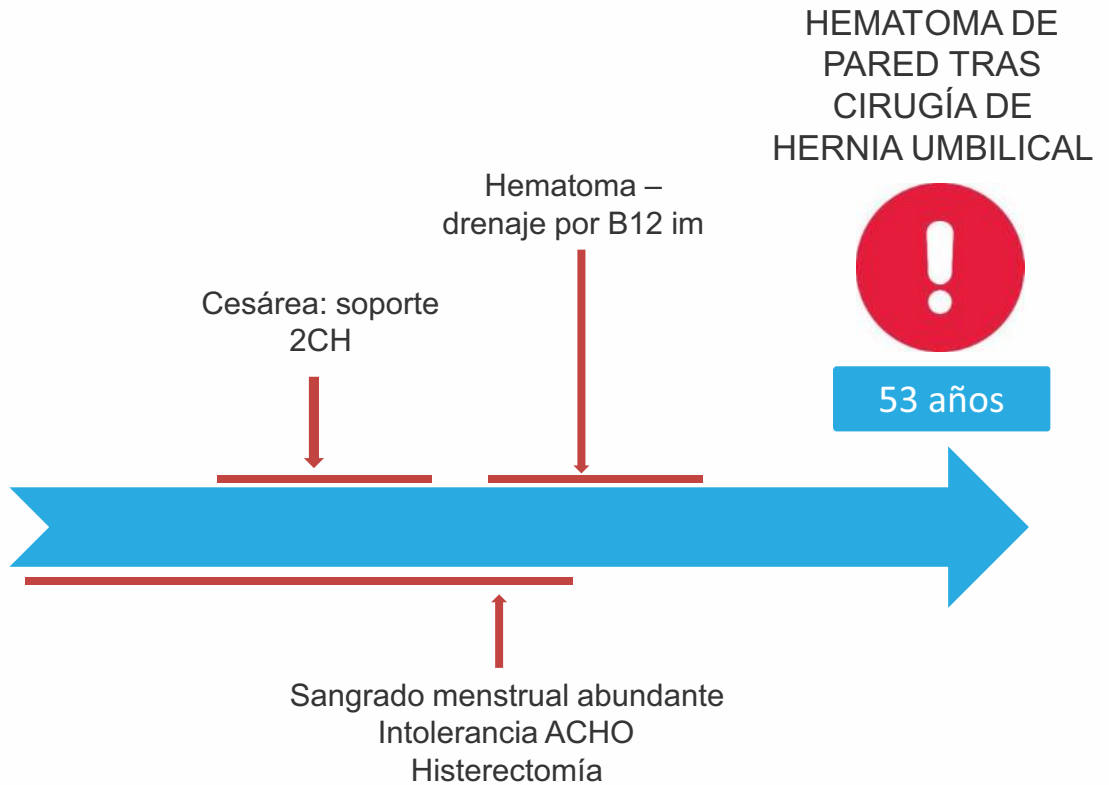




Madre: sana

Padre: sano

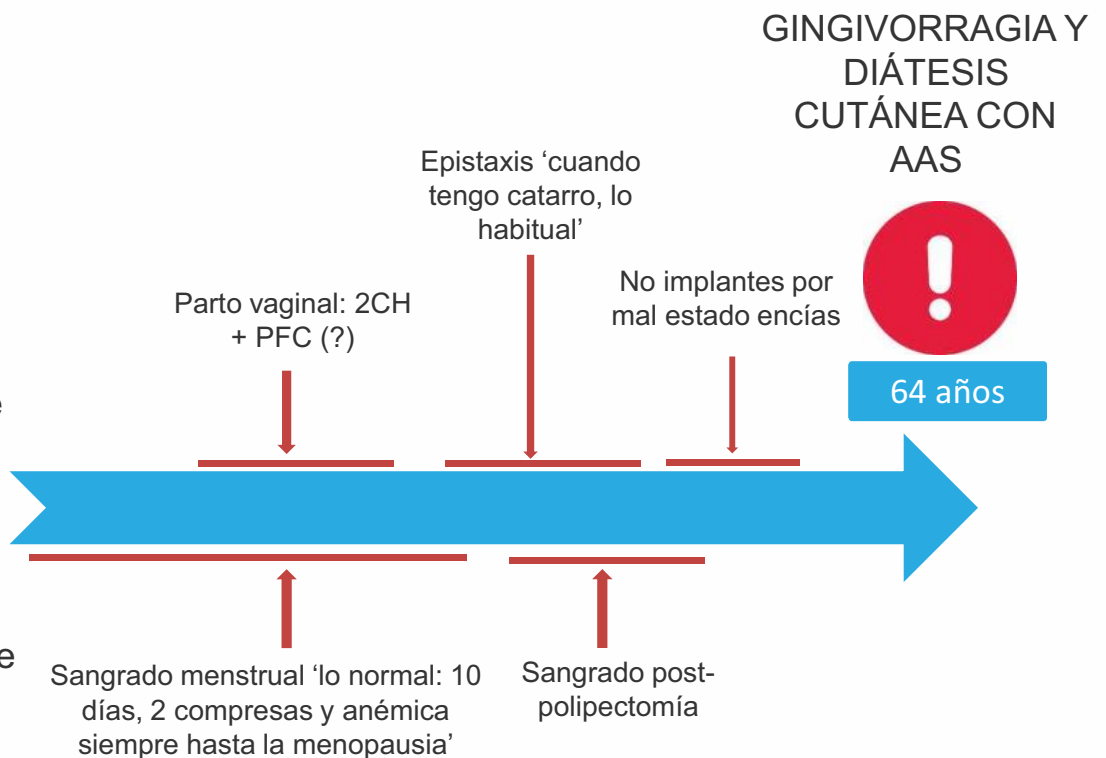
3 hermanas: sanas

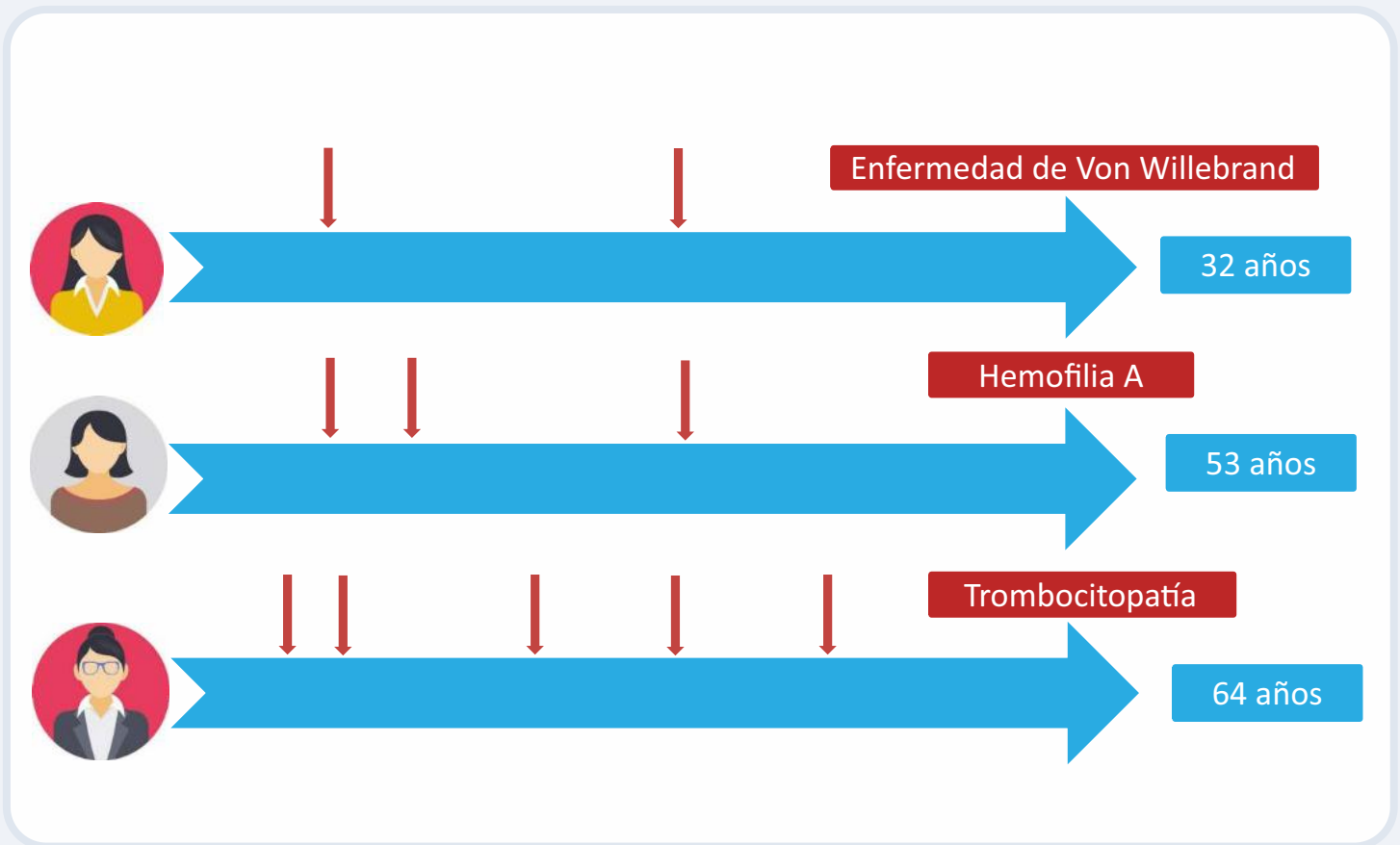


Madre: 'derrame cerebral'

Padre: fallecido por cáncer

1 hermano fallecido accidente tráfico





1º DESAFÍO
Infraestimar síntomas

40%
> 3 sangrados antes de diagnóstico

14 años
Mediana desde sangrado 1 hasta diagnóstico

Abdul Kadir R et al. Driving improvement of diagnosis and awareness of heavy menstrual bleeding in women among physicians. Haemophilia. 2024 Sep;30(5):1185-1192.
James PD, Flood VH, Connell NT. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2025 Jul 22;9(14):3553-3555



'Las mujeres son sólo portadoras'

'La única opción son los ACHO, es un desajuste hormonal'

'Tu menstruación es como la de tu madre, lo normal'

'Tener anemia y necesitar hierro de vez en cuando es lo que hay cuando eres mujer'



**2º DESAFÍO
Diagnóstico**

30% mujeres

No consultarían si sangrado menstrual abundante

8% MAP

Utilizan herramientas de cribado

15% MAP

DD coagulopatía subyacente



Hemofilia



Hemofilia A leve

20%



Hemofilia A moderada

1.4%

Hemofilia A severa

0,5%

Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;5:51-54
 Kasper CK, Lin JC. How many carriers are there? *Haemophilia.* 2010;16:842.

Paciente asintomática

Paciente asintomática



Paciente asintomática



Paciente asintomática

Miller CH, Soucie JM, Byams VR, et al. Women and girls with hemophilia receiving care at specialized hemophilia treatment centers in the United States
 Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J. women's Heal.* 2010;19:1231-1234



Cutaneous Bruising

<input type="radio"/>	No/trivial	0 Points
<input checked="" type="radio"/>	5 or more (>1cm) in exposed areas	1 Point
<input type="radio"/>	Consultation only	2 Points
<input type="radio"/>	Extensive	3 Points
<input type="radio"/>	Spontaneous requiring Blood Transfusion	4 Points

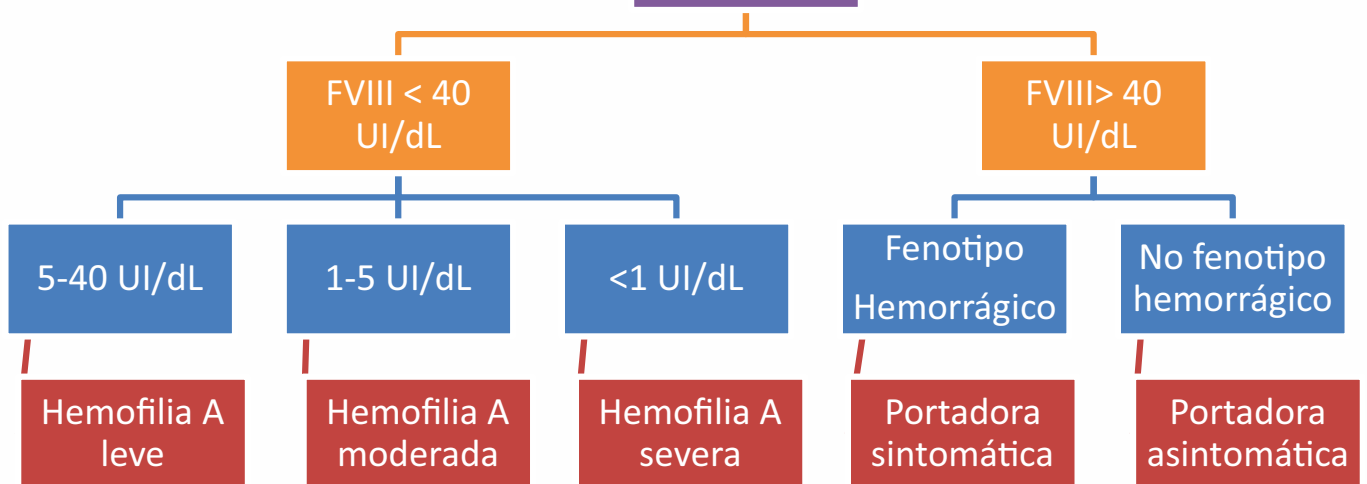
Post-partum Haemorrhage

<input type="radio"/>	No/trivial or no deliveries	0 Points
<input type="radio"/>	Consultation only or Use of syntocin or Lochia > 6 weeks	1 Point
<input checked="" type="radio"/>	Iron therapy or Antifibrinolytic	2 Points
<input type="radio"/>	Requiring Blood Transfusion, Replacement agents, Desmopressin or Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterine balloon package to tamponade the uterus	3 Points
<input type="radio"/>	Any surgical procedure requiring critical care or surgical intervention e.g. hysterectomy, iliac artery ligation, uterine artery embolisation, uterine artery bracing.	4 Points

Menorrhagia

<input type="radio"/>	No/trivial	0 Points
<input type="radio"/>	Consultation only or Changing pads more frequently than every 2 hrs or Clot sand flooding or PBAC Score >100	1 Point
<input type="radio"/>	Time of work/school >2X year or Requiring Antifibrinolytic agents or Hormonal therapy or iron therapy	2 Points
<input type="radio"/>	Requiring combined treatment with Antifibrinolytic agents and hormonal therapy or Present since menarche and >12 months	3 Points
<input checked="" type="radio"/>	Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or Blood Transfusion or replacement agents or Desmopressin or Requiring D & C or endometrial ablation or hysterectomy	4 Points

Portadora de Hemofilia A

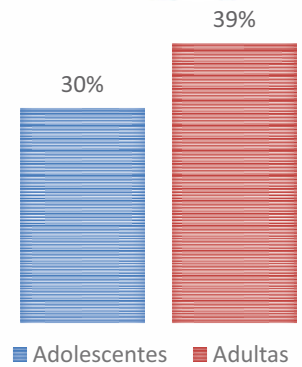
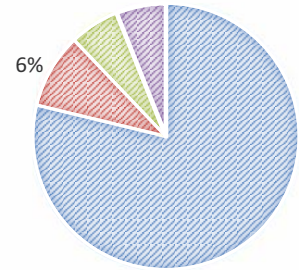


Galen KPM et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021 Aug;19(8):1883-1887



SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE

- Otros
- VWD
- PCOS
- PFD
- Tiroides



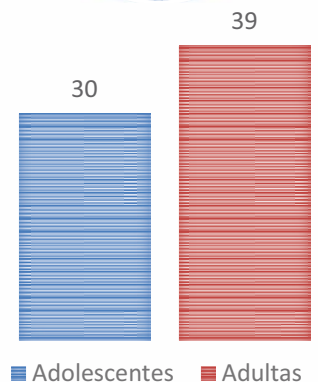
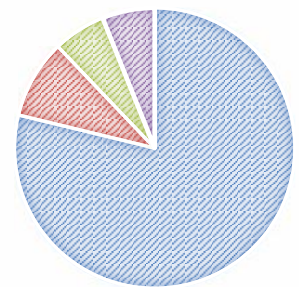
Dietrich JE, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020 Jul;105(7):1969-1976.
Comishen KJ et al. Etiology and diagnosis of heavy menstrual bleeding among adolescent and adult patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2025 Mar;23(3):863-876



≥ 2 productos sanitarios
Cambio < 2 horas
> 7 días
Coágulos > 2.5cm
Manchados indeseados
Evitar actividades
Ferropenia +/- anemia

SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE

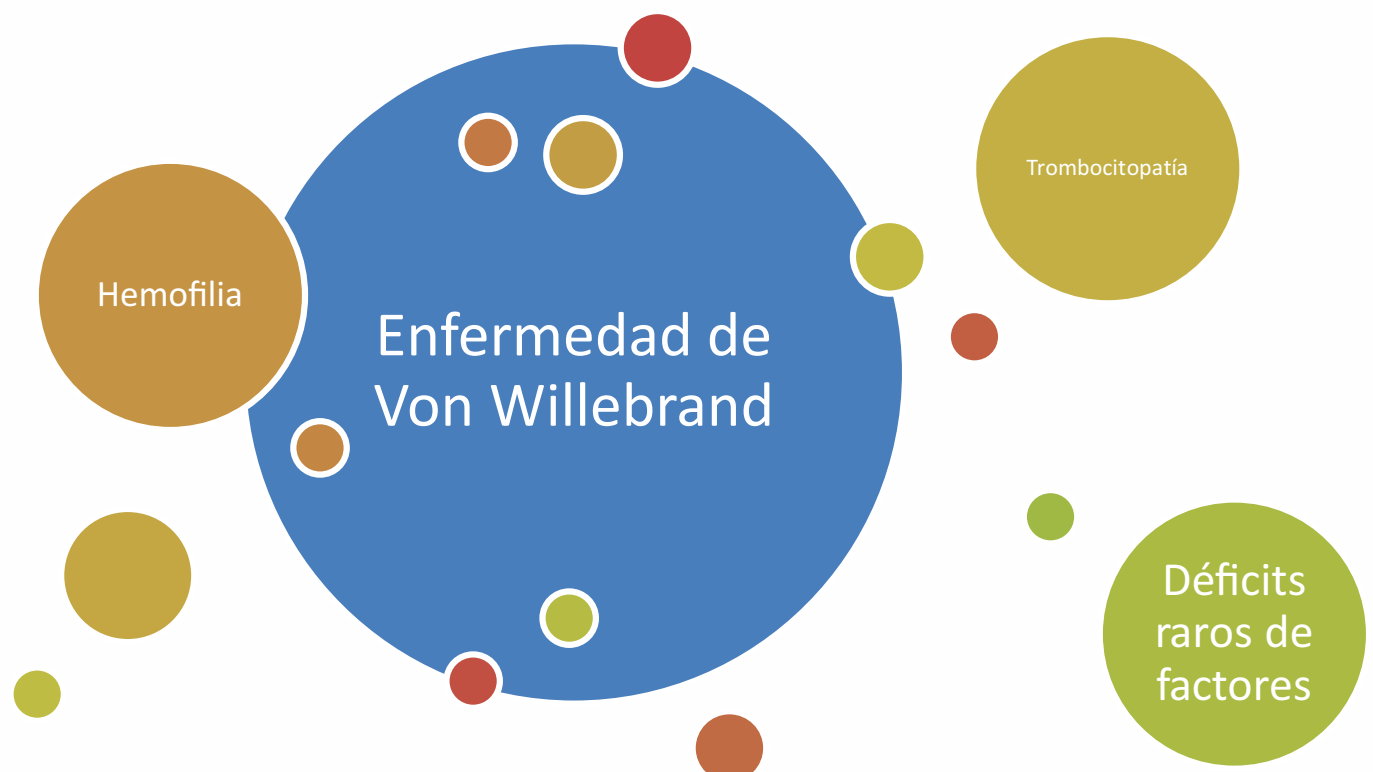
- Otros
- VWD
- PCOS
- PFD
- Tiroides

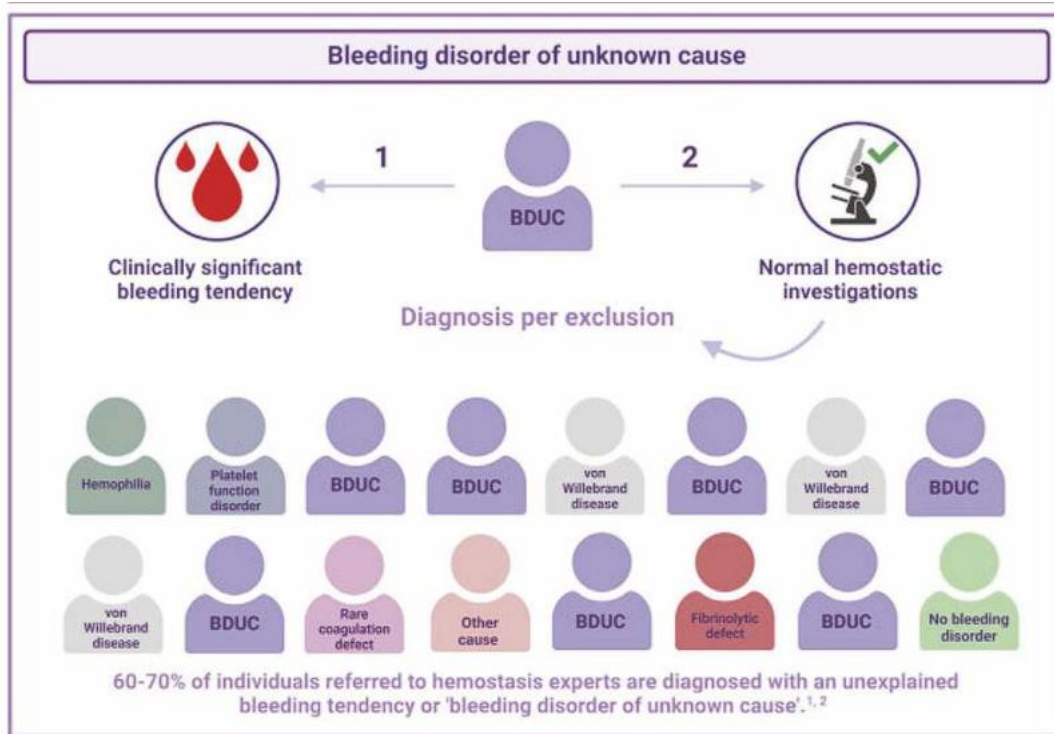


Abdul Kadir R et al. Driving improvement of diagnosis and awareness of heavy menstrual bleeding in women among physicians. *Haemophilia*. 2024 Sep;30(5):1185-1192.

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4
TP, TTPA, TT	vWAg, RCo...	Multímeros	Genética
Hemograma	Factores vía intrínseca	Citometría	Microscopía electrónica
Frotis SP	Factores vía extrínseca	Agregometría	Alteraciones fibrinolisi
Fibrinógeno Fibrinógeno Claus	PFA		
Grupo sanguíneo	Factor XIII		

James PD, Connell NT. How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood*. 2021 Nov 11;138(19):1795-1804.





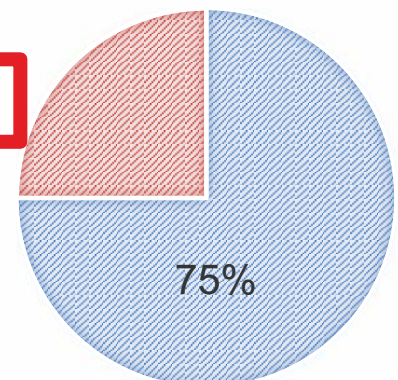
Monard ALL, Mussert CMA, van Duijl TT, et al. Bleeding disorder of unknown cause: an illustrated review on current practice, knowledge gaps, and future perspectives. Res Pract Thromb Haemost. 2024 Nov;8:e102625



BDUC
Bleeding disorder of unknown cause



- Mujeres
- Hombres



2º DESAFÍO

Gynecologic & obstetric bleeding

Heavy menstrual bleeding



60% - 90% of females with BDUC^{3-5,10}

Gynecologic cause should be excluded²

Post partum bleeding



30% - 65% of females with BDUC^{3-5,9,10}

Mucocutaneous bleeding

Hematomas/easy bruising



66% - 78%^{3-5,10}

Epistaxis



31% - 79%^{3-5,10}

Oral mucosal



19% - 53%^{3,4,10}

Bleeding during or after medical & dental procedures



44% - 75%^{3-5,9,10}



36% - 84%^{3-5,10}

Rodeghiero F, Castaman G, Toso A. How I treat von Willebrand disease. Haematologica. 2007 Mar;92(3):357-365.

A step-wise treatment plan is suggested for persons with BDUC, based on previous bleeding complications and severity of the bleeding tendency:^{2,15}

Tranexamic acid (TxA)



Minor and major medical and dental procedures

Desmopressin (DDAVP)



Minor and major medical and dental procedures, often combined with TxA

Platelet transfusions



Preventative and/or therapeutic in high risk situations

Recombinant activated FVII

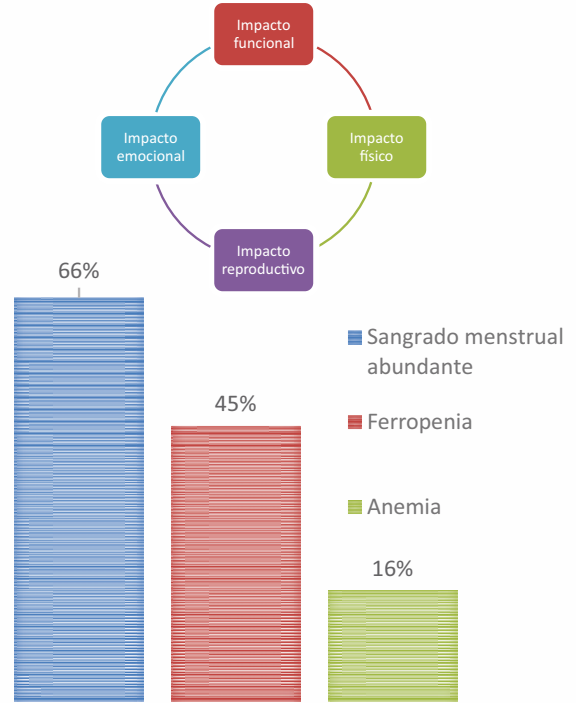


Last resort in case of major, life threatening bleeding complications

Fenotipo hemorrágico	Riesgo quirúrgico	Opciones de manejo
BAJO	BAJO	Observación Ácido tranexámico
ALTO	BAJO	Ácido tranexámico Desmopresina
ALTO	ALTO	Ácido tranexámico Desmopresina Plaquetas rFVIIa

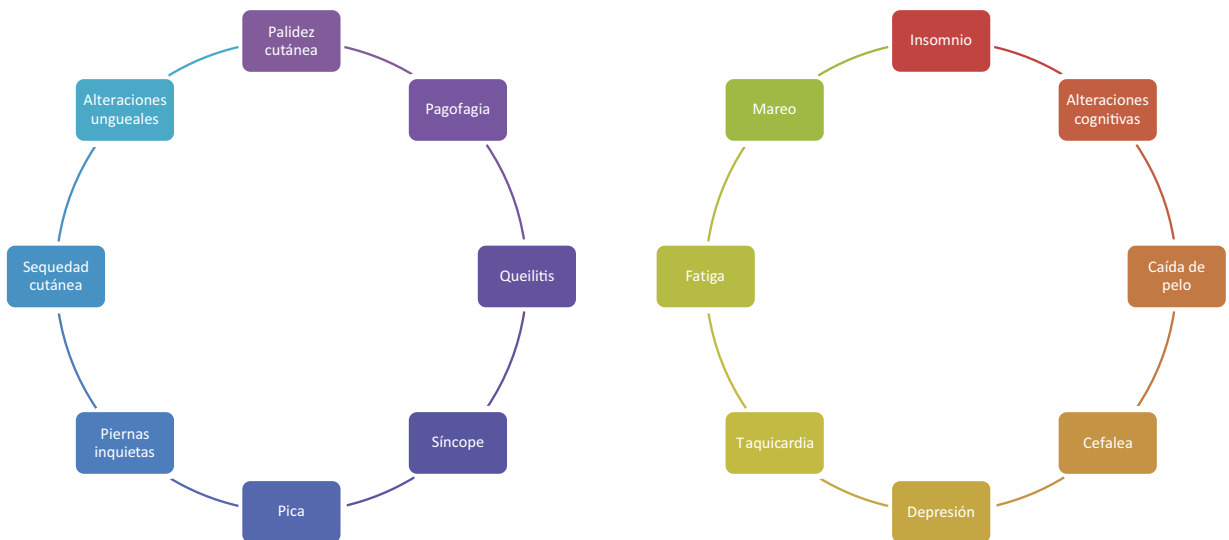


2º DESAFÍO Burden



Abdul Kadir R et al. Driving improvement of diagnosis and awareness of heavy menstrual bleeding in women among physicians. *Haemophilia*. 2024 Sep;30(5):1185-1192.
 James PD, Flood VH, Connell NT. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2025 Jul 22;9(14):3553-3555

Ferropenia



Myrin-Westesson L, Elfvinge P, Zetterberg E, Olsson A. Prevalence of heavy menstrual bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia, and treatment in women with von Willebrand disease: a cohort study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025;9(4):102949.



4º DESAFÍO Seguimiento

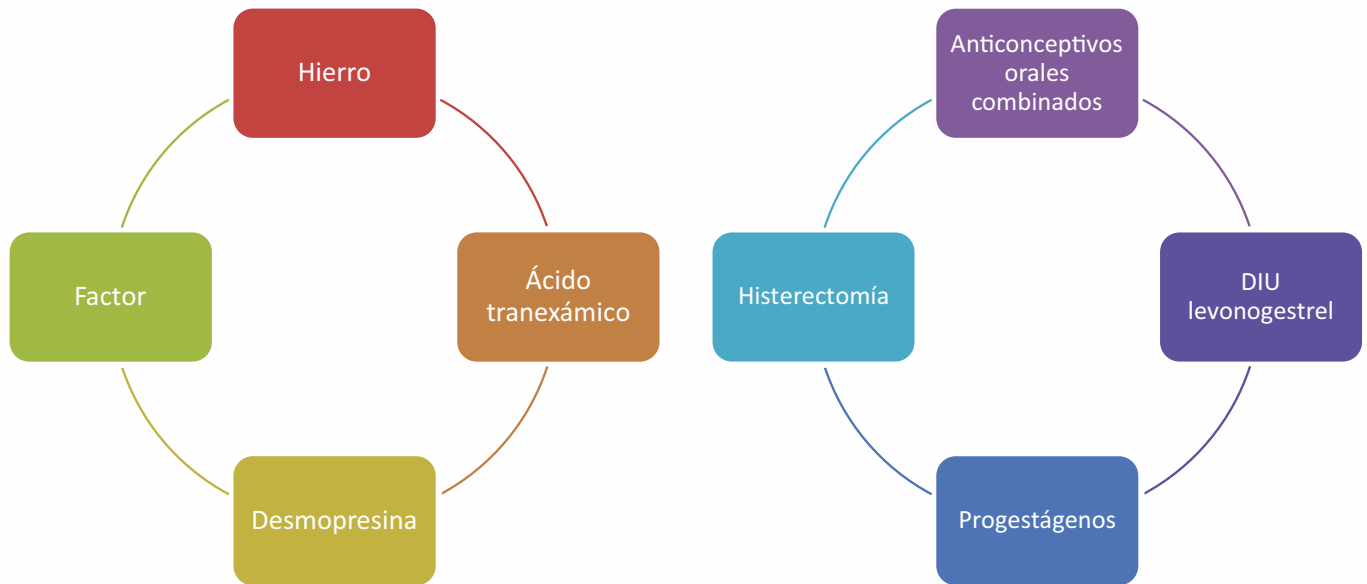


Diagnóstico
Soporte familiar

Menorragia
Ferropenia/Anemia
Consejo reproductivo

Multidisciplinar
Plan de parto
Epidural
Profilaxis/Tratamiento

Otros sangrados
Anticoagulación
Antiagregación
Cirugías



James AH. Women and bleeding disorders. Haemophilia. 2021 May;27 Suppl 3:74-79.

Therapeutic approaches	Mechanism of reducing HMB	Type of VWD	Route of administration
Current approaches			
DDAVP ^{36,38}	Releases VWF from endothelium, increases VWF and FVIII	Type 1, 2	IV, SC, IN
Tranexamic acid ^{39,40}	Inhibits fibrinolysis	Type 1, 2, 3	IV, PO
Combined oral contraceptive ⁴¹	Increases FVIII and VWF synthesis	Type 1, 2, 3	PO
Levonorgestrel intrauterine system ^{42,43}	Releases local progesterone into the uterine cavity	Type 1, 2, 3	IU
Plasma-derived VWF ⁴⁴	Increases VWF exogenously	Type 1, 2, 3	IV
Recombinant VWF ^{45,46}	Increases VWF exogenously	Type 1, 2, 3	IV
Endometrial ablation ^{3,46,48}	Removes endometrium by curettage, radiofrequency or microwave energy	Type 1, 2, 3	-
Hysterectomy ^{49,50}	Removes uterus	Type 1, 2, 3	-
Novel approaches			
Elanesoctocog ^{51,52}	Fusion protein FVIII-Fc-VWF-XTEN, increases FVIII exogenously	Type 2N	IV
Emicizumab ^{53,54}	Bispecific monoclonal antibody, mimics FVIII	Type 2, 3	SC
Rondarapivon pegol BT200 ^{55,56}	Aptamer blocks VWF-binding LRP1, increases VWF half-life	Type 2B	SC
KB-V13A12 ⁵⁷	Nanobody binds VWF and albumin, increases VWF half-life	Type 2B Preclinical	SC
VGA039 ⁵⁸	Monoclonal antibody to protein S inhibits TFPI and APC, improves thrombin generation	Preclinical	IV, SC
HMB-011 ⁵⁹	Bispecific antibody binds FVIIa, prolongs FVIIa half-life	Preclinical	IV
Platelet nanoparticles ⁶⁰	Nanoparticle binds VWF, platelets, prolongs VWF half-life	Type 2B, 3 Preclinical	SC
siRNA ^{61,62}	Allele-specific siRNA	Type 2A, 2B Preclinical	IV
AAV gene therapy ⁶³	AAV targets endothelium VWF	Preclinical	IV

HMB: heavy menstrual bleeding; VWD: von Willebrand disease. DDAVP: desmopressin; VWF: von Willebrand factor; FVIII: factor VIII; IV: intravenous; SC: subcutaneous; IN: intranasal; PO: per os; IU: intra-uterine; LRP1: low-density lipoprotein receptor-related protein 1; TFPI: tissue factor pathway inhibitor; APC: activated protein C; FVIIa: activated factor VII; siRNA: small interfering RNA; AAV: adeno-associated virus.

Medication	All types, N = 74% (n)	Type 1, n = 22% (n)	Type 2, n = 48% (n)	Type 3, n = 4% (n)
Self-reported HMB	66.2 (49)	68.2 (15)	68.8 (33)	25.0 (1)
Use of hormonal therapy	36.5 (27)	22.7 (5)	37.5 (18)	100.0 (4)
Effective	81.5 (22)	80.0 (4)	77.8 (14)	100.0 (4)
Medication to reduce menstruation (excluding hormone therapy)	68.9 (51)	95.5 (16)	66.7 (32)	75.0 (3)
Use of TXA	63.5 (47)	72.7 (16)	62.5 (30)	25.0 (1)
Effective	72.3 (34)	81.3 (13)	66.7 (20)	100.0 (1)
Use of desmopressin ^a	8.1 (6)	13.6 (3)	6.3 (3)	-
Effective	66.7 (4)	66.7 (2)	66.7 (2)	-
Use of VWFC	17.6 (13)	9.1 (2)	18.8 (9)	50.0 (2)
Effective	92.3 (12)	100.0 (2)	88.9 (8)	100.0 (2)
Use of iron therapy ^b	12.2 (9)	-	18.7 (9)	-

Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. von Willebrand disease: current status and future perspectives. Haematologica. 2025;110(2)



THESE PRINCIPLES OF CARE SERVE AS A FRAMEWORK TO GUIDE HAEMOPHILIA TREATMENT CENTRES WITH THE AIM OF POSITIVELY IMPACTING ON THE HEALTH, WELLBEING AND QUALITY OF LIFE OF WGBD



James AH. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. *Haemophilia*. 2021 Sep;27(5):e585-e593. doi:10.1111/hae.14379.



‘Las mujeres pueden tener hemofilia’

‘Hay otras medidas para el manejo del sangrado menstrual además de los ACHO’

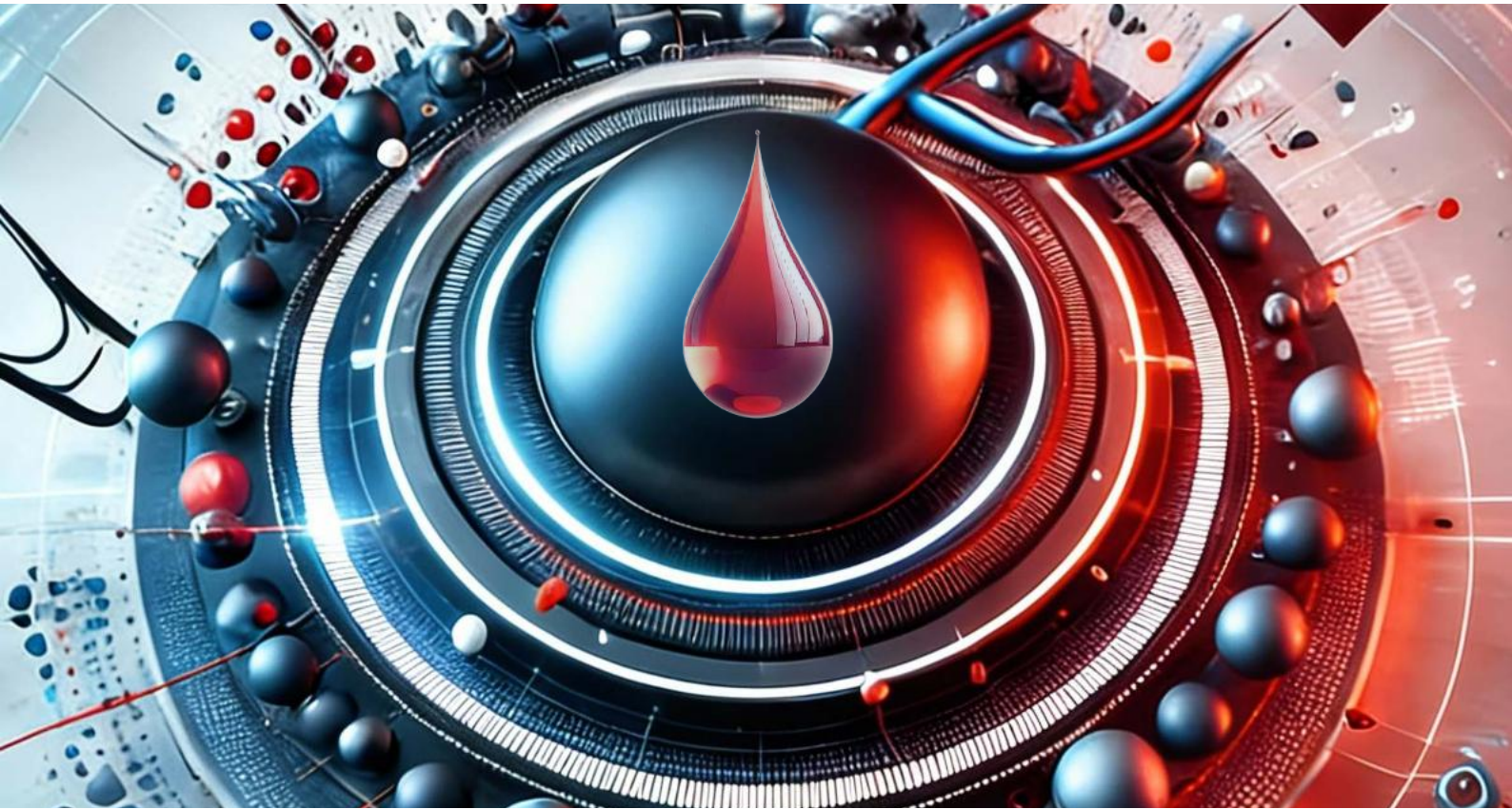
‘Que tu menstruación dure 8 días no es normal’

‘No tienes que sufrir anemia o ferropenia por el hecho de ser mujer’

Bibliografía

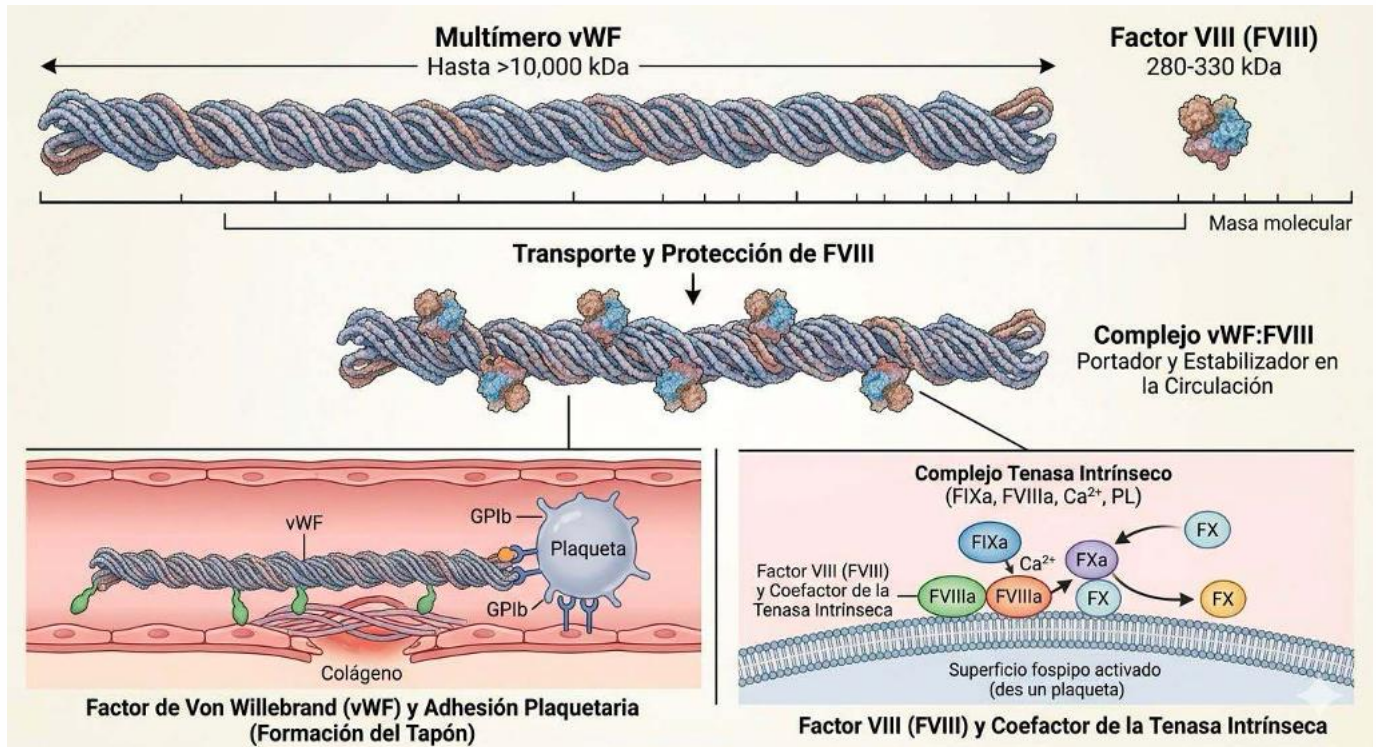
1. Abdul Kadir R et al. Driving improvement of diagnosis and awareness of heavy menstrual bleeding in women among physicians. *Haemophilia*. 2024 Sep;30(5):1185-1192.
2. James PD, Flood VH, Connell NT. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2025 Jul 22;9(14):3553-3555
3. Kasper CK, Lin JC. How many carriers are there? *Haemophilia*. 2010;16:842.
4. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5:51-54
5. Miller CH, Soucie JM, Byams VR, et al. Women and girls with hemophilia receiving care at specialized hemophilia treatment centers in the United States
6. Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J. women's Heal*. 2010;19:1231-1234
7. Galen KPM et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1883-1887
8. Dietrich JE, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020 Jul;105(7):1969-1976.
9. Comishen KJ et al. Etiology and diagnosis of heavy menstrual bleeding among adolescent and adult patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2025 Mar;23(3):863-876
10. Abdul Kadir R et al. Driving improvement of diagnosis and awareness of heavy menstrual bleeding in women among physicians. *Haemophilia*. 2024 Sep;30(5):1185-1192.
11. James PD, Connell NT. How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood*. 2021 Nov 11;138(19):1795-1804.
12. Monard ALL, Mussert CMA, van Duijl TT, et al. Bleeding disorder of unknown cause: an illustrated review on current practice, knowledge gaps, and future perspectives. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Nov;8:e102625

13. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Haematologica*. 2007 Mar;92(3):357-365.
14. Abdul Kadir R et al. Driving improvement of diagnosis and awareness of heavy menstrual bleeding in women among physicians. *Haemophilia*. 2024 Sep;30(5):1185-1192.
15. James PD, Flood VH, Connell NT. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2025 Jul 22;9(14):3553-3555
16. Myrin-Westesson L, Elfvinge P, Zetterberg E, Olsson A. Prevalence of heavy menstrual bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia, and treatment in women with von Willebrand disease: a cohort study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025;9(4):102949.
17. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. von Willebrand disease: current status and future perspectives. *Haematologica*. 2025;110(2)
18. James AH. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. *Haemophilia*. 2021 Sep;27(5):e585-e593. doi:10.1111/hae.14379



PROFILAXIS EN EVW

Dr. Michael Calviño Suárez.
Servicio de Hematología CHUAC.
GrHeCoXen.



INTRODUCCIÓN

¿Qué es la enfermedad de von Willebrand?

Trastorno hemorrágico hereditario más frecuente en el ser humano, causado por deficiencias cuantitativas o cualitativas del factor de von Willebrand (VWF).

- ▶ VWF media adhesión y agregación plaquetaria en sitios de lesión vascular
- ▶ VWF protege al FVIII de la degradación proteolítica en el plasma
- ▶ Clasificación: Tipo 1 (parcial cuantitativo), Tipo 2 (cualitativo), Tipo 3 (deficiencia completa)

Doble papel hemostático del VWF

- ① Hemostasia primaria
Adhesión plaquetaria al subendotelio
- ② Hemostasia secundaria
Transporte y estabilización del FVIII

BASES CLÍNICAS

Espectro clínico y fenotipos hemorrágicos

Tipo 1

Deficiencia cuantitativa parcial

Generalmente leve
Responde a desmopresina

Tipo 2

Deficiencia cualitativa (2A, 2B, 2M, 2N)

Fenotipo variable
Algunos subtipos graves

Tipo 3

Deficiencia completa de VWF

Fenotipo más grave
Sangrado espontáneo frecuente

Sangrados GI: asociación documentada con angiodisplasia — impacto clínico significativo en EvW

James PD, et al. Blood Adv. 2021;5(1):280-300.
Fressinaud E, et al. Semin Thromb Hemost. 2017;43:631-638.
Castaman G, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):639-643.

INDICACIONES

¿Cuándo considerar la profilaxis?

 <p>Hemartrosis Recurrente</p> <p>Pacientes con sangrados articulares repetidos. La profilaxis busca prevenir el desarrollo de artropatía progresiva y daño articular irreversible, similar al abordaje en hemofilia grave.</p>	 <p>Sangrado Gastrointestinal Crónico</p> <p>Episodios severos y recurrentes del tracto digestivo, frecuentemente asociados a angiodisplasia y que provocan anemia dependiente de transfusiones.</p>	 <p>Sangrado Menstrual Abundante</p> <p>Casos severos (menorragia) que resultan refractarios a tratamientos de primera línea, como terapias hormonales o agentes antifibrinolíticos.</p>	 <p>Sangrado Mucocutáneo Grave</p> <p>Epistaxis incontrolable o hemorragias orales espontáneas y frecuentes que afectan significativamente la calidad de vida y no ceden con medidas locales.</p>	 <p>Terapia Anticoagulante Concurrente</p> <p>Pacientes con fenotipo hemorrágico severo que requieren tratamiento antiagregante o anticoagulante por enfermedad cardiovascular subyacente.</p>
---	--	--	---	--

Perfiles candidatos

- ▶ EvW tipo 3
- ▶ Cualquier subtipo con hemartrosis
- ▶ Sangrado GI recurrente
- ▶ Menorragia grave
- ▶ Tipo 2A/2B con fenotipo severo

Berntorp E, Petri P. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(Suppl 1):S23-S26.
Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.
Halimeh S, et al. Thromb Haemost. 2011;105(4):597-604.

FUNDAMENTO CLÍNICO

Definición y objetivos de la profilaxis

Administración de concentrados que contienen VWF durante un período mínimo de 45 días, con la intención de prevenir la aparición de sangrados en ausencia de una hemorragia activa.

Objetivo terapéutico

No es alcanzar hemostasia normal en todo momento, sino modificar el fenotipo hemorrágico reduciendo sustancialmente la frecuencia, la gravedad y el impacto de los episodios de sangrado

Diferencia con tratamiento a demanda

El tratamiento a demanda actúa una vez producido el sangrado. La profilaxis busca prevenir su aparición, minimizando el daño tisular acumulativo y la artropatía progresiva

Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(2):565-569.
Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.

GUÍAS CLÍNICAS

Recomendación ASH/ISTH/NHF/WFH 2021

Recomendación condicional

Profilaxis a largo plazo, por encima del tratamiento exclusivamente a demanda, para pacientes pediátricos y adultos con EvW que presenten sangrados espontáneos frecuentes y graves que afecten a su calidad de vida

- ▶ Dosis orientativa: 40-80 UI VWF:RCo/kg, IV, al menos 1 vez/semana
- ▶ Certeza de la evidencia: baja
- ▶ Monitorización 2025: mantiene la recomendación sin cambios tras revisión de nueva literatura

Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.
James PD, et al. Blood Adv. 2025;9(14):3553-3555.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Opciones terapéuticas en profilaxis

Concentrados plasmáticos VWF/FVIII

Wilate
Haemate P
Fanhdi/Alphanate

VWF recombinante

Vonicog alfa
(Veyvondi/Vonvendi)

Desmopresina (DDAVP)

Uso periprofiláctico
Limitado a respondedores
EvW tipo 1 y algunos tipo 2

Antifibrinolíticos

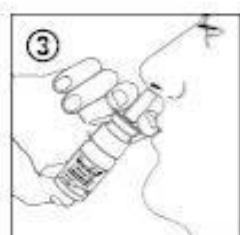
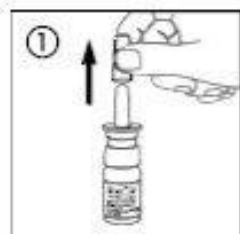
Ácido tranexámico
Complemento habitual
Especialmente en
sangrado mucocutáneo

Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.
Connell NT. Blood Adv. 2026;10(3):794-801.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

DDAVP

“...an increase of at least >2 times the baseline VWF activity level and a sustained increase of both VWF and factor VIII (FVIII):C levels >0.50 IU/mL for at least 4 hours .”



OPCIONES TERAPÉUTICAS

Matriz de Concentrados Plasmáticos (pdVWF)

	Wilate	Haemate P / Humate-P	Fanhdi / Alphanate
Row 1: Ratio VWF:FVIII	1:1 (Equilibrio fisiológico)	~2:1 (Exceso de VWF)	1,58:1
Row 2: Pureza	Alta pureza, doble inactivación	Intermedia	Alta pureza
Row 3: Respaldo Clínico Clave	Programa WIL-31 (fase 3 prospectivo)	Cohorte sueca (Berntorp), mayor experiencia a largo plazo	Estudio PRO.WILL (Primer ensayo aleatorizado)

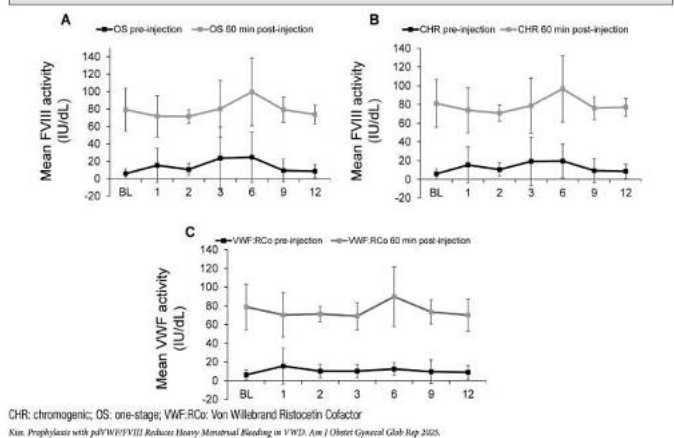
CONCENTRADOS PLASMÁTICOS

Wilate: VWF/FVIII con ratio 1:1

Concentrado derivado del plasma con ratio de actividad VWF:RCo a FVIII:C de aproximadamente 1:1.

- ▶ Ratio equilibrado: relevante para minimizar acumulación de FVIII en administración repetida
- ▶ Mayor base de evidencia prospectiva a través del programa WIL-31
- ▶ Datos de seguridad en pediátricos (NowakGottl)
- ▶ Eficacia demostrada en sangrado menstrual grave (subanálisis específico)

FIGURE 3 Mean FVIII one-stage (A), chromogenic (B) and VWF:RCo (C) activity for female patients of childbearing age during WIL-31



Sidonio RF Jr, et al. Blood Adv. 2024;8(6):1405-1414.
 Djambas Khayat C, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2026;10(1):102663.
 Sidonio RF Jr, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9(1):102636.

EVIDENCIA CLÍNICA

Estudio WIL-31: evidencia principal

Mayor estudio prospectivo específicamente diseñado para evaluar la profilaxis con un concentrado plasmático en EvW. Estudio multicéntrico, fase 3, abierto, cruzado (n=33).

84%

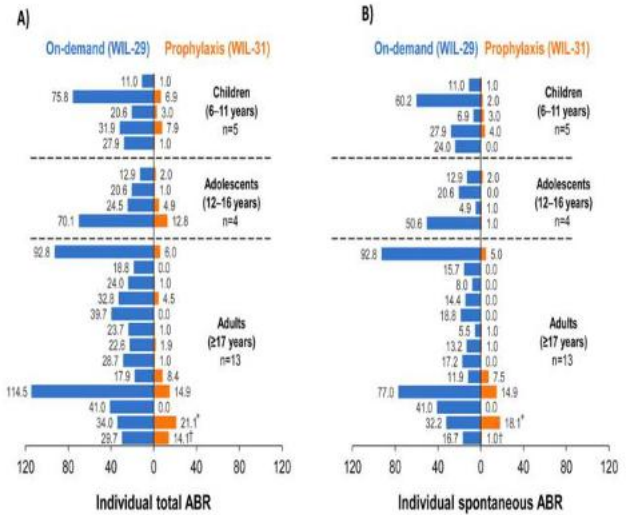
Reducción ABR total

87%

Reducción sangrado espontáneo

92%

Reducción ABR articular



Dosis mediana: 33 UI/kg por infusión | 82% sin ajuste de dosis | Sin eventos adversos graves

Sidonio RF Jr, et al. Blood Adv. 2024;8(6):1405-1414.

EVIDENCIA CLÍNICA

WIL-31: subanálisis en EvW tipo 3

Subanálisis de 22 pacientes con EvW tipo 3 del estudio WIL-31 (Djambas Khayat et al., 2026).

86%

Reducción ABR total (37,1 → 5,2)

93%

Reducción sangrado espontáneo (20,3 → 1,4)

92,4%

Reducción ABR articular (10 → 0,8)

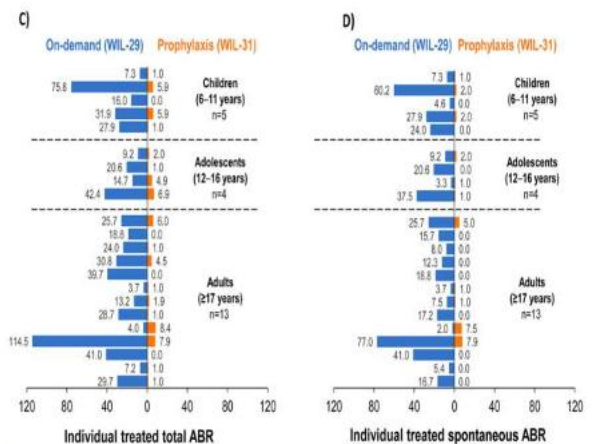


FIGURE 3 | Individual total ABR and spontaneous ABR for patients with type 3 VWD treated on-demand (WIL-29) or with wilate prophylaxis (WIL-31). *For this patient, 95% of bleeding events during WIL-31 were oral cavity bleeds due to underlying gingivitis. †For this patient, 95% of bleeding events during WIL-31 were traumatic.

Sin eventos adversos graves | Sin trombosis | Sin inhibidores | Sin seroconversiones

Djambas Khayat C, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2026;10(1):102663.

EVIDENCIA CLÍNICA

Cohortes históricas: experiencia a largo plazo

Cohorte sueca (Berntorp y Petrini, 2005)

- 35 pacientes (28 tipo 3)
- Hasta 35 años de seguimiento
- Hemartrosis: reducción a 0,3/paciente/año
- Sangrados GI: reducción a 0,4/paciente/año
- Hallazgo clave: inicio precoz de profilaxis asociado a menor artropatía (p=0,002)
- 3 pacientes desarrollaron inhibidores

Cohorte alemana (Halimeh et al., 2011)

- 32 pacientes (niños, adolescentes, adultos)
- Profilaxis secundaria a largo plazo
- Sangrado mensual: 3 → 0,07 episodios/mes (p<0,001)
- Reducción del score de sangrado del 94%
- 1 paciente (3,1%) desarrolló inhibidor de alta respuesta

Berntorp E, Petrini P. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(Suppl 1):S23-S26.
Halimeh S, et al. Thromb Haemost. 2011;105(4):597-604.

CONCENTRADOS PLASMÁTICOS

Haemate P y Fanhdi/Alphanate

Haemate P / Humate-P

Pureza intermedia, ratio VWF:FVIII ~2:1

Ampliamente utilizado en Europa y Norteamérica

Mayor experiencia clínica acumulada

Riesgo teórico de menor acumulación de FVIII por su ratio >1

Fanhdi / Alphanate

Alta pureza, ratio VWF:FVIII 1,58:1

Primer ensayo aleatorizado (PRO.WILL) realizado con este producto.

Doblemente inactivado.

Referencia clave para la evidencia aleatorizada en profilaxis

Peyvandi F, et al. Blood Transfus. 2019;17:391-398.
Coppola A, et al. Haemophilia. 2006;12:229-232.

EVIDENCIA CLÍNICA

PRO.WILL y VWD Prophylaxis Network

PRO.WILL (Peyvandi et al., 2019)

- Primer ensayo aleatorizado en profilaxis de EvW
- 19 pacientes (10 profilaxis vs 9 a demanda) EvW severa
- Reducción significativa del score de sangrado ($p=0,001$)
- Sin eventos adversos ni trombosis
- Limitaciones: tamaño muestral reducido, desequilibrios por sexo, finalización prematura.

VWD Prophylaxis Network (Abshire et al., 2013-2015)

- Esfuerzo multicéntrico para generar evidencia
- Estudio inicial (2013): 10 pacientes
- Reducción del 87% en sangrados mensuales
- Escalada de dosis (2015): 13 pacientes
- Dosis escalonadas: 50/40/30 UI VWF:RCo/kg con escalada si respuesta insuficiente
- Pautó aproximación escalonada como modelo

Peyvandi F, et al. Blood Transfus. 2019;17:391-398.
Abshire TC, et al. Haemophilia. 2013;19:76-81.
Abshire T, et al. J Thromb Haemost. 2015;13:1585-1589.

VWF RECOMBINANTE

Vonicog alfa (Veyvondi / Vonvendi)

Primer VWF humano recombinante disponible. No contiene FVIII, minimizando el riesgo de acumulación. Contiene multímeros de ultra-alto peso molecular.

Mecanismo

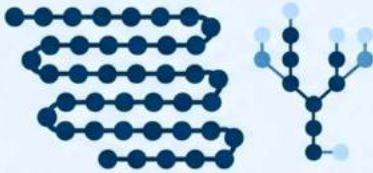
- Estabiliza el FVIII endógeno del paciente
- Dosis profiláctica (EPAR): 40-60 UI/kg, 1-2 veces/semana
- Potencial ventaja en pacientes que desarrollan niveles elevados de FVIII con concentrados plasmáticos

Evidencia: fase 3 (Leebeek et al., 2022-2023)

- 18 pacientes con EvW grave (tipo 3)
- Grupo Prior OD (n=10): ABR 0,96 vs 6,5 — reducción 85%
- Grupo Switch (n=8): ABR 2,1 vs 0,05 previo con otro concentrado
- 87% de sangrados resueltos con una sola infusión

Leebeek FWG, et al. Eur J Haematol. 2023;111:29-40.
Leebeek FWG, et al. Blood. 2022;140(2):89-98.
European Medicines Agency. Veyvondi (vonicog alfa): EPAR product information.

Perfil Molecular



- Conserva más multímeros de alto peso molecular (no expuesto a la escisión por ADAMTS13).
- Tiene **diferencias de glicosilación/sialilación**, lo que influye directamente en su vida media.

Farmacocinética



- **pdVWF** (Derivado del plasma): vida media de 10–12 h.
- **rVWF (Recombinante)**: vida media cercana a 20 h.

Consideraciones Clínicas y Logísticas



Origen no humano: Al no derivar de sangre humana, puede ser aceptable para algunos pacientes que rechazan hemoderivados.



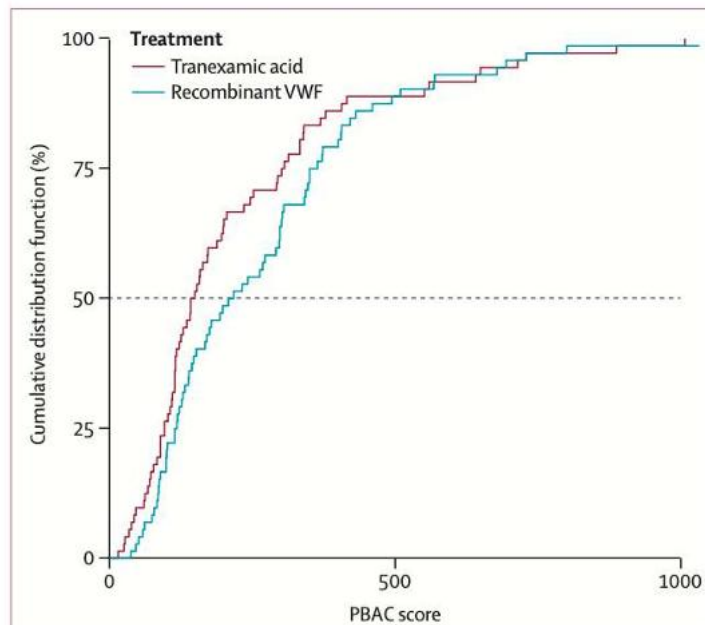
Individualización: La dosis y frecuencia pueden variar según el paciente y la situación clínica.



Acceso: La disponibilidad depende de la región.

EVIDENCIA CLÍNICA

Estudio VWDMin: rFVW y ácido tranexámico en SMA



Ragni MV, et al. Lancet Haematol. 2023;10(8):e612-e623.

PRÁCTICA CLÍNICA

Implicaciones para la práctica clínica

Dosificación y monitorización

- ▶ Dosis inicial: 20-60 UI/kg, 2-3 veces/semana (concentrados plasmáticos)
- ▶ VWF recombinante: 40-60 UI/kg, 1-2 veces/semana
- ▶ Monitorizar VWF:RCo y FVIII (detectar acumulación de FVIII y riesgo trombótico)
- ▶ Evaluación clínica regular de episodios de sangrado + herramientas estandarizadas (ISTH-BAT)

Barreras y consideraciones

- ▶ Coste elevado de los concentrados
- ▶ Acceso venoso frecuente (problemático en pediatría)
- ▶ Variabilidad interindividual en respuesta
- ▶ Ausencia de criterios estandarizados de inicio y finalización
- ▶ Experiencia de centro como factor clave

Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.
James PD, et al. Blood Adv. 2025;9(14):3553-3555.
Platton S, et al. Br J Haematol. 2024;206(6):2049-2071.

Práctica Clínica: Algoritmos de Dosificación

pdVWF (Wilate, Haemate P, etc.)

- Dosis Inicial: 20-60 UI VWF:RCo / kg.
- Frecuencia: 2 a 3 veces por semana.

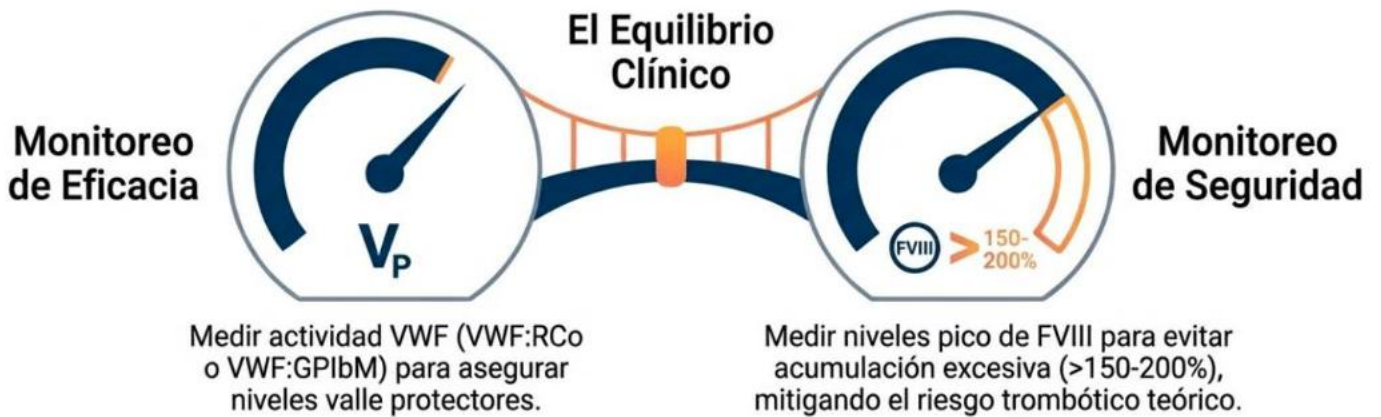
rVWF (Vonicog alfa)

- Dosis Inicial: 40-60 UI / kg.
- Frecuencia: 1 a 2 veces por semana (vida media extendida).

Escalada de Dosis (VWD Prophylaxis Network)

Estrategia recomendada: Iniciar con 50 UI/kg 1x/semana. Escalar a 2x o 3x/semana si la respuesta clínica (especialmente en sangrado GI o articular) es insuficiente.

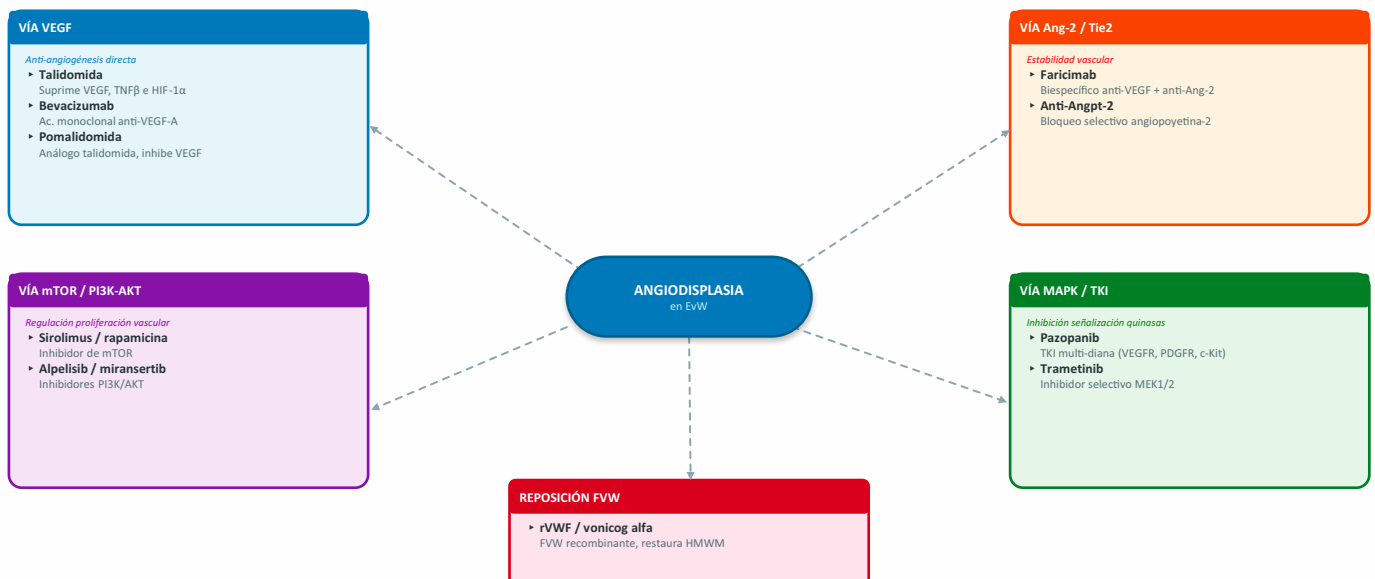
Monitorización y Seguridad en Profilaxis



Riesgo de Inhibidores: Aloanticuerpos contra VWF son una complicación infrecuente pero grave, observada principalmente en pacientes tipo 3 con grandes deleciones. Requiere vigilancia periódica.

PERSPECTIVAS

Dianas terapéuticas en angiodisplasia asociada a EvW



PERSPECTIVAS

Perspectivas terapéuticas emergentes

Emicizumab

- Anticuerpo biespecífico anti-FIXa/FX
- Mimetiza función del FVIII
- Eficacia demostrada en EvW tipo 3 grave
- No corrige las funciones plaquetarias del VWF

Efanesoctocog alfa

- FVIII recombinante de vida media extendida
- Potencial utilidad en EvW tipo 2N
- Función de unión plaquetaria del VWF intacta pero vida media del FVIII reducida

Otras aproximaciones

- Anti-VEGF para angiodisplasia GI
- HMB-002 bloqueo de la vía neonatal FcR
- Anti-ADAMTS13 para prolongar vida media del VWF
- El rondoraptivonpegol es un aptámero pegilado que se une al dominio A1 del VWF, reduciendo su eliminación por la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad de los macrófagos.
- Terapia génica en fases preclínicas
- VGA039 anticuerpo anti proteína S.

Connell NT. Blood Adv. 2026;10(3):794-801.

LIMITACIONES

Limitaciones de la evidencia disponible

- 1 **Escasez de ensayos aleatorizados** → Solo un RCT disponible
- 2 **Muestras reducidas** → El estudio más grande (WIL-31) completó 33 pacientes
- 3 **Heterogeneidad de definiciones** → Productos, regímenes y medidas de resultado variables
- 4 **Diseño pre-post predominante** → Sesgo de regresión a la media no puede descartarse
- 5 **Lagunas por subtipos** → Datos limitados en tipos 1 grave, 2A, 2B y 2M

Peyvandi F, et al. Blood Transfus. 2019;17:391-398.
Connell NT, et al. Blood Adv. 2021;5(1):301-325.
James PD, et al. Blood Adv. 2025;9(14):3553-3555.

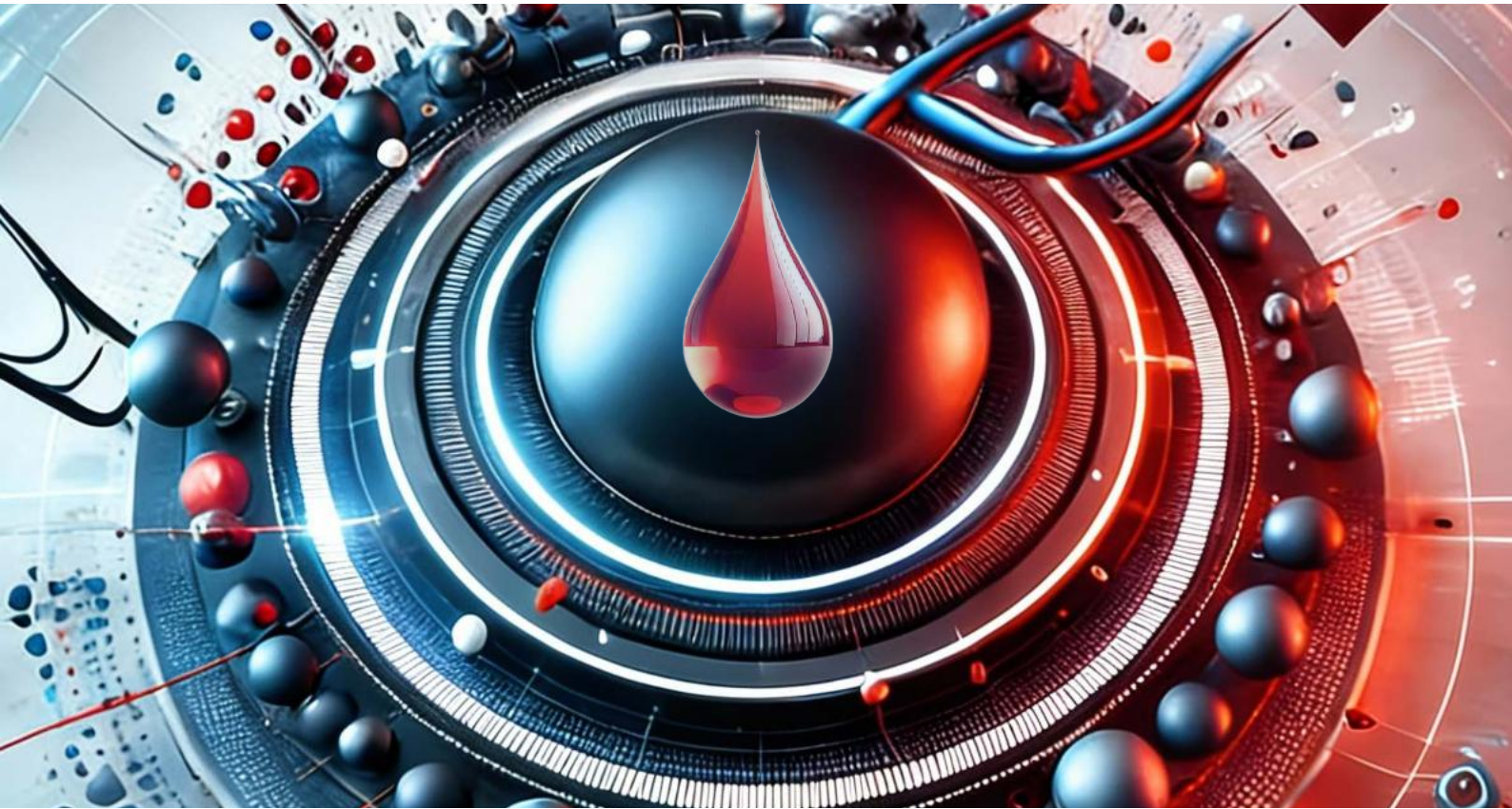
Mensajes clave

- 1 La profilaxis reduce consistentemente la tasa de sangrado en un 76-92% en pacientes con EvW grave
- 2 Los candidatos más claros: EvW tipo 3 con sangrados frecuentes, hemartrosis recurrente, sangrado GI crónico y menorragia grave
- 3 Wilate dispone de la mayor base de evidencia prospectiva (WIL-31). Haemate P aporta la mayor experiencia acumulada a largo plazo. Vonicog alfa ofrece la ventaja de evitar acumulación de FVIII
- 4 Las guías ASH/ISTH 2021 mantienen recomendación condicional: evidencia consistente pero de solidez limitada
- 5 La instauración precoz puede prevenir el desarrollo de artropatía — dato clave de la cohorte sueca con seguimiento >30 años

Bibliografía

1. Abshire TC, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013;19:76-81.
2. Abshire T, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1585-1589.
3. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(Suppl 1):S23-S26.
4. Castaman G, et al. Von Willebrand's disease diagnosis: difficulties and opportunities. *Haematologica*. 2003;88:94-108.
5. Castaman G, et al. How I treat von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):639-643.
6. Connell NT, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):301-325.
7. Connell NT, et al. Von Willebrand disease: proposing definitions for future research. *Blood Adv*. 2021;5(2):565-569.
8. Connell NT. Treatment of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2026;10(3):794-801.
9. Coppola A, et al. Long-term prophylaxis with intermediate-purity factor VIII concentrate (Haemate P) in a patient with von Willebrand disease type 3. *Haemophilia*. 2006;12:229-232.
10. Crossette-Thambiah C, et al. Angiodysplasia in von Willebrand disease: understanding the clinical and basic science. *Haematologica*. 2025;110(3):588-595.
11. Djambas Khayat C, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with a plasma-derived von Willebrand factor: factor VIII concentrate in patients with type 3 von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2026;10(1):102663.
12. European Medicines Agency. Veyvondi (vonicog alfa): EPAR product information. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>.
13. Fressinaud E, et al. Angiodysplasia in von Willebrand disease: understanding the clinical and basic science. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:631-638.

14. Halimeh S, et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):597-604.
15. James PD, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280-300.
16. James PD, et al. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2025;9(14):3553-3555.
17. Leebeek FWG, et al. Recombinant von Willebrand factor for the treatment of von Willebrand disease. *Blood.* 2022;140(2):89-98.
18. Leebeek FWG, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease. *Eur J Haematol.* 2023;111:29-40.
19. Peyvandi F, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF:FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease (PRO.WILL). *Blood Transfus.* 2019;17:391-398.
20. Platton S, et al. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: a joint BSH/UKHCDO guideline. *Br J Haematol.* 2024;206(6):2049-2071.
21. Ragni MV, et al. Recombinant von Willebrand factor and tranexamic acid for heavy menstrual bleeding in patients with von Willebrand disease in the USA (VWDMin). *Lancet Haematol.* 2023;10(8):e612-e623.
22. Sidonio RF Jr, et al. Von Willebrand factor:factor VIII concentrate (Wilate) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease (WIL-31). *Blood Adv.* 2024;8(6):1405-1414.
23. Sidonio RF Jr, et al. Efficacy of regular prophylaxis with a plasma-derived von Willebrand factor:factor VIII concentrate with a 1:1 activity ratio in reducing heavy menstrual bleeding in women with von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9(1):102636.



NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA E IMPACTO EN LAS NECESIDADES NO CUBIERTAS

Dr. Roi Ferreiro Ferro.
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA.

CONFLICTOS DE INTERÉS

- El autor declara **no tener conflictos de interés**

OBJETIVOS DE LA CHARLA

- A. Revisar **novedades terapéuticas recientes**
 - Nuevo FVIII EHL
 - Terapia no Factor: miméticos, rebalanceadores
 - Terapia génica (paciente seleccionado)
- B. Analizar **implicaciones clínicas reales**
- C. Anticipar posibles **cambios en el algoritmo terapéutico**

LIMITACIONES DEL TTO ACTUAL

1. Profilaxis con FVIII/FIX

- Variabilidad farmacocinética interindividual → Variabilidad en niveles de factor
- Necesidad de **infusiones intravenosas frecuentes** → **Carga terapéutica crónica**
- Dificultad para mantener niveles protectores constantes → Episodios hemorrágicos incluso en profilaxis
- Impacto en calidad de vida

2. Bypass agents

- Control hemorrágico **variable e impredecible**
- Mayor complejidad terapéutica en pacientes con **inhibidores**

3. Terapias subcutáneas no sustitutivas

- No restauran la **producción fisiológica de factor**
- Persisten riesgos de **sangrado residual**

FVIII: ¿hay algo realmente nuevo?

- El FVIII sigue siendo relevante, pero ya no es el centro del algoritmo
- EHL “clásicos”: techo farmacocinético
- Individualización con PK: ya estándar, no novedad
- Adhesión vs carga terapéutica

El FVIII mantiene su papel, pero la evolución terapéutica y el avance de los EHL de nueva generación están redefiniendo el algoritmo, priorizando menor carga terapéutica, mayor adherencia y protección sostenida

EFANESOCTOCOG ALFA

- 1.- Factor VIII con **vida media muy prolongada**, alta eficacia y excelente perfil de seguridad. Independiente de VWF → supera el techo farmacocinético
 - 2- Administración **semanal**
 - 3.- Mantiene actividad normal o cuasi normal durante gran parte de la semana
Niveles valle a día 7 → 10–15% con dosis semanal.
 - 4.- ¿FVIII “cuasi curativo”? protección casi fisiológica y baja carga terapéutica
 - 5.- ¿**compite con emicizumab** en pacientes sin inhibidor?
¿Preferimos fisiología normalizada (FVIII real) o máxima comodidad (emicizumab)?
- El 80% no presenta sangrados**

EFANESOCTOCOG ALFA

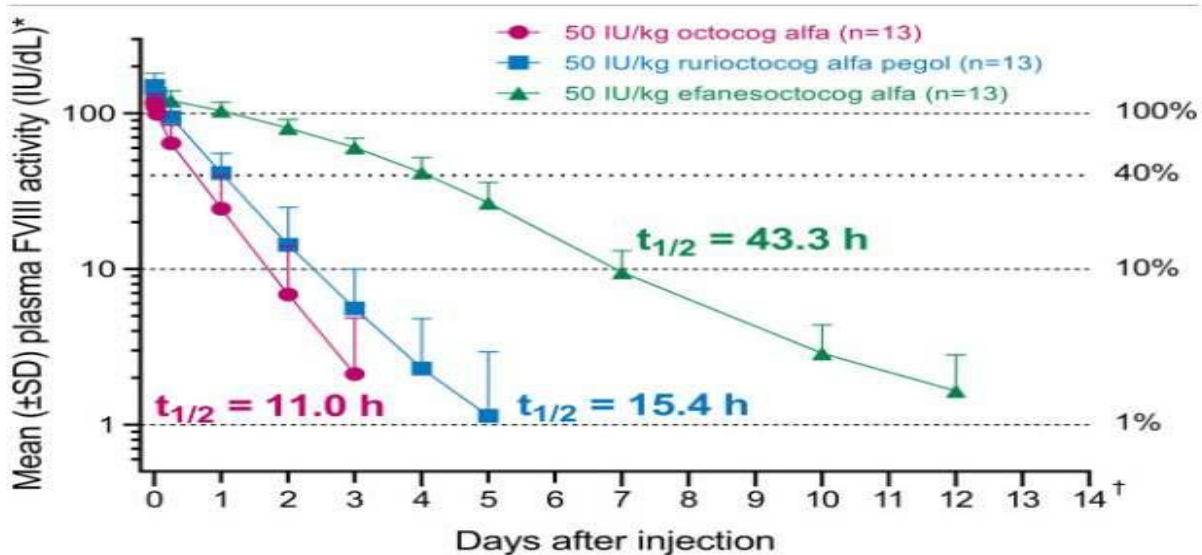
- FVIII de vida media extendida (EHL de nueva generación) recombinante de diseño bioingenierizado que supera las limitaciones de vida media de todos los FVIII previos.
- FVIII recombinante **fusionado a Fc-VWF-XTEN**.
- Fue diseñado para **evitar la dependencia del VWF**, permitiendo una vida media mucho mayor que cualquier FVIII estándar o EHL previo.
- Aprobación EMA: 17 de junio de 2024
- Fecha de autorización de la presentación 2000 UI: 20 de junio de 2024
- IPT – AEMPS: 13 de febrero de 2025
- Financiado desde el 28 de abril de 2025 para todas las edades: tto de hemorragias, profilaxis rutinaria y manejo perioperatorio

EFANESOCTOCOG ALFA

- Eficacia clínica (**ensayos pivotaes XTEND-1, XTEND-Kids**)
- Indicación: tratamiento, prevención de hemorragias y profilaxis perioperatoria en adultos, adolescentes y niños con hemofilia A.
- Mantiene niveles de FVIII >40 % durante buena parte de la semana con una dosis semanal.
- Niveles valle (trough level) cercanos al 15 % antes de la siguiente dosis
- **En los FVIII tradicionales, el VWF actúa como “escudo” protector. La vida media no puede superar el límite fisiológico impuesto por la cinética del VWF (15-20h).
- Efanesoctocog alfa rompe ese límite gracias a:
 - a) Dominio Fc (reciclaje por vía del receptor FcRn)
 - b) XTEN proteins (protección contra degradación)
 - c) Dominio VWF-mimético propio (no depende del VWF endógeno)

EFANESOCTOCOG ALFA

- Estructura modificada → **prolonga la permanencia plasmática**, aumentando el tiempo en niveles terapéuticos
- Vida media 3-4 veces superior a los FVIII previos. FVIII funcional completo, pero con prolongación cinética. Actividad “cuasi-normal” varios días → nunca visto antes con un FVIII.
- Sustituye el FVIII ausente, permitiendo la formación del complejo tenasa intrínseco (FVIIIa + FIXa) → generación acelerada de trombina.
- Ofrece niveles valle persistentemente altos, llegando a 40-50 % durante buena parte de la semana con dosis semanal
- Mantiene niveles valle > 10-15 %, muy por encima del 1-3 % típico de otros EHL.
- Niveles cercanos a >40 % durante gran parte de la semana.
- Administración 1 vez a la semana (< carga terapéutica, accesos venosos y mejora la adherencia.)



Los tres productos alcanzan un pico inicial de FVIII similar; la ventaja de efanesoctocogalfa no radica en un mayor Cmax, sino en mantener niveles elevados de FVIII durante mucho más tiempo (mayor vida media y AUC)

EFANESOCTOCOG ALFA

- Eficacia clínica: Ensayos pivotaes (XTEND-1 y XTEND-Kids)
- ->Proporciona protección excelente frente a sangrados en niños y adultos.
- -ABR medio ~0.7 y mediana 0, con muchos pacientes sin ningún sangrado durante el año.
- -Reducción del sangrado del 77 % respecto a la profilaxis previa
- Datos del estudio europeo (EMA): En 159 pacientes en profilaxis semanal:
- 0.70 sangrados/año
- Anteriormente presentaban 3 sangrados/año → mejora sustancial.
- Real-world evidence → series reales, los pacientes que cambiaron desde SHL, EHL o emicizumab:
- Alta protección frente al sangrado
- Adherencia excelente
- Resultados consistentes con los ensayos clínicos

Seguridad y ventajas frente otros FVIII EHL

- Excelente perfil de seguridad en adultos y niños.
- Baja tasa de inhibidores, comparable a otros FVIII recombinantes de última generación.
- Buen manejo perioperatorio: la mayoría de sangrados se resolvieron con una sola dosis

- Respecto a los EHL clásicos (pegilados, Fc-fusion tipo Elocta):
 - I. Vida media mucho más prolongada.
 - II. Menos infusiones: una semanal vs 2–3/semana.
 - III. Mejores niveles valle → mejor protección articular.
 - IV. Útil en pacientes con fenotipo hemorrágico más agresivo o actividad física elevada

Efanesoctocog alfa: Impacto clínico y práctico

Beneficios directos

- Protege casi toda la semana con niveles funcionales altos.
- Reducción clara del riesgo de hemartrosis y complicaciones musculoesqueléticas.
- Posible preservación articular a largo plazo.

Beneficios indirectos

- Facilita viajes y vida laboral/escolar. Simplifica cirugía, deportes y actividades intensas.
- Menor desgaste de accesos venosos.

- Efanesoctocog alfa → ABR ≈ 0,7, coherente con los ensayos XTEND-1.
- Los EHL previos → rondan ABR ≈ 2–3.
- Los FVIII estándar (SHL) → suelen situarse en ABR ≈ 4–5.
- El tratamiento a demanda → ABR muy alto (>10)

Efanesoctocog alfa: ¿Compite con Emicizumab?

- Los documentos analizados indican que sí puede competir, especialmente en:
 - 1) Pacientes **sin inhibidores** que desean **terapia “tipo FVIII”**.
 - 2) **Personas activas** que buscan niveles hemostáticos altos (no solo prevención basal).
 - 3) **Cirugía** programada (manejo más predecible con FVIII).
- Algunos expertos hablan de perfil “cuasi curativo” por los niveles alcanzados
- Independiente de VWF .
- Niveles valle >40–50% con dosis semanal

Nuevos no factor: panorama general

Fármaco	Diana	Frecuencia	Inhibidor	ABR mediana	Señales de seguridad
Emicizumab	FX/FXa	Semanal/Q2 – 4s	Sí/No	≈ 0	Trombosis rara (con bypass)
Concizumab	TFPI	Diario	Sí/No	< 1	Eventos trombóticos aislados
Marstacimab	TFPI	Semanal	Sí/No	< 1	Vigilancia trombótica
Fitusiran	Antitrombina	Mensual	Sí/No	≈ 0	Riesgo trombótico dependiente de dosis

EMICIZUMAB

- Referencia en **terapias “no factor”** actualmente
- **Ac monoclonal** humanizado IgG4 **biespecífico**.
- **Afinidad Dual**: un brazo se une al **FIXa** y otro al **FX**. Función de "Puente": Orienta espacialmente al **FIXa** y al **FX**, **acelera la activación del FX a FXa**, simulando la actividad del cofactor FVIIIa en el complejo tenasa.
- Independencia de Activación: **No requiere activación por trombina** → mantiene generación de trombina basal constante.
- **Ausencia de homología**: Al no compartir secuencia de aminoácidos con el FVIII, **no induce ni es neutralizado por los inhibidores** clásicos de FVIII.
- **Farmacocinética lineal y estable** → **Vida Media: 26-28 días** → estado equilibrio prolongados
- **Concentración Plasmática**: Tras una dosis de carga (3 mg/kg/semana por 4 semanas), se alcanzan niveles de equilibrio de ~50 µg/mL.
- **Fenotipo Hemostático**: Su actividad equivale aproximadamente a un 15-30% de actividad de FVIII (fenotipo de hemofilia leve), suficiente para prevenir la mayoría de los sangrados espontáneos

Emicizumab: Evidencia clínica

- Programa **HAVEN**: eficacia consolidada → múltiples ensayos Fase III en distintas edades y situaciones
- **Transforma el fenotipo de hemofilia A grave** a uno **equivalente a la hemofilia leve** (>15% actividad de FVIII), independientemente de inhibidores o frecuencia de administración (semanal/quincenal/mensual)
- **ENTODOS LOS ESTUDIOS** → **Reducciones muy altas en tasas de ABR >80-90%**. Alto porcentaje sin sangrados espontáneos.
- **HAVEN 1 y 2**: Demostraron reducciones del 87 - 99% en ABR en pacientes **con inhibidores** (adultos/adolescentes y pediátricos, respectivamente).
- **HAVEN 3 y 4**: Confirmaron eficacia similar en pacientes **sin inhibidores**, con pautas de mantenimiento cada 1, 2 o 4 semanas.
- **HAVEN 5**: ensayo fase III, región **Asia-Pacífico** → confirmó la eficacia (≥12 años) con hemofilia A, con y sin inhibidores. Reducción del **96% en los sangrados tratados** frente a la no profilaxis, validando que la administración **cada 4 semanas (6 mg/kg)** es tan efectiva y segura como la semanal, >50% 0 sangrados.
- **HAVEN 6**: Extendió su uso a pacientes con hemofilia A leve o moderada que requieren profilaxis

Estudio	N	Población	Régimen	Eficacia (Reducción ABR)	Hallazgo Principal
HAVEN 1	109	≥12 años con inhibidores	1.5 mg/kg QW	87% vs. no profilaxis	Reducción 79% vs. agentes puente (BPA).
HAVEN 2	88	<12 años con inhibidores	QW, Q2W, Q4W	99% (intra-paciente)	77–87% de los niños con cero sangrados.
HAVEN 3	152	≥12 años sin inhibidores	QW o Q2W	96–97% vs. no profilaxis	Superior a profilaxis con FVIII (68% de reducción).
HAVEN 4	41	≥12 años con/sin inhibidores	6 mg/kg Q4W	94% (estudio 1 brazo)	Eficacia robusta con dosis mensual.
HAVEN 5	85	≥12 años con/sin inhibidores	QW o Q4W	>90% vs. no profilaxis	Validación en región Asia-Pacífico.
HAVEN 6	72	HA leve o moderada	QW, Q2W, Q4W	ABR 0.9 (global)	66.7% sin necesidad de tratamiento por sangrado.
HAVEN 7	55	Lactantes (0–12 meses)	3 mg/kg Q2W	ABR 0.4 (tratados)	Seguridad y eficacia desde el diagnóstico neonatal.

Desafíos en el Laboratorio y Seguridad

- Altera drásticamente las pruebas convencionales de coagulación → **Interferencia en el aPTT**: Debido a su alta afinidad in vitro, el aPTT se acorta artificialmente, llegando a **niveles normales o supranormales**, por lo que **no sirve para monitorizar** la coagulación real
- **Monitorización**: Se deben **utilizar ensayos cromogénicos de FVIII** con factores de origen humano para medir su actividad "tipo FVIII"
- **Riesgo de MAT y eventos tromboembólicos** → **administración concomitante con dosis altas** (>100 U/kg/24h) de Complejo de Protrombina Activado (**aPCC/FEIBA**) >24 horas
- **Inmunogenicidad**: <5% desarrollan anticuerpos anti-fármaco (ADA), y solo en casos excepcionales son neutralizantes, provocando una pérdida de eficacia clínica

Situación	Prueba
Actividad FVIII con emicizumab	Cromogénico con reactivos bovinos
Monitorizar emicizumab	Ensayo calibrado anti-emicizumab
Sospecha ADA	Nivel de emicizumab
Cirugía	Cromogénico
aPTT	NO útil

TERAPIA NO FACTOR: EL PRESENTE

Emicizumab: dónde estamos en 2026

- Ha cambiado historia natural hemofilia A. Ya no es una innovación, **es estándar de cuidado**
- La mayoría de pacientes en profilaxis presentan **ABR ≈ 0**
- **Real-world data confirma** eficacia y seguridad a largo plazo
- Reduce la carga terapéutica y mejora claramente la calidad de vida
- **Pero NO es una cura.** *Emicizumab transforma la hemofilia grave en un fenotipo leve, pero no normaliza completamente la hemostasia.*
- Persisten **breakthrough bleeds**. Sangrados a pesar de profilaxis (+frec: trauma, cx y artic. diana --> FVIII/bypass)
- **Cirugía mayor** sigue requiriendo **FVIII**
- Problemas de **monitorización** (usar FVIII cromogénico).
- Nuevas preguntas: **profilaxis combinada Emi + FVIII**

Terapias miméticas del FVIII:

Mim8 – cofactores miméticos del FVIII

- Ac **monoclonal biespecífico** humano (IgG4) diseñado para imitar la función de FVIIIa
- NO es un factor coag fisiológico, sino un **mimético que restaura la actividad coagulante** defectuosa en hemofilia A, (diferencia de tto clásicos de reemplazo FVIII)
- **Funciona como biespecific antibody** que se une simultáneamente **FIXa y FX**
- **Puentea FIXa y FX** en la superficie de plaquetas activadas, **reemplazando la cofactoría de FVIIIa**.
- Al facilitar la interacción entre FIXa y FX, **incrementa la activación de FX → FXa**, promoviendo así la formación de **trombina (FIIa)** y la generación del coágulo eficaz.
- mecanismo similar al de emicizumab, pero con diferencias estructurales y de potencia que lo hacen más activo a concentraciones más bajas
- **Interfiere con APTT y ensayos de FVIII basados en APTT**; se recomienda usar **métodos cromogénicos no sensibles a Mim8**.

Mim8 : Ventajas diferenciales frente a terapias anteriores

- **Mayor potencia hemostática**

estudios preclínicos → **potencia x 10–18 veces superior** a un análogo de emicizumab en generación de trombina y restauración de la coagulación in vitro e in vivo

resultados muy prometedores: **84% sin sangrados** y buen perfil de seguridad (sin trombosis ni anticuerpos antifármaco reportados).

- **Subcutáneo y conveniente**

administración subcutánea con dosing semanal, cada 2 o incluso mensual, mejorando la experiencia del paciente frente a tto iv tradicionales

- **Potencial en presencia de inhibidores:** Funciona independientemente de anticuerpos inhibidores de FVIII

- Los datos clínicos iniciales indican una **vida media prolongada**, con perfiles terapéuticos que respaldan **dosis subcutáneas prolongadas** (pueden permitir regímenes menos frecuentes)

Mim8 : Evidencia clínica (ensayos)

- **Ensayo FRONTIER1 (Fase 2)**

→ N=42 pacientes con hemofilia A graves con y sin inhibidores.

→ Objetivo: evaluar seguridad, farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y eficacia

→ Resultados importantes:

- a) Bien tolerado, sin eventos adversos graves
- b) Propiedades PK/PD que respaldan estructuras de dosificación semanal a mensual.
- c) Baja tasa de hemorragias tratadas incluso en dosis más altas

→ **Perfil favorable de seguridad y vida media ~1 mes**, permitiendo **dosificación mensual**.

La **eficacia consistente** y el **amplio margen terapéutico** justificaron el avance directo a los estudios pivotaes **FRONTIER2** y **FRONTIER3**

Mim8 : Evidencia clínica (ensayos)

- **Ensayo FRONTIER2 / FRONTIER3 (fase 3) – datos actualizados**

→ Estudios más recientes reportan resultados muy prometedores → Reducción significativa ABR hemofilia A con y sin inhibidores.

- En **adultos y adolescentes**, datos presentados sugieren:

- a) Alto porcentaje de pacientes sin sangrados tratados y perfil de seguridad favorable.
 - b) No se han reportado eventos tromboembólicos significativos en estas cohortes.
 - c) Información preliminar sugiere que Mim8 podría ofrecer protección hemostática sostenida, mejora del control del sangrado y tto sc, transformando el manejo de la hemofilia A.
- En población **pediátrica** (1-11 años) tratada semanalmente con Mim8: ~74% de niños no experimentaron hemorragias tras varias semanas de tratamiento.
 - *Mim8 (2026): fase 3 avanzada con programa pivotal FRONTIER y solicitud regulatoria ya presentada, en evaluación pendiente de aprobación.*

Mim8 : Evidencia clínica (ensayos)

FRONTIER-2 (Adolescentes y Adultos):

- **Eficacia:** Datos de 52 semanas presentados en diciembre de 2025 mostraron una **reducción superior al 97% en ABR** en pacientes **sin profilaxis previa**.
- **Resultados:** El 86% de los pacientes con dosis semanal y el **95% con dosis mensual** experimentaron **cero sangrados** tratados.
- **Preferencia:** Los pacientes reportaron una fuerte preferencia por Mim8 debido a la menor carga del tratamiento y la comodidad del dispositivo inyector.

• **FRONTIER-3 (Población Pediátrica):**

- **Resultados Interinos recientes:** Mim8 demostró ser **eficaz y bien tolerado** en niños pequeños, con una reducción significativa de sangrados y mejora en la calidad de vida
- **Seguridad:** No se identificaron ETV ni anticuerpos neutralizantes contra el fármaco

Mim8 : Evidencia clínica (ensayos)

- **FRONTIER 4**: seguimiento de seguridad y eficacia a largo plazo.

Ensayo **fase 3b**, abierto y multinacional, que evalúa la **seguridad y eficacia a largo plazo de Mim8** en hemofilia A (con y sin inhibidores).

- **FRONTIER 5**: estudio de cambio directo desde emicizumab a Mim8, fase 3b bien tolerado.

Estudio de **extensión y “switch”**: cambio directo desde **emicizumab Mim8, sin lavado ni dosis de carga, con frecuencias de dosificación variables**.

Incluye **adultos y adolescentes**.

El cambio fue **bien tolerado, sin problemas de seguridad relevantes**, y con **preferencia del paciente**

Actualmente → Mim8 (2026): fase 3 avanzada con programa pivotal FRONTIER y solicitud regulatoria ya presentada, en evaluación pendiente de aprobación.

NXT007 – SuperEmicizumab

- **Anticuerpo bispecífico** de nueva generación
- **Indicación**: Hemofilia A (con o sin inhibidores)
- **Mecanismo de acción**:
 - A. Facilita la unión **FIXa – FX**, promoviendo coagulación
 - B. Diseñado para **actividad similar al FVIII normal**
- **Ventajas respecto a emicizumab**:
 - A. Mayor potencia → **dosis más bajas posibles**
 - B. **Intervalos de administración más largos**
 - C. **Perfil farmacodinámico optimizado**

Desarrollo clínico:

- **Fase I/II**: buena tolerancia y eficacia prometedora
- **Fase III**: planificada para 2026, incluyendo comparación con emicizumab
- **Resultados preliminares**: Buena tolerabilidad, actividad coagulante efectiva y dosificación más flexible

NXT007

- Mayor potencia y eficacia en restaurar la generación de trombina comparado con emicizumab. Alcanza valores normales con menor concentración.
- Prolonga más el tiempo de lisis del coágulo → > resistencia a la fibrinolisis

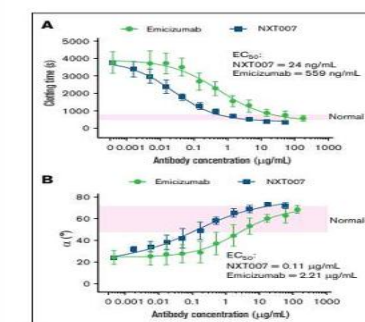
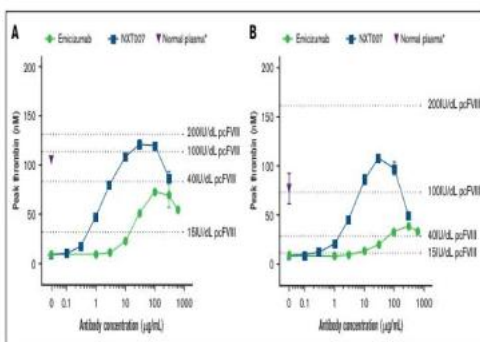


Figure 3. Clotting time and α -angle of HA-like blood spiked with NXT007 or emicizumab, measured by ROTEM. (A) CT and (B) α -angle of HA-like blood

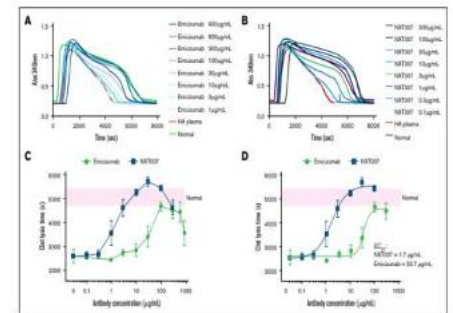


Figure 2. tPA-mediated clot lysis in HA plasma spiked with emicizumab or NXT007. tPA-mediated clot lysis. Rotemol profiles of HA plasma spiked with different concentrations of emicizumab (A) and NXT007 (B). (C) Clot lysis times across different concentrations of emicizumab and NXT007. (D) Fitted curves for the calculation of EC₅₀ values. In panels (C-D), data are shown as mean \pm SD and experiments were performed in triplicate. Panel D shows fitted curves (B-spline) fit from which the EC₅₀ values were calculated. Abs, absorbance.

Anti-TFPI: qué aportan de verdad

- **Expansión de nuevas moléculas no basadas en factores**, algunas incluso en desarrollo por vía oral → **facilidad de manejo ambulatorio**
 - **Concizumab y marstacimab**
 - Eficacia sólida. Regulan la inhibición de la vía del factor tisular, mejorando la generación de trombina.
 - Perfil “emicizumab-like”
 - ¿Ventajas reales vs emicizumab ?
- Seguridad trombótica: mensaje prudente, basado en datos recientes

Anti-TFPI Marstacimab y concizumab: Situación regulatoria y comercial

• **MARSTACIMAB**

- Aprobado en Europa y España como primera profilaxis **subcutánea semanal** para hemofilia A o B grave sin inhibidores.
- **1er anti-TFPI aprobado en la UE** para hemofilia A/B

• **CONCIZUMAB**

- FDA aprobación en diciembre 2024 en CON INHIBIDOR. En julio 2025 en SIN INHIBIDOR
- Aprobado por la EMA diciembre 2024. Reciente precio y financiación por el SNS y comercialización en España

Anti-TFPI Concizumab

- **Ac monoclonal anti-TFPI** (inhibidor vía del factor tisular) → bloquea TFPI, restaurando la generación de trombina (incluso en ausencia de FVIII o FIX)
- Único anti-TFPI con **indicación para la profilaxis de todos los tipos de hemofilia** en pacientes ≥12 años, tanto con **inhibidores como sin ellos**
- **Indicaciones** → aprobación transversal en todos los tipos de hemofilia en ≥12 años
 - a) Hemofilia **A con inhibidores** del FVIII
 - b) Hemofilia **A grave sin inhibidores** (FVIII < 1%).
 - c) Hemofilia **B con inhibidores** del FIX
 - d) Hemofilia **B moderada/grave sin inhibidores** (FIX ≤ 2%).
- Día 1 : dosis carga 1 mg/kg. Día 2 y hasta el ajuste de la dosis de mantenimiento: 0,20 mg/kg/d
- **Alas 4 semanas del inicio** → **Ajuste según niveles plasmáticos** (concentración concizumab). Medición mediante prueba diagnóstica in vitro validada. (target 200–4000 ng/mL)

Concizumab: Evidencia clínica y seguridad

- **Ensayos Clínicos Clave**

- **Fase 2 (Explorer4 y Explorer5)**

- Proyectos iniciales en hemofilia A/B con y sin inhibidores demostraron prueba de concepto.
- Reducciones significativas en ABR comparado con tratamiento bajo demanda.
- Concizumab fue bien tolerado, sin ETV graves ni retiradas por eventos adversos.

- **Fase 3 – Hemofilia con Inhibidores (Explorer7)**

- Estudio multicéntrico incluyendo hemofilia A y B con inhibidores.
- Concizumab profiláctico redujo el ABR median a ~0,8–0,0 con tto prolongado (~56 semanas).
- La terapia mostró superioridad frente a no profilaxis al reducir drásticamente sangrados tratados espontáneos y traumáticos.
- Reducción del 86 % en ABR comparado con tto on-demand (ABR ratio 0,14; $p < 0,001$)

Concizumab: Evidencia clínica y eficacia

- **Fase 3a – Hemofilia sin Inhibidores (Explorer8)**

- Ensayo fase 3a prospectivo y abierto que comparó concizumab vs ningún tto profiláctico.
- Después de ajustes de dosis tras eventos tromboembólicos iniciales, concizumab redujo significativamente el riesgo de sangrado:
 - Hemofilia A: ABR ratio $\approx 0,14$ vs no profilaxis.
 - Hemofilia B: ABR ratio $\approx 0,21$ vs no profilaxis.
- Tto generalmente bien tolerado después del ajuste de dosis.

- **EFICACIA:** Across multiple RCTs and systematic analyses

1. Reducciones marcadas en ABR (p. ej., de ~9,4–19,6 a ~1,3–2,9 episodios/año).
2. Mayor generación de trombina observada en estudios controlados.
3. Estabilidad plasmática del fármaco y de parámetros farmacodinámicos

Concizumab: SEGURIDAD

- Eventos adversos más comunes: Reactividad en sitio de inyección, síntomas tipo infección respiratoria, elevación de dímeros D.
- Inicialmente se observaron ETV no fatales en 2–3 pacientes, lo que llevó a pausas y ajustes de dosis en los estudios fase 3.
- Tras estas medidas y con regímenes ajustados → No se reportaron ETV tras reinicio.
- Anti-anticuerpos (ADAs) ~5–10 % pueden aparecer pero con impacto clínico limitado en la mayoría. La inmunogenicidad es baja y raramente clínicamente relevante. mayoría: Sin pérdida de eficacia, sin aumento de sangrado, sin relación clara con ETV

MARSTACIMAB

- **Ac monoclonal humano IgG1 anti-TFPI** → restaura la generación de trombina (independiente de FVIII/FIX)
- Amplía arsenal TTONOSUSTITUTIVO, (hemofilia B especial importancia)
- 1er tto anti TFPI de dosis fija aprobado para hemofilias graves (A y B) sin inhibidores en España y UE.
- **profilaxis subcutánea semanal** → mejora clara **adherencia** VS terapias IV.
- Beneficio especialmente relevante en:
 - a) pacientes con **mala adherencia a profilaxis IV**
 - b) **Hemofilia B** (menos opciones tto no sustitutivas)
- **Eficacia clínica (fase 3) → ensayo pivotal BASIS**, ttoprofiláctico vs tto demanda → **Disminución ABR 35,5%** y sangrados totales, espontáneos, articulares. ↑ % pac ABR ~0. Menor tto de rescate y < daño articular a largo plazo.
- **Reduce ABR** hasta >90% frente a terapia a demanda y ~35% frente a profilaxis tradicional

MARSTACIMAB: SEGURIDAD

- **Perfil de seguridad: favorable**, (+ frec: eventos adversos leves/reacciones locales)
- **Eventos Trombóticos:** estudio BASIS → no se reportaron ETV ni muertes.
(1 caso de hemorroide trombosada → inflamación local, no sistémica)
- **Dímero D:** A diferencia de otros fármacos, los aumentos de dímero D con marstacimab han sido menos frecuentes (aprox. 9.8% pac) y generalmente leves/transitorios.
- Uso de **Agentes de Rescate:** Tto hemorragias intercurrentes con FVIII o FIX durante la profilaxis con marstacimab no eleva de forma peligrosa los biomarcadores de trombosis (fragmentos de protrombina 1+2 o el dímero D).
- Profilaxis eficaz, sostenida y cómoda, alineada con los objetivos actuales de sangrado mínimo y mejora en calidad de vida y estado físico, con menor deterioro y mejor experiencia de tto.

FITUSIRAN: Reequilibrar la hemostasia

- Nueva clase tto → **RNAi** → reduce la antitrombina para aumentar generación de trombina
↓ síntesis hepática de antitrombina mediante RNAi
- **Hemofilia A y B con o sin inhibidores.** Alta eficacia. Administración SC mensual
- **Target:** Reducir anticoagulantes naturales **Reducción de AT** → ↑ generación de trombina.
Silencing antithrombin to rebalance hemostasis → Restauración equilibrio hemostático
- siRNA terapéutico. Conjugado con GalNAc
- **Target:** mRNA de antitrombina (SERPINC1) en hepatocitos → ↓ síntesis hepática ATIII
- **Mec. Acción: RNA interference:**
 1. Captación hepática por receptor ASGPR
 2. Incorporación al complejo **RISC**
 3. Degradación del mRNA de antitrombina
 4. ↓ niveles plasmáticos de AT (~70–80%)
- **Ensayos principales:** ATLAS-INH, ATLAS A/B, ATLAS PPX, ATLAS OLE

FITUSIRAN

- Reducción de antitrombina → objetivo terapéutico: 15– 35 %
- Relación: ↓ **antitrombina** → ↑ **trombin** generation. reduce la síntesis hepática de antitrombina y produce un re-equilibrio de la coagulación, aumentando la trombina.
- Biomarcadores: thrombination peak, ETP, D -dímero, fragmento F1+2
- **Resultados** clave (ABR anual) → Alta eficacia
- **ATLAS-INH.**
 - Fitusiran: ~0 –1
 - Bypass on-demand: ~10–12
 - Reducción de sangrado: ~90%
- **ATLAS A/B**
 - Comparación: profilaxis FVIII/FIX vs fitusiran
 - Resultados: reducción significativa de ABR
 - muchos pacientes 0 sangrados
- **Posicionamiento terapéutico** → Potenciales ventajas: administración mensual, eficacia independiente de inhibidores, ABR muy bajo

FITUSIRAN: ATLAS-A/B: Reducción ABR

- Diseño → Fase 3, abierto, randomizado. Hemofilia A/B **sin inhibidores**. n = 120
→ Fitusiran mensual vs factor on- demand
- **Resultado** → Reducción relativa **89.9% (p < 0.0001)**. 10 veces menos sangrados

Grupo	ABR estimado
Fitusiran	3.1
On-demand factor	31.0

ATLAS-INH: Hemofilia con inhibidores

- **Diseño:** Fase 3 randomizado, hemofilia A/B **con inhibidores** Fitusiran vs tto on-demand
- **Resultado:** ≈ 90% reducción de sangrados. **Eficacia independiente de inhibidores**

Grupo	ABR
Fitusiran	1.7
Bypass on-demand	18.1

- **0 sangrados** en ATLAS-INH ATLAS -A/B → Más de la mitad libres de sangrado

Grupo	0 sangrados
Fitusiran	51%
On-demand factor	5%

Grupo	0 sangrados
Fitusiran	66%
BPA on-demand	5%

ATLAS-PPX: switch desde profilaxis

- **Antes (profilaxis factor/BPA):** ABR mediana 4.4
- Con **FITUSIRAN:** ABR mediana 0
- **Reducción 61% del ABR.** Pacientes sin sangrados: 63%

Estudio	ABR control	ABR fitusiran
ATLAS-INH	16.8	0.0
ATLAS-A/B	21.8	0.0
ATLAS-PPX	4.4	0.0

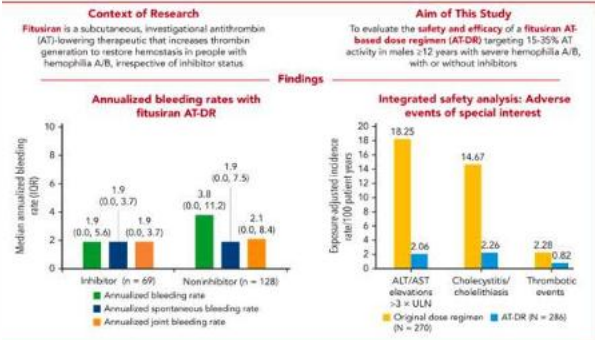
FITUSIRAN: Seguridad

- Evento clave histórico: **Trombosis fatal en 2017** → pausa del programa clínico
→ Mecanismo probable: ↓ **AT profundo** + uso concomitante de **altas dosis de factor**
- Medidas posteriores:
 - A. Nuevo algoritmo de manejo de sangrado
 - B. Límites de dosis de factor
 - C. Monitorización de AT
- Eventos observados: trombosis venosa, cerebral (raras), elevación transaminasas
- Seguridad → protocolos estrictos de manejo del sangrado. Diferente al de la hemofilia clásica. (no se comporta como déficit completo de FVIII o FIX)
- → **DOSIS REDUCIDAS**. Hemofilia AFVIII 10–20 UI/kg. Si inhibidor → rFVIIa dosis reduc
- **Evitar: altas dosis repetidas**. La combinación de fitusiran con dosis altas de factor o repetidas puede aumentar el riesgo trombótico. Dosis habituales de concentrados de factor o de agentes bypass, podemos generar un exceso de potencial trombótico

FITUSIRAN: Seguridad

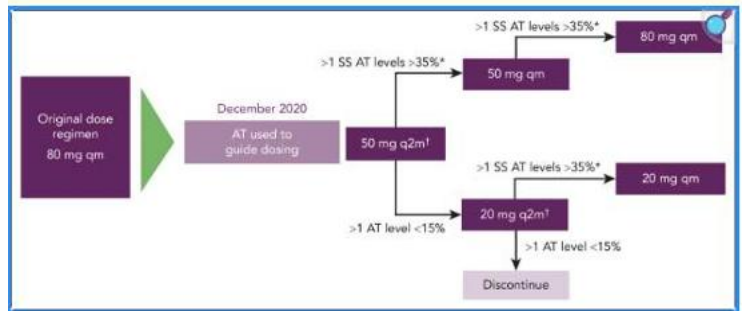
- ensayos fase 3 iniciales (programa ATLAS) → 80 mg/día sc una vez al mes → aparecieron eventos trombóticos (sobre todo si combinación con agentes hemostáticos)
- Se cambió a un esquema guiado por niveles de antitrombina. Objetivo → ATIII 15–35%
- El ajuste de dosis según niveles de AT-III (objetivo 15–35%) permitió mejorar la seguridad, reduciendo eventos trombóticos observados con esquemas previos.
- Dosis inicial más usada ahora: 50 mg subcutáneo cada 2 meses
- Después se ajusta individualmente.
- ≈78% de los pacientes terminan con dosis cada 2 meses (6 inyecciones al año).
- estudio **ATLAS-OLE**, el esquema de **dosificación guiada por niveles de antitrombina** mantuvo **tasas bajas de sangrado (ABR ≈1–2)** con buena protección hemorrágica. profilaxis eficaz y bien tolerada con dosificación individualizada basada en antitrombina
- **Situación actual** → Fármaco en **fase avanzada de desarrollo clínico (fase III)**, sin aprobación definitiva para uso clínico rutinario.
 - A. **España:** Fitusiran no está comercializado actualmente.
 - B. **EMA:** No dispone autorización de comercialización para uso clínico rutinario en Europa. Uso limitado a **ensayos clínicos y estudios de investigación**.

Safety and Efficacy of Fitusiran Antithrombin-Based Dose Regimen in People with Hemophilia A or B (ATLAS-OLE Study)



Conclusions: The fitusiran AT-DR was well tolerated and maintained clinically meaningful bleed protection in people with hemophilia A and B, with or without inhibitors.

Young et al. DOI: 10.1182/blood.2024027008



Breakthrough bleed management dosing guidelines

Guideline	FVIII	FIX standard half-life	FIX extended half-life	aPCC	Recombinant FVIIa
Recommended single dose	10 IU/kg	20 IU/kg	20 IU/kg	30 U/kg	≤45 µg/kg
Single dose should not exceed	20 IU/kg	30 IU/kg	30 IU/kg	50 U/kg	45 µg/kg
Repeat dose instructions	Mandatory to call the clinical study center before second dose. Consider evaluation and treatment at the clinical study center.				Mandatory to call site before third dose
	Should not repeat in <24 h	Should not repeat in <24 h	Should not repeat in <5 to 7 d	Should not repeat in <24 h	Should not repeat in <2 h
	Should be seen at site within 48 to 72 h if >2 doses are required				Should be seen at site within 48 to 72 h if >3 doses are required

el manejo del sangrado en pacientes tratados con fitusiran requiere una estrategia más conservadora en cuanto a dosis de agentes hemostáticos y una estrecha supervisión clínica, debido al cambio fisiopatológico que produce la terapia de rebalanceo de la coagulación

recomendaciones del programa ATLAS → dosis iniciales significativamente más bajas de tratamiento hemostático. Para FVIII se recomienda una dosis inicial de 10 UI/kg. Para FIX estándar, 20 UI/kg, y para FIX de vida media extendida también 20 UI/kg. En pacientes coninhibidores, la recomendación es utilizar aPCC adosis de 30 UI/kg o rFVIIa con una dosis máxima de 45 microgr/kg

SELECCIÓN DEL PACIENTE

- **Fármaco potente, pero no para todos.** Ajustes de dosis y selección de pacientes
- ¿El perfil ideal → **hemofilia A o B grave, con o sin inhibidores, con sangrados recurrentes y necesidad de profilaxis eficaz, pero sin alto riesgo trombótico.**
- **hemofilia con inhibidores o enfermedad grave difícil de controlar**, pero su uso debe individualizarse por el **riesgo potencial de eventos trombóticos**, requiriendo **ajuste de dosis con monitorización estrecha y seguimiento especializado**

Beneficio mayor

Hemofilia A/B con sangrados frecuentes
Hemofilia con inhibidores
Mala adherencia a tratamientos IV
Necesidad de profilaxis potente

Precaución

Alto riesgo trombótico
Uso frecuente de agentes hemostáticos
Comorbilidad cardiovascular

TERAPIA GÉNICA: ¿futuro o presente? VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC (Roctavian)

- **Terapia génica** basada en **vector AAV5** que transporta un gen del FVIII B-domain deleted al hepatocito
- Administración iv única
- Objetivo: expresión sostenida de FVIII endógeno y reducción de sangrado
- Cambio de paradigma: **profilaxis crónica** → **corrección funcional prolongada. remisión prolongada variable**
- La terapia génica busca transformar la hemofilia A de una enfermedad tratada continuamente a una **condición con producción endógena de FVIII**
- Resultados a 3–5 años
- Alternativa de tratamiento a largo plazo con reducción drástica de sangrados

SELECCIÓN DEL PACIENTE Y EVALUACIÓN PREVIA

- **Criterios principales**

1. **Adultos con hemofilia A grave** (FVIII <1%)
2. **Sin antecedentes de inhibidores**
3. **Seronegativos para anticuerpos anti-AAV5**

- **Evaluación previa imprescindible**

- a) **Perfil hepático** completo
- b) Evaluación de fibrosis o enfermedad hepática. Cribado de hepatocarcinoma
- c) Capacidad de **seguimiento prolongado**

- **PERFIL IDEAL**

- A. **Fenotipo hemorrágico** relevante
- B. Alta **adherencia**
- C. Sin comorbilidad hepática significativa

VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC: Resultados clínicos (estudio fase III GENE8-1)

- El beneficio principal es **reducción de sangrado y dependencia terapéutica**, más que normalización completa de FVIII.
- Adultos hemofilia A grave, **Actividad media FVIII a 4 años** → ~15–26 IU/dL
- **Impacto clínico**
 - a. Reducción marcada de sangrado anual
 - b. Disminución significativa del uso de FVIII exógeno
 - c. 50% de pacientes sin sangrados tratados
- **Interpretación experta**
 - Expresión funcional sostenida
 - **Variabilidad interindividual** significativa
 - Descenso progresivo de FVIII en algunos pacientes

Resultados clínicos (estudio fase III GENER8-1)

- **Estudio pivotal: GENER8-1 (fase III) Ensayo multicéntrico, abierto, monobrazo.**
- **N= 134 adultos con hemofilia A grave** previamente en profilaxis con FVIII.
- Una única infusión IV de 6×10^{13} vg/kg.
- Expresión sostenida de **FVIII en rango de hemofilia leve**
- **Reducción aproximada del 80–83% de sangrados+ reducción >90% del uso de FVIII**
- **Disminución del uso anual de FVIII ≈96% VS** periodo basal. 92% dejaron la profilaxis a 3 años
- Reducción del sangrado: > 90% de pacientes presentaron menos sangrados
- **Tasa ABR:** -Basal: 4.8 episodios/año VS Tras **terapia génica: 0.8 episodios/año**
- **A 52 semanas:** aumento medio de **FVIII ≈ 40 IU/dL** desde basal.
- **A 2 años:** ~75% ≥ 5 IU/dL
- **A 3 años:** **FVIII medio ≈ 18 IU/dL** (hemofilia leve)
- **A 4–5 años:** niveles mantenidos generalmente en **rango leve-moderado**, variabilidad interindividual., pero con **declive anual de FVIII (~5–7% por año)** tras el pico inicial.

SEGURIDAD Y MANEJO

- La terapia génica requiere un **modelo de seguimiento multidisciplinar prolongado**
- **Evento adverso principal-->Elevación de transaminasas (ALT)**
 - Frecuente tras la terapia
 - Puede asociarse a descenso de expresión de FVIII
- **Manejo**
 1. Monitorización hepática intensiva
 2. Uso precoz de corticoides
 3. En casos seleccionados inmunosupresión adicional
- **Monitorización**
 - a) ALT y FVIII **semanal** durante los primeros meses
 - b) Seguimiento prolongado a largo plazo

Manejo de elevación de ALT

- La elevación de ALT puede indicar **respuesta inmune contra hepatocitos transducidos**.
 - **Detección precoz. Monitorización** sistemática tras infusión:
 1. **ALT + AST + FVIII semanal** durante los primeros meses
 2. Evaluar tendencia de **actividad FVIII**
 3. Confirmar si existe: elevación aislada de ALT o elevación + descenso de FVIII
 - **Evaluación diferencial**--> Antes de iniciar inmunosupresión descartar: infección viral hepática, hepatotoxicidad farmacológica, ejercicio intenso (\uparrow CPK), consumo OH, esteatohepatitis
 - Estudios--> AST/ALT ratio, CPK, perfil viral hepático
 - **Intervención terapéutica**
 - A. Elevación leve ALT --> vigilancia estrecha+ repetir analítica
 - B. ALT persistente o en aumento --> iniciar prednisona oral
- Objetivos**: normalizar ALT + preservar expresión del transgén + estabilizar niveles de FVIII

Manejo de elevación de ALT

- **Escalada terapéutica (casos refractarios)**--> Si ALT no mejora o FVIII continúa descendiendo → Opciones:
 1. Aumento de dosis de corticoides
 2. Tacrolimus
 3. Micofenolato
 4. Budesonida
- (Manejo ideal en colaboración con hepatología)
- **Objetivo del tratamiento**
 - A. normalización de transaminasas
 - B. estabilización de expresión de FVIII
 - C. prevención de pérdida de eficacia terapéutica
- En terapia génica para hemofilia, **tratar precozmente la elevación de ALT** significa proteger el hepatocito transducido y preservar la eficacia clínica
- La infusión dura unas horas, pero el verdadero tratamiento dura meses: la **monitorización y manejo inmunológico** determinan el éxito de la terapia génica

Posicionamiento clínico y perspectivas

• Ventajas

- I. Reducción sustancial de sangrado
- II. Disminución de necesidad de profilaxis
- III. Potencial mejora de calidad de vida

• Limitaciones actuales

- a) Variabilidad en la durabilidad de la expresión
- b) Elegibilidad restringida
- c) Complejidad logística y de seguimiento

• Perspectiva → La experiencia con Roctavian representa un **punto de inflexión en la terapia génica de la hemofilia**

- La terapia génica inaugura una nueva era en hemostasia, pero su implementación exige **centros expertos y manejo altamente especializado**

VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC

- **Cambio de paradigma terapéutico** → De tratar la hemofilia → a corregir la hemofilia
- La terapia génica permite **pasar de profilaxis crónica a producción endógena sostenida de FVIII** con una única administración
- **Selección del paciente es crítica** → el beneficio depende de la selección estricta del pac: hemofilia A grave, ausencia de inhibidores, seronegatividad anti-AAV5, fx hepática adecuada
- **Beneficio clínico significativo** → Los estudios clínicos muestran:
 - reducción marcada de tasa anual de sangrado
 - disminución sustancial del uso de FVIII exógeno
 - mejora potencial en calidad de vida
- **Seguridad centrada en el hígado** → La elevación de ALT es el evento adverso más frecuente y puede asociarse a pérdida de expresión del transgén. El manejo precoz con corticoides e inmunomodulación es fundamental
- **Implementación en centros expertos**. La terapia génica requiere: selección multidisciplinar, monitorización prolongada y experiencia en manejo hepático e inmunológico

TERAPIA GÉNICA: Fidanacoge elaparvovec FITELPARVOVEC

- Terapia génica AAV mediada en **hemofilia B**
- **Vector AAV hepatotópico** que transporta el gen FIX Padua (R338L)
- **Objetivo terapéutico**
 - A. Expresión sostenida de **factor IX funcional en hepatocitos**.
 - B. Conversión del fenotipo de **hemofilia grave/moderada a leve o normal**.
- Administración **iv única**.
- Expresión de **FIX Padua**, variante con **≈8 veces mayor actividad específica**.
- Logra: Reducir/Eliminar profilaxis FIX y disminuir sangrados espontáneos y carga tto
- Terapia génica que ha mostrado **niveles estables de FVIII alrededor 50%** en fase III.

Evidencia clínica (ensayo BENEENE-2)

- Ensayo **fase III**, abierto, multicéntrico. Adultos, **hemofilia B moderada-grave en profilaxis**
- **Resultados principales: Reducción** el ABR tratado en **≈70%** frente a la profilaxis previa con FIX, permitiendo la suspensión de profilaxis en la mayoría de paciente
 - A. **Actividad media de FIX:** ~25–40% a largo plazo (variable interindividual)
 - B. **Reducción del ABR . (IC95% -5.46 a -0.83; p = 0.008)**
 - 1.- Reducción significativa vs profilaxis previa . **≈ 71% de reducción del ABR tratado**
ABR en profilaxis previa con FIX: ~4.4 sangrados/año VS ABR tras terapia génica: ~1.3 sangrados/año
 - 2.- Gran proporción de pacientes **sin sangrados tratados**.
 - C. **Suspensión de profilaxis** → **≈94% no requirieron profilaxis con FIX** tras terapia. suspendieron la profilaxis con FIX
 - D. **Durabilidad** → Expresión mantenida durante el seguimiento de varios años
 - E. **Implicación clínica** → Potencial **cambio de paradigma:** de profilaxis crónica a **intervención única modificadora de la enfermedad**

SEGURIDAD Y MANEJO CLÍNICO

- **Eventos adversos + frecuentes:** La mayoría fueron grado 1–2. Eventos graves poco frecuentes. No se reportaron inhibidores frente a FIX.
- 1. **Elevación de transaminasas ~42%**
- 2. Cefalea ~31%
- 3. Síndrome pseudogripal ~24%
- 4. Fatiga ~19%
- Mecanismo principal → **Respuesta inmunitaria al vector AAV en hepatocitos transducidos**
- **Manejo.** La mayoría de los casos **responden bien a esteroides.**
 - a) Monitorización estrecha de **ALT/AST**, semanales al inicio + control **actividad de FIX.**
 - b) Uso de **corticoterapia** si hay elevación de transaminasas o descenso de FIX.
- **Otros aspectos de seguridad:**
 - Desarrollo de **anticuerpos anti-AAV** → respuesta inmunitaria humoral frente al capsido que limita el retratamiento
 - Contraindicación relativa en **hepatopatía significativa.** Cuidadosa selección paciente
 - **Seguimiento prolongado** recomendado (**≥5–15 años**). Evaluar durabilidad y seguridad

TIMELINE DE ALT Y CORTICOTERAPIA TRAS TERAPIA GÉNICA

- **Hipertrasaminasemia** → evento adverso más frecuente (~40%) y generalmente se controlan con corticoterapia sin pérdida sostenida de expresión de FIX.
- **Dosis de corticoides (manejo de transaminitis)**
- **Esquema + utilizado:** Prednisona / prednisolona: **60 mg/día** (≈0.75–1 mg/kg/día) vo
- **Inicio del tratamiento** Se recomienda iniciar si aparece:
 - a) **Elevación de ALT/AST** (habitualmente ≥1.5–2 ~ LSN)
 - b) **Descenso de la actividad de FIX**
 - c) **tendencia ascendente de transaminasas**
- **Ajuste y duración** → Mantener la dosis inicial **1–2 semanas.** Posteriormente tapering durante **4–8 semanas**, según: normalización de ALT + estabilidad de FIX
- Algunos casos pueden prolongarse **hasta 8–12 semanas.**
- **Monitorización** durante corticoterapia: **ALT/AST semanal + Actividad de FIX**
- Evaluar glucemia, presión arterial y efectos de esteroides.

ALGORITMO TERAPÉUTICO HEMOFILIA 2026: Elección tipo de tratamiento según perfil

- **1. Paciente sin inhibidores**
 - Niño pequeño → Emicizumab
 - Adolescente/deportista → FVIII EHL (efanesoctocog)
 - Adulto joven que quiere dejar profilaxis → Terapia génica
 - Mala adherencia IV → Rebalanceadores: Emicizumab / anti-TFPI
 - Necesidad de niveles altos (cirugía, deporte intenso) → FVIII
- **2. Paciente con inhibidores**
 - Emicizumab → estándar de cuidado
 - Alternativas emergentes: Mim8, Concizumab, Fitusiran

CONCLUSIONES

- El manejo de la hemofilia ha evolucionado hacia **estrategias altamente personalizadas**, con **múltiples opciones terapéuticas**, con diferentes mecanismos de acción, que permiten adaptar el tratamiento al perfil clínico, estilo de vida y preferencias del paciente
- La profilaxis con **factores de vida media extendida** sigue siendo una estrategia eficaz y segura, especialmente en pacientes que requieren un **control preciso de niveles de factor o en situaciones clínicas específicas**
- Las **terapias no sustitutivas** han ampliado significativamente las opciones terapéuticas, ofreciendo esquemas **más sencillos y reduciendo la carga de tratamiento**
- La **terapia génica** representa una estrategia potencialmente **modificadora de la enfermedad**, con resultados prometedores en reducción de ABR y disminución de la necesidad de profilaxis

CONCLUSIONES

- La aparición de nuevos agentes hemostáticos requiere una **actualización continua del manejo de los sangrados intercurrentes y de los protocolos perioperatorios**
- El **seguimiento a largo plazo y los registros de vida real** serán esenciales para comprender la eficacia, seguridad y durabilidad de las nuevas estrategias terapéuticas
- El **objetivo final** del tratamiento es avanzar hacia una **vida libre de sangrados y con mínima carga terapéutica**, mejorando de forma significativa la **calidad de vida**
- La **selección adecuada de pacientes** y la **monitorización clínica** continúan siendo elementos clave, especialmente con las nuevas terapias que presentan mecanismos de acción y perfiles de seguridad distintos.
- El presente de la hemofilia no es un fármaco, sino elegir el fármaco adecuado para cada paciente

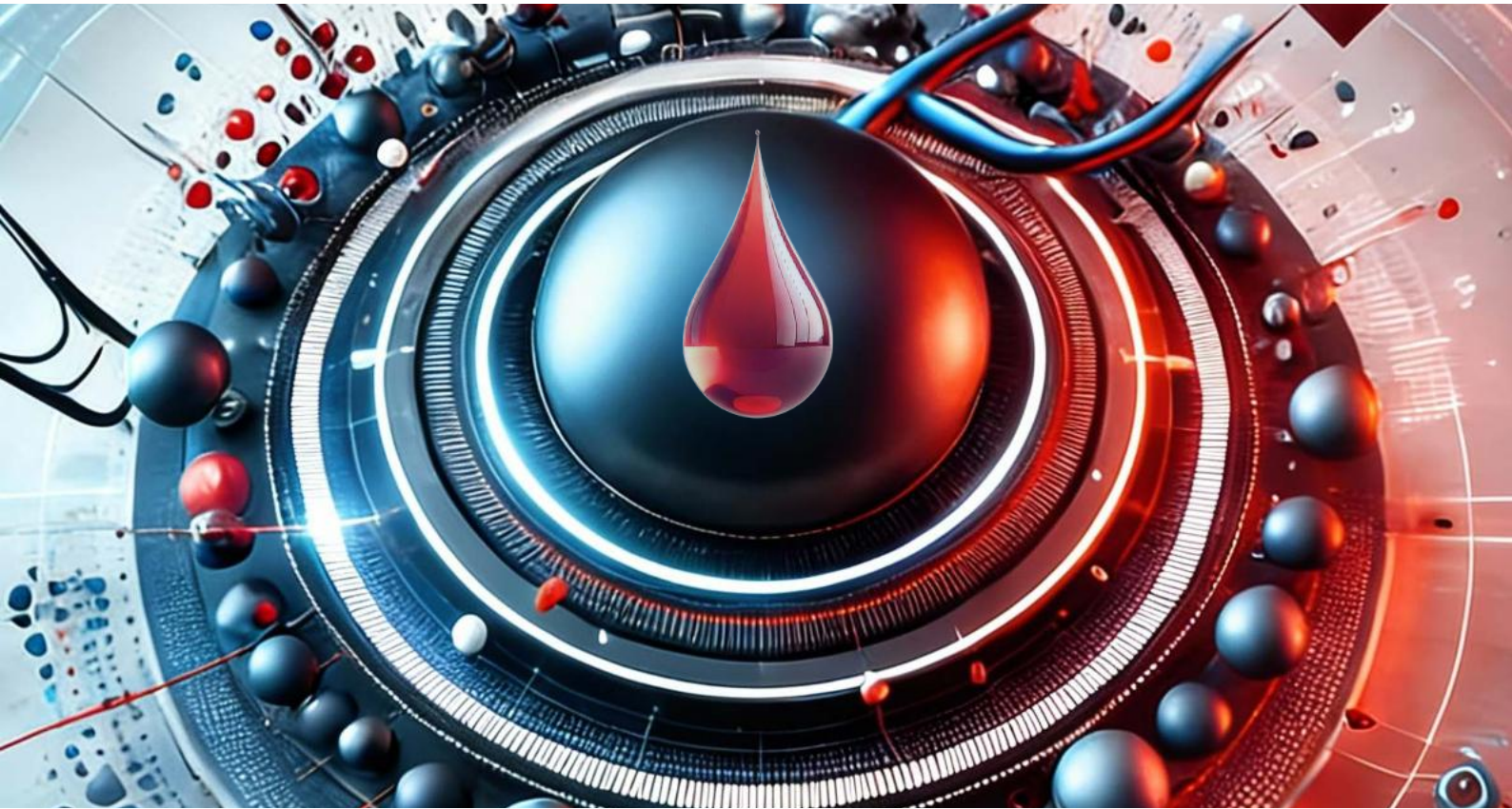
CONCLUSIONES

- La aparición de nuevos agentes hemostáticos requiere una **actualización continua del manejo de los sangrados intercurrentes y de los protocolos perioperatorios**
- El **seguimiento a largo plazo y los registros de vida real** serán esenciales para comprender la eficacia, seguridad y durabilidad de las nuevas estrategias terapéuticas
- El **objetivo final** del tratamiento es avanzar hacia una **vida libre de sangrados y con mínima carga terapéutica**, mejorando de forma significativa la **calidad de vida**
- La **selección adecuada de pacientes** y la **monitorización clínica** continúan siendo elementos clave, especialmente con las nuevas terapias que presentan mecanismos de acción y perfiles de seguridad distintos.
- El presente de la hemofilia no es un fármaco, sino elegir el fármaco adecuado para cada paciente

Bibliografía

1. World Federation of Hemophilia. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020.
2. Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia (3rd edition). Haemophilia. 2020.
3. National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Hemophilia. 2023-2025 updates.
4. European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). EAHAD Guidelines on Hemophilia Management. 2023
5. Pipe SW, et al. Gene therapy and new therapeutic approaches in hemophilia. Blood. 2023.
6. Mahlangu J, Oldenburg J, et al. Hemophilia therapy in the era of gene therapy and non-factor replacement. Lancet Haematology. 2023.
7. Mahlangu J, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for hemophilia A (XTEND-1). New England Journal of Medicine. 2023.
8. Young G, et al. Efanesoctocog alfa in children with hemophilia A (XTEND-Kids). Lancet Haematology. 2023.
9. Oldenburg J, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors (HAVEN 1). NEJM. 2017.
10. Mahlangu J, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A without inhibitors (HAVEN3). NEJM. 2018.
11. Young G, et al. Explorer7 phase 3 trial (concizumab). Lancet Haematology. 2023.
12. Pasi KJ, et al. BASIS trial - Marstacimab prophylaxis. Lancet Haematology. 2023.
13. Young G, et al. ATLAS-A/B study (Ptusiran). Lancet Haematology. 2023.

14. Shapiro AD, et al. ATLAS-INH study (Ptusiran). Blood. 2023
15. Pasi KJ, et al. GENE8-1 phase 3 trial (valoctocogene roxaparvec). NEJM. 2020.
16. George LA, et al. BENEENE-2 phase 3 trial (Pdanacogene elaparvec). NEJM. 2023.
17. European Medicines Agency (EMA). Assessment reports: efanesoctocog alfa, concizumab, marstacimab, valoctocogene roxaparvec, Pdanacogene elaparvec.



IMPACTO PASADO Y ACTUAL DE LA HEMOFILIA EN LA SALUD HEPÁTICA

Dr. Nicolau Vallejo Senra.

Servicio Digestivo. Unidad de Hepatología
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO.

1. IMPACTO PREVIO DE HEPATITIS VIRALES
2. DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDAD HEPÁTICA
3. TERAPIA GÉNICA

Historia de los factores coagulantes

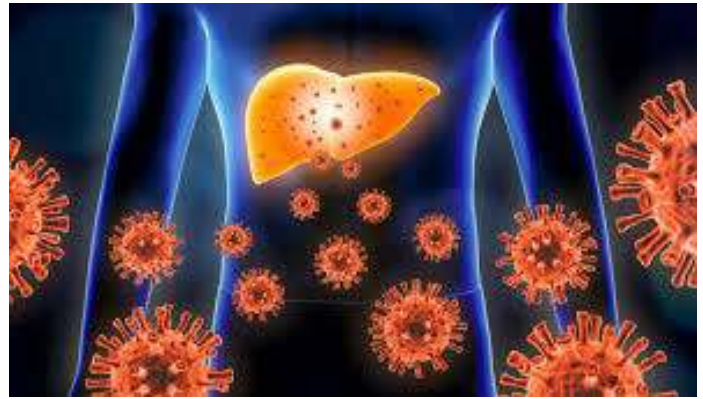


Sin tratamiento antiviral
< 1985

% Ac -VHC + = 80-90%

% HBcAc = 90%

% Ac -VIH + = 70%



Allain et al. Journal of Medical Virology 1981
Ragni et al. Haemophilia 2011

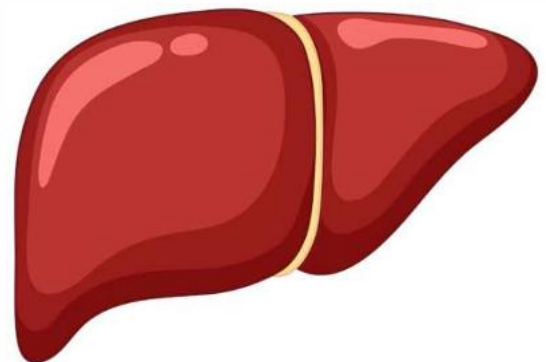
Sin tratamiento antiviral
< 1985

% Ac -VHC + = 80-90%

% HBcAc = 90%

% Ac -VIH + = 70%

10-20% F3-F4



Allain et al. Journal of Medical Virology 1981
Ragni et al. Haemophilia 2011



309 pacientes.
Prevalencia fibrosis avanzada = **42%**
Prevalencia cirrosis = **21%**



119 pacientes.
Prevalencia fibrosis avanzada o cirrosis = **18%**

Isfordink et al. Haemophilia 2023
La Mura et al. Blood Adv 2023

MORTALIDAD EN HEMOFILIA POR ENFERMEDAD HEPÁTICA

1980's = **20%** de las muertes en hemofilia por hepatitis virales

1990's = Riesgo de mortalidad por Enfermedad hepática
x16 vs población general.

Riesgo de mortalidad por Enfermedad hepática en coinfección
VHC/VIH **x29** vs población general.

Rumi MG et al. Haemophilia 2004
Darby SC et al. Lancet 1997

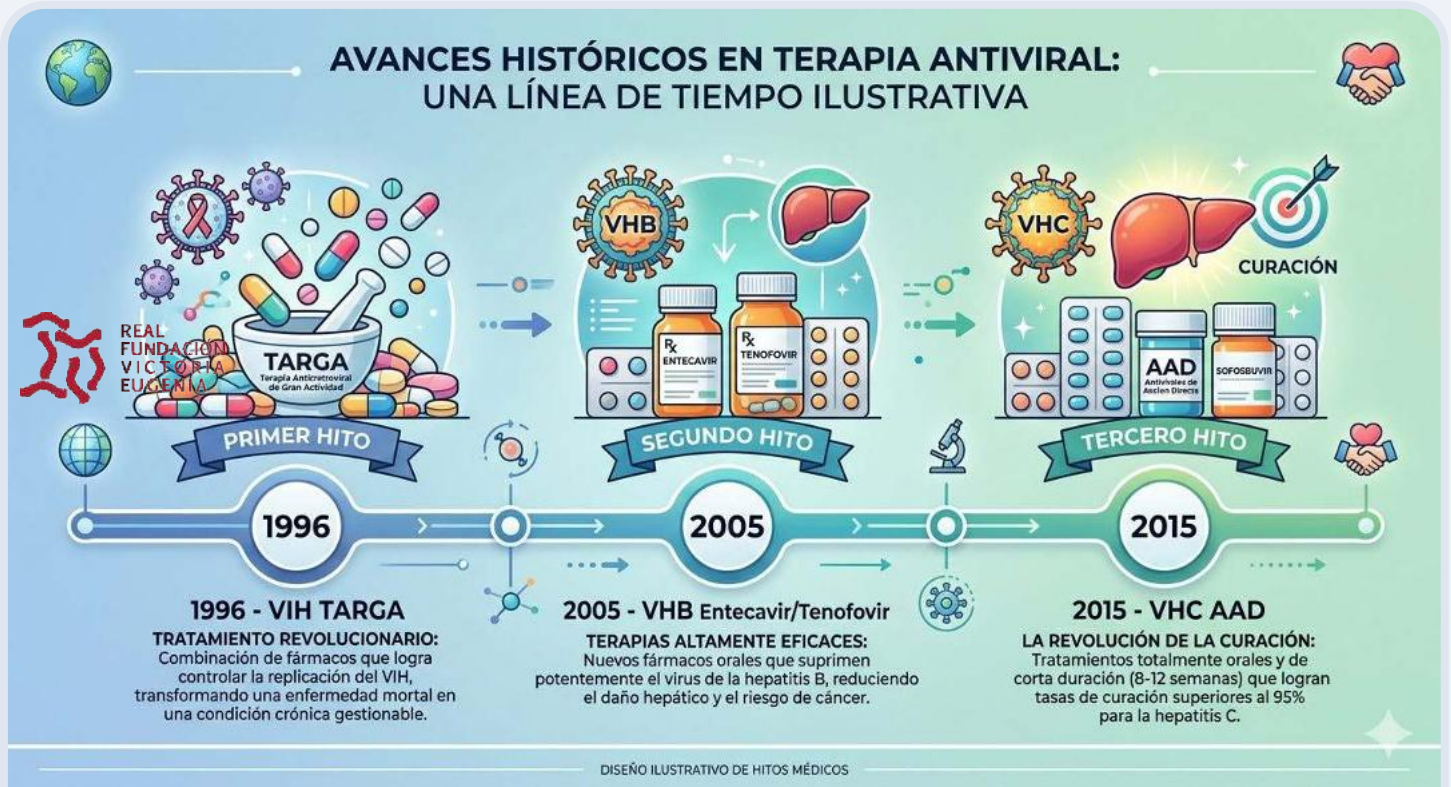
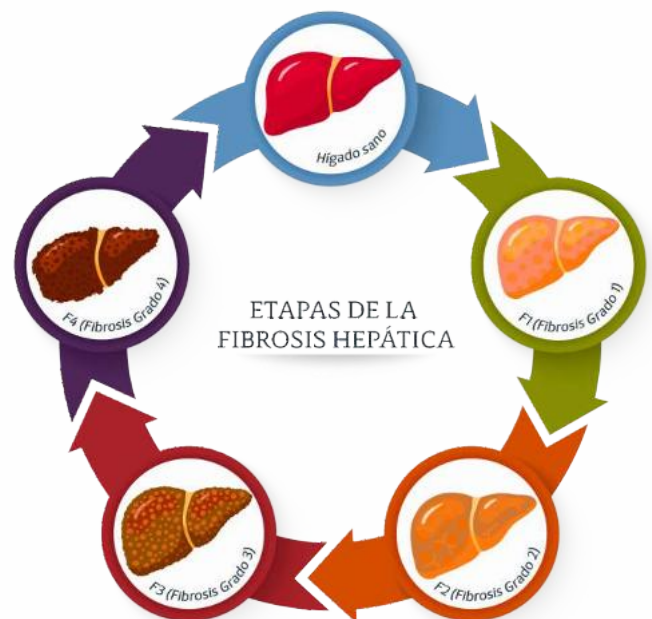


Imagen generada con Gemini

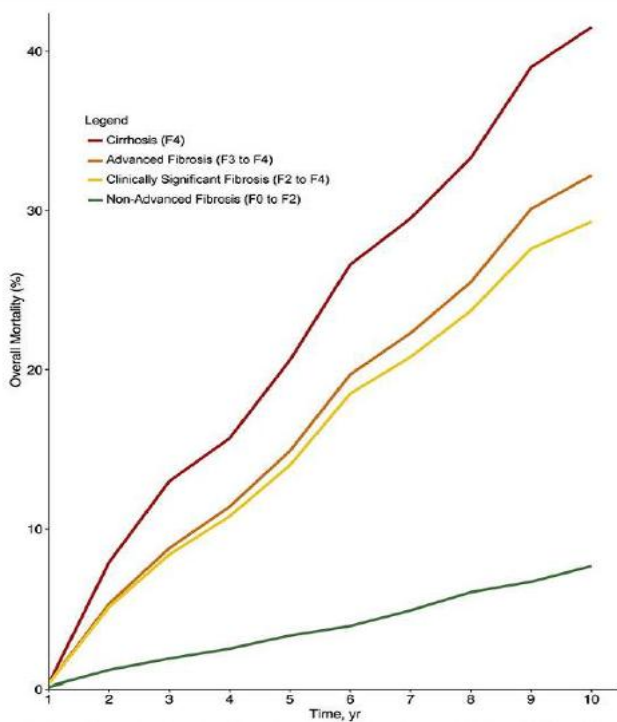
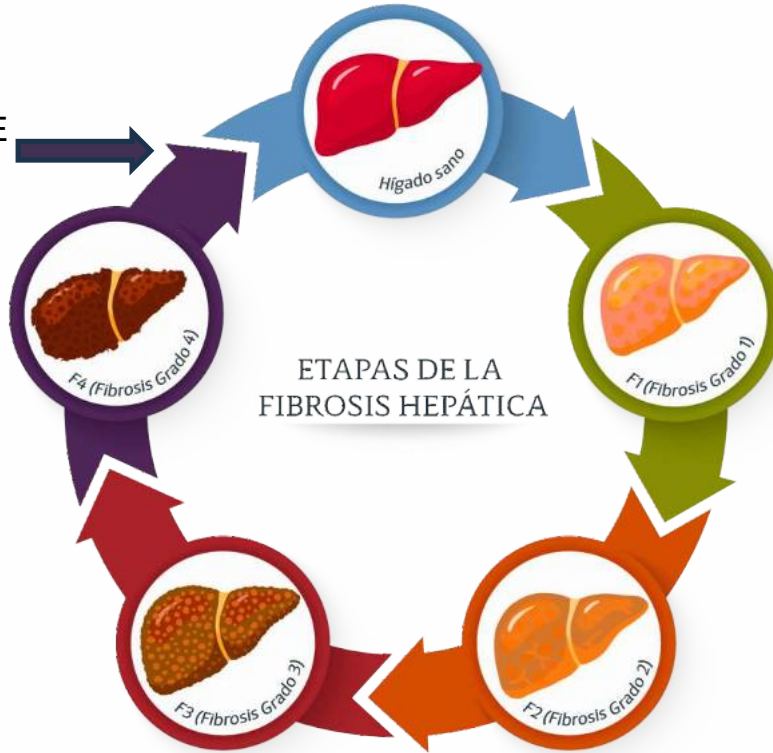
Cas J Isfordink et al. Br J Hematology 2021

10-20% F3-F4

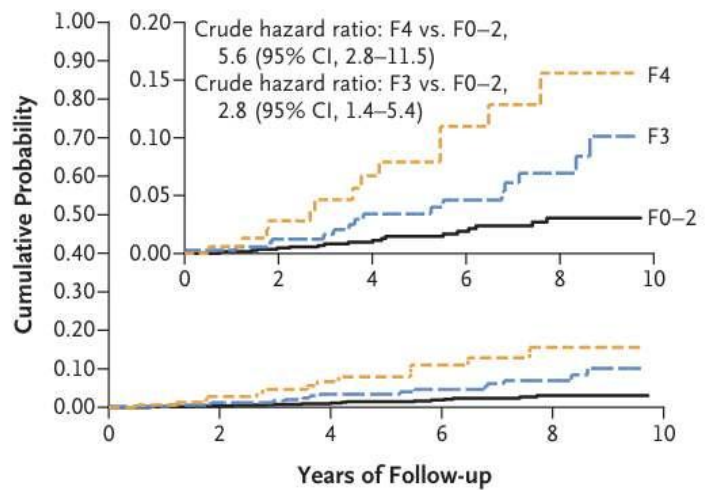
¿ Cómo los podemos detectar ?



TRANSPLANTE HEPÁTICO



A Death from Any Cause



Chen HN et al. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2023.
 Sanyal A et al. *NEJM* 2021

DETECCIÓN DE POSIBLE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA (F3/F4)



- **FUNCIÓN HEPÁTICA:**
 - ? Bilirrubina (directa), Albúmina, INR.

- **ESTRUCTURA HEPÁTICA:**
 - Plaquetas
 - Fib4 score (*AST, ALT, Plaquetas, Edad*)

- **IMAGEN**
 - Datos de cirrosis o hipertensión portal

DETECCIÓN DE POSIBLE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA (F3/F4)



- **FUNCIÓN HEPÁTICA:**
 - ? Bilirrubina (directa), Albúmina, INR.

AST, ALT, GGT, FA **NO** informan sobre función ni riesgo de fibrosis

Plaquetas, Edad)

- **IMAGEN**
 - Datos de cirrosis o hipertensión portal

Srm-Bilirrubina total	0.4	mg/dL	[0.2 - 1.2]
Srm-Aspartato aminotransferasa (AST/GOT)	107	UI/L	[8 - 37]
Srm-Alanina aminotransferasa (ALT/GPT)	130	UI/L	[3 - 31]
Fibrosis-4 (FIB-4)	1.27		
Srm-Gamma glutamiltransferasa (GGT)	707	UI/L	[4 - 38]
Srm-Fosfatasa alcalina	480	UI/L	[43 - 125]
Srm-Proteínas totales	7.5	g/dL	[6.4 - 8.5]
Srm-Albúmina	4.2	g/dL	[4 - 5.2]

HEMOGRAMA			
San-Leucocitos	6.5	x10 ³ /μL	[4 - 10]
San-Hematíes	3.97	x10 ⁶ /μL	[3.9 - 5.1]
San-Hemoglobina	11.7	g/dL	[12.2 - 16.1] *
San-Hematocrito	36.9	%	[36.9 - 49.6]
San-VCM	92.9	fL	[81 - 101]
San-MCH	29.5	pg	[27 - 31]
San-MCHC	31.7	g/dL	[33 - 37] *
RDW (Índice distribución de hematíes)	14.1	%	[11.5 - 14.5]
San-Plaquetas	332	x10 ³ /μL	[138 - 381]
San-VPM	11.5	fL	[7.2 - 11.1] *
PDW (Índice distribución de plaquetas)	15.1	fL	
(ALT/GPT)			
Fibrosis-4 (FIB-4)	1.27		
Srm-Gamma glutamiltransferasa (GGT)	707	UI/L	[4 - 38]
Srm-Fosfatasa alcalina	480	UI/L	[43 - 125]
Srm-Proteínas totales	7.5	g/dL	[6.4 - 8.5]
Srm-Albúmina	4.2	g/dL	[4 - 5.2]

HAI sin fibrosis

HEMOGRAMA			
San-Leucocitos	6.5	x10 ³ /μL	[4 - 10]
San-Hematíes	3.97	x10 ⁶ /μL	[3.9 - 5.1]
San-Hemoglobina	11.7	g/dL	[12.2 - 16.1] *
San-Hematocrito	36.9	%	[36.9 - 49.6]
San-VCM	92.9	fL	[81 - 101]
San-MCH	29.5	pg	[27 - 31]
San-MCHC	31.7	g/dL	[33 - 37] *
RDW (Índice distribución de hematíes)	14.1	%	[11.5 - 14.5]
San-Plaquetas	332	x10 ³ /μL	[138 - 381]
San-VPM	11.5	fL	[7.2 - 11.1] *
PDW (Índice distribución de plaquetas)	15.1	fL	
(ALT/GPT)			
Fibrosis-4 (FIB-4)	1.27		
Srm-Gamma glutamiltransferasa (GGT)	707	UI/L	[4 - 38]
Srm-Fosfatasa alcalina	480	UI/L	[43 - 125]
Srm-Proteínas totales	7.5	g/dL	[6.4 - 8.5]
Srm-Albúmina	4.2	g/dL	[4 - 5.2]

Srm-Bilirrubina total	0.4	mg/dL	[0.2 - 1.2]
Srm-Aspartato aminotransferasa (AST/GOT)	31	UI/L	[8 - 37]
Srm-Alanina aminotransferasa (ALT/GPT)	27	UI/L	[3 - 31]
Fibrosis-4 (FIB-4)	4.67		
Srm-Gamma glutamiltransferasa (GGT)	37	UI/L	[4 - 38]
Srm-Fosfatasa alcalina	108	UI/L	[43 - 125]
Srm-Proteínas totales	7.4	g/dL	[6.4 - 8.5]
Srm-Albúmina	4.4	g/dL	[4 - 5.2]

HEMOGRAMA

San-Leucocitos	5.15	x10 ³ /μL	[4 - 10]
San-Hematíes	3.94	x10 ⁶ /μL	[3.9 - 5.1]
San-Hemoglobina	13.2	g/dL	[12.2 - 16.1]
San-Hematocrito	39.2	%	[36.9 - 49.6]
San-VCM	99.5	fL	[81 - 101]
San-MCH	33.5	pg	[27 - 31] *
San-MCHC	33.7	g/dL	[33 - 37]
RDW (Índice distribución de hematíes)	12.8	%	[11.5 - 14.5]
San-Hematíes microcíticos	0.5	%	[0 - 2.5]
San-Plaquetas	75	x10³/μL	[138 - 381] *
San-VPM	12.8	fL	[7.2 - 11.1] *
PDW (Índice distribución de plaquetas)	15.3	fL	

FIBROSIS-4 (FIB-4)

Srm-Gamma glutamiltransferasa (GGT)	37	UI/L	[4 - 38]
Srm-Fosfatasa alcalina	108	UI/L	[43 - 125]
Srm-Proteínas totales	7.4	g/dL	[6.4 - 8.5]
Srm-Albúmina	4.4	g/dL	[4 - 5.2]

Cirrosis hepática

HEMOGRAMA

San-Leucocitos	5.15	x10 ³ /μL	[4 - 10]
San-Hematíes	3.94	x10 ⁶ /μL	[3.9 - 5.1]
San-Hemoglobina	13.2	g/dL	[12.2 - 16.1]
San-Hematocrito	39.2	%	[36.9 - 49.6]
San-VCM	99.5	fL	[81 - 101]
San-MCH	33.5	pg	[27 - 31] *
San-MCHC	33.7	g/dL	[33 - 37]
RDW (Índice distribución de hematíes)	12.8	%	[11.5 - 14.5]
San-Hematíes microcíticos	0.5	%	[0 - 2.5]
San-Plaquetas	75	x10³/μL	[138 - 381] *
San-VPM	12.8	fL	[7.2 - 11.1] *
PDW (Índice distribución de plaquetas)	15.3	fL	

FIBROSIS-4 (FIB-4)

Srm-Gamma glutamiltransferasa (GGT)	37	UI/L	[4 - 38]
Srm-Fosfatasa alcalina	108	UI/L	[43 - 125]
Srm-Proteínas totales	7.4	g/dL	[6.4 - 8.5]
Srm-Albúmina	4.4	g/dL	[4 - 5.2]

ESTUDIO DE ALTERACIÓN DE BIOQUÍMICA HEPÁTICA:

- Serologías virales (VIH, VHB, VHC, VHA, VHE, VEB, CMV.....)
- Metales : Ferritina, IST, Ceruloplasmina.
- Alfa 1 AT
- Autoinmunes: IgG, IgM, ANA, SMA, AMA, LKM.
- Causas extrahepáticas: CK, TSH, IgA con AntiTg.
- Esteatosis: Índice HOMA, LDL, Tg, HBa1c

ESTUDIO DE ALTERACIÓN DE BIOQUÍMICA HEPÁTICA:

- Serologías virales (VIH, VHB, VHC, VHA, VHE, VEB, CMV.....)
- Metales : Ferritina, IST, Ceruloplasmina.
- Alfa 1 AT
- Autoinmunes: IgG, IgM, ANA, SMA, AMA, LKM.
- Causas extrahepáticas: CK, TSH, IgA con AntiTg.
- Esteatosis: Índice HOMA, LDL, Tg, HBa1c

ESTEATOSIS HEPÁTICA

30-35% de población adulta



Queck J et al. Lancet Gastroenterol and Hepatol 2023.

ESTEATOSIS HEPÁTICA

30-35% de población adulta

25-30% de población adulta



Queck J et al. Lancet Gastroenterol and Hepatol 2023.

ESTEATOSIS HEPÁTICA

ESTEATOSIS:
6-11% F3 , 2-4% F4 (Cirrosis)



Man S et al. Gastroenterology 2023

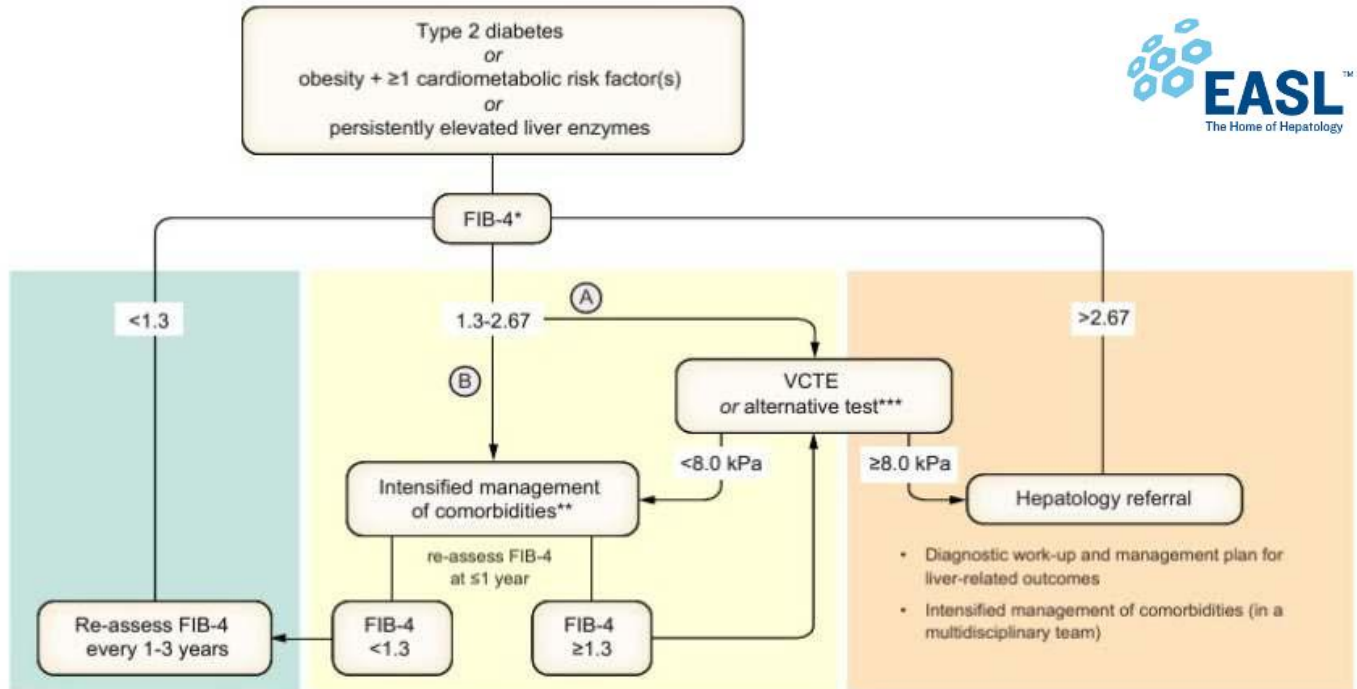
ESTEATOSIS HEPÁTICA

ESTEATOSIS:
6-11% F3 , 2-4% F4 (Cirrosis)

POBLACIÓN GENERAL
2-3% F3 , 0.9-1.3% F4 (Cirrosis)

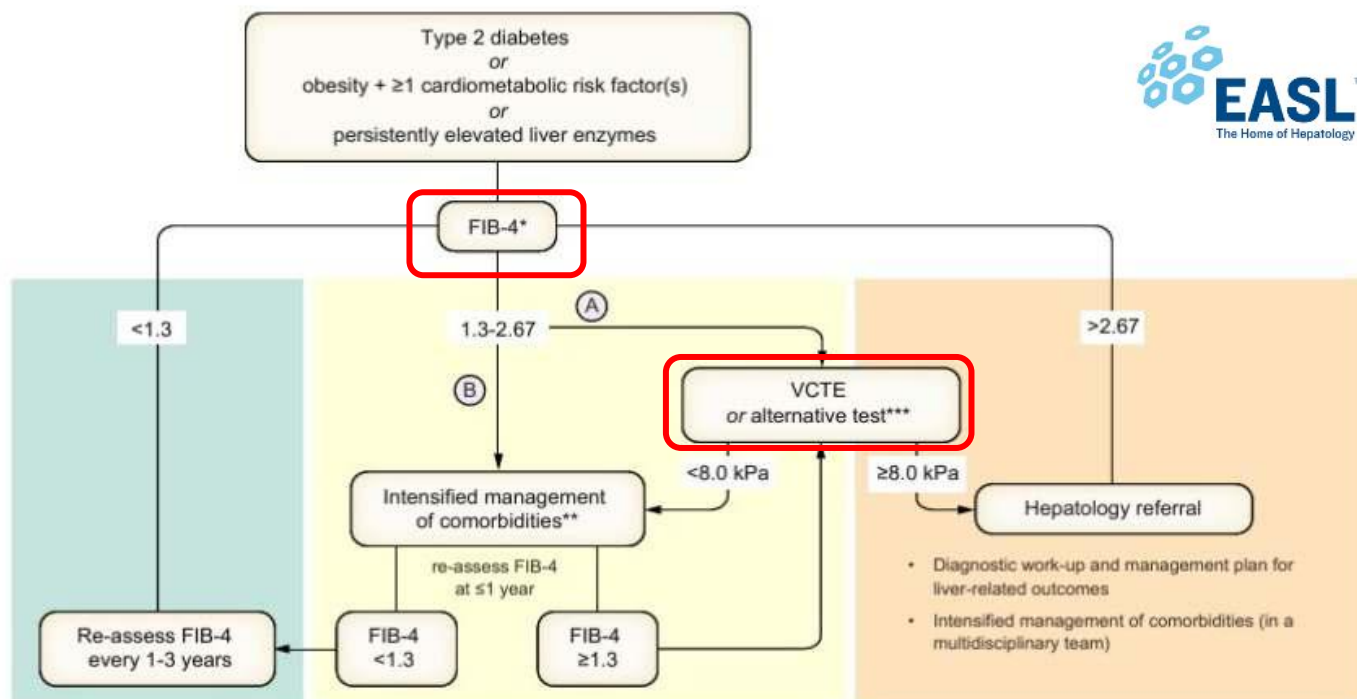


Man S et al. Gastroenterology 2023



* FIB-4 thresholds valid for age ≤65 years (for age >65 years: lower FIB-4 cut-off is 2.0)
 ** e.g. lifestyle intervention, treatment of comorbidities (e.g. GLP1RA), bariatric procedures
 *** e.g. MRE, SWE, ELF, with adapted thresholds
 Ⓐ and Ⓑ are options, depending on medical history, clinical context and local resources

EASL Guideline MASLD. J Hepatology 2024

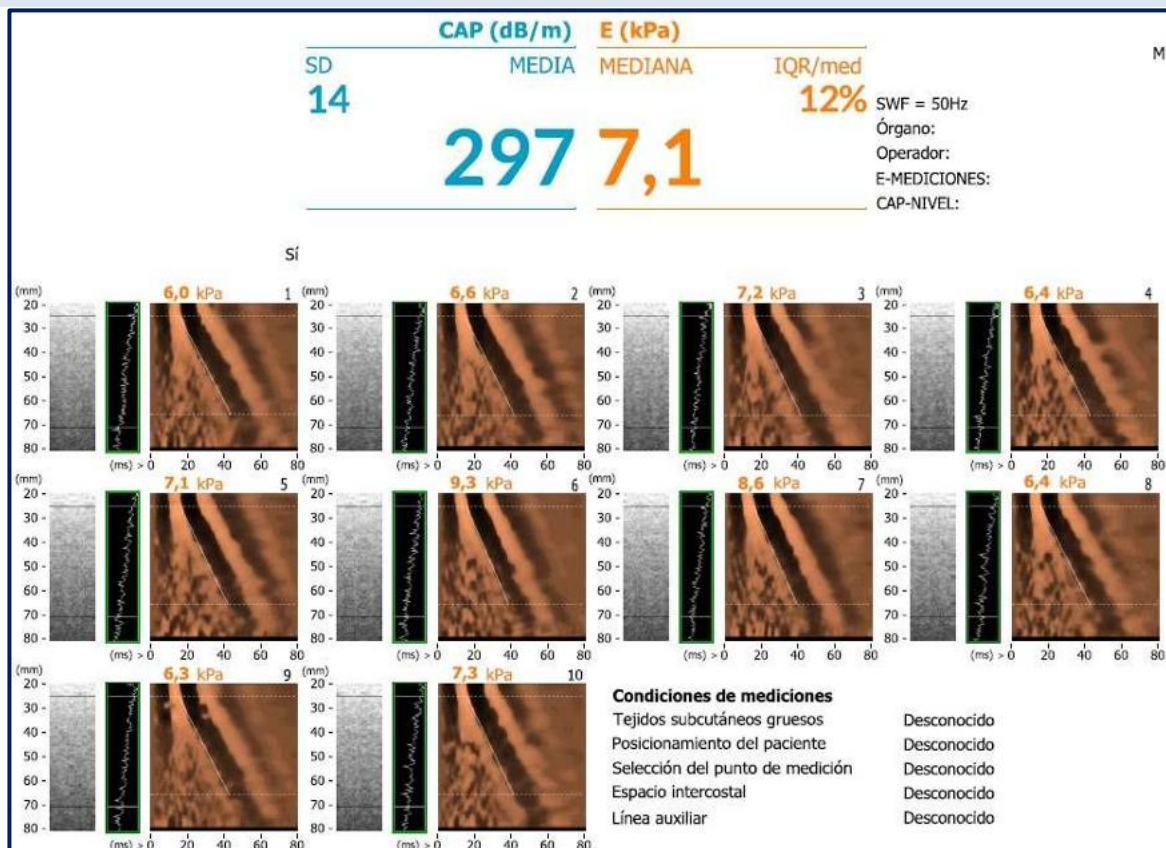


* FIB-4 thresholds valid for age ≤65 years (for age >65 years: lower FIB-4 cut-off is 2.0)
 ** e.g. lifestyle intervention, treatment of comorbidities (e.g. GLP1RA), bariatric procedures
 *** e.g. MRE, SWE, ELF, with adapted thresholds
 Ⓐ and Ⓑ are options, depending on medical history, clinical context and local resources

EASL Guideline MASLD. J Hepatology 2024

ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA (FIBROSCAN)

- Determina rigidez hepática:
 - Fibrosis / Inflamación.
- Alto VPN (<8 kPa, descarta fibrosis)
- Técnica sencilla e indolora.
- Impacto pronóstico y terapéutico.





	No cACLD Possible liver fibrosis	Possible cACLD No CSPH	Certain cACLD Probable CSPH	Certain cACLD Highly probable CSPH	Decompensated Stage
LSM ranges	5 – 9.9 kPa	10 – 14.9 kPa	15 – 19.9 kPa	≥20 kPa	No role for LSM after decompensation
cACLD	Rules out cACLD. ← <10 kPa		≥15 kPa → Rules in cACLD.		
CSPH		Rules out CSPH. ← <15 kPa & Plt ≥150	15-20 kPa & Plt <110*	20-25 kPa & Plt <150* → Rules in CSPH.	≥25 kPa*
Endoscopy			Rules out VNT. ← <20 kPa & plt ≥150**		
LSM monitoring					
Indication	If suspecting fibrosis progression.	To assess for CSPH and/or Baveno VI endoscopic criteria.	To assess for CSPH and/or Baveno VI endoscopic criteria.	If expecting progression or regression.***	LSM only indicated if recompensation
Frequency	Every 3-5 years.	Annually.	Annually.	Annually.	
Alternatives to TE****	Cut-offs to rule out cACLD MRE: <3.0 kPa pSWE/ARFI: <1.3-1.7 m/s 2D-SWE: <7-8 kPa ELF: <7.7	Cut-offs to diagnose cACLD MRE: ≥3-4 kPa pSWE/ARFI: ≥1.7-2.1 m/s 2D-SWE: 13-16 kPa ELF: ≥9.8	Cut-offs for prediction of varices, decompensation: MRE ≥4-5 kPa pSWE (ARFI): ≥2.4 m/s 2D-SWE: ≥17-20 kPa ELF: ≥10.5-11.3		

AASLD Guideline. Hepatology 2024

EL PRESENTE Y FUTURO - TERAPIAS GÉNICAS

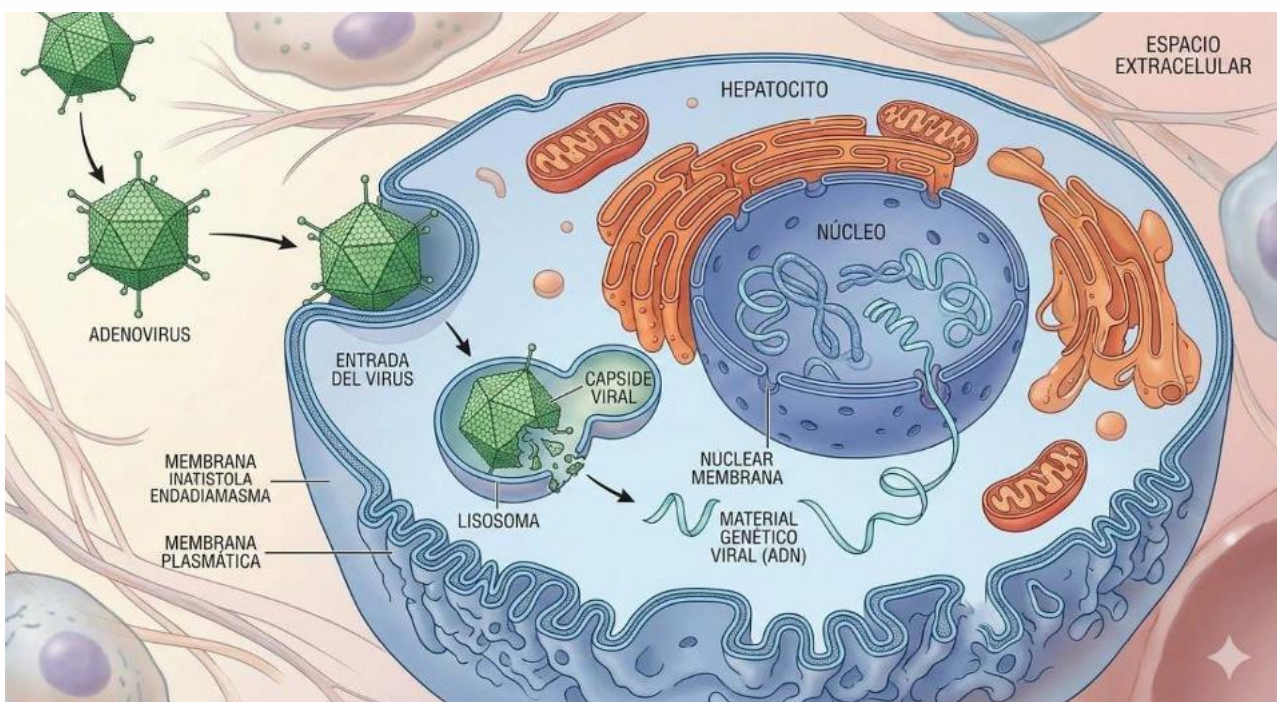


Imagen creada con Gemini

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 17, 2022

VOL. 386 NO. 11

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

M.C. Ozelo, J. Mahlangu, K.J. Pasi, A. Giermasz, A.D. Leavitt, M. Laffan, E. Symington, D.V. Quon, J.-D. Wang, K. Peerlinck, S.W. Pipe, B. Madan, N.S. Key, G.F. Pierce, B. O'Mahony, R. Kaczmarek, J. Henshaw, A. Lawal, K. Jayaram, M. Huang, X. Yang, W.Y. Wong, and B. Kim, for the GENER8-1 Trial Group*

Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B

S.W. Pipe, F.W.G. Leebeek, M. Recht, N.S. Key, G. Castaman, W. Miesbach, S. Lattimore, K. Peerlinck, P. Van der Valk, M. Coppens, P. Kampmann, K. Meijer, N. O'Connell, K.J. Pasi, D.P. Hart, R. Kazmi, J. Astermark, C.R.J.R. Hermans, R. Klamroth, R. Lemons, N. Visweshwar, A. von Drygalski, G. Young, S.E. Crary, M. Escobar, E. Gomez, R. Kruse-Jarres, D.V. Quon, E. Symington, M. Wang, A.P. Wheeler, R. Gut, Y.P. Liu, R.E. Dolmetsch, D.L. Cooper, Y. Li, B. Goldstein, and P.E. Monahan

Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

Table 1. Clinical trials in hemophilia A and B

	Hemophilia A	Hemophilia B
Name	GENEr8-1	HOPE-B
Phase	3	3
Number of patients	134	54
Age (years)	31.7 ± 10.3	41.5 ± 15.8
Body mass index (kg/m ²)	25.3 ± 4.6	27.2 ± 5.1
Chronic infection (%)		
HBV	14.9	17
HCV	30.6	52
HIV	1.5	6
Baseline factor (mean, %)	1	< 1
Infused dose (vector genomes/kg)	6 x 10 ¹³	2 x 10 ¹³
Follow-up (weeks)	60.2	78
Factor activity at 1 year (mean, %)	41.9	37.8

Olveira et al. REED 2024

Table 1. Clinical trials in hemophilia A and B

	Hemophilia A	Hemophilia B
Name	GENEr8-1	HOPE-B
Phase	3	3
Number of patients	134	54
Age (years)	31.7 ± 10.3	41.5 ± 15.8
Body mass index (kg/m ²)	25.3 ± 4.6	27.2 ± 5.1
Chronic infection (%)		
HBV	14.9	17
HCV	30.6	52
HIV	1.5	6
Baseline factor (mean, %)	1	< 1
Infused dose (vector genomes/kg)	6 x 10 ¹³	2 x 10 ¹³
Follow-up (weeks)	60.2	78
Factor activity at 1 year (mean, %)	41.9	37.8

Olveira et al. REED 2024

EL PRESENTE Y FUTURO - TERAPIAS GÉNICAS

- AAV-5 órgano-específicos.
- Puede haber reacción inmune a los hepatocitos “infectados”.
- Cantidades elevadas de cápsides virales intracelulares y alta producción de proteína → estrés celular.
- ¿ Potencial oncogénico ?



La Mura et al. J Tromb Haemost 2024

RIESGO HEPÁTICO

HEMOFILIA A

85.8% Hipertransaminasemia.
9.6% Alcanzó grado 3

HEMOFILIA B

20% Hipertransaminasemia.
1 paciente alcanzó grado 3

Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

RIESGO HEPÁTICO

HEMOFILIA A

No Hepatitis graves
No necesidad de ingreso o mortalidad

*Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023*

RIESGO HEPÁTICO

HEMOFILIA A

No
No ne



S
eso o

*Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023*

¿RIESGO ONCOGÉNICO?

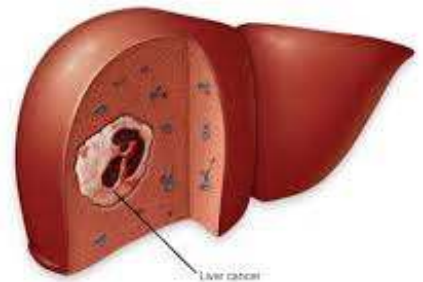
- Ensayo HOPE-B = 1 caso HCC
- 1 año después de la infusión.
- caso único en cualquier terapia génica (no sólo hemofilia)



Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

¿RIESGO ONCOGÉNICO?

- Ensayo HOPE-B = 1 caso HCC
 - 1 año después de la infusión.
 - caso único en cualquier terapia génica (no sólo hemofilia)
-
- Varón 69 años, VHC + esteatosis + F2
 - Estudio molecular = HCC, sin integración viral ni otros datos de sospecha.



Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

¿RIESGO ONCOGÉNICO?

- Ensayo HOPE-B = 1 caso HCC
- 1 año después de l
- caso único en cual



- Varón 69 años, VH
- Estudio molecular datos de sospecha.

1 (no sólo hemofilia)

2
ción viral ni otros

Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **NO OBSTANTE.....**
 - *Alteración basal BQ hepática (x2)*
 - *Fibrosis avanzada (> 9 kPA)*
 - *Cirrosis*



Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **NO OBSTANTE.....**
 - *Alteración basal BQ hepática (x2)*
 - *Fibrosis avanzada (> 9 kPA)*
 - *Cirrosis*



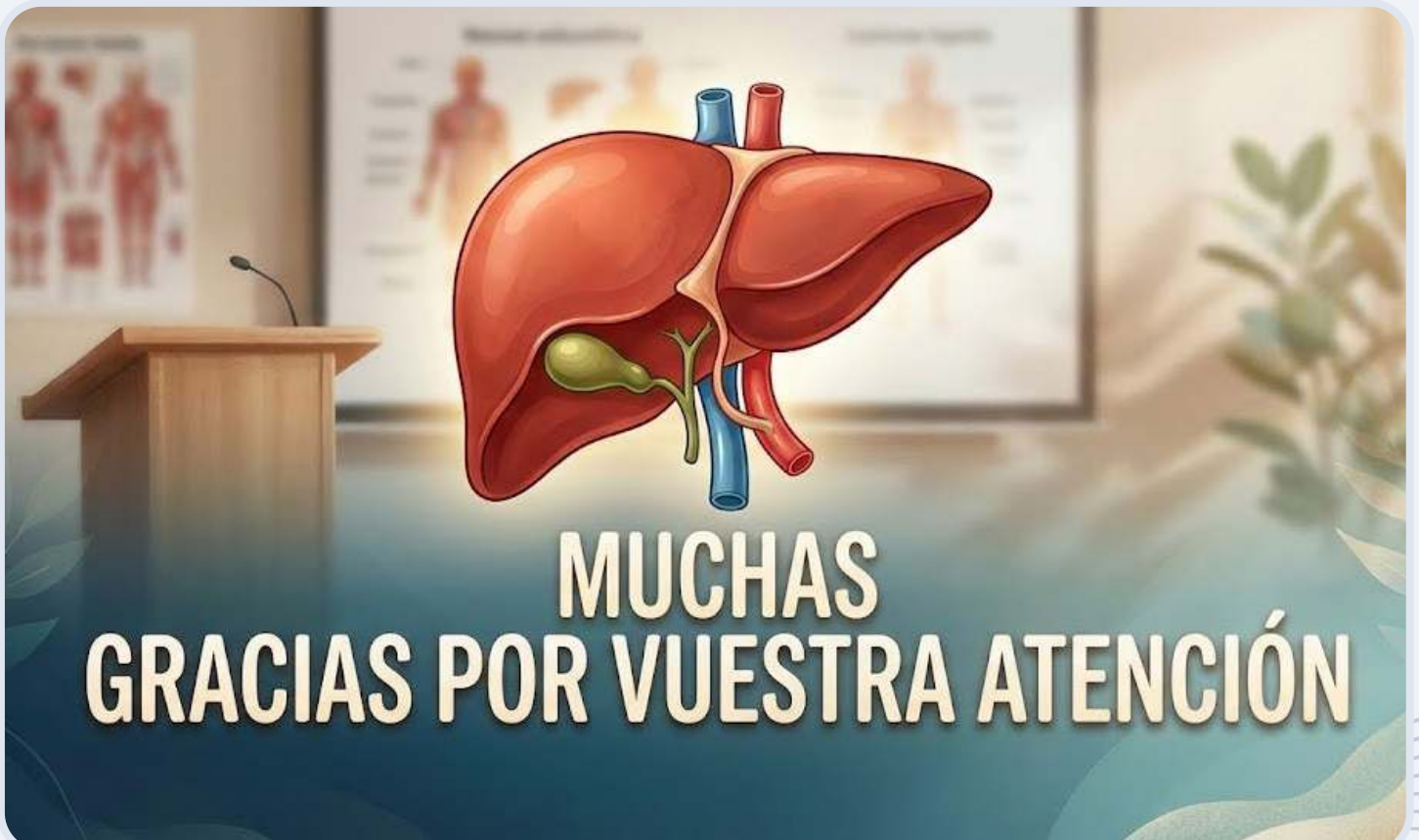
Ozelo MC et al. NEJM 2022
Pipe SW et al. NEJM 2023

CONCLUSIONES

- ★ El riesgo actual de transmisión de infecciones virales por factores coagulantes está “eliminado”.
- ★ Existe un pool importante de pacientes con enfermedad hepática crónica (ex-viral, esteatosis).
- ★ Revisar Fib4, Plaquetas como “cribado de hepatopatía”.

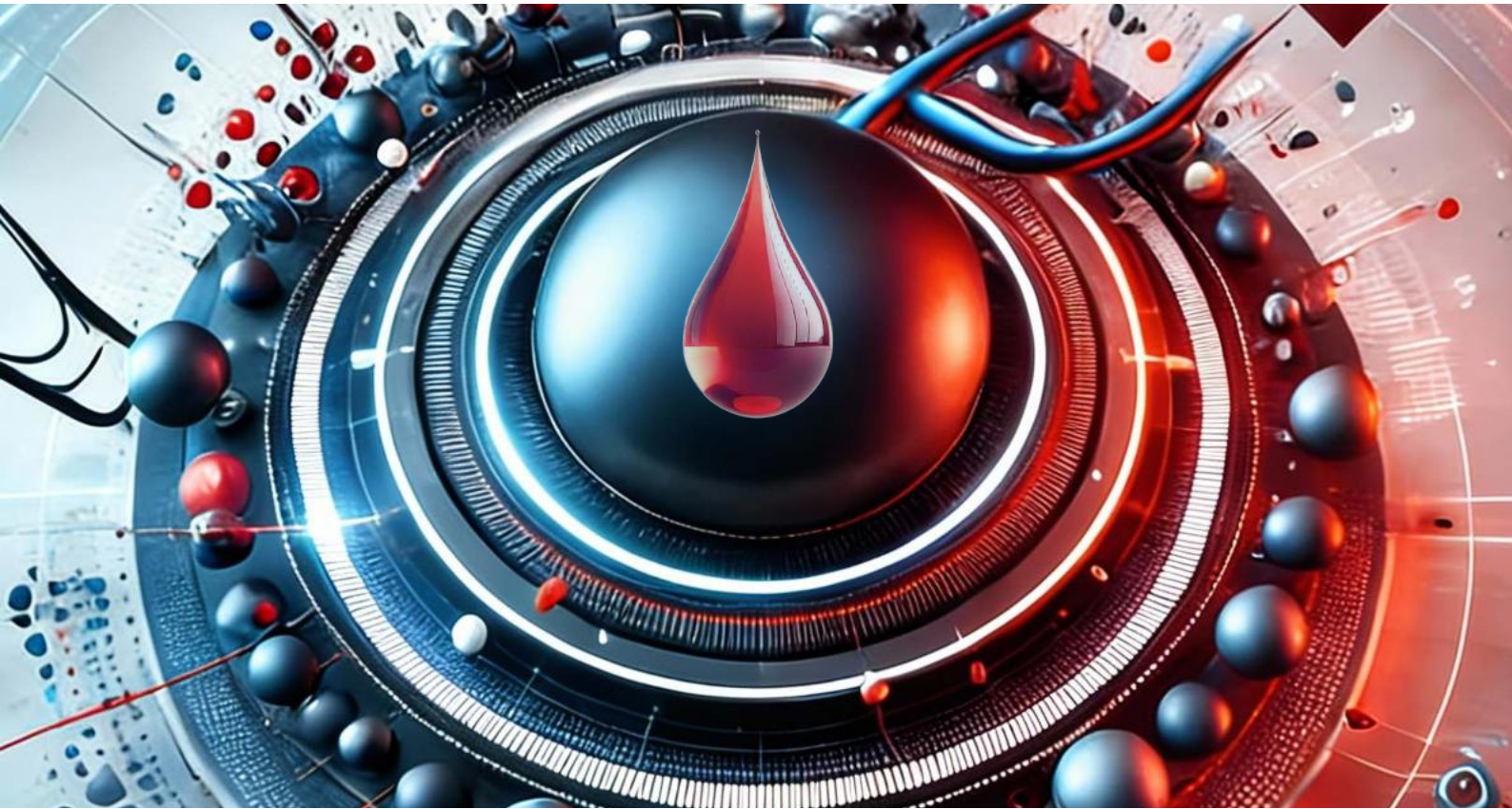
CONCLUSIONES

- ★ La terapia génica es un paso de gigante para el tratamiento de esta enfermedad.
- ★ No parece haber un riesgo hepático elevado (ensayos clínicos).
- ★ En el futuro se comprobará en la práctica clínica real.



Bibliografía

1. Global Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in the Overweight and Obese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2023. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al.
2. Prevalence of Liver Steatosis and Fibrosis in the General Population and Various High-Risk Populations: A Nationwide Study With 5.7 Million Adults in China. *Gastroenterology*. 2023. Man S, Deng Y, Ma Y, et al.
3. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Cheng Han Ng et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023: 931-939.
4. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Arun J Sanyal et al. *NEJM* 2021 385;17.
5. Darby et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophiliac men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350.
6. Rumi MG et al. Hepatitis C in haemophilia: lights and shadows. *Haemophilia* 2004;10.
7. Ozelo MC et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2022;386.
8. Pipe SW et al. Gene Therapy with Etranocogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med* 2023;388
9. A. Oliveira and V. Jimenez. Haemophilia and Hepatology, back to the future. *Rev Esp Enferm Dig* 2024;116(4)
10. La Mura et al. The Management of liver disease in people with congenital bleeding disorders: guidance from European Association for haemophilia and Allied disorders, european haemophilia consortium, ISTH and World Federation of Haemophilia. *J Thromb Haemost* 2024;22.



EL ROL DE LA ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DEL PACIENTE CON HEMOFILIA

D. Brais Carreira Iglesias.

Enfermero.

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
LUCUS AUGUSTI.

Perspectiva histórica

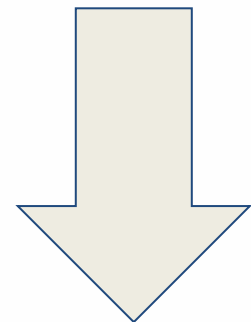
- **Años 50:** Plasma Fresco Congelado. Elevados volúmenes, baja concentración, manejo estrictamente hospitalario.
- **Mediados de los 60:** Aparición de los factores plasmáticos.
- **Impacto:** Reducción de ingresos, inicio del autotratamiento en domicilio y disminución de la mortalidad.



El Cambio de Paradigma: La Profilaxis

- **Tratamiento preventivo:** De actuar ante la hemorragia a evitar que ocurra.
- **Beneficios clave:**
 - Prevención de artropatías.
 - Aumento de la esperanza de vida.
 - Mejora drástica en la calidad de vida.

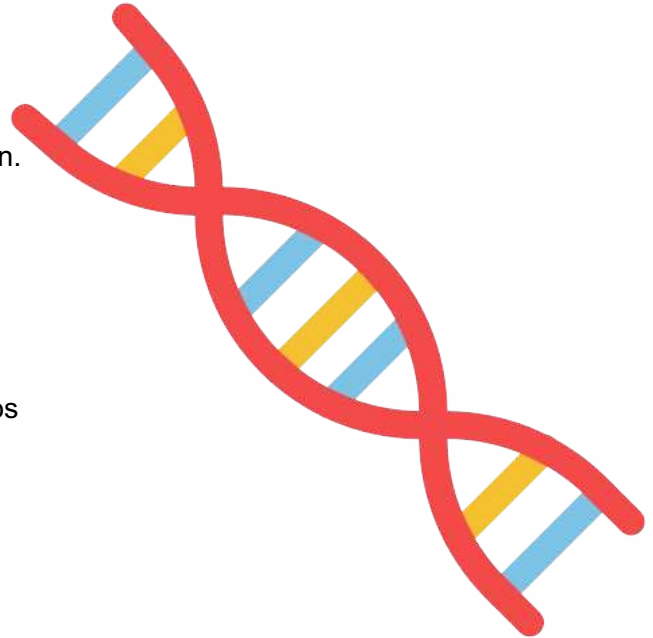
Control sintomático



Prevención

La Etapa Actual: Innovación y Retos

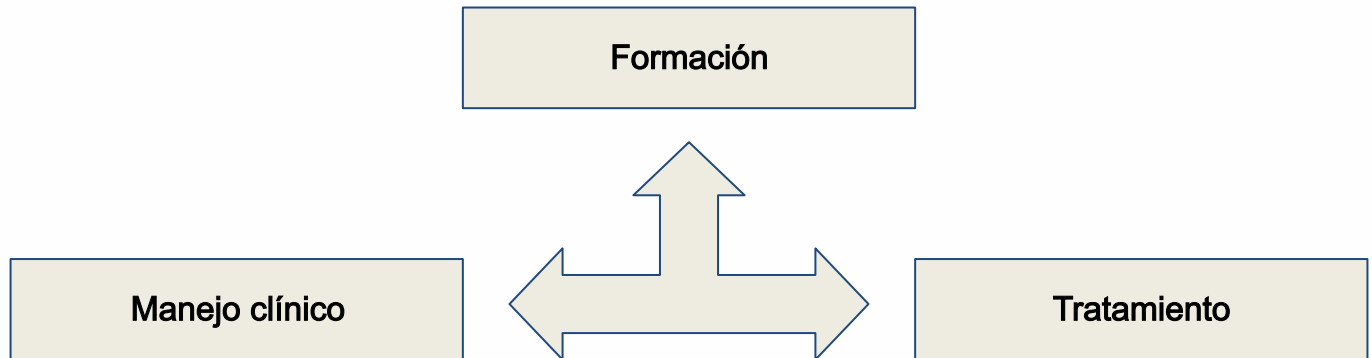
- **Nuevas terapias:**
 - Factores recombinantes y de larga duración.
 - Tratamientos no sustitutivos.
 - Terapia génica.
- **El Reto:** La enfermería debe actualizarse constantemente ante la complejidad de los nuevos fármacos.



Evolución del Rol de Enfermería

- **Cuidados Sintomáticos (Pasado):** Control del dolor, vigilancia y supervivencia.
- **Cuidados Preventivos (Transición):** Educación en el reconocimiento de síntomas y autotratamiento.
- **Acompañamiento Individualizado (Presente):** Ayuda en la elección del tratamiento y fomento de la autonomía.





El Ámbito de Urgencias: El Triage

- **Prioridad:** Una valoración rápida ante pequeñas hemorragias evita secuelas a largo plazo.
- **Clave del éxito:**
¿Ha realizado autotratamiento previo?
¿Qué tipo de tratamiento tiene prescrito?
- **Importancia:** El uso de protocolos actualizados para suplir la falta de especialización general.



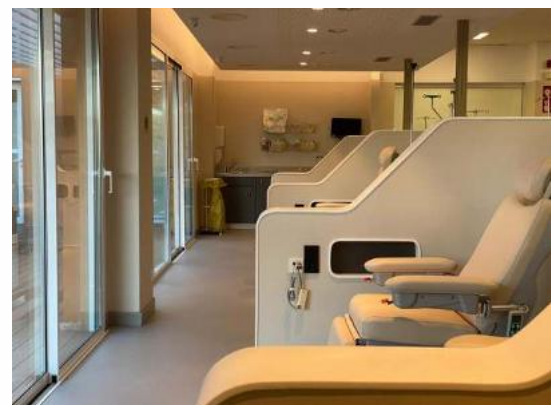
Cuidados en la Administración y Vigilancia

- **Administración:** Atención crítica a las técnicas de disolución (gran variedad de viales).
- **Signos de Alarma (Vigilancia):**
Neurológicos: Cefaleas, vómitos (posible hemorragia aguda).
Hemartrosis: Aplicar reposo, elevación y crioterapia.



El Hospital de Día como Escenario Principal

- **Nexo de unión:** Puente entre el tratamiento médico y la independencia del paciente.
- **Entorno de observación:** Espacio para evaluar la adherencia, detectar olvidos y entender la relación paciente-enfermedad.
- **Más que clínica:** Un tiempo "sin urgencia" que permite el impacto educativo.



Gestión del Acceso Venoso: Un Reto Crítico

- **Preservación de la red venosa:** Es el capital del paciente hemofílico.
- **Seguridad y Control:** Registro exhaustivo de lotes y trazabilidad de la medicación.
- **Objetivos:** Evitar traumas físicos/psicológicos y asegurar la administración efectiva.



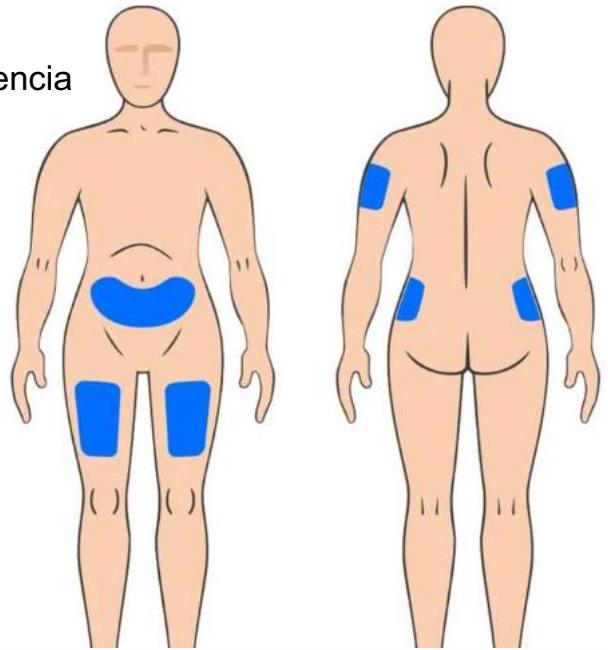
Técnicas y Dispositivos de Acceso

- **Técnica de Tunelización/Fístula:** Uso del "punto ciego" (trayecto fibroso) para reducir dolor.
- **Manejo del dolor:** Anestésicos tópicos para minimizar fobias a las agujas.
- **Dispositivos permanentes:** Uso de Port-a-cath, líneas medias o PICC en accesos complejos bajo estricta asepsia.



Vía Subcutánea

- **Nuevos tratamientos:** Reducción de la frecuencia y complicaciones de la vía EV.
- **Educación específica:**
 - Rotación de puntos de inyección.
 - Zonas a evitar (ombligo, cicatrices).
 - Técnica de administración segura.



El Binomio Paciente-Familia (Pediatría)

- **Diagnóstico temprano:** Oportunidad para normalizar la enfermedad desde el inicio.
- **Rol de Enfermería:** Evolución de lo clínico al soporte emocional y educativo.
- **El reto emocional:** Ayudar a los padres a superar la culpa o el miedo a "hacer daño" al administrar el tratamiento.



Hoja de Ruta del Autotratamiento (0 a 10+ años)

- **0-7 años (Foco en Cuidadores):** Técnica aséptica, reconstitución del factor y cadena de frío. Soporte psicológico intensivo.
- **8-10 años (Inicio de la Autonomía):** El niño identifica sus venas, pierde el miedo y realiza su primera punción supervisada.
- **Simulacros:** Talleres prácticos en Hospital de Día y asociaciones.



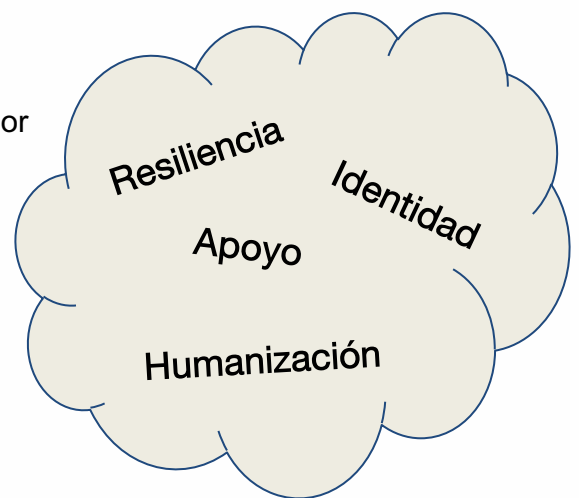
Beneficios del Autotratamiento

- **Impacto en Salud:**
 - Respuesta rápida ante emergencias (reduce secuelas).
 - Aumento de la supervivencia.
- **Impacto Social:**
 - Mejor calidad de vida e independencia.
 - Reducción de la saturación hospitalaria.



Humanización y Autoimagen

- **El paciente no es su enfermedad:** Atención personalizada a la autopercepción.
- **Factores de impacto:**
 - Dolor dual (agudo por hemartrosis y crónico por artropatía).
 - Deformidades y limitaciones de movilidad.
 - Estigma de "fragilidad" en el entorno social y deportivo.



Sinergia Multidisciplinar (I): Clínica y Adherencia

- **Hematología + Farmacia + Enfermería:**
 - **El reto de los fármacos de vida media extendida:** Al espaciarse las dosis, el paciente puede perder la percepción de riesgo.
 - **Estrategia:** Reforzar la importancia de no abandonar el tratamiento.
 - **Herramientas:** Uso de Apps de seguimiento y control de dosis.



Sinergia Multidisciplinar (II): Movimiento y Mente

- **Enfermería + Fisioterapia:**

- Del reposo al ejercicio preventivo. Un buen tono muscular protege las articulaciones.



- **Enfermería + Psicología:**

- Prevenir el "síndrome del cuidador" y la sobreprotección (evitar el "niño burbuja").
- Identificación temprana de señales de ansiedad o depresión.



Nuestro rol ha evolucionado de la cura clínica a la **capacitación para la vida.**

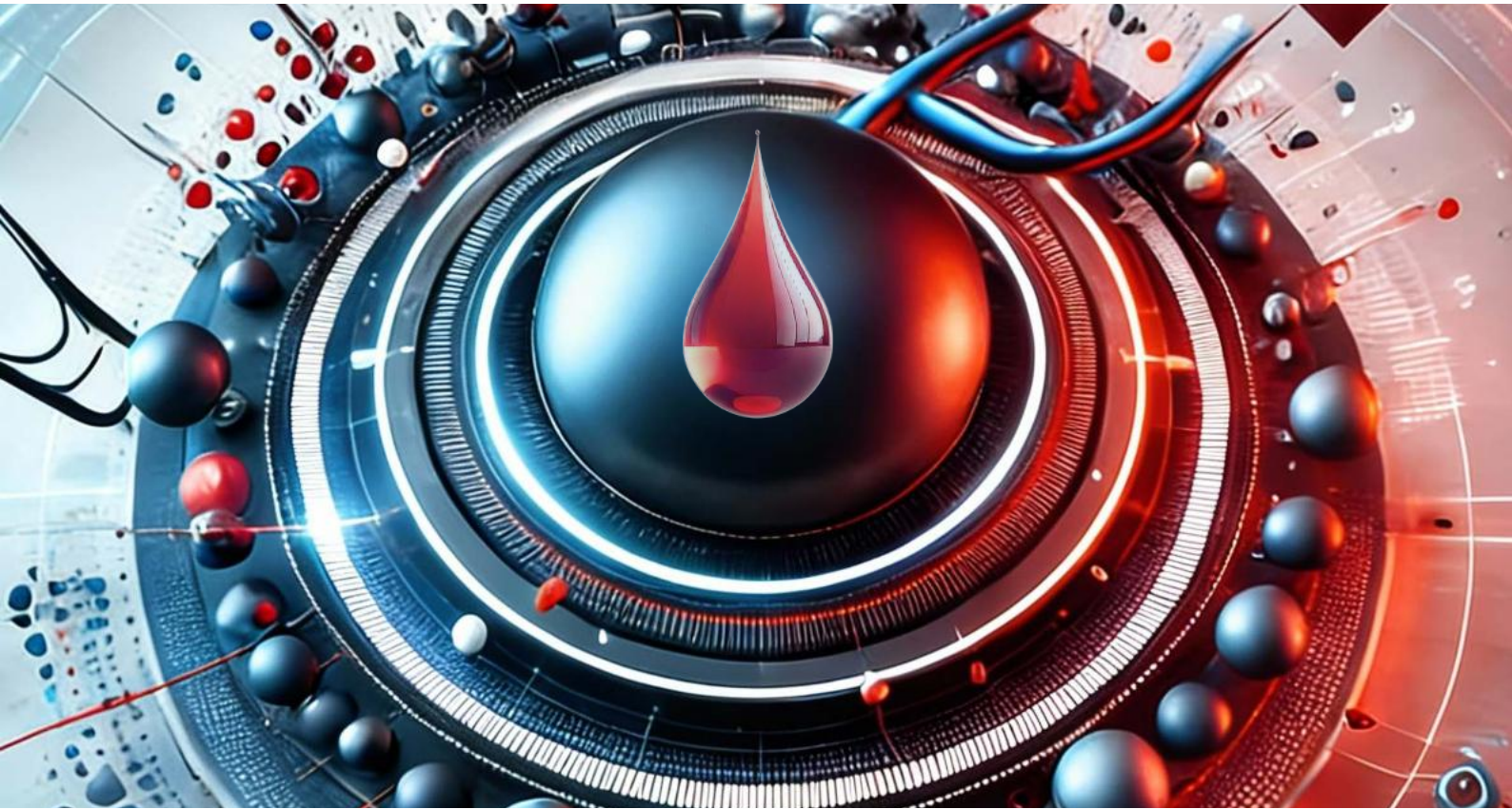
La enfermería es el **nexo de unión** que garantiza un cuidado integral.



Objetivo final: Que el paciente sea el dueño de su tratamiento, no esclavo de su patología.

Bibliografía

1. World Health Organization. (2011). *Haemophilia and other inherited bleeding disorders*. WHO.
2. Ministerio de Sanidad. (2012). *Guía de práctica clínica sobre hemofilia*. Gobierno de España.
3. Federación Española de Hemofilia. (2021). *Manual para pacientes con hemofilia y sus cuidadores*.
4. National Hemophilia Foundation. (2022). *Nursing working group guidelines*. NHF.
5. Haemophilia. (varios años). Artículos sobre cuidados de enfermería en pacientes con trastornos hemorrágicos.
6. Journal of Clinical Nursing. (2019). Cuidados enfermeros en enfermedades crónicas: enfoque en hemofilia.
7. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Hemophilia: Nursing care and prevention strategies*.
8. Brunner & Suddarth. *Enfermería médico-quirúrgica*.
9. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. (2020). Recomendaciones sobre el manejo de la hemofilia.



HEMOFILIA: VISIÓN DEL REHABILITADOR

Dra. Bibiana Villamayor Blanco.

Servicio de Rehabilitación.

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

HEMOFILIA A y B

- Introducción.
- Papel del médico rehabilitador:

Evaluación articular.
Tratamiento.

HEMOFILIA A y B

- Introducción.
- Papel del médico rehabilitador:



INTRODUCCIÓN



HEMOFILIA A y B



Trastornos hemorrágicos hereditarios

Herencia recesiva ligada al cromosoma X



Causa:

Déficit de factores de coagulación:

Factor VIII (A)

Factor IX (B)

HEMOFILIA A y B



Trastornos hemorrágicos hereditarios

Herencia recesiva ligada al cromosoma X



Consecuencia:

↓ Producción de trombina
Alteración de la coagulación



Causa:

Déficit de factores de coagulación:
Factor VIII (A)
Factor IX (B)



Resultado:

Hemostasia ineficaz

EPIDEMIOLOGÍA



Hemofilia A:

- 80–85% de los casos
- 24,6 por 100.000 nacimientos



Hemofilia B:

- 5 por 100.000 nacimientos



20.000 nuevos casos al año

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hemorragias espontáneas

 Afectan:

- Articulaciones
- Tejidos blandos

 **Complicaciones:**

- Artropatía grave
- Hemorragias potencialmente fatales

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hemorragias espontáneas

 Afectan:

- Articulaciones
- Tejidos blandos

 **Complicaciones:**

- Artropatía grave
- Hemorragias potencialmente fatales

 **HEMARTROSIS:**

manifestación clínica más frecuente.

 80% de los sangrados en:

- Rodillas
- Codos
- Tobillos

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Hemartros repetidos

- Provocan remodelación articular
- Evolucionan a artropatía hemofílica

Articulaciones afectadas (diartrosis)

- Movimiento libre
- Superficies con cartílago hialino
- Interacción con líquido sinovial

Mayor afectación

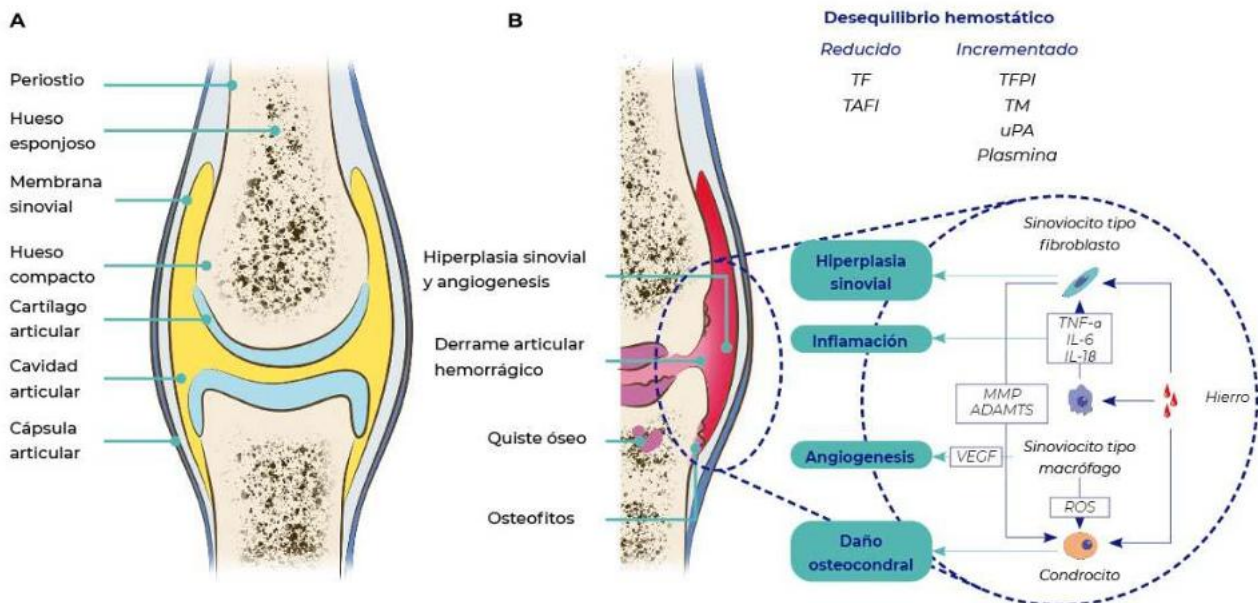
- Articulaciones que soportan peso
- Lado dominante

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Clasificación	Nivel de factor	Manifestaciones clínicas
Leve	5–40% de la normalidad (0,05–0,4 UI/ml)	Hemorragias secundarias a traumatismos o cirugías. Raras hemorragias espontáneas
Moderada	1–5% de la normalidad (0,01–0,05 UI/ml)	Hemorragias secundarias a traumatismos o cirugías. Hemorragias espontáneas esporádicas.
Grave	<1% de la normalidad (<0,01 UI/ml)	Hemorragias espontáneas desde la primera infancia. Hemartros y otras hemorragias espontáneas que requieren tratamiento sustitutivo.

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

- **Sinovitis:** acumulación de hemosiderina con hiperplasia de membrana sinovial.
- **Daño condral:** depósito de hierro y hemartrosis repetidas.
Hiperplasia sinovial y angiogénesis.
Se estira cápsula y ligamentos:
inestabilidad articular unido a reducción de la movilidad y debilidad muscular.
- **Pseudotumor hemofílico**
- **Dolor.**



La estructura de (A) una articulación sana y (B) una articulación con artropatía hemofílica. La hemartrosis recurrente induce la proliferación de fibroblastos y macrófagos que producen el factor de crecimiento endotelial vascular, responsable de la angiogénesis y la remodelación vascular; citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, e interleucina 6 y 1-beta

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

- **Sinovitis:** acumulación de hemosiderina con hiperplasia de membrana sinovial.
- **Daño condral:** depósito de hierro y hemartrosis repetidas.
Hiperplasia sinovial y angiogénesis.
Se estira cápsula y ligamentos:
inestabilidad articular unido a reducción de la movilidad y debilidad muscular.
- **Pseudotumor hemofílico:** hematoma encapsulado
- **Dolor:** degeneración articular asociada a la artropatía hemofílica.

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

- **Sinovitis:** acumulación
- **Daño condral:** depósito
Hiperplasia sinovial
Se estira cápsula
inestabilidad articular unido



- **Pseudotumor hemofílico:** hematoma encapsulado
- **Dolor:** degeneración articular asociada a la artropatía hemofílica.

Pseudotumor hemofílico de partes blandas en hemipelvis derecha.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico en la hemofilia
PREVENCIÓN DEL SANGRADO
mediante esquemas de profilaxis complejos

PAPEL DEL MÉDICO REHABILITADOR



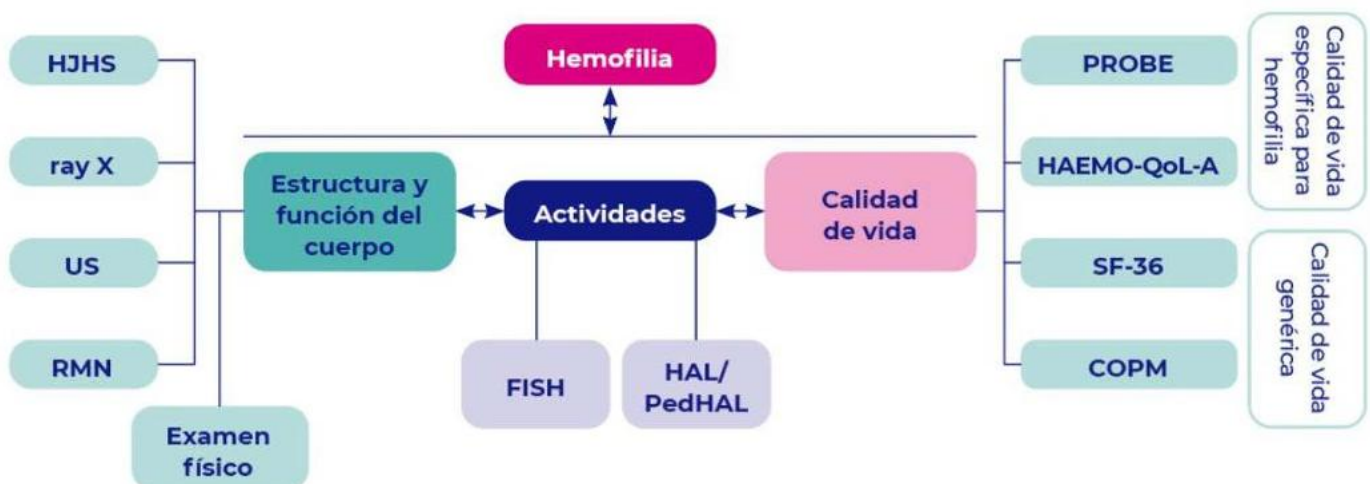
El papel de la Rehabilitación en la hemofilia
prevenir y tratar las hemorragias musculoesqueléticas y sus consecuencias
para mantener el aparato locomotor en condiciones óptimas.

El papel de la Rehabilitación en la hemofilia
prevenir y tratar las hemorragias musculoesqueléticas y sus consecuencias
para mantener el aparato locomotor en condiciones óptimas.

- Aliviar el dolor
- Recuperar el rango de movimiento
- Prevenir la atrofia muscular y mejorar la potencia y resistencia musculares
- Recuperar la propiocepción
- Prevenir las secuelas y deformidades
- Mejorar las habilidades manuales
- Mantener un patrón de marcha adecuado
- Reducir la frecuencia de sangrados articulares
- En general, mejorar la calidad de vida

EVALUACIÓN ARTICULAR

- Estructura y función de las articulaciones.
- Actividades que pueden realizar los pacientes.
- Calidad de vida.



HJHS: HaemophiliaJointHealthScore; **US:** ultrasonidos; **RMN:** resonancia magnética; **FISH:** Functional Independence Score in Hemophilia; **HAL:** Haemophilia ActivitiesList; **PedHAL:** PediatricHaemophilia ActivitiesList; **PROBE:** PatientReportedOutcomes Burdensand Experiences; **HAEMO-QoL-A:** Haemophilia Quality of Life forAdults; **SF-36:** Short Form-36 HealthSurvey; **COPM:** Canadian OccupationalPerformance Measure
 Adaptado de Srivastava Haemophilia2020.

EVALUACIÓN ARTICULAR

EXPLORACIÓN FÍSICA:



- Inspección de la articulación (color, deformidades, alineación).
- Rango de movilidad.
- Presencia o no de atrofia muscular.
- Fuerza muscular.
- Estabilidad articular.
- Evaluación de la pisada y de la marcha.

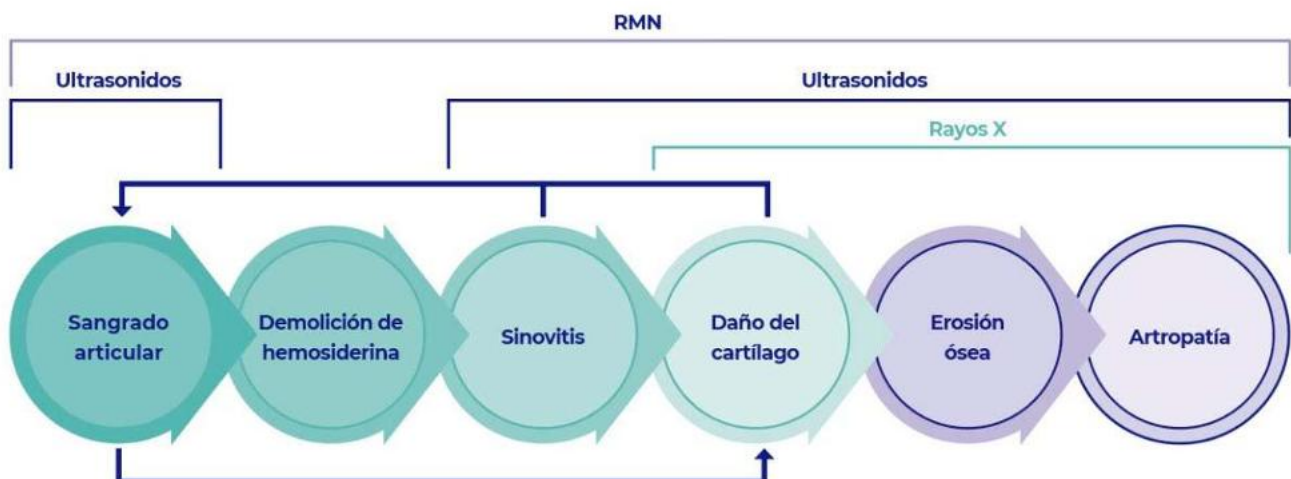


ESCALA HJHS: Haemophilic Joint Health Score

Mide: dolor, inflamación, atrofia muscular, rango de movimiento, estabilidad articular y frecuencia de sangrados.
Método objetivo para monitorizar el daño articular y la eficacia de los tratamientos a lo largo del tiempo.

EVALUACIÓN ARTICULAR

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:



EVALUACIÓN ARTICULAR

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- **ECOGRAFÍA:** prueba más utilizada en el manejo de la artropatía incipiente. **Escala HEAD-US** (Haemophilia Early Arthropaty detection with ultrasound) es la más utilizada. Permite detectar el daño de tejidos blandos y patología del cartílago periférico en artropatía temprana. Existe un protocolo exploratorio que incluye diferentes cortes ecográficos de codos, rodillas y tobillos. Puntuación: daño del cartílago articular (de 0 a 4), hueso subcondral (de 0 a 2) y presencia o no de sinovitis (de 0 a 2).

EVALUACIÓN ARTICULAR

HIPERTROFIA SINOVIAL

Nula/ Mínima.....	0
Leve/ Moderada.....	1
Grave.....	2

HUESO SUBCONDRALE

Normal.....	0
Ligeras irregularidades del hueso subcondral con o sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación.....	1
Hueso subcondral desordenado con o sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación.....	2

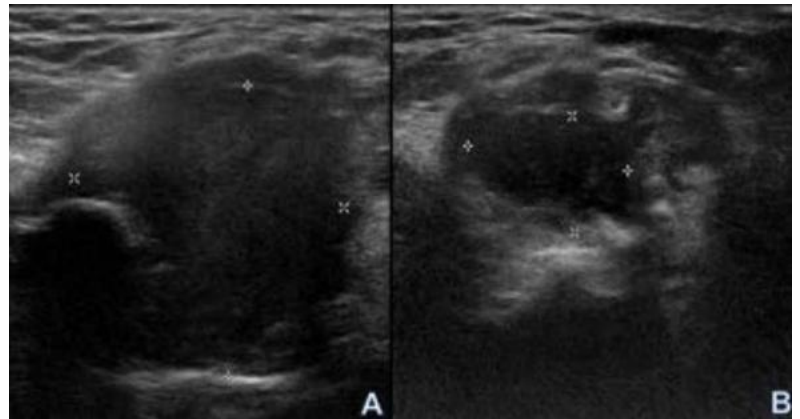
CARTÍLAGO

Normal.....	0
Anomalías de ecotextura, toda pérdida focal del cartílago que afecte a <25% de la superficie articular.....	1
Pérdida parcial/ completa del grosor del cartílago articular que afecte a ≤50% de la superficie articular.....	2
Pérdida parcial/ completa del grosor del cartílago articular que afecte a >50% de la superficie articular.....	3
Dstrucción completa del cartílago o visualización nula del cartílago articular en la superficie articular.....	4



ECOGRAFÍA DE RODILLA.
Planos sagital (A) y transversal (B).
Las flechas marcan: derrame articular (anecoico) hipertrofia sinovial (tejido ecogénico suprapatelar)

ECOGRAFÍA DE CODO DERECHO.
A: hemartros severo a tensión en el receso póstero-medial del codo.
B: marcada disminución del hemartros en la ecografía +7.



EVALUACIÓN ARTICULAR

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- **ECOGRAFÍA:** prueba más utilizada en el manejo de la artropatía incipiente. Escala HEAD-US (Haemophilia Early Arthropatydetecion with ultrasound) es la más utilizada. Permite detectar el daño de tejidos blandos y patología del cartílago periférico en artropatía temprana. Existe un protocolo exploratorio que incluye diferentes cortes ecográficos de codos, rodillas y tobillos. Puntúa: daño del cartílago articular (de 0 a 4), hueso subcondral (de 0 a 2) y presencia o no de sinovitis (de 0 a 2).
- **RESONANCIA MAGNÉTICA:** prueba de elección para evaluar una articulación con artropatía hemofílica. La más sensible para detectar cambios precoces en el proceso de degeneración articular.
- **RADIOGRAFÍA SIMPLE:** permite detectar cambios osteocondrales tardíos en artropatía avanzada.

EVALUACIÓN ARTICULAR

Una evaluación precisa facilita:

- . la detección temprana de complicaciones
- . permite implementar tratamientos y estrategias de manejo adecuadas.

Contribuye a un manejo integral y efectivo de la hemofilia,
promoviendo la movilidad, el bienestar
y la calidad de vida de los pacientes.

TRATAMIENTO

Dolor y desequilibrio postural.

Alteraciones en la marcha.

Limitación en la realización de sus actividades diarias.

Restricciones en la participación en el entorno.

TRATAMIENTO

Dolor y desequilibrio postural.
Alteraciones en la marcha.
Limitación en la realización de sus actividades diarias.
Restricciones en la participación en el entorno.



Máxima independencia y autonomía posible

TRATAMIENTO

Dolor y desequilibrio postural.
Alteraciones en la marcha.
Limitación en la realización de sus actividades diarias.
Restricciones en la participación en el entorno.

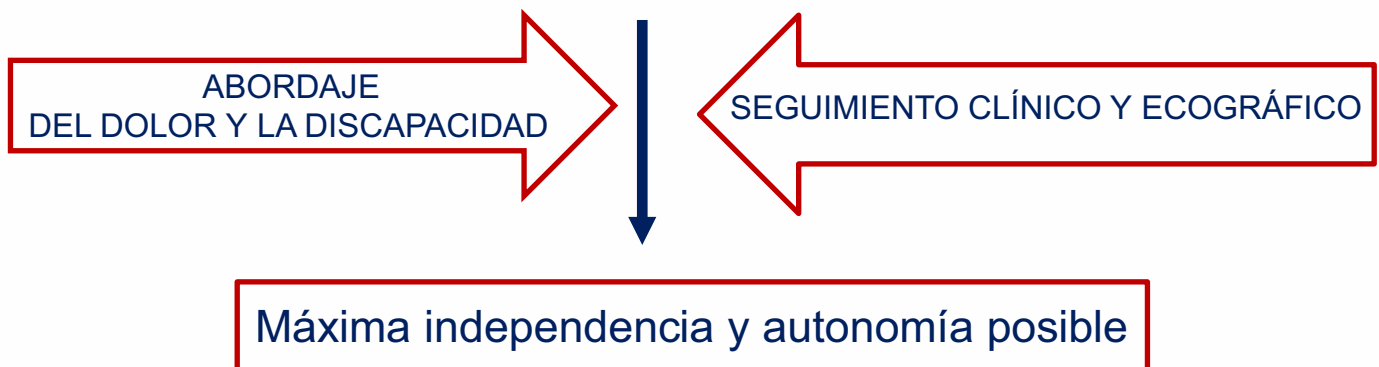


SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ECOGRÁFICO

Máxima independencia y autonomía posible

TRATAMIENTO

Dolor y desequilibrio postural.
Alteraciones en la marcha.
Limitación en la realización de sus actividades diarias.
Restricciones en la participación en el entorno.



TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Daño osteocondral establecido e irreversible.
Puede coexistir con sinovitis y hemartros de repetición.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Daño osteocondral establecido e irreversible.
Puede coexistir con sinovitis y hemartros de repetición.

Tratamiento hematológico:

indicación, producto, modalidad y pauta será determinada
por el hematólogo
de forma individualizada

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

FUNCIONES DEL MÉDICO REHABILITADOR:

- Realizar una exploración física y ecográfica del paciente.
- Diagnosticar y tratar las lesiones musculoesqueléticas que puedan aparecer.
- Mantener en condiciones óptimas el aparato locomotor
- Promover la actividad física.
- Tratar las dificultades que los pacientes presenten en las actividades de la vida diaria.
- Prevenir los sangrados y sus consecuencias musculoesqueléticas.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

- **Tratamiento analgésico.**
 - Oral.
 - Inyecciones intraarticulares.
 - Electroterapia.
- Cinesiterapia y ejercicio terapéutico.
 - Flexibilización.
 - Ejercicios de capacitación muscular.
 - Propiocepción y equilibrio.
 - Ejercicios cardiovasculares.
- Hidrocinesiterapia.
- Terapia ocupacional.
- Actividad física.
- Ortesis.
- Ayudas técnicas.

Opciones terapéuticas analgésicas en hemofilia

◆ Escalón 1 — Dolor leve

•Recomendación:

- No opioides
- ± adyuvantes

•Analgésicos:

- Paracetamol
- Metamizol

◆ Escalón 2 — Dolor leve a moderado

•Recomendación:

- AINE
- Opiode débil + no opioide
- ± adyuvantes

•Analgésicos:

- Inhibidores de la COX-2
- Tramadol
- Codeína

◆ Escalón 3 — Dolor moderado a intenso

•Recomendación:

- Opiode fuerte + no opioide
- ± adyuvantes

•Analgésicos:

- Morfina
- Buprenorfina
- Fentanilo
- Oxycodona (± naloxona)
- Hidromorfona
- Tapentadol



Notas importantes

• Los opioides del 2.º y 3.º escalón **no deben asociarse entre sí.**

• **Adyuvantes posibles:** esteroides, antidepresivos (amitriptilina), anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina), duloxetina, lidocaína, capsaicina

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Inyecciones intraarticulares.

Objetivos: aliviar el dolor, mejorar la función articular y facilitar las actividades de la vida diaria.

- Codo, rodilla y tobillo son las articulaciones más afectadas
- Es preciso realizarlas con cobertura hematológica / hemostasia
- La técnica debe llevarse a cabo en condiciones de esterilidad
- La artropatía puede dificultar el acceso intraarticular obligando a un abordaje fuera de plano
- Explorar para buscar la mejor vía de entrada y evitar la punción de estructuras nobles
- Conocer bien las vías de abordaje en plano y fuera de plano y optimizar la visualización de la aguja
- Aplicar el consentimiento informado
- Debe ser cómoda para él y útil para el médico, ya que el procedimiento puede requerir un período moderadamente largo
- Considerar el uso de anestesia local
- Depende de la densidad del líquido a aspirar o infiltrar y de la profundidad del espacio articular
- Evitar infiltrar si la resistencia a la entrada del medicamento es alta
- Evitar la punción sobre sinovitis, estructuras neurovasculares, tendones o ligamentos
- Ocultar de la vista del paciente, en lo posible, agujas o instrumentos punzantes que se utilizarán

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

- **Electroterapia.**
- TENS: electroestimulación nerviosa transcutánea. Objetivo analgesia.
- Magnetoterapia: acción analgésica y antiinflamatoria. Mejora la cicatrización y favorece la osteoformación.



TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

➤ Cinesiterapia y ejercicio terapéutico.

BENEFICIOS:

- ↑ fuerza, estabilidad, flexibilidad y tolerancia a caminar.
- Protege las articulaciones.
- Reduce el dolor y el riesgo de hemorragia.
- Aumenta la densidad ósea.
- Previene las caídas.

EJERCICIO MULTICOMPONENTE:

Fuerza, aeróbico, equilibrio, coordinación, movilidad y flexibilidad.

- ⚠ Debemos garantizar cobertura hematológica durante la cinesiterapia.
- En pacientes en profilaxis: coincidir con cinesiterapia para evitar riesgos de sangrado.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

➤ Flexibilización (estiramientos):

- El estiramiento estático y las técnicas de facilitación neuromuscular propioceptiva son las más seguras.
- Los estiramientos balísticos o técnicas pasivas deben evitarse.
- Debe respetarse la limitación del alcance final del movimiento.

➤ Ejercicios de capacitación muscular.

- Mejora tres parámetros: fuerza, potencia y resistencia.
- Debe trabajarse con contracciones musculares activas.
- El tipo de contracción más utilizado es el tipo isotónico, en cadena cinética cerrada (mayor seguridad)

➤ Propiocepción y equilibrio.

- Alteración de la estabilidad de la articulación y un control neuromuscular deficiente.

➤ Ejercicio cardiovascular.

- Marcha, cicloergómetro.
- En frecuencias submáximas.
- Programas de intensidad baja y de corta duración.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

➤ Hidrocinesiterapia.

Mejora fuerza muscular, rango de movimiento y capacidad aeróbica.

➤ Terapia ocupacional.

- Practicar las habilidades necesarias para realizar una actividad concreta.
- Ámbito de autocuidado, trabajo y ocio.

➤ Actividad física.

- Mejora: condición física, autoestima, sensación de bienestar, reduce dolor y estrés, previene enfermedad coronaria y diabetes
- Rutinas de bajo impacto articular y bajo riesgo de colisión, 150-300 minutos/semanales.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

RIESGO

GRUPO DE ACTIVIDADES

Riesgo bajo

Andar, correr, natación, deportes sin contacto, baile, gimnasio, lanzamiento, actividades acuáticas

Riesgo moderado

Montañismo, deportes de pelota, deportes de salto, deportes de raqueta, deportes de contacto.

Riesgo alto

Deporte de nieve, artes marciales, deportes de colisión.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

➤ Hidrocinesiterapia.

Mejora fuerza muscular, rango de movimiento y capacidad aeróbica.

➤ Terapia ocupacional.

- Practicar las habilidades necesarias para realizar una actividad concreta.
- Ámbito de autocuidado, trabajo y ocio.

➤ Actividad física.

- Mejora: condición física, autoestima, sensación de bienestar, reduce dolor y estrés, previene enfermedad coronaria y diabetes
- Rutinas de bajo impacto articular y bajo riesgo de colisión, 150-300 minutos/semanales.

➤ Ayudas técnicas.

- Reducen el estrés sobre las articulaciones y el consumo energético y favorecen la independencia.
- Bastones, andadores y tabla de transferencias.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

➤ Ortesis.

- Estáticas: se emplean para inmovilizar o estabilizar.
- Dinámicas: se usan para facilitar el movimiento.



Objetivo	Tobillo–Pie	Rodilla	Codo
Inmovilizador	CAM Walker	Ortesis de neopreno con tutores laterales	Ortesis posteriores estáticas
Control de movimiento	—	Ortesis con articulaciones bloqueables	Ortesis dinámicas con articulaciones bloqueables
Descargar	PTB (patellartendon bearing)	Ortesis articulada valguizantede rodilla	—
Modificar apoyo	Ortesis plantares con cuñas Calzado ortopédico	Ortesis plantares con cuñas	—

Un abordaje del paciente individualizado
y con la coordinación de un equipo multidisciplinar son
esenciales para abordar eficazmente
la artropatía hemofílica y sus complicaciones.



Bibliografía

1. Cruz-Montecinos C, Núñez-Cortés R, Chimeno-Hernández A, López-Bueno R, Andersen LL, Mendez-Rebolledo G, et al. Exercise variables and pain threshold reporting for strength training protocols in people with haemophilia: A systematic review of clinical trials. *Haemophilia*. 2023;29(3):695-708.
2. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martín-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. HJHS 2.1 and HEAD-US assessment in the hemophilic joints: How do their findings compare? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(6):387-392.
3. De la Corte-Rodríguez H, Perrot-González JC. REH actualización. Capítulo 9. Rehabilitación del paciente con coagulopatías congénitas (2025) ISBN 978-84-10473-28-7.
4. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchan EC. Chronic pain in haemophilia: Assessment and analgesic treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023;34(S1):S1-S4.
5. Duan W, Su X, Yu Z, Jiang M, Zhao L, Giannoudis PV, et al. No benefit to platelet-rich plasma over placebo injections in terms of pain or function in patients with hemophilic knee arthritis: A randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2022;480(12):2361-2370.
6. García-Ripoll M, De la Corte-Rodríguez H. Disability and the social impact of hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023;34(S1):S26-S28.
7. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112-2121
8. Páramo JA. Tratamiento de la hemofilia: De la terapia sustitutiva a la terapia génica. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(12):583-587.
9. Rodríguez-Merchan EC. Past, present, and future of orthopedic surgery in hemophilia: Looking to a world without bleeding and arthropathy in the near future. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(9):821-831.
10. Rodríguez-Merchan EC, De la Corte-Rodríguez H, Alvarez-Roman T, Gomez-Cardero P, Encinas-Ullan CA, Jimenez-Yuste V. Total knee arthroplasty in hemophilia: Lessons learned and projections of what's next for hemophilic knee joint health. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(1):65-82.
11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA