

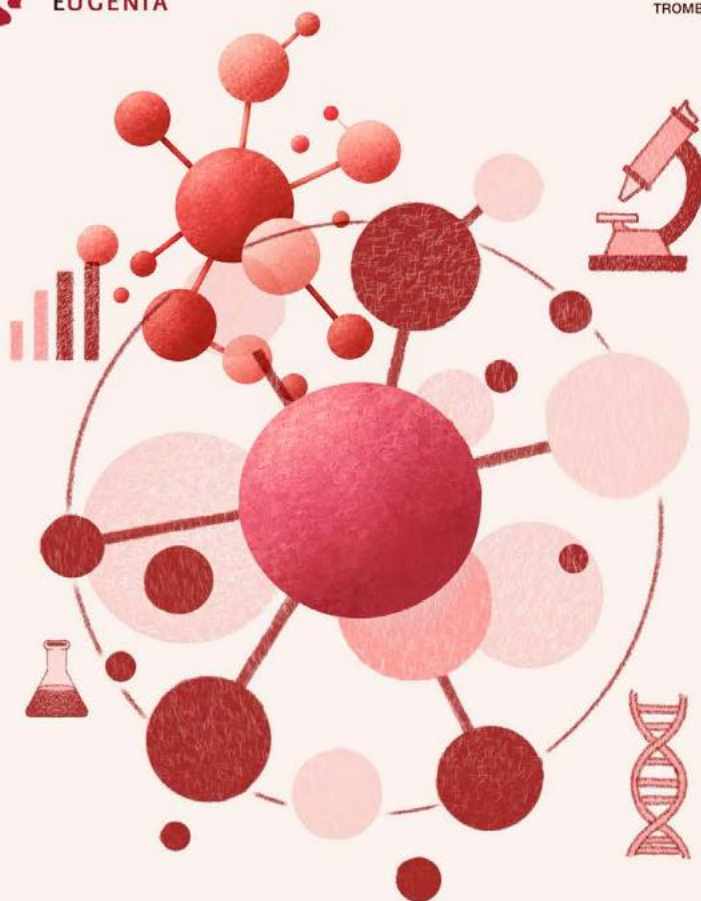


REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS

PARTE II

Dirección y diseño:

Estudio de Comunicación Visual Patricia Joga s.l.

Coordinación y maquetación:

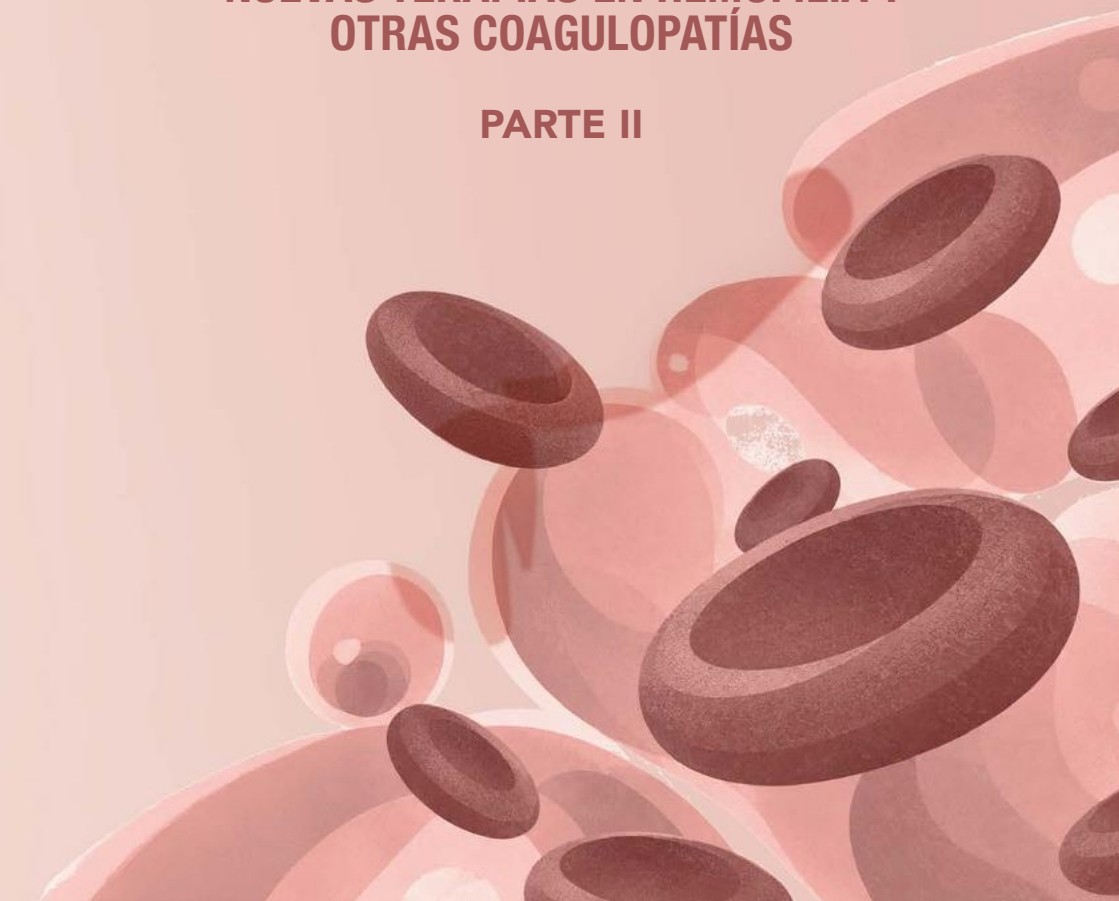
Nadine Álvarez de Maia

Ilustraciones:

Marcos Castillo Joga

NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS

PARTE II



Coordinación

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Presidente de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE). Servicio de Hematología, Jefe de Sección de Hemostasia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

D. Daniel-Aníbal García Diego

Presidente de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo) y patrono de la RFVE.

Dña. Laura Quintas Lorenzo

Presidenta de la RFVE.

Autores

Dra. María Nieves Alonso Escobar

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia.

Dra. Nuria Fernández Mosteirín

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia.

Dra. Ana Marco Rico

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario Sant Joan, Alicante.

Dr. Santiago Bonanad Boix

Jefe de la Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Dra. Cristina Sierra Aisa

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Jefa de Sección de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario Cruces / BioBizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia.

Dra. Hortensia de la Corte Rodríguez

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia.

Dr. Francisco Vidal Pérez

Laboratorio de Coagulopatías Congénitas, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona; Grupo Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona; CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia. Glosario y referencias bibliográficas.

Dña. Lourdes Pérez González

Trabajadora social y gerente de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo). Capítulos 8 y 10.

Dña. Mercedes Díaz Cobos

Trabajadora social de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo). Capítulos 8 y 10.

D. Víctor A. Horno García

Psicólogo general sanitario de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo). Capítulo 9.

1. INTRODUCCIÓN

La primera parte de esta guía abordó las terapias que, en lugar de aportar el factor de coagulación deficitario, actúan mediante mecanismos alternativos para favorecer la coagulación sanguínea, como los miméticos del factor VIII y las terapias rebalanceadoras. Esta segunda parte vuelve la mirada a los tratamientos que siguen siendo la base de la atención a las personas con hemofilia y otras coagulopatías: las terapias sustitutivas o de reemplazo, es decir, las que aportan directamente el factor que falta.

Puede parecer un paso atrás, pero no lo es. Los concentrados de factor llevan décadas con nosotros y, precisamente por eso, arrastran preguntas que no siempre se hacen en voz alta: ¿siguen siendo seguros los productos que se fabrican a partir de plasma de donantes?, ¿qué aportan de verdad los factores que duran más tiempo en la sangre?, ¿qué significa que ya exista un factor VIII que se pone una vez por semana?, ¿cómo se decide cuál conviene a cada persona? Este documento, titulado “NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS. PARTE II”, nace para responderlas con la misma claridad con la que la primera parte explicó los tratamientos sin factor.

Porque el día a día de la mayoría de las personas con hemofilia sigue pasando por el tratamiento de reemplazo. Es el que sube de inmediato el nivel de factor cuando hay un sangrado importante, el que permite operarse con seguridad, el que acompaña a quienes no pueden recibir otras opciones terapéuticas y el que sostiene la profilaxis de muchos pacientes. También aquí ha habido avances en los últimos años, aunque se hayan notado menos: factores fabricados en laboratorio a partir de células humanas, moléculas que permanecen más tiempo en la sangre y pautas con menos pinchazos.

Esta monografía, como las anteriores, nace de una iniciativa conjunta del Comité Científico de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) y de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), con el propósito de ofrecer a las personas con hemofilia y a sus familias una herramienta informativa clara y comprensible. Creemos que poder decidir sobre la propia salud empieza por entender, y por eso mantenemos el formato de preguntas y respuestas: para que cada quien pueda buscar lo que le preocupa y encontrarlo explicado sin rodeos.

Como novedad, esta segunda parte incorpora un capítulo dedicado a las articulaciones y a la vida diaria. Si evitar los sangrados es lo que se busca a corto plazo, cuidar las articulaciones y poder llevar una vida activa es lo que se busca a largo plazo, y merecía un espacio propio. Junto a él se mantienen los capítulos sobre cómo afecta todo esto en el ámbito social y en el emocional, y dónde encontrar más información y a otras personas que viven lo mismo.

Se abordan también el manejo de los sangrados y la seguridad de estos tratamientos. Sobre la seguridad conviene decir algo desde el principio: los productos de hoy tienen poco que ver con los de hace treinta o cuarenta años. La selección de los donantes, los procesos que eliminan posibles virus y los controles de calidad han hecho que el riesgo de transmitir una infección sea hoy prácticamente inexistente. La principal cuestión de seguridad es hoy otra, la aparición de inhibidores, y a ella se dedica una atención específica.

El equipo que ha elaborado esta guía está formado por hematólogas y hematólogos, especialistas en rehabilitación, en trabajo social y en psicología, y por representantes del movimiento asociativo. A todos ellos les agradecemos su tiempo y su rigor.

En resumen, presentamos una guía hecha entre profesionales y pacientes, con el aval de una sociedad científica y de una organización de pacientes, que quiere ofrecer información clara, rigurosa y accesible sobre los tratamientos de reemplazo disponibles hoy en España, y ayudar así a que las decisiones se tomen de forma compartida entre cada persona y su equipo sanitario.

Dr. Ramiro Núñez Vázquez

Presidente de la Comisión
Científica de la RFVE

D. Daniel-Aníbal García Diego

Presidente de Fedhemo



ÍNDICE

1. Introducción	5
2. ¿Qué posibilidades de tratamiento con terapias sustitutivas o de reemplazo hay actualmente para mi enfermedad?	10
3. ¿Quién puede recibir estos tratamientos?	26
4. ¿Cómo va a ser mi rutina de tratamiento?	36
5. Manejo de los sangrados	44
6. Seguridad de las terapias sustitutivas	50
7. ¿Cómo pueden influir la hemofilia y su tratamiento en mis articulaciones y en mi actividad diaria?	62
8. ¿Cómo me puede afectar en el ámbito social?	70
9. ¿Cómo me va a afectar a nivel psicológico?	78
10. ¿Dónde puedo ampliar información o encontrar experiencias?	84
Glosario	88





¿Qué posibilidades de tratamiento con terapias sustitutivas o de reemplazo hay actualmente para mi enfermedad?

2. ¿Qué posibilidades de tratamiento con terapias sustitutivas o de reemplazo hay actualmente para mi enfermedad?

Debemos tener en mente que el manejo de la hemofilia mejoró drásticamente con la disponibilidad de concentrados del factor, pero también debemos recordar que la gravedad y la frecuencia de los sangrados son variables en los pacientes, con un manejo óptimo complejo y aunque se están introduciendo rápidamente nuevas terapias, siguen surgiendo decisiones de manejo difíciles.

En la anterior edición de esta guía ya se ha comentado que la base del tratamiento de la hemofilia hoy en día es la profilaxis, (iniciada lo más precozmente posible tras el diagnóstico) que clásicamente consiste en la administración del llamado tratamiento sustitutivo, es decir mediante la administración periódica de concentrados del factor de coagulación (CFC) deficitario. Siendo el objetivo terapéutico actual la profilaxis, cuando se realiza mediante reposición de CFC se pretende mantener niveles valle al menos $\geq 3-5$ UI/dl para prevenir sangrados subclínicos articulares siguiendo las recomendaciones de consenso vigente (WFH/ISTH) previas a la comercialización de Altuvect®, en el caso de la Hemofilia A (HA).

Pero los CFC además de en la prevención de sangrados o profilaxis, se administran en el tratamiento de los episodios hemorrágicos. Por ello estas terapias sustitutivas siguen siendo fundamentales, a pesar de sus posibles inconvenientes como la necesidad de la administración intravenosa, sobre todo en niños pequeños y la carga que esto pueda suponer en pacientes con dificultad de acceso venoso.

Por otra parte, si el paciente presenta anticuerpos inhibidores frente al factor infundido, complicación potencialmente grave del tratamiento clásico de la hemofilia grave y moderada, no pueden realizar tratamiento con estos CFC. Afortunadamente, el arsenal terapéutico disponible hoy en día en estos casos con inhibidor es amplio, no objeto de este capítulo, (podemos considerar clásicos los agentes *bypass* (concentrados de complejo protrombínico activado [CCPa] y el factor VII recombinante activado [rFVIIa]) para manejos de sangrados agudos

o cirugías y disponemos de terapias no sustitutivas como emicizumab de administración subcutánea (anticuerpo biespecífico mimético del FVIII) disponible desde 2018, los anticuerpos frente al inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI], concizumab y marstacimab, igualmente de administración subcutánea: todos ellos han cambiado ostensiblemente el manejo de los pacientes con hemofilia A y hemofilia B con inhibidor.

Un apunte importante, como se mencionó en el capítulo de tratamientos no sustitutivos en la guía previa que, aunque los pacientes con hemofilia son mayoritariamente varones, hoy en día se está dando la consideración que precisan a las mujeres con hemofilia quienes pueden necesitar sobre todo ante cirugías estos CFC.

A continuación, nos centraremos en los CFC disponibles en España.

Sabemos que los CFC pueden obtenerse de plasma humano, se preparan mediante el fraccionamiento comercial de plasma procedente de donantes cuidadosamente seleccionados y sometido a procesos de inactivación viral o pueden producirse mediante líneas celulares modificadas para expresar grandes cantidades de factor, son los productos recombinantes obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética en cultivos celulares. Los desarrollos más recientes en estos CFC se han centrado en obtener factores recombinantes con vidas medias más prolongadas mediante la introducción de cambios estructurales, en el caso de los factores IX recombinantes (rFIX) de vida media extendida (EHL) para hemofilia B, se ha conseguido que se lleguen a poder administrar cada 1 a 2 semanas con niveles valle adecuados y muy bajas tasas de sangrado.

Tratamiento con terapias sustitutivas o de reemplazo en Hemofilia A.

Los concentrados de FVIII de origen plasmático (pdFVIII) se clasifican clásicamente según su pureza así una mayor pureza refleja una proporción más elevada de factor VIII frente a proteínas distintas del factor VIII. En estos CFC plasmáticos, los procedimientos de inactivación viral (pasteurización, tratamiento con disolvente-detergente, disrupción química con tiocianato de sodio o ultrafiltración) añaden una capa adicional de protección frente al VIH y los virus de la hepatitis. El parvovirus B19, un virus sin envoltura lipídica, constituye una excepción a la eliminación mediante inactivación por calor y métodos de disolvente-detergente.

En cuanto a los productos recombinantes, la mayoría se producen en líneas celulares animales; no contienen proteínas humanas ni animales añadidas y también se emplean etapas de inactivación viral. Los concentrados disponibles en España de última generación (Afstyla®, Nuwiiq®, Adynovi®, Elocta®, Esperoct®, Altuvoct®) se producen en líneas celulares, algunas de ellas de origen humano; no contienen proteínas humanas ni animales añadidas. En principio, la producción en una línea celular humana podría hacer que la proteína fuera más similar al factor VIII endógeno, lo que podría repercutir según algunos estudios en menor tendencia en cuanto al desarrollo de inhibidores.

Se pueden realizar modificaciones adicionales en el gen del factor VIII para aumentar la producción y/o mejorar el perfil farmacocinético del producto como la delección del dominio B, que se trata de una modificación genética que elimina parte del gen del factor VIII; esto mejora la eficiencia de la producción, pero no altera la función de la proteína. Esto ocurre con Novoeight®, Nuwiiq® y Elocta®. La porción del factor VIII codificada por el dominio B del gen no es necesaria para la actividad de coagulación. La delección del dominio B confiere mayor estabilidad a la molécula de factor VIII resultante, que es de menor tamaño.

Debemos tener en mente que está demostrado que todos estos productos poseen excelentes perfiles de eficacia y seguridad en estudios clínicos, en los que se trataron o redujeron de manera fiable los episodios hemorrágicos. En general, no se han comparado directamente diferentes productos recombinantes (o productos de distintas generaciones) en ensayos aleatorizados, a excepción del ensayo SIPPET, que comparó productos recombinantes con productos derivados del plasma que contenían factor de von Willebrand (FvW), con respecto a la aparición de inhibidor al FVIII.

Es de destacar que a finales de 2024 se ha autorizado en nuestro país la comercialización del primer FVIII de ultra vida media extendida, Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) que tiene semivida 4 veces mayor que los de vida media estándar (SHL) y 2,5-3 veces mayor que los de vida media extendida (EHL) previos (48,2h en adultos). Se consigue con su administración en pauta posológica para la profilaxis de una vez por semana a 50 UI/Kg, mantener alta actividad del FVIII para todos los grupos de edad y cualquier gravedad de la enfermedad siendo la primera terapia de reemplazo de vida media ultra extendida autorizada para la hemofilia A.

En general, la decisión de utilizar un producto de vida media prolongada se toma de forma individualizada, sopesando los costes y beneficios para cada paciente según sus antecedentes, en una toma de decisiones compartida, con el matiz en algunos casos de la financiación o no de determinados CFC en algunas comunidades autónomas.

En algunos casos, una reducción moderada en el número de infusiones puede conllevar paradójicamente un aumento del coste. Pero en niños pequeños, reducir la frecuencia de las infusiones puede evitar la necesidad de un dispositivo de acceso venoso central. Las personas mayores que utilizan pautas de administración de factor VIII a demanda también pueden beneficiarse de la profilaxis semanal con un producto de vida media prolongada.

En España existen múltiples concentrados de factor VIII (FVIII) aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento y la prevención de hemorragias en la hemofilia A.

Concentrados de FVIII de vida media estándar (SHL)

Incluyen FVIII plasmáticos y recombinantes sin modificaciones estructurales (octocog alfa, Advate®, Kovaltry®) o con dominio B delecionado (moroctocog alfa, ReFacto AF®, simoctocog alfa, Nuwiq®, turoctocog alfa, NovoEight®, lonoctocog alfa (Afstyla®). Su semivida es de aproximadamente 11-15 horas, limitada fundamentalmente por su unión no covalente al factor von Willebrand (FvW) circulante (>95% del FVIII circula unido a FvW), lo que exige administración intravenosa cada 2-3 días en profilaxis.

En la práctica clínica, en determinados pacientes algunos de estos CFC se comportan de forma cercana a los de vida media extendida, p ej con Afstyl®, Kovaltry, Nuwiq®, sobre todo en adultos.

Concentrados de FVIII de vida media extendida (EHL)

Incorporan modificaciones estructurales para prolongar la semivida: fusión con el fragmento Fc de inmunoglobulina (efmoroctocog alfa, Elocta®), semivida ~21h) o PEGilación (rurioctocog alfa pegol, Adynovi®, damoctocog alfa pegol, Jivi®, turoctocog alfa pegol, Esperoct®), semividas 14-20h. Estas modificaciones producen solo una extensión modesta de la semivida (1,3-1,5 veces respecto a SHL) porque no resuelven la

limitación estructural de la unión FVIII-FvW, por lo que la mayoría requiere administración en profilaxis cada 3-5 días.

Otra estrategia es la modificación del FVIII en forma de “cadena única”, de manera que la cadena pesada y la cadena ligera permanecen fuertemente unidas mediante un enlace covalente, consiguiendo una mayor estabilidad a la molécula de factor VIII resultante. De hecho, lonoctocog alfa (Afstyl[®]), es considerado un concentrado de vida media extendida en algunas clasificaciones.

No debemos olvidar que con algunos de estos productos los estudios farmacocinéticos han señalado una semivida más corta en niños menores de seis años en comparación con los adultos; no obstante, la dosificación en todos los pacientes se basa en los niveles valle y en los síntomas hemorrágicos, más que en semividas calculadas de forma estricta. Todo ello, teniendo en cuenta que existe una gran variabilidad en la farmacocinética del factor VIII entre distintos individuos.

En cuanto a los productos pegilados (rurioctocog alfa pegol, Adynovi[®], damoctocog alfa pegol, Jivi[®], turoctocog alfa pegol, Esperoct[®]) hay que recordar que la pegilación y la glicopegilación difieren en el sitio donde se añade el grupo PEG (el grupo amino de la proteína frente a un carbohidrato) y en el tamaño de moléculas de PEG.

Efanesoctocog alfa (Altuvoc[®])

Una mención especial merece el último de los concentrados, recientemente comercializado. Se trata de una proteína de fusión del factor VIII y el FvW: rFVIIIIFc-VWF-XTEN (anteriormente denominado BIVV001) es una molécula de factor VIII recombinante de vida media ultralarga, la primera de su clase, que fue aprobada por la FDA en febrero de 2023 para niños y adultos con hemofilia A. En España se autorizó en diciembre de 2024.

También se le denomina terapia de sustitución de actividad sostenida elevada, ya que difiere de los productos de factor VIII SHL y EHL.

Esta molécula evita la dependencia del factor VIII respecto al VWF para su estabilidad. Para ello, fusiona el factor VIII (al que se le ha delecionado el dominio B) con el dominio D'D3 del VWF (el sitio de unión al factor VIII),

junto con una región Fc y dos polipéptidos XTEN, los cuales aumentan aún más la estabilidad. La prolongación de la semivida resultante permite reducir la frecuencia de administración a una vez por semana para la profilaxis y puede proporcionar niveles protectores de actividad del factor VIII durante varios días (hasta un 12-15% a los 7 días en pacientes adultos y adolescentes).

Por su novedad se exponen datos resumidos sobre adultos, niños mayores y niños más pequeños de los estudios XTEND-1 y XTEND-Kids.

En el XTEND-1 (adultos y adolescentes ≥ 12 años, $n=159$): la profilaxis semanal de 50 UI/kg mostró una tasa anualizada de sangrados tratados (TAS) media de 0,71 (IC95%: 0,52-0,97); el 64,7% de los pacientes no presentó ningún sangrado que requiriera tratamiento y el 80% no tuvo sangrados espontáneos. En la comparación intra-paciente frente a la profilaxis previa con otros concentrados de FVIII ($n=77$), efanesoctocog alfa demostró superioridad: TAS 0,69 vs. 2,99 (ratio de tasa 0,23; IC95%: 0,13-0,42; $p<0,0001$).

En el XTEND-Kids (niños <12 años, $n=74$): TAS tratados media de 0,9 (IC95%: 0,6-1,4), con 0,48 en <6 años y 1,33 en $6-12$ años. El 64,4% no presentó sangrados que requirieran tratamiento y ninguno desarrolló inhibidores del FVIII.

En cuanto al manejo perioperatorio la eficacia hemostática fue catalogada como 'excelente' o 'buena' en el 98% de 49 cirugías mayores y 100% de las cirugías menores evaluadas.

No se observó la aparición de inhibidores en los estudios clínicos realizados con pacientes tratados previamente. Sin embargo, en la vigilancia postcomercialización se ha publicado en enero 2026 la aparición de inhibidores aisladamente en 3 pacientes en Japón, con escenarios clínicos complejos, 2 de ellos con HA no grave.

A continuación, tenemos una **Tabla resumen de los CFC de FVIII de origen plasmático (pdFVIII) disponibles en España**. Basada en tabla del capítulo: Tratamientos disponibles. Gomez Outes A. Falcon Rodriguez M. 61-75. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Real Fundación Victoria Eugenia. 2022.

Medicamento/año de autorización	Laboratorio titular	Prin- cipio activo	Origen/ células cultivo	Vida media FVIII (h)	Intervalo posológico, profilaxis
FVIII plasmáticos sin FvW					
Beriate®/2000	CSL Behring GmbH	FVIII	PH	12	2 a 3 días
Haemoctin®/2008	Biotest Pharma GmbH	FVIII	PH	12	2 a 3 días
Octanate LV®/2015	Octapharma S.A.	FVIII	PH	12	2 a 3 días
Factor VIII Octapharma®/2019	Octapharma S.A.	FVIII	PH	12	2 a 3 días
FVIII plasmáticos con FvW					
Haemate P®/1986	CSL Behring, S.A.	FVIII + FvW	PH	12	2 a 3 días
Fanhdi®/1994	Instituto Grifols, S.A.	FVIII + FvW	PH	14	2 a 3 días
Wilate®/2012	Octapharma S.A.	FVIII + FvW	PH	15	2 a 3 días

Los concentrados de FVIII + FvW se emplean en la actualidad mayormente en Enfermedad de Von Willebrand.

CONCENTRADOS DE FVIII RECOMBINANTES DISPONIBLES EN ESPAÑA

Principio activo/ medicamento/ Laboratorio Titular	Categoría	Semivida	Intervalo profilaxis
Octocog alfa (Advate® <i>Takeda, Kovaltry® Bayer</i>)	SHL recombinante	12,9-14,8 h	2-3 días
Moroctocog alfa (ReFacto AF®, <i>Pfizer</i>) simoctocog alfa (Nuwiq®, <i>Octapharma</i>), turoctocog alfa (NovoEight® <i>Novo Nordisk</i>), Lonoctocog alfa (Afstyla®, <i>CSL Behring</i>)	SHL recombinante. (dominio B truncado)	11,2-14,8 h	2-3 días
Efmoroctocog alfa (Elocta®, <i>Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ)</i>)	EHL - fusión Fc	20,9 h	3-5 días
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®, <i>Baxalta</i>)	EHL - PEGilado	14,7 h	3-4 días
Damoctocog alfa pegol (Jivi®, <i>Bayer</i>)	EHL - PEGilado	17 h	3-7 días (algunos: semanal)
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®, <i>Novo Nordisk</i>)	EHL - PEGilado	14-20 h	4 días
Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) <i>Swedish Orphan Biovitrum Ab (Publ)</i>	EHL de nueva generación (Fc+D'D3+XTEN)	38-48 h	7 días (semanal, todas las edades)

Fuente: Ficha técnica de cada producto (CIMA-AEMPS); IPT-340/V1/13022025, Tabla 1.

Como comentario general los concentrados de FVIII autorizados en España están disponibles en diferentes presentaciones con una potencia del producto expresada en UI, entre 250 y 3000 UI por vial.

Una observación es que algunos de los CFC recombinantes no se deben administrar en pacientes alérgicos a proteínas de origen murino (CFC producido en células de ovario de hámster chino (CHO) o células de riñón de crías de hámster (BHK), ante la posibilidad de una reacción.

En la elección del producto se tendrá en cuenta las condiciones autorizadas en su ficha técnica, la disponibilidad, el coste y preferencias de los pacientes y siempre que se considere un cambio de CFC será consensuado entre médico y paciente y monitorizado por el facultativo

que asiste al paciente y con el compromiso del paciente de la adherencia consiguiente, no solo para el tratamiento sino también para los controles analíticos convenientes.

Tratamiento con terapias sustitutivas o de reemplazo en Hemofilia B (HB)

En la HB, el pilar del tratamiento sustitutivo sigue siendo la reposición del factor IX deficitario, bien mediante concentrados plasmáticos o recombinantes, y en dos modalidades posológicas: a demanda (tratamiento episódico de los episodios hemorrágicos) o en profilaxis. Las guías actuales de la WFH recomiendan, al igual que en la HA, mantener un nivel valle de FIX de al menos 3-5 UI/dl para minimizar el riesgo de sangrado subclínico articular, con la evidencia apuntando a que niveles más altos y sostenidos se asocian a menor riesgo hemorrágico y mejor protección articular a largo plazo.

Actualmente están autorizados en España, para la terapia de reemplazo en pacientes con HB sin inhibidores (Fuente: AEMPS, IPT-389/V1/07082025, Anexo Tabla 2 de este IPT lo referido a los SHL, EHL):

- Concentrados de FIX plasmático (**pdFIX**): Factor IX Grifols®, Inmunine® Takeda, Octanine® Octapharma, y Betafact® (Lfb Biomedicaments).
- Concentrados de FIX recombinantes (rFIX) de vida media estándar (**SHL**): nonacog alfa (BeneFIX®, Pfizer) y nonacog gamma.
- Cassis FRMY. Psychosocial care for people with hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2007. Treatment of Hemophilia monograph no. 44.
- Rixubis®, Baxalta).
- Concentrados de FIX recombinantes de vida media extendida (**EHL**): eftrenonacog alfa (Alprolix®) **Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)** (Sobi), albutrepenonacog alfa (Idelvion®) CSL Behring y nonacog beta pegol (Refixia®) Novo Nordisk Pharma.

Los pdFIX y los rFIX de vida media estándar (SHL), tienen una semivida de 15-30 horas. BeneFIX ®y Rixubis® se producen mediante tecnología de DNA recombinante en líneas celulares de mamífero, sin adición de proteínas de origen humano o animal en el proceso de fabricación.

En la producción de los tres FIX recombinantes de vida media extendida (EHL) autorizados se emplean estrategias moleculares distintas para prolongar la semivida plasmática:

-Eftrenonacog alfa (Alprolix®): FIX unido covalentemente a la región Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. El reciclaje vía receptor Fc neonatal, FcRn evita la degradación lisosomal, prolongando la semivida a ~82 horas. Se produce en línea celular embrionaria de riñón humano (HEK).

-Albutrepenonacog alfa (Idelvion®): proteína de fusión de FIX con albúmina sérica humana recombinante, unidas mediante un péptido escindible. La albúmina, de semivida plasmática naturalmente larga (también reciclada vía FcRn), prolonga la semivida del FIX hasta ~95 horas.

-Nonacog beta pegol (Refixia®): FIX recombinante con PEGilación específica de sitio (polietilenglicol de 40 kDa) unida al péptido de activación del FIX, una región que se escinde de forma natural durante la activación fisiológica del factor, preservando así sus propiedades enzimáticas intactas tras la activación. Semivida ~103-115 horas, la mayor entre los EHL de FIX autorizados.

Se debe tener en cuenta en estos EHL de FIX que la interacción del FIX con receptores endoteliales y su unión a colágeno tipo IV extravascular es menos limitante para la prolongación de su semivida que la interacción FVIII-FvW en hemofilia A. Por ello, se consiguen aumentos de semivida relativas (3-5 veces respecto a SHL) sustancialmente mayores que en los EHL de FVIII (1,3-1,5 veces), excepto efanesoctocog alfa, permitiendo intervalos de profilaxis semanales o incluso quincenales.

CONCENTRADOS DE FIX PLASMÁTICOS Y RECOMBINANTES (SHL, EHL) DISPONIBLES EN ESPAÑA

Medicamento (principio activo)	Categoría	Semivida	Intervalo profilaxis
AlphaNine® / Haemonine® / Mononine® / Octanine® / Replenine-VF® / Betafact®	pFIX (plasmático)	15-30 h	2-3 días
BeneFIX® (nonacog alfa)	rFIX SHL	~19-24 h	2-3 días
Rixubis® (nonacog gamma)	rFIX SHL	~19-24 h	2-3 días
Alprolix® (eftrenonacog alfa)	rFIX EHL - fusión Fc	~82 h	7-10 días (semanal)
Idelvion® (albutrepenonacog alfa)	rFIX EHL - fusión albúmina	~95 h	7-14 días
Refixia® (nonacog beta pegol)	rFIX EHL - PEGilado	~103-115 h	7 días (semanal)

Fuente: Fichas técnicas CIMA-AEMPS; AEMPS IPT-389/V1/07082025.

A nivel absoluto, con los tres EHL se obtienen resultados netamente superiores en TAS y porcentaje de pacientes libres de sangrado en comparación con los SHL (tanto plasmáticos como recombinantes), en consonancia con la mayor extensión de la semivida alcanzada en el FIX. De forma general, los EHL de FIX han demostrado un perfil de seguridad favorable y consistente con el de sus predecesores SHL a lo largo de los programas de extensión a largo plazo (hasta 5-8 años de seguimiento en el caso de nonacog beta pegol), sin indicios de inmunogenicidad aumentada ni de complicaciones trombóticas específicamente atribuibles a la modificación estructural (fusión Fc, fusión con albúmina o PEGilación).

Por último, comentar que no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente los distintos concentrados de FIX entre sí. La evidencia disponible procede de los estudios pivotaes individuales de cada producto y de comparaciones indirectas (MAIC) con las limitaciones metodológicas inherentes a este tipo de análisis.

En la práctica clínica en nuestros centros, la elección entre los concentrados de FIX debe individualizarse considerando aspectos como la ficha

técnica autorizada para cada producto (algunos EHL disponen de menos experiencia en pacientes no tratados previamente, PUP), la disponibilidad, la preferencia del paciente respecto a la frecuencia de infusión, el acceso venoso disponible y el criterio del profesional sanitario responsable consensuado con el paciente. Entre los EHL, albutrepenonacog alfa, (Idelvion®) ofrece los intervalos de dosificación potencialmente más amplios (hasta 14 días) y buenos resultados absolutos de TAS en su estudio pivotal, mientras que eftrenonacog alfa (Alprolix®) y nonacog beta pegol (Refixia®) mantienen pautas semanales con perfiles de eficacia y seguridad igualmente consolidados a largo plazo.

Bibliografía

- Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia; Arán Ediciones; 2022.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de efanesoctocog alfa (Altuvoc®) en hemofilia A. IPT-340/V1/13022025. Madrid: AEMPS; 2025 [citado 4 sep 2026].
- Lewandowska MD. Hemophilia A and B: routine management including prophylaxis. En: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; 2026 [citado 21 sep 2026].
- von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al.; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;388(4):310-318. doi:10.1056/NEJMoa2209226.
- Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, et al.; XTEND-Kids Trial Group. Efanesoctocog alfa prophylaxis for children with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2024;391(3):235-246. doi:10.1056/NEJMoa2312611.
- Tokugawa T, Sawada A, Higasa S, Asai M, Nakazawa H, Nagao A, et al. The first three Japanese haemophilia A patients in whom factor VIII inhibitors were observed during prophylactic treatment with efanesoctocog alfa. *Haemophilia*. 2026;32(1):357-361. doi:10.1111/hae.70196.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de marstacimab (Hympavzi®). IPT-389/

V1/07082025. Madrid: AEMPS; 2025.

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de eftrenonacog alfa (Alprolix®) en hemofilia B. IPT 31/2017.V1. Madrid: AEMPS; 31 jul 2017.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B. IPT 30/2017.V1. Madrid: AEMPS; 2017.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nonacog gamma (Rixubis®) en hemofilia B. IPT 43/2017.V1. Madrid: AEMPS; 16 nov 2017.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alprolix (eftrenonacog alfa): ficha técnica. Madrid: AEMPS, CIMA; texto revisado 30 abr 2025 [citado 4 sep 2026].





**¿Quién puede recibir
estos tratamientos?**

3. ¿Quién puede recibir estos tratamientos?

Introducción

Las terapias sustitutivas o de reemplazo han sido durante mucho tiempo el tratamiento estándar para la hemofilia. A pesar de disponer de tratamientos cada vez más seguros y eficaces, la limitación en la duración del efecto de los concentrados de factor VIII (FVIII) y IX (FIX) de vida media estándar (tanto derivados del plasma como recombinantes), exige una administración intravenosa frecuente dificultando alcanzar una profilaxis eficaz.

La aplicación de estrategias farmacológicas encaminadas a aumentar duración del FVIII y FIX administrados, como la pegilación o la fusión con albúmina entre otras, ha facilitado el desarrollo y la introducción de los primeros concentrados de factor de vida media prolongada (EHL) en 2014. Esto ha representado un avance tecnológico clave de la terapia de reemplazo en hemofilia para reducir la carga del tratamiento al requerir infusiones menos frecuentes.

Estas estrategias demostraron ser bastante efectivas para el FIX, y permitieron que la mayoría de los pacientes pudieran administrarse la infusión cada 1 o 2 semanas, manteniendo una protección adecuada. Sin embargo, los resultados para el FVIII fueron menos satisfactorios, con una prolongación de su duración solo moderada (1,5-2 veces su vida media) debido a que el FVIII circula unido al factor von Willebrand (FvW) y su vida media depende directamente de la del FvW.

Para sortear la limitación en la duración del FVIII observada con los fármacos EHL de primera generación, se han realizado modificaciones adicionales a la proteína del FVIII. En su diseño, se combina el FVIII con otras proteínas (fusión con la región Fc de las inmunoglobulinas), añadiendo de forma innovadora una región del FvW y una molécula especial llamada XTEN para prolongar su tiempo en circulación y superar el techo del FvW. Con una administración semanal, los niveles del FVIII se mantienen dentro del rango normal o casi normal (> 40 %) durante aproximadamente 3 días en niños y 4 días en adultos, con niveles mínimos a los 7 días de aproximadamente 5 % a 10 % en niños y de 12 % a 15 % en adultos.

Esta proteína de fusión rFVIII-Fc-FvW-XTEN (efanesoctocog alfa comercializado en nuestro país con el nombre de Altuvoc®) es la primera terapia de reemplazo de vida media ultra extendida (UHL) autorizada para el tratamiento de la hemofilia A.

Terapia de reemplazo frente a terapia no sustitutiva

La terapia de reemplazo en hemofilia, aunque temporalmente, puede lograr una hemostasia normal a diferencia de la terapia no sustitutiva. La duración de unos niveles de factor en valores hemostáticos normales o casi normales (niveles > 40%) depende del concentrado de factor específico utilizado, alcanzándose la mayor duración con los concentrados de FIX EHL y efanesoctocog alfa.

Dado que se puede lograr una hemostasia normal con el reemplazo de factores, estas terapias pueden utilizarse tanto para la prevención como para el tratamiento de hemorragias. Por el contrario, las terapias no sustitutivas no proporcionan una hemostasia normal y, por lo tanto, solo pueden utilizarse para la profilaxis de hemorragias. Aunque estos tratamientos proporcionan un grado constante de corrección de la hemostasia, sin las fluctuaciones asociadas a la administración repetida de concentrados de factor, es necesaria la administración de agentes hemostáticos adicionales para el manejo de las hemorragias y procedimientos quirúrgicos o invasivos con riesgo de sangrado moderado o alto.

Optimización de la profilaxis con terapia de reemplazo

La profilaxis precoz se acepta actualmente como el tratamiento estándar en todos los grupos de edad, tanto en pacientes con hemofilia grave como en aquellos con hemofilia moderada o leve con fenotipo grave. Las guías de la Federación Mundial de Hemofilia recomiendan intensificar de manera individualizada el régimen de profilaxis con factores de coagulación para alcanzar niveles mínimos de actividad suficientes (al menos entre el 3 % y el 5 % en el caso de factores de vida media estándar) para prevenir hemorragias en todo momento. Esta intensificación requiere una dosis, frecuencia o ambas superiores.

En las últimas décadas, una mejor comprensión de los factores que predisponen a las hemorragias articulares ha establecido el concepto de profilaxis personalizada. La profilaxis personalizada adapta el tratamiento

a la probabilidad de sangrado de cada individuo, optimizando la protección y disminuyendo la frecuencia de las infusiones mediante el uso de concentrados de vida media prolongada para reducir la carga del tratamiento, mejorar la adherencia y, por lo tanto, los resultados para el paciente.

Uso de factores de coagulación en cirugía y hemorragias

El tratamiento de las hemorragias y la prevención de hemorragias quirúrgicas requieren la rápida respuesta de la hemostasia mediante el aumento de las concentraciones de factor hasta alcanzar el rango normal. Es importante iniciar el tratamiento de las hemorragias de manera precoz ya que reduce el riesgo de complicaciones.

La dosis de factor de coagulación que se recomienda administrar, se basa en los niveles de actividad deseados. Los niveles mínimos de actividad, que influyen en el riesgo de resangrado, se ven afectados por la frecuencia de la infusión y la velocidad de eliminación del factor administrado. La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la hemorragia y del tipo de cirugía. Para hemorragias graves o cirugías mayores, pueden ser necesarios de 10 a 14 días de cobertura completa del factor. Para hemorragias menos graves o cirugías menores, generalmente son suficientes de 1 a 3 días de terapia de reemplazo. No obstante, se pueden utilizar dosis menores con factores EHL o UHL.

En la tabla 1 pueden verse los distintos escenarios clínicos y perfil de paciente que es subsidiario de recibir tratamiento de reemplazo con FVIII y FIX. Debe tenerse en cuenta que en la actualidad los concentrados de factor recombinante disponibles en España están autorizados en todos los grupos de edad a excepción de damoctocog alfa pegol (Jivi®) y ruriotocog alfa pegol (Adynovi®), ambos EHL pegilados, no autorizados para su uso en menores de 7 y 12 años respectivamente.

Pacientes candidatos a recibir terapias de reemplazo

La decisión final sobre el tipo de tratamiento sustitutivo y la frecuencia de administración debe ser siempre personalizada, consensuada con el paciente, basada en el perfil clínico, el estilo de vida, la actividad física y el estado de salud de las articulaciones.

A. Por gravedad y perfil de sangrado

- Pacientes con hemofilia grave: Candidatos prioritarios para mantener

una profilaxis de rutina iniciada tempranamente. El objetivo es transformar una hemofilia grave en un fenotipo clínico más leve, protegiendo las articulaciones del daño a largo plazo.

- Pacientes con hemofilia moderada: Aquellos con un comportamiento clínico de sangrado frecuente (fenotipo grave) deben recibir profilaxis de la misma manera que los pacientes graves. Otros pueden requerir tratamiento solo de forma episódica (a demanda) ante traumatismos o síntomas de sangrado.
- Pacientes con hemofilia leve: Generalmente no necesitan un tratamiento preventivo de rutina. Reciben terapia de reemplazo ante traumatismos o cirugías para alcanzar niveles de factor de seguridad y evitar los sangrados.

B. Situaciones clínicas específicas

- Pacientes con inhibidores: En el tratamiento de inmunotolerancia, el factor se utiliza en diferentes esquemas de dosis y frecuencia buscando erradicar el inhibidor y permitir que el tratamiento sustitutivo vuelva a funcionar. También se usa factor para tratar sangrados si el inhibidor es de “bajo título”.
- Mujeres portadoras sintomáticas: Aquellas mujeres o niñas que presentan niveles de factor por debajo del rango normal y/o sufren síntomas como menstruaciones abundantes o complicaciones hemorrágicas tras el parto.
- Manejo perioperatorio: El tratamiento de reemplazo permite realizar cirugías con niveles de coagulación similares a los de una persona sin hemofilia. Es necesario garantizar en estas situaciones una hemostasia normal durante y después del procedimiento.
- Tratamiento de los sangrados agudos graves: Cuando ocurre un sangrado grave (especialmente una hemorragia intracraneal o con compromiso vital), la terapia de reemplazo es la única opción que eleva de manera inmediata los niveles de factor al rango normal para detener la pérdida de sangre.

C. Pacientes en tratamiento con terapias no sustitutivas

- Tratamiento de los sangrados intercurrentes: El tratamiento de reemplazo con factor puede ser necesario para tratar hemorragias que

la profilaxis con terapia “no sustitutiva” de base no logra controlar. La terapia de reemplazo es la única opción que eleva de manera inmediata los niveles de factor al rango normal para detener la pérdida de sangre.

- Cirugía mayor: La terapia no sustitutiva no normaliza totalmente la hemostasia, por tanto, el tratamiento de reemplazo con factor es indispensable para cubrir este tipo de procedimientos invasivos.

Las dosis de la terapia de reemplazo con factor habitualmente recomendadas en ambas situaciones, dado que la terapia no sustitutiva se asocia a un grado constante de activación de la hemostasia, son más bajas en los pacientes que reciben profilaxis de rutina con estos tratamientos.

En resumen, prácticamente cualquier paciente con hemofilia es un potencial candidato a recibir terapia de reemplazo con factor en diferentes momentos a lo largo de su vida, ya sea como profilaxis para prevenir daños articulares de forma crónica, o para asegurar el control del sangrado ante eventos hemorrágicos agudos y cirugías.

Tabla 1. Terapia de reemplazo con factor y escenarios de aplicación*

Tipo de concentrado	Tipo de paciente / indicación	Esquema de dosis	Grupo de edad
Derivados plasmáticos	PcHA o PcHB sin inhibidor	Profilaxis de rutina	Niños y adultos con hemofilia A o hemofilia B.
FVIII derivado plasmático (FVIIIIdp)	Previamente tratados	FVIIIIdp: 20-40 UI/Kg cada 2-3 días	
	Previamente no tratados	FIXdp: 20-40 UI/Kg cada 3-4 días	
FIX derivado plasmático (FIXdp)	Varones y mujeres Profilaxis rutinaria Tratamiento a demanda Manejo perioperatorio PcHA o PcHB con inhibidor Inmunotolerancia	Tratamiento a demanda FVIIIIdp y FIXdp: 20-100 UI/dL cada 8-24 h	
		Manejo perioperatorio FVIIIIdp y FIXdp: 30-100 UI/dL cada 8-24 h	
		Inmunotolerancia FVIIIIdp y FIXdp (bajas dosis): 50 UI/Kg 3 veces a la semana FVIIIIdp y FIXdp (altas dosis): 200 UI/Kg/24 h	

Tipo de concentrado	Tipo de paciente / indicación	Esquema de dosis	Grupo de edad
Recombinantes	PcHA o PcHB sin inhibidor	Profilaxis de rutina	Niños# y adultos con hemofilia A o hemofilia B.
Factores de vida media estándar (FVIIIrS / FIXrS)	Previamente tratados	FVIIIrS: 20-60 UI/Kg 2-4 veces por semana FIXrS: 40-100 UI/Kg 1-2 veces por semana	
Factores EHL (FVIIIrEHL / FIXrEHL)	Varones y mujeres	FVIIIrEHL: 20-65 UI/Kg 1-3 veces por semana	
Efanesoctocog alfa (rFVIII-Fc-FvW-XTEN)	Profilaxis rutinaria	rFVIII-Fc-FvW-XTEN: 50 UI/Kg 1 vez por semana	
	Tratamiento a demanda	FIXrEHL: 35-100 UI/Kg cada 7-14 días	
	Manejo perioperatorio		
	PcHA o PcHB con inhibidor		
	Inmunotolerancia	Tratamiento a demanda	
		FVIIIrS: 20-100 UI/dL cada 6-24 h FIXrS: 20-100 UI/dL cada 12-24 h FVIIIrEHL: 20-130 UI/dL cada 8-48h rFVIII-Fc-FvW-XTEN: 30-50 UI/Kg cada 2-3 días FIXrEHL: 30-100 UI/dL cada 24-72 h	
		Manejo perioperatorio	
		FVIIIrS: 30-100 UI/dL dosis única o cada 6-24 h FIXrS: 20-100 UI/dL cada 8-24 h FVIIIrEHL: 30-130 UI/dL cada 8-48 h rFVIII-Fc-FvW-XTEN: 30-50 UI/Kg cada 2-3 días FIXrEHL: 50-100 UI/dL dosis única o cada 24-72 h	

PcHA: paciente con hemofilia A, PcHB: paciente con hemofilia B.

*La tabla no incluye los esquemas de dosis en el manejo perioperatorio de los PcHA y PcHB que reciben profilaxis de rutina con terapia “no sustitutiva” (ver texto).

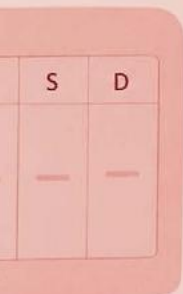
Los concentrados de factor recombinante disponibles en España están autorizados en todos los grupos de edad a excepción de damoctocog alfa pegol (Jivi®) y rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), ambos EHL pegilados, no autorizados en menores de 7 y 12 años respectivamente.

Bibliografía

- Reding MT. New therapies in hemophilia: extend the half-life, mimic, or rebalance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):668-673.
- Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. Lancet. 2025;405(10480):736-750. doi:10.1016/S0140-6736(24)02139-1.
- Wu J, Liu X, Yang H, He Y, Yu D. Advances in biopharmaceutical products for hemophilia. iScience. 2024;27(12):111436.
- Van Thillo Q, Hermans C. Rebalancing agents in hemophilia: knowns, unknowns, and uncertainties. Haematologica. 2025;110(12):2902-2912.
- Carulli C, Daniele G, Kumar M, Abraham A, Castaman G. Nonfactor replacement treatment and surgery in haemophilia: evidence from the literature and selected clinical cases. Haemophilia. 2026 Apr 16. Online ahead of print. doi:10.1111/hae.70253.



4



¿Cómo va a ser mi rutina de tratamiento?

4. ¿Cómo va a ser mi rutina de tratamiento?

La rutina de tratamiento se basa en la administración del factor de coagulación deficiente (factor VIII en hemofilia A o factor IX en hemofilia B).

La rutina exacta depende de si el paciente padece hemofilia A o B, su gravedad y el enfoque pautado por el equipo médico:

- **Profilaxis regular:** Es el estándar actual. Su objetivo es prevenir sangrados y proteger las articulaciones, evitando así el deterioro articular. La profilaxis regular está indicada en pacientes con hemofilia grave (<1% de factor) e incluso en aquellos con hemofilia moderada (nivel basal de factor entre 1-5%)/leve (nivel basal de factor entre 5-40%) con fenotipo sangrante. Dependiendo del concentrado de factor (vida media estándar, vida media extendida o de vida media ultraextendida), la frecuencia y dosis de administración puede variar, para mantener niveles adecuados según perfil de sangrado y actividad física.
- **Tratamiento a demanda:** En casos de hemofilia leve y en una parte de los pacientes con hemofilia moderada, se suele administrar el concentrado de factor únicamente cuando sufre un sangrado activo o antes de una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo.

1. Pacientes diagnosticados de hemofilia grave (<1% nivel basal de factor VIII/IX)

La rutina de profilaxis con terapia sustitutiva consiste en la administración regular e intravenosa de factor VIII o factor IX exógeno. El objetivo principal es transformar el fenotipo de la enfermedad de grave a moderado o leve, manteniendo un nivel mínimo de factor en sangre (nivel valle) que prevenga los sangrados espontáneos y proteja las articulaciones (prevención de la artropatía hemofílica).

La estructura detallada del tratamiento del paciente con hemofilia grave se organiza de la siguiente manera:

1. Frecuencia y calendario de las inyecciones

La rutina semanal varía según el tipo de concentrado de factor VIII, en caso de hemofilia A grave, pautado por el hematólogo.

- Factor VIII de vida media estándar (SHL, standard half life en inglés): Requiere inyecciones 3 veces por semana (por ejemplo: lunes, miércoles y viernes) o cada 48 horas, según producto, sangrados y actividad física del paciente. Entre los concentrados de factor VIII SHL se incluyen: Advate®, Afstyla®, Novoeight®, ReFacto®, Kovaltry®, Nuwiq®.
- Factor VIII de vida media extendida (EHL, extended half life en inglés): Gracias a modificaciones moleculares que prolongan su duración en sangre, la frecuencia disminuye a 2 veces por semana o cada 3 a 5 días. Entre los concentrados de factor VIII EHL se incluyen: Elocta®, Adynovi®, Jivi®, Esperoct®.
- Factor VIII de vida media ultraextendida (UHL, ultra extended half life en inglés): Altuvect® es el único tratamiento intravenoso disponible en el mercado que amplía la vida media de factor VIII a 36-48 horas, lo que permite su dosificación 1 vez por semana.

Para pacientes con hemofilia B grave, la rutina también varía según el producto administrado.

- Factor IX de vida media estándar (SHL, standard half life en inglés): su vida media es superior a los productos de factor VIII (22-25h vs 12h respectivamente), por lo que se puede administrar cada 3-4 días. Entre los concentrados de factor IX SHL se incluyen: BeneFIX®, Rixubis®.
- Factor IX de vida media extendida (EHL, extended half life en inglés): estos productos tienen una vida media de en torno a 80-115 horas, por lo que se puede administrar cada 7-14 días. Entre los concentrados de factor IX EHL se incluyen: Alprolix®, Idelvion®, Refixia®.

Estas cifras son orientativas: la duración del factor en sangre varía de una persona a otra, y por eso la pauta se ajusta de forma individual con el equipo de hematología.

2. El momento ideal del día

- Se recomienda infundir el factor por la mañana, justo antes de comenzar sus actividades diarias.
- Esto asegura que los niveles máximos de factor VIII/IX coincidan con los momentos de mayor movimiento físico y riesgo de traumatismos.

- Se aconseja realizar ejercicio físico regular para fortalecer la musculatura y evitar un mayor deterioro articular. Caminar, natación y bicicleta de carretera (siempre con protección) son los ejercicios de elección, mientras que hay que evitar deportes que impliquen impacto o velocidad, como el fútbol, boxeo, rugby.

3. Registro y control (diario de tratamiento)

- Se recomienda llevar un registro estricto (en papel o mediante aplicaciones móviles especializadas) anotando:
- La fecha y hora de cada autoadministración.
- El número de lote y la dosis inyectada (en Unidades Internacionales, UI).
- Cualquier sangrado intercurrente, indicando la zona (ej. rodilla, codo) y si requirió una dosis extra de rescate.

Este registro debe ser revisado por su hematólogo en cada visita, que puede ajustar la pauta según las anotaciones indicadas.

4. Seguimiento médico y detección de inhibidores

- Controles periódicos: Acudir a revisiones con su hematólogo/a para evaluar el estado de sus articulaciones y ajustar la dosis según su peso, farmacocinética individual y estilo de vida.
- Prueba de inhibidores: Se realizarán análisis de sangre regulares (idealmente cada 6 meses, aunque puede ser anual si el paciente está estabilizado y no sangra) para descartar la presencia de inhibidores (anticuerpos que neutralizan el factor sustitutivo), que es la complicación más importante de la terapia de reemplazo.

2. Pacientes diagnosticados de hemofilia leve (5-40% nivel basal de factor VIII/IX) /moderada (1-5% nivel basal de factor VIII/IX) en tratamiento a demanda

La mayoría de los pacientes con hemofilia leve y moderada reciben tratamiento a demanda. La rutina de tratamiento a demanda con terapia sustitutiva es diferente a la de los casos graves. No es necesario inyectarse factor de forma fija ni regular, sólo ante eventos específicos (sangrados

o traumatismos) y en la prevención ante cirugías o procedimientos invasivos.

Los pasos que hay que seguir y saber son:

1. Cuándo debe administrarse el factor

Al estar en un régimen a demanda, la infusión intravenosa de concentrado de factor se realiza en dos situaciones:

- Ante un sangrado activo o traumatismo: Debe infundirse el factor lo antes posible (idealmente dentro de las primeras 2 horas) tras sufrir un golpe fuerte, una caída o notar los primeros síntomas de un sangrado articular o muscular (hormigueo, calor o dolor).
- Antes de una cirugía o procedimiento invasivo/dental: Cualquier intervención requiere una dosis profiláctica previa de factor para elevar sus niveles y evitar hemorragias. Hay que comunicarlo al hematólogo para la correcta coordinación y administración previa de factor.

2. Medicación alternativa para hemorragias menores

En la hemofilia A leve, para hemorragias menores (como sangrados nasales o cortes superficiales) o antes de procedimientos dentales menores, el hematólogo a veces pauta desmopresina (DDAVP) (inyectable o en spray nasal) en lugar de concentrados de factor VIII, ya que este fármaco libera el factor que el paciente ya tiene almacenado en su propio cuerpo.

También se suelen utilizar antifibrinolíticos (como el ácido tranexámico) para ayudar a estabilizar los coágulos (ej. en boca o nariz), útil tanto en hemofilia A y B leve.

3. El “Kit de Emergencia” y Registro

- Disponibilidad: Se recomienda tener localizado su tratamiento (disponer al menos 1 dosis de factor) y el material de inyección, ya sea en domicilio o al viajar.
- Tarjeta de paciente: Se recomienda llevar consigo un documento o tarjeta médica que indique claramente que tipo de hemofilia padece, su nivel basal de factor y el teléfono de contacto de su unidad de hemofilia.

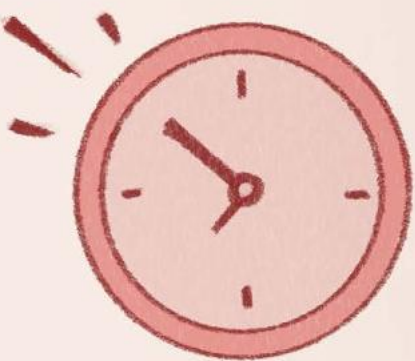
- Registro: Anotar cada vez que necesite usar factor, el motivo (golpe, sangrado, dentista), la dosis y el número de lote.

4. Estilo de vida y precauciones

- Evitar antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) y aspirina. Para el dolor, el analgésico de elección es el paracetamol o antiinflamatorios que inhiben la ciclooxigenasa-2 (celecoxib, etoricoxib).
- Comunicación: Hay que informar siempre a cualquier médico, traumatólogo o dentista de que es hemofílico antes de que prescriban fármacos o realicen técnicas invasivas (como infiltraciones o cirugías).
- Ejercicio: Se recomienda actividad física para fortalecer los músculos que protegen las articulaciones (ej. natación, bicicleta), evitando deportes de contacto (ej. fútbol, boxeo, rugby).

Bibliografía

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046.
- Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia; Arán Ediciones; 2022.





5

Manejo de los sangrados



5. Manejo de los sangrados

El tratamiento sustitutivo consiste en administrar por vía intravenosa el factor de coagulación que le falta a la persona con hemofilia. Por tanto, hablamos de distintos preparados de factor VIII (FVIII) en la hemofilia A y de factor IX (FIX) en la hemofilia B. Esta estrategia ha sido durante décadas la base del tratamiento de la enfermedad, tanto para el control de los episodios de sangrado como para la profilaxis, es decir, la administración periódica y programada de dosis calculadas personalmente de FVIII o FIX con el objetivo de mantener un nivel mínimo en sangre que prevenga las hemorragias, especialmente las articulares.

Los concentrados de FVIII y FIX continúan siendo la base del tratamiento de la hemofilia a pesar de la llegada de numerosos productos en los tiempos más recientes. En el caso de los factores tienen la ventaja de que un único producto es usado tanto para prevenir las hemorragias (profilaxis) como para tratar los episodios hemorrágicos.

Los tratamientos sustitutivos han experimentado una evolución fantástica tanto en hemofilia A como hemofilia B, desde los productos de origen plasmático a los concentrados de productos recombinantes de vida media estándar (standard half-life, SHL) y llegando a concentrados de vida media extendida (extended half-life, EHL), que culminan, por el momento, con factores de vida media ultraextendida (UHL) como es el caso de efanesoctocog alfa en la hemofilia A.

Principios generales del tratamiento del sangrado

Desde el punto de vista del manejo de los sangrados, los concentrados EHL mantienen los mismos principios que los productos SHL. Ante un sangrado debe administrarse una dosis adicional de factor lo antes posible, ajustando posteriormente las siguientes administraciones según la evolución clínica. No obstante, la mayor duración del efecto de los EHL permite en muchos casos mantener niveles hemostáticos durante más tiempo con menos infusiones, lo que simplifica el tratamiento y reduce la carga para el paciente.

La dosis a emplear depende de muchos factores: cuándo fue administrada la última dosis previa, la farmacocinética del paciente, y sobre todo, el tipo

y gravedad del sangrado.

De forma orientativa, la mayor parte de pacientes en profilaxis son instruidos para administrar una dosis similar a la que emplean para la profilaxis en caso de sangrado, pero de forma más específica existen guías y tablas que sugieren una dosificación de factor variable dependiendo de la gravedad del sangrado. A continuación, y de modo orientativo se adjuntan las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia en este sentido.

- Hemorragia leve (hemartrosis temprana, sangrado muscular o en mucosa oral): se requiere un nivel de 20–40 UI/dL, repitiendo la infusión cada 12–24 horas durante al menos 1 día o hasta que ceda el dolor y se logre la curación.
- Hemorragia moderada (hemartrosis más extensa, hematoma o sangrado muscular): nivel objetivo de 30–60 UI/dL, con el mismo intervalo de repetición, manteniendo el tratamiento 3–4 días o más hasta resolver la limitación de movilidad y el dolor.
- Hemorragia potencialmente mortal (ej. intracraneal): se debe alcanzar un nivel de 60–100 UI/dL, repitiendo infusiones cada 8 horas hasta que el cuadro crítico haya remitido.

Es importante recordar la distinta recuperación incremental del FVIII y el FIX. En promedio, 1 UI de FIX recombinante por kg de peso corporal aumenta la actividad circulante de FIX en aproximadamente 1 UI/dL en adultos mientras que la misma dosis de FVIII consigue un incremento de 2 UI/dL. Esta cifra es fundamental para calcular la dosis necesaria para detener un sangrado. Si no se alcanza el nivel esperado de forma significativa o el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe sospechar la presencia de inhibidores.

Consideraciones sobre la efectividad comparativa entre SHL, EHL y UHL

La mejora farmacocinética de los EHL tiene dos implicaciones importantes en el manejo de los sangrados. Por un lado, disminuye la probabilidad de que se produzcan hemorragias espontáneas al reducir el tiempo en el que el paciente permanece con niveles bajos de FVIII. Por otro, cuando aparece una hemorragia, la mayoría de los episodios pueden controlarse con una

única administración adicional del concentrado, gracias a la elevada recuperación inicial y a la prolongación de su actividad. En los distintos ensayos clínicos pivotaes, más del 95 % de los episodios hemorrágicos fueron controlados con una o dos infusiones, y la mayoría con una sola administración.

Aunque el beneficio principal de los productos EHL es la prolongación del intervalo entre infusiones, también son eficaces para el tratamiento de sangrados. La evidencia de ensayos clínicos y datos del mundo real respalda su eficacia hemostática en el control de episodios hemorrágicos agudos. No hay evidencia que sugiera que el mecanismo de extensión de la vida media (PEGilación, fusión Fc, fusión albúmina) afecte la eficacia hemostática intrínseca del factor para detener un sangrado. La elección entre un producto estándar o EHL para un sangrado agudo no compromete necesariamente la eficacia, pero el perfil farmacocinético puede influir en la duración de la cobertura.

En el caso de efanesoctocog, la elevada vida media del producto permite niveles superiores al 40% en la mayoría de pacientes durante los tres o cuatro primeros días después de la administración de la dosis semanal de profilaxis en niños o adultos respectivamente. Por tanto, en presencia de un cuadro compatible con sangrado debe decidirse la actitud en función de la gravedad del mismo y el tiempo desde la última dosis de profilaxis recibida. Una pauta aceptada es administrar una dosis única de 50 UI/kg por vía intravenosa, seguida de dosis adicionales de 30 o 50 UI/kg cada 2 a 3 días si el sangrado no se controla adecuadamente. Pero si han transcurrido 2 a 3 días desde la última dosis profiláctica semanal se puede usar una dosis más baja de 30 UI/kg para el tratamiento del episodio hemorrágico o incluso no administrarlo dependiendo de la gravedad del cuadro.

Los pacientes que reciben tratamiento a demanda también se benefician de los avances en los concentrados de factor. En ellos, cada episodio hemorrágico debe tratarse de forma precoz para limitar el daño articular y tisular. Aunque los concentrados EHL y efanesoctocog alfa pueden mantener niveles terapéuticos durante más tiempo tras una única infusión, la estrategia fundamental continúa siendo reconocer rápidamente el inicio del sangrado y administrar el tratamiento sin demora.

La guía de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) recomienda el uso de concentrados de factores (plasmáticos o recombinantes) en lugar

de crioprecipitado o plasma fresco congelado, por razones de calidad, seguridad y eficacia.

En conjunto, la evolución de los tratamientos sustitutivos ha permitido mejorar progresivamente el control de los sangrados. Los concentrados SHL establecieron las bases de una profilaxis eficaz; los productos EHL han reducido la frecuencia de las infusiones y prolongado la protección frente al sangrado; y efanesoctocog alfa representa un nuevo paso adelante en la hemofilia A al proporcionar niveles más elevados y sostenidos de FVIII, acercando cada vez más la profilaxis a una protección hemostática continua y facilitando el tratamiento de los episodios hemorrágicos cuando estos se producen.

Bibliografía

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046.
- von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al.; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;388(4):310-318. doi:10.1056/NEJMoa2209226.
- Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet*. 2021;397(10274):630-640. doi:10.1016/S0140-6736(20)32722-7.
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
- Fung S, Blair HA. Efanesoctocog alfa in hemophilia A: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2024;40:9-16. doi:10.1007/s40267-024-01048-x.



6



Seguridad de las terapias sustitutivas



6. Seguridad de las terapias sustitutivas

La seguridad ha sido, desde los inicios del tratamiento de la hemofilia, uno de los aspectos que más ha preocupado tanto a las personas con la enfermedad como a sus familias y a los profesionales sanitarios. Durante las últimas décadas, los tratamientos sustitutivos basados en la administración de concentrados de factor VIII (FVIII) o factor IX (FIX) han experimentado una evolución extraordinaria. Gracias a los avances en los procesos de fabricación, purificación y control de calidad, los concentrados disponibles en la actualidad presentan un perfil de seguridad muy elevado y han permitido mejorar de forma muy importante la calidad y la esperanza de vida de las personas con hemofilia.

La seguridad de un tratamiento no depende únicamente de su capacidad para prevenir los sangrados, sino también de que pueda administrarse durante muchos años con un riesgo mínimo de producir complicaciones. En este sentido, los tratamientos actuales han demostrado ser muy seguros tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual. No obstante, como ocurre con cualquier medicamento, continúan siendo objeto de una estrecha vigilancia para detectar posibles efectos adversos poco frecuentes o que solo puedan aparecer tras un uso prolongado.

En la actualidad, la fabricación de concentrados plasmáticos incorpora múltiples medidas destinadas a garantizar su seguridad. Todos los donantes son sometidos a una rigurosa evaluación clínica y analítica, cada donación es estudiada mediante técnicas altamente sensibles para detectar virus conocidos y, además, durante el proceso de fabricación se aplican diferentes procedimientos específicos para inactivar o eliminar microorganismos potencialmente transmisibles, como el tratamiento con disolvente-detergente, la pasteurización, la nanofiltración o diferentes etapas de purificación cromatográfica. Gracias a estas medidas, el riesgo de transmisión de virus como el VIH, el VHB o el VHC mediante los concentrados modernos es extraordinariamente bajo y, en la práctica, no se han comunicado casos relacionados con los productos comercializados en las últimas décadas.

La aparición de los concentrados recombinantes supuso un nuevo avance en este campo. Estos medicamentos se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética y no dependen del plasma humano como fuente del

factor de coagulación. Ello reduce aún más el riesgo teórico de transmisión de agentes infecciosos y ha permitido disponer de tratamientos con una elevada pureza y un excelente perfil de seguridad. Después de más de treinta años de experiencia clínica, millones de dosis administradas y numerosos estudios internacionales, tanto los concentrados recombinantes de vida media estándar como los de vida media extendida han demostrado ser tratamientos muy seguros y eficaces para la profilaxis y el tratamiento de las hemorragias.

En los últimos años han aparecido nuevas generaciones de concentrados diseñados para permanecer más tiempo en la circulación sanguínea. Estos productos, conocidos como concentrados de vida media extendida (extended half-life, EHL), permiten espaciar las infusiones manteniendo una adecuada protección frente a los sangrados. Para conseguirlo emplean diferentes estrategias biotecnológicas, como la unión del factor de coagulación a la fracción Fc de la inmunoglobulina G, la fusión con albúmina o la modificación mediante polietilenglicol (PEG). Más recientemente se ha incorporado efanesoctocog alfa, el primer concentrado de FVIII de ultravida media extendida, cuyo diseño permite mantener niveles elevados de FVIII durante prácticamente toda la semana tras una única administración.

Aunque estas innovaciones tecnológicas podrían hacer pensar en la aparición de nuevos problemas de seguridad, la evidencia científica disponible resulta tranquilizadora. Los ensayos clínicos y los estudios de extensión no han identificado nuevas señales relevantes de toxicidad y el perfil de seguridad observado es, en términos generales, comparable al de los concentrados convencionales.

Actualmente, el principal aspecto de seguridad asociado a las terapias sustitutivas ya no es el riesgo de transmisión de infecciones, sino el desarrollo de inhibidores. Es importante destacar que el desarrollo de inhibidores depende principalmente de las características del propio paciente y no del hecho de recibir un determinado concentrado. La alteración genética responsable de la hemofilia, los antecedentes familiares, algunos factores inmunológicos y la intensidad de las primeras exposiciones al factor son los elementos que más influyen en este proceso. La inmensa mayoría de los inhibidores aparecen durante los primeros 50 días de exposición al tratamiento y su aparición es excepcional en pacientes previamente tratados durante muchos años. Por este motivo, durante los primeros meses de tratamiento se realizan

controles periódicos para detectar precozmente su aparición.

Otro aspecto que conviene conocer son las posibles reacciones alérgicas. Afortunadamente son poco frecuentes y, en la mayoría de los casos, leves, manifestándose como enrojecimiento, urticaria o picor durante la administración. Las reacciones graves son excepcionales. En las personas con hemofilia B existe una situación particular e infrecuente, ya que algunos pacientes pueden desarrollar reacciones alérgicas importantes coincidiendo con la aparición de inhibidores frente al FIX.

Otra preocupación frecuente es la posibilidad de desarrollar una trombosis como consecuencia del tratamiento. En condiciones normales, las terapias sustitutivas no aumentan el riesgo de trombosis cuando se administran siguiendo las dosis recomendadas. No obstante, en personas de edad avanzada o con otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo o determinadas enfermedades cardiovasculares, se debe valorar individualmente la dosis más adecuada y la necesidad de adoptar medidas adicionales durante situaciones especiales, como una cirugía mayor o periodos prolongados de inmovilización.

6.1 ¿Son seguros los concentrados de origen plasmático?

Es comprensible que algunas personas con hemofilia, especialmente aquellas que vivieron la epidemia del VIH y de la hepatitis C o conocen a pacientes afectados durante las décadas de 1980 y 1990, mantengan cierta preocupación por el origen plasmático de estos medicamentos. Sin embargo, los concentrados disponibles actualmente son muy diferentes a los utilizados hace más de treinta años. Desde entonces, los procesos de fabricación han evolucionado de forma extraordinaria y la seguridad constituye el principal objetivo durante todas las etapas de producción.

La obtención de estos medicamentos comienza con una rigurosa selección de los donantes de plasma. Cada donación es sometida a un exhaustivo estudio clínico y analítico destinado a descartar la presencia de enfermedades transmisibles. Además, durante el proceso de fabricación se incorporan varias etapas independientes capaces de eliminar o inactivar virus. Entre estas técnicas destacan el tratamiento con disolvente-detergente, la pasteurización, el calentamiento controlado y la nanofiltración, capaces de eliminar tanto virus con envoltura lipídica, como el VIH o los virus de las hepatitis B y C, como otros virus de menor tamaño.

Gracias a la combinación de todas estas medidas, el riesgo de transmisión de infecciones mediante los concentrados plasmáticos modernos es actualmente extremadamente bajo. De hecho, desde la introducción de estos procedimientos de seguridad no se han comunicado casos de transmisión de VIH, VHB o VHC asociados a los productos actualmente comercializados.

En cuanto a los efectos adversos, los concentrados plasmáticos son, en general, muy bien tolerados. La mayoría de las reacciones descritas son leves y transitorias, como sensación de calor, cefalea, náuseas o molestias durante la administración intravenosa. Las reacciones alérgicas importantes son poco frecuentes y aparecen únicamente en una pequeña proporción de pacientes. Cuando se producen, suelen manifestarse mediante urticaria, dificultad respiratoria o descenso de la tensión arterial y requieren la suspensión inmediata de la infusión y valoración médica urgente.

El principal problema relacionado con la seguridad de estos tratamientos continúa siendo el desarrollo de inhibidores, especialmente en pacientes previamente no tratados. En la hemofilia A grave aparecen aproximadamente en uno de cada cuatro o cinco pacientes durante las primeras exposiciones al FVIII, mientras que en la hemofilia B son mucho menos frecuentes, aunque pueden asociarse a reacciones alérgicas graves. Por este motivo, durante los primeros días de exposición al tratamiento se realizan controles periódicos para detectar precozmente su aparición.

En definitiva, los concentrados plasmáticos actuales constituyen medicamentos muy seguros, sometidos a estrictos controles de calidad y con una amplia experiencia clínica acumulada durante varias décadas.

6.2 ¿Son seguros los concentrados recombinantes de vida media estándar?

La introducción de los concentrados recombinantes representó uno de los avances más importantes en la historia del tratamiento de la hemofilia. Se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética que permiten producir FVIII o FIX en cultivos celulares especialmente diseñados para este fin. Este procedimiento elimina prácticamente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos presentes en el plasma y ha permitido desarrollar productos con un elevado grado de pureza.

Desde la aprobación del primer concentrado recombinante hace más de treinta años, millones de dosis han sido administradas en todo el mundo. Esta amplia experiencia clínica ha confirmado que presentan un excelente perfil de seguridad y una eficacia comparable a la de los concentrados plasmáticos.

Los efectos adversos relacionados con estos medicamentos son poco frecuentes y, cuando aparecen, suelen ser leves. Entre los más habituales se encuentran la cefalea, la fiebre o pequeñas molestias durante la administración intravenosa. Las reacciones alérgicas graves son excepcionales, aunque pueden aparecer con cualquier concentrado de factor y requieren atención médica inmediata.

Al igual que ocurre con los concentrados plasmáticos, el principal aspecto de seguridad continúa siendo el desarrollo de inhibidores. Durante muchos años existió un intenso debate científico acerca de si los concentrados recombinantes podían asociarse con un mayor riesgo de desarrollar inhibidores que los productos plasmáticos. Actualmente se sabe que la aparición de inhibidores depende fundamentalmente de las características genéticas e inmunológicas del paciente y que las diferencias entre ambos tipos de productos, si existen, son pequeñas y probablemente carezcan de relevancia clínica en la mayoría de los casos. Por ello, las principales guías internacionales consideran que tanto los concentrados plasmáticos como los recombinantes son opciones seguras y eficaces, siendo la elección individualizada para cada paciente.

Una ventaja adicional de los concentrados recombinantes es la gran uniformidad de su proceso de fabricación. Cada lote mantiene unas características muy similares al anterior, lo que facilita la reproducibilidad del tratamiento y permite un estricto control de calidad durante todo el proceso de producción.

6.3 ¿Son seguros los concentrados de vida media extendida?

Los concentrados de vida media extendida (Extended Half-Life, EHL) han supuesto un nuevo paso adelante en el tratamiento de la hemofilia. Su principal objetivo consiste en mantener niveles adecuados de FVIII o FIX durante más tiempo, reduciendo así el número de infusiones necesarias y facilitando la adherencia al tratamiento.

Para conseguirlo, estas moléculas incorporan modificaciones biotecnológicas

que retrasan su eliminación del organismo. Dependiendo del producto, estas estrategias incluyen la unión del factor a la fracción Fc de la inmunoglobulina G, la fusión con albúmina o la unión a moléculas de polietilenglicol (PEG). Aunque estos cambios podrían hacer pensar en la aparición de nuevos problemas de seguridad, la experiencia acumulada hasta la fecha resulta muy tranquilizadora.

Los estudios clínicos realizados con concentrados EHL de FVIII y FIX, así como la experiencia obtenida tras varios años de utilización en la práctica clínica, no han identificado nuevas señales relevantes de toxicidad. La frecuencia y el tipo de efectos adversos son muy similares a los observados con los concentrados convencionales y la mayoría de los acontecimientos descritos han sido leves o moderados.

En pacientes previamente tratados, el desarrollo de inhibidores es extraordinariamente infrecuente, sin diferencias relevantes respecto a los concentrados de vida media estándar. Del mismo modo, las reacciones alérgicas graves siguen siendo excepcionales y el riesgo de trombosis continúa siendo muy bajo.

Uno de los aspectos que más interés despertó durante el desarrollo de algunos concentrados EHL fue la utilización de PEG para prolongar la permanencia del factor en la circulación. Inicialmente surgió la posibilidad de que pequeñas cantidades de PEG pudieran acumularse en determinados tejidos tras muchos años de tratamiento. Sin embargo, los datos procedentes de los ensayos clínicos, de los estudios de extensión y de la experiencia acumulada, no han demostrado consecuencias clínicas relevantes relacionadas con este fenómeno.

6.4 ¿Es seguro el efanesoctocog alfa?

El efanesoctocog alfa es el primer concentrado de FVIII de ultravida media extendida, desarrollado para proporcionar una protección más duradera frente a las hemorragias con una única administración semanal. Muchos pacientes mantienen niveles de FVIII compatibles con una protección frente al sangrado durante prácticamente toda la semana.

Los estudios clínicos realizados tanto en adultos como en niños muestran un perfil de seguridad comparable al de otros concentrados recombinantes de FVIII y no han identificado nuevas señales relevantes de toxicidad.

El ensayo clínico XTEND-1, realizado en adolescentes y adultos previamente tratados con hemofilia A grave, demostró que el tratamiento profiláctico semanal redujo de forma muy importante la frecuencia de las hemorragias, al tiempo que mantuvo un excelente perfil de tolerabilidad. La mayoría de acontecimientos adversos observados fueron leves o moderados y similares a los descritos habitualmente, sin que en la mayoría de los casos se consideraran relacionados con el medicamento.

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron la cefalea, el dolor articular, el dolor de espalda y algunas infecciones leves de las vías respiratorias altas. Estos acontecimientos fueron, en general, transitorios.

Uno de los aspectos más importantes de cualquier nuevo concentrado de FVIII es su posible capacidad para inducir el desarrollo de inhibidores. Durante el estudio XTEND-1 no se detectó ningún caso de desarrollo de inhibidores frente al FVIII en pacientes previamente tratados.

En algunos pacientes se detectaron anticuerpos dirigidos frente a diferentes componentes de la molécula (anticuerpos antidroga). Sin embargo, estos anticuerpos fueron poco frecuentes, no neutralizaron la actividad del medicamento ni tuvieron repercusión clínica sobre su eficacia o seguridad.

Otro aspecto que suele preocupar es la posibilidad de desarrollar trombosis como consecuencia de mantener niveles de FVIII más elevados durante varios días. Los estudios realizados hasta la fecha no han identificado un aumento del riesgo tromboembólico atribuible al efanesoctocog alfa cuando se utiliza de acuerdo con las dosis recomendadas.

Conviene recordar que las personas con hemofilia, especialmente aquellas de mayor edad, pueden presentar los mismos factores de riesgo cardiovascular que la población general, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo o enfermedad cardiovascular previa. Por ello, si aparece un episodio trombótico durante el tratamiento, resulta fundamental valorar si está relacionado con estos factores o con otras circunstancias clínicas independientes del propio medicamento. Hasta el momento, la experiencia acumulada no ha demostrado un incremento significativo del riesgo trombótico asociado al efanesoctocog alfa.

La seguridad del efanesoctocog alfa también ha sido evaluada en población pediátrica mediante el estudio XTEND-Kids, en el que

participaron niños con hemofilia A grave previamente tratados. Los resultados obtenidos fueron muy similares a los observados en adultos. El tratamiento fue bien tolerado, no aparecieron inhibidores frente al FVIII y la mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves.

La experiencia acumulada durante los estudios de extensión confirma estos resultados y tras varios años de seguimiento no se han identificado nuevas señales de seguridad ni problemas relacionados con la administración repetida del medicamento.

En conjunto, la evidencia científica disponible indica que el efanesoctocog alfa presenta un perfil de seguridad muy favorable, comparable al de otros concentrados recombinantes de FVIII, sin haberse identificado nuevas complicaciones relacionadas con su mecanismo de acción. La ausencia de desarrollo de inhibidores en pacientes previamente tratados, el bajo número de acontecimientos adversos relacionados con el medicamento y la falta de nuevas señales de seguridad en los estudios de seguimiento permiten considerarlo una opción segura para la profilaxis de la hemofilia A grave.

Conclusión global

Las terapias sustitutivas han cambiado de forma radical la historia natural de la hemofilia. Gracias a los importantes avances en los procesos de fabricación y control de calidad, los concentrados de FVIII y FIX disponibles en la actualidad presentan un perfil de seguridad muy superior al de las primeras generaciones de productos utilizadas hace varias décadas.

Actualmente, el riesgo de transmisión de infecciones mediante los concentrados modernos es extraordinariamente bajo gracias a los estrictos sistemas de selección de donantes, los procedimientos de inactivación y eliminación viral y los controles de calidad aplicados durante todo el proceso de fabricación. Los concentrados recombinantes, además, eliminan prácticamente este riesgo al producirse mediante técnicas de ingeniería genética.

El principal aspecto de seguridad continúa siendo el desarrollo de inhibidores, especialmente durante las primeras exposiciones al tratamiento. Resulta fundamental realizar un seguimiento periódico en centros especializados, donde también se valorarán otros posibles efectos adversos, como las reacciones alérgicas o, de forma excepcional,

los eventos trombóticos en pacientes con factores de riesgo asociados.

Los concentrados de vida media extendida y, más recientemente, el efanesoctocog alfa han permitido simplificar el tratamiento profiláctico sin comprometer la seguridad. Los resultados de los ensayos clínicos y la experiencia disponible hasta la fecha muestran perfiles de seguridad comparables a los de los concentrados convencionales, sin identificarse nuevas señales relevantes relacionadas con su utilización.

Bibliografía

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046.
- von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al.; XTEND-1 Trial Group. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;388(4):310-318. doi:10.1056/NEJMoa2209226.
- Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, et al.; XTEND-Kids Trial Group. Efanesoctocog alfa prophylaxis for children with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2024;391(3):235-246. doi:10.1056/NEJMoa2312611.
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2054-2064. doi:10.1056/NEJMoa1516437.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Altuvoc (efanesoctocog alfa): ficha técnica. Madrid: AEMPS, CIMA [citado 4 sep 2026].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de efanesoctocog alfa (Altuvoc®) en hemofilia A. IPT-340/V1/13022025. Madrid: AEMPS; 2025 [citado 4 sep 2026].



7

¿Cómo pueden influir la hemofilia y su tratamiento en mis articulaciones y en mi actividad diaria?

7. ¿Cómo pueden influir la hemofilia y su tratamiento en mis articulaciones y en mi actividad diaria?

Las terapias de reemplazo con factores de la coagulación tienen un objetivo principal ayudar a que la sangre coagule mejor y reducir el riesgo de sangrados. En la hemofilia, muchas hemorragias se producen dentro de las articulaciones, sobre todo en tobillos, rodillas y codos. Cuando estos sangrados se repiten, pueden inflamar la articulación y favorecer la aparición de artropatía hemofílica, que puede causar dolor, limitación funcional y discapacidad.

Por eso, el tratamiento con factor no solo sirve para “parar sangrados”. También puede ayudar a proteger las articulaciones a lo largo del tiempo, mantener la movilidad y permitir una vida más activa.

No todas las personas con hemofilia deben usar el factor de la misma manera. El equipo médico y la persona con hemofilia deben acordar cuál es la mejor dosis, horarios y frecuencia para cada caso particular. Esto estará condicionado por las características de la hemofilia, la salud de las articulaciones, el estilo de vida y las preferencias personales.

¿Cómo ayuda esta terapia a mis articulaciones?

Cuando el tratamiento consigue prevenir los sangrados articulares, se reduce el daño que la sangre puede producir dentro de la articulación. Esto es importante porque después de un sangrado se puede producir un daño permanente en la articulación (sinovitis), que la predispone a más sangrados.

La protección articular es mayor cuando el tratamiento se cumple de forma regular y se integra en la vida diaria. Por ejemplo, algunas personas pueden necesitar ajustar el momento de la administración del factor antes de un entrenamiento o una actividad física exigente. Esto debe planificarse con el hematólogo.

Aun así, si ya existe artropatía, el factor puede reducir nuevos sangrados, pero no siempre elimina el dolor o el daño articular ya establecido. Por eso es importante combinar el tratamiento hematológico con otras medidas.

Revisiones de salud articular

Es recomendable que las personas con hemofilia acudan al centro a realizar una revisión de sus articulaciones. Debería hacerse al menos una vez al año, aunque aparentemente no haya sangrados ni síntomas como dolor. Esto es debido a que algunos problemas articulares pueden pasar desapercibidos al principio. Sin embargo, una valoración articular detallada permitirá conocer si existen cambios en la articulación que requieran otros tratamientos.

Estas revisiones suelen incluir la valoración de codos, rodillas y tobillo, pero también otros aspectos importantes para la movilidad y participación social. Es importante valorar los aspectos que se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Aspectos básicos de valoración de salud musculoesquelética en personas con hemofilia

Sangrado, dolor e hinchazón
Movilidad articular y fuerza muscular
Equilibrio y estabilidad, control de la postura
Forma de caminar y de realizar otras actividades diarias
Pruebas de imagen, como ecografía, u otras si están indicadas.
Participación social y adaptaciones del entorno

La ecografía articular puede ayudar mucho para completar la información sobre las articulaciones, ya que permite ver lo que pasa en su interior. Esta técnica puede realizarse en la misma consulta médica.

En base a estos datos, el equipo de atención a la hemofilia, podrá ofrecer mejores recomendaciones sobre actividad física o la necesidad de otras terapias, además del factor de la coagulación. También podrá elaborar informes más completos para tramitar la discapacidad.

Rehabilitación, dolor y función

El tratamiento con factor es fundamental, pero no siempre es suficiente por sí solo. Cuando hay artropatía, dolor o pérdida de función, pueden ser necesarias terapias complementarias.

La rehabilitación puede ayudar a aliviar el dolor, recuperar movilidad, mejorar la fuerza, proteger la articulación y reducir el miedo al movimiento.

También puede ser útil después de un sangrado, una cirugía o un periodo de menor actividad.

El tratamiento del dolor debe individualizarse. No todo dolor articular significa sangrado. Puede haber dolor por inflamación, sobrecarga o daño crónico. Por eso es importante consultar antes de asumir que todo dolor requiere la misma respuesta.

Si la persona con hemofilia ha desarrollado artropatía hemofílica y convive con dolor y limitaciones de movilidad, el médico rehabilitador y el traumatólogo pueden ayudar con diferentes tratamientos. Entre ellos se encuentran los analgésicos orales, las infiltraciones articulares, la fisioterapia, la terapia ocupacional, las ortesis, la radiosinovioartesis, la sinovectomía, la artrodesis o la prótesis articular. Para aplicarlos puede ser necesario un ajuste del tratamiento sustitutivo con factor, que será valorado por el hematólogo.

Estas decisiones se toman de forma individual, valorando riesgos, beneficios, estado articular y cobertura con factor. Es muy importante que todo el equipo de hemofilia esté bien coordinado, informe de las posibles opciones y se tomen decisiones compartidas con la persona con hemofilia y familiares como eje central.

¿Puedo hacer actividad física y deporte?

Una buena protección con factor puede facilitar una vida más activa. La actividad física es importante para las personas con hemofilia porque tiene un doble beneficio. Por un lado, ayuda a mejorar la fuerza, la estabilidad y la función articular, reduciendo el riesgo de sangrado. Por otro lado, tiene beneficios sobre la coordinación, la salud cardiovascular, el peso corporal y los aspectos psicosociales. Realizar actividad física con regularidad puede mejorar la calidad de vida.

Las personas que empezaron la profilaxis con factor de forma precoz y conservan la salud de sus articulaciones, pueden practicar un gran número de actividades físicas y deportes. Las personas que ya han desarrollado artropatía, tendrán dolor y más dificultad para moverse, por lo que las actividades deben ser seleccionadas de forma individualizada. No se trata de evitar el ejercicio, sino de elegir bien la actividad adecuada y progresar con seguridad.

Suelen ser recomendables actividades de bajo impacto articular como

caminar, nadar, bicicleta estática, ejercicio en agua, trabajo de fuerza controlado, movilidad, equilibrio y entrenamiento funcional adaptado. En cualquier caso, la elección dependerá del estado articular, nivel de protección con factor, la experiencia previa y los gustos personales.

Antes de iniciar o aumentar una actividad, conviene hablar con el equipo de hemofilia, especialmente si existen articulaciones diana, artropatía, dolor persistente o antecedentes de sangrados frecuentes.

Algunas precauciones que resultan útiles para hacer actividad física de forma más segura se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones para practicar actividad física de forma segura

Coordinar la actividad con el momento de mayor protección de la terapia con factor
Calentar antes de entrenar y enfriar después
Aumentar la intensidad del ejercicio poco a poco
Usar equipamiento y calzado adecuado
Evitar sobrecargar las articulaciones más vulnerables
No ignorar el dolor, calor, hinchazón o pérdida de movilidad
Consultar si aparece un síntoma nuevo o diferente
Mantener una alimentación, hidratación y sueño adecuado

Después de un sangrado articular no conviene volver al deporte intenso de forma inmediata. Primero hay que controlar el sangrado, recuperar la movilidad, la fuerza y la estabilidad de la articulación.

Conclusiones

Las terapias de reemplazo con factor pueden influir de forma muy positiva en la salud articular y en la vida activa. Ayudan a prevenir sangrados, tratar hemorragias cuando aparecen y dar seguridad en procedimientos o cirugías. Además, permiten a las personas con hemofilia llevar una vida más activa.

Es importante recalcar que cuidar las articulaciones no depende solo del factor de la coagulación. También son importantes las revisiones periódicas, la rehabilitación, el ejercicio físico, el control del dolor, la educación y, en algunos casos, la cirugía.

El objetivo no es solo reducir sangrados, sino mejorar la vida activa, para participar más y con seguridad y autonomía.

Bibliografía

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544. doi:10.1056/NEJMoa067659.
- Gooding R, Thachil J, Alamelu J, Motwani J, Chowdary P. Asymptomatic joint bleeding and joint health in hemophilia: a review of variables, methods, and biomarkers. *J Blood Med*. 2021;12:209-220. doi:10.2147/JBM.S304597.
- De la Corte-Rodriguez H, Álvarez-Román MT, Davoli M, Aspdahl M, Burgess C, Fijnvandraat K, et al. A common language for the multidisciplinary team: point-of-care musculoskeletal ultrasound in modern haemophilia care. *Haemophilia*. 2026. doi:10.1111/hae.70411. Publicación electrónica anticipada.
- Lippi L, de Sire A, Turco A, Santi RM, Polverelli M, Ammendolia A, et al. Efficacy of rehabilitation interventions on functioning in patients with hemophilic arthropathy: a systematic review with meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2024;37(4):853-870. doi:10.3233/BMR-230320.
- Mancuso ME, McLaughlin P, Forsyth AL, Valentino LA. Joint health and pain in the changing hemophilia treatment landscape. *Expert Rev Hematol*. 2024;17(8):431-444. doi:10.1080/17474086.2024.2378936.



8

**¿Cómo me puede afectar
en el ámbito social?**

8. ¿Cómo me puede afectar en el ámbito social?

Las nuevas terapias, sustitutivas y no sustitutivas, ofrecen a las personas con hemofilia y otras coagulopatías una mayor protección frente a los sangrados, con pautas de administración cada vez menos invasivas y más espaciadas en el tiempo. Este avance supone, además de las mejoras clínicas ya descritas en capítulos anteriores, un impacto significativo en el ámbito social.

El ámbito social de una persona engloba todos los factores y dimensiones que influyen en su participación, bienestar y desarrollo en la sociedad: las redes de apoyo y relaciones interpersonales, la situación económica y laboral, el acceso al sistema educativo, el entorno y los recursos disponibles, la participación y los derechos sociales, y los factores psicosociales y culturales. No es, por tanto, un elemento aislado, sino un conjunto de recursos y relaciones que configuran, junto con la esfera biológica y psicológica, tu calidad de vida.

Por eso, cuando hablamos del impacto social de la hemofilia y otras coagulopatías, lo hacemos siempre desde un enfoque integral, el modelo biopsicosocial, que entiende a la persona como el resultado de la interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales, y que exige una intervención igualmente integral: personal e individualizada, grupal y comunitaria, involucrando también al entorno más próximo (familia, centros educativos, empresas). Aproximando este modelo a las coagulopatías, las nuevas terapias traen consigo un impacto positivo no solo en la salud, sino también en la vida social, laboral, educativa y familiar, permitiendo participar de forma más activa en la vida cotidiana y reduciendo, en muchos casos, las limitaciones históricamente impuestas por la coagulopatía.

8.1 La autonomía: ser protagonista de tu tratamiento

Uno de los conceptos clave para entender este impacto es la autonomía. Hablar de autonomía es hablar de la capacidad de decidir en primera persona, de tomar decisiones sobre la propia vida, la propia salud y la propia participación social; de poder ser protagonista del tratamiento y del bienestar, a pesar de las limitaciones que la enfermedad pueda imponer.

En hemofilia y otras coagulopatías, la autonomía se traduce en información y formación que te permitan comprender tu enfermedad, gestionar tus cuidados y participar activamente en tu plan de tratamiento, incluyendo, cuando es posible, el autotratamiento. Fomentar esta autonomía es importante porque favorece la independencia, facilita la participación plena en la sociedad, reduce el impacto de la enfermedad en la vida diaria, mejora la adherencia terapéutica y contribuye al desarrollo de habilidades y relaciones sociales.

8.2 La calidad de vida: una valoración propia

La calidad de vida, por su parte, es la percepción que cada persona tiene sobre su propia posición en la vida, en relación con sus metas, expectativas, normas y preocupaciones, dentro de su contexto cultural y su sistema de valores. Es, por tanto, una valoración subjetiva, solo tú puedes decir qué es para ti una buena calidad de vida, multidimensional, porque integra aspectos físicos, psicológicos, sociales y ambientales, y cambiante, porque varía según la etapa vital y las circunstancias de cada momento. Las nuevas terapias no se miden únicamente en términos clínicos: se miden también en la medida en que permiten a cada persona construir su propio proyecto de vida.

8.3 Cómo las nuevas terapias mejoran tu día a día

Aproximando estas ideas a la experiencia cotidiana de las personas con hemofilia y otras coagulopatías, las nuevas terapias se relacionan con mejoras observables en varios ámbitos:

- **Inclusión laboral y educativa.** Menor absentismo derivado de menos infusiones, menos visitas hospitalarias y menor preocupación por el riesgo de sangrado.
- **Participación en el ocio.** Mayor implicación en actividades deportivas, sociales y de tiempo libre, con menos condicionantes en el día a día.
- **Menor carga de cuidados.** Progenitores y cuidadores experimentan menos estrés, lo que facilita tanto la conciliación familiar como la participación de toda la familia en la vida social.
- **Menos estigma.** Una menor autopercepción de enfermedad puede contribuir a reducir el estigma social históricamente asociado a las enfermedades crónicas.

- **Más libertad cotidiana.** Menos infusiones y menos preocupación por el riesgo de sangrado permiten vivir con mayor libertad y disfrutar del ocio con menos restricciones.

Sin embargo, no se pueden olvidar los desafíos que persisten, y que las propias personas con coagulopatías identifican como barreras que aún limitan su vida cotidiana: estudiar, trabajar, viajar o disfrutar del ocio. Entre ellos:

- El dolor y las limitaciones físicas derivadas del daño articular acumulado.
- El desconocimiento y el estigma social, y la sobreprotección familiar.
- Las dificultades de inserción laboral y el absentismo escolar, así como la falta de comprensión en entornos formativos y laborales.
- Las dificultades específicas de las mujeres con coagulopatías, todavía poco visibilizadas e infradiagnosticadas.

A esto se añade el malestar emocional (culpa, miedo, ansiedad) que puede acompañar a cualquier cambio de tratamiento. Todo cambio, incluida la adopción de una nueva terapia, puede generar incertidumbre, preocupación o incluso resistencia, principalmente por falta de información o por la confianza adquirida en los tratamientos habituales; una realidad que también recogen encuestas realizadas en otros países europeos. Esto es especialmente relevante en el caso de la terapia génica, que además de las incógnitas clínicas a largo plazo, plantea preguntas sociales de calado, como la equidad en el acceso entre comunidades autónomas o el acompañamiento necesario durante el proceso de decisión y consentimiento informado. Para todo ello es clave un buen acompañamiento y una adecuada educación sanitaria y psicosocial que facilite la adaptación.

Distintos estudios internacionales confirman, además, que las barreras sociales y el acceso a la atención condicionan de forma directa los resultados en salud y bienestar de las personas con hemofilia, lo que refuerza la importancia de abordar el impacto social con la misma seriedad que el clínico.

8.4 El apoyo psicosocial y el movimiento asociativo: acompañamiento en el camino

Además del tratamiento médico, existen recursos y prestaciones que pueden facilitar el día a día, pero que con frecuencia se desconocen o resultan difíciles de tramitar sin acompañamiento especializado. Aquí es donde entran los **equipos psicosociales** de las asociaciones de pacientes: no solo informan, sino que acompañan, median y ayudan a que cada persona pueda ejercer lo que le corresponde.

Pero el papel de las asociaciones va más allá de la gestión de recursos: son también un espacio de encuentro con otras personas que viven lo mismo, de apoyo entre pares, de sensibilización y de defensa colectiva de los intereses del colectivo. Formar parte del movimiento asociativo es, en sí mismo, una forma de ganar autonomía y de no enfrentarse solo a los retos que plantea la enfermedad.

Ante estos desafíos, los equipos psicosociales (trabajo social y psicología) cumplen un papel fundamental para que los avances terapéuticos se traduzcan en una autonomía y una calidad de vida reales. Esta labor se apoya en varias claves:

- **Acompañamiento integral.** Escucha activa, mediación y orientación social a lo largo de todo el proceso, desde el diagnóstico hasta la vida adulta.
- **Red de apoyos.** Coordinación entre familias, asociaciones de pacientes y equipos multidisciplinares sanitarios.
- **Defensa de derechos.** Acompañamiento en el acceso a prestaciones (certificado de discapacidad, Ley de Dependencia) y en las adaptaciones escolares y laborales necesarias.
- **Educación y sensibilización.** Derribar mitos y prejuicios, y promover la inclusión en todos los ámbitos de la vida.
- **Enfoque de género y diversidad,** transversal a toda la intervención, que incorpore la voz de las mujeres y de las personas jóvenes con coagulopatías.
- **Enfoque de autonomía,** que permita a cada persona desarrollar sus propias capacidades en cada etapa evolutiva: la infancia y la relación con las familias y los centros escolares; la adolescencia y la adherencia al tratamiento; y la edad adulta, con sus propios retos de discapacidad, comunicación médico-paciente y aspectos laborales.

Bibliografía

- Belloch Fuster A, Olabarriá González MB. El modelo bio-psico-social: un marco de referencia necesario para el psicólogo clínico. *Clín Salud*. 1993;4(2):181-90.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-136. doi:10.1126/science.847460.
- The WHOQOL Group. ¿Qué calidad de vida? Foro Mundial de la Salud. 1996;17(4):385-387.
- Cruzado Rodríguez JA. Manual de psicooncología. Ediciones Pirámide (Madrid). 2014; 360 pp.
- Federación Española de Hemofilia. Encuesta de necesidades emocionales y sociales de las personas con hemofilia y otras coagulopatías. Madrid: Fedhemo; 2025.
- Fornari A, Antonazzo IC, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, et al. The psychosocial impact of haemophilia from patients' and caregivers' point of view: the results of an Italian survey. *Haemophilia*. 2024;30(2):449-462. doi:10.1111/hae.14926.
- Álvarez Román MT, García Diego DA, coordinadores. Preguntas y respuestas sobre la terapia génica en hemofilia. Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia; Fedhemo; 2023 [citado 4 sep 2026].
- Gómez M. Barreras sociales y laborales que afectan a las personas con hemofilia: «Aún existen prejuicios». *ConSalud.es*. [citado 4 sep 2026].
- Vijayvargiya P, Le B, Dupervil B, Kempton CL, Fedewa SA. Social vulnerability, access to care, and outcomes in hemophilia. *Blood Vessels Thromb Hemost*. 2026;3(2):100145. doi:10.1016/j.bvth.2026.100145.
- Cassis FRMY. Psychosocial care for people with hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2007. Treatment of Hemophilia monograph no. 44.
- Pérez González L. Autonomía y calidad de vida. Superando barreras. Bloque IV: nuevas terapias y vida activa. Madrid: Real Fundación Victoria Eugenia; 2025.
- Pérez González L. Trabajo social sanitario en Fedhemo: guía formativa para alumnado. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2026. Documento interno. .
- Núñez Vázquez R, García Diego DA, Quintas Lorenzo L, coordinadores. Nuevas terapias en hemofilia y otras coagulopatías. Parte I. Madrid: Real Fundación

Victoria Eugenia; Fedhemo; 2025. ISBN 978-84-09-75306-2 [citado 4 sep 2026].

- Calvo-Rojas V. El papel del trabajo social sanitario ante la enfermedad diagnosticada y en los síntomas de naturaleza subjetiva y contextual. Gac Sanit. 2022;36(6):562-563. doi:10.1016/j.gaceta.2022.01.002.



9

¿Cómo me va a afectar a nivel psicológico?

9. ¿Cómo me va a afectar a nivel psicológico?

En la primera parte de esta guía, dedicada a las terapias no sustitutivas, se habló de las diferentes etapas vitales, del temor al cambio y de las señales que indican que conviene pedir ayuda. Aquí nos ocupamos de algo más concreto: qué ocurre dentro de nosotros cuando llega un tratamiento que promete cambiar la relación que tenemos con la enfermedad. Porque cambiar de tratamiento no implica solo cambiar de medicamento.

9.1 Lo que la enfermedad organiza sin que nos demos cuenta

Una coagulopatía no es solo un diagnóstico. Con los años se convierte en un calendario, en una nevera que cuidar, en una manera de mirar un parque infantil, en conversaciones repetidas y justificaciones con el colegio o con el trabajo. Condiciona la vida y permea la imagen que uno tiene de sí mismo como *hemofílico*, en lugar de *persona con hemofilia* o coagulopatía.

Por eso, cuando aparece una terapia que reduce mucho la presencia de la enfermedad e incluso promete una “mente libre de hemofilia”, puede vivirse como un alivio, pero también como un momento de incertidumbre y desorientación. Las dos reacciones son normales, y a menudo conviven.

9.2 Lo que no cambia al cambiar de tratamiento

- **El daño acumulado no se revierte.** Un tratamiento que evita sangrados nuevos no repara las articulaciones ya dañadas. Sin un plan para manejar el dolor y sin rehabilitación, la mente no llega a liberarse del todo. En este caso debe primar la prevención del daño acumulado.
- **El riesgo de sangrado baja mucho, pero no desaparece.** Como ahora hay menos señales cotidianas que recuerden la coagulopatía, conviene tener claro qué hacer: a qué teléfono llamar, llevar encima carnet/pulsera identificativa o el informe de tu unidad y consultar ante un golpe fuerte. Mejores tratamientos no implican desatenderme.
- **El malestar emocional previo no se va por la vía subcutánea.** Entender de dónde viene ese sufrimiento requiere un trabajo que las

nuevas terapias no hacen por sí solas. Es un trabajo introspectivo, a veces duro, pero transformador.

9.3 ¿Quién soy si ya no soy “hemofílico”?

Adaptarse a estar bien también es un proceso. En otras enfermedades cuyo pronóstico ha cambiado se ha descrito lo que se llama *la carga de la normalidad*: cuando la enfermedad deja de ocupar el centro, a veces aparece un vacío, e incluso cierta nostalgia difícil de explicar.

Conviene recordar algo: uno tiene una condición de salud, pero no es esa condición. Cuando la identidad se apoya en el diagnóstico, puede ser perjudicial para la persona con coagulopatía. El nivel de factor sube o baja, se puede ser candidato a un tratamiento o no serlo; si quién soy depende de eso, cada revisión mueve los cimientos. Apoyar nuestra identidad en lo que a uno realmente le importa (las relaciones que cuida, sus hobbies, los valores, las metas y la motivación que nos guía) resulta mucho más estable, porque nada de eso cambia en una consulta o por los resultados de analíticas.

Si mañana mi coagulopatía desapareciera del todo, ¿qué seguiría importándome?

9.4 Preparar la consulta

Antes de decidir un cambio, piensa qué es lo que más te importa. Los estudios de preferencias muestran que las personas con coagulopatías y sus cuidadores valoran poder llevar una vida activa incluso por encima de reducir los sangrados. Si eso no se dice en voz alta, el equipo no puede tenerlo en cuenta.

Tres preguntas para llevar preparadas:

- ¿Qué opciones tengo, incluida la de no cambiar nada?
- ¿Qué cambiaría en mi día a día: pinchazos, viajes, deporte, visitas al hospital, efectos adversos?
- ¿Qué es lo que todavía no se sabe de esta opción y cómo lo vamos a vigilar?

Si acompañas a alguien, pregúntale por su descanso, por su dolor, por

su estado de ánimo. No des por hecho su bienestar ni su sufrimiento: la persona es mucho más que su coagulopatía.

Para las personas que conviven con ello, es indispensable apoyarse en entidades y asociaciones que velan por el bien de aquellas que se ven afectadas por su condición de salud. A través de estos recursos se obtiene información de calidad, ajustada a la actualidad, vías de actuación e incluso lugares de apoyo, donde poder conversar con un profesional o realizar actividades de grupo.

Un cambio de tratamiento es una buena noticia y, al mismo tiempo, un momento de transición. Merece la pena atravesarlo con las expectativas ajustadas y hacerlo acompañados de nuestro entorno cercano y equipo sanitario.

Bibliografía

- Krumb E, Hermans C. Living with a “hemophilia-free mind”- the new ambition of hemophilia care? *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(5):e12567. doi:10.1002/rth2.12567.
- Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia.* 2023;29(4):951-953. doi:10.1111/hae.14807.
- Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM. The “burden of normality”: concepts of adjustment after surgery for seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(5):649-656. doi:10.1136/jnnp.70.5.649.
- Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behav Res Ther.* 2006;44(1):1-25. doi:10.1016/j.brat.2005.06.006.
- Al-Huniti A, Reyes Hernandez M, Ten Eyck P, Staber JM. Mental health disorders in haemophilia: systematic literature review and meta-analysis. *Haemophilia.* 2020;26(3):431-442. doi:10.1111/hae.13960.
- Cano Garcia V, Mansfield C, Pierce A, Leach C, Cavanaugh Smith J, Afonso M. Patient and caregiver preferences for haemophilia treatments: a discrete-choice experiment. *Haemophilia.* 2024;30(2):375-387. doi:10.1111/hae.14928.



10

**¿Dónde puedo ampliar
información o encontrar
experiencias?**



10. ¿Dónde puedo ampliar información o encontrar experiencias?

Si eres profesional sanitario, puedes ponerte en contacto con la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) y su comisión científica a través del correo electrónico rfve@rfve.org.

Además, puedes visitar la web www.rfve.es donde encontrarás publicaciones, seminarios, cursos monográficos y herramientas para formación y consulta en hemofilia y otras coagulopatías.

Si quieres estar al día de los avances y actualizaciones de los medicamentos para hemofilia y otras coagulopatías, puedes hacerlo a través de la página web del centro de información de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.cima.aemps.es

Si eres una persona con coagulopatía o familiar, puedes resolver tus dudas con tu equipo médico o ponerte en contacto con la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), a través del correo electrónico fedhemo@fedhemo.com o visitar la página web www.fedhemo.com y las publicaciones digitales en la web de Fedhemo.

¿Qué puede ofrecerte Fedhemo?

- **Información y orientación** sociosanitaria, jurídica y social.
- **Atención psicosocial** para ti y para tu familia.
- **Formación y educación** para la salud y el autocuidado.
- **Incidencia política** y defensa de derechos ante las instituciones.
- **Sensibilización social**, a través de campañas y días mundiales.

También puedes consultar el listado de asociaciones de la Red Fedhemo para ver cuál tienes más cerca <https://fedhemo.com/asociaciones/>.

- **Canal de YouTube de Fedhemo** (<https://www.youtube.com/@federacionespanoladehemofi6765/videos>)

- Apoyo psicosocial en hemofilia y otras coagulopatías (<https://fedhemo.com/hemocional-espacio/>)
- www.fedhemo.com
- www.rfve.es

GLOSARIO

Este glosario recoge los principales términos, conceptos y abreviaturas utilizados en esta guía. Las definiciones se han redactado en lenguaje divulgativo, dirigido a personas con hemofilia, familiares y cuidadores, manteniendo la precisión científica necesaria.

Adherencia al tratamiento: Grado en que una persona sigue la pauta de tratamiento acordada con su equipo sanitario, incluidas la dosis, la frecuencia y la forma de administración.

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): Organismo público español responsable de la evaluación, autorización cuando corresponde, control y vigilancia de los medicamentos y productos sanitarios.

Anticuerpo: Proteína producida por el sistema inmunitario capaz de reconocer específicamente otras moléculas. Algunos anticuerpos pueden aparecer frente a medicamentos o frente al factor de coagulación administrado.

Anticuerpos antidroga: Anticuerpos que el organismo puede producir frente a un medicamento. Su aparición no implica necesariamente que el tratamiento pierda eficacia.

Artropatía hemofílica: Lesión progresiva de una articulación causada fundamentalmente por hemorragias repetidas en su interior. Puede producir dolor, limitación de la movilidad y deterioro funcional.

Artrodesis: Intervención quirúrgica destinada a fijar de forma permanente una articulación para reducir el dolor cuando esta se encuentra gravemente dañada.

Autotratamiento: Administración del tratamiento por la propia persona con hemofilia, o por un familiar o cuidador adecuadamente formado, siguiendo las indicaciones de su equipo sanitario.

Baipás (agente baipás o bypass): Tratamiento que permite generar coagulación evitando el paso de la cascada en el que falta o está inhibido el factor VIII o IX. Se utiliza principalmente en personas con inhibidores.

Cadena única: Modificación estructural de algunos concentrados de

factor VIII recombinante en la que sus cadenas pesada y ligera permanecen unidas, con el objetivo de aumentar la estabilidad de la molécula.

CCPa (concentrado de complejo protrombínico activado):

Medicamento que contiene varios factores de coagulación activados o no activados y que puede utilizarse como agente baipás en determinadas personas con hemofilia e inhibidores.

CFC (concentrado de factor de coagulación): Medicamento que contiene uno o más factores de coagulación. En hemofilia se emplean fundamentalmente concentrados de factor VIII y de factor IX.

CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS):

Base de datos pública de la AEMPS que permite consultar las fichas técnicas y los prospectos oficiales de los medicamentos autorizados en España.

Concentrado plasmático o derivado del plasma: Concentrado de factor obtenido a partir de plasma humano procedente de donantes y sometido a diferentes etapas de purificación e inactivación o eliminación de posibles agentes infecciosos.

Concentrado recombinante: Concentrado de factor producido mediante técnicas de biotecnología en células cultivadas en el laboratorio, sin utilizar plasma humano como fuente del factor.

Crioprecipitado: Componente obtenido del plasma que contiene, entre otras proteínas, fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand. Actualmente los concentrados específicos de factor son preferibles para el tratamiento de la hemofilia cuando están disponibles.

Dominio B: Región de la molécula del factor VIII que no es imprescindible para su función coagulante. Puede eliminarse total o parcialmente en algunos factores VIII recombinantes para facilitar su producción o modificar sus propiedades.

EHL (extended half-life; vida media extendida): Concentrados de factor modificados para permanecer durante más tiempo en la circulación que los productos convencionales de vida media estándar.

Farmacocinética: Estudio de cómo se comporta un medicamento en el organismo a lo largo del tiempo. En los concentrados de factor permite conocer, entre otros parámetros, su recuperación, semivida y velocidad de eliminación, y ayuda a individualizar la pauta de tratamiento.

Fc: Fragmento de una inmunoglobulina que puede fusionarse mediante ingeniería genética a un factor de coagulación para prolongar su permanencia en la circulación.

FIX (factor IX): Proteína de la coagulación cuya deficiencia causa la hemofilia B.

FVIII (factor VIII): Proteína de la coagulación cuya deficiencia causa la hemofilia A.

FVIIa recombinante (rFVIIa): Factor VII activado producido mediante tecnología recombinante. Puede actuar como agente baipás y utilizarse para tratar o prevenir hemorragias en determinadas personas con inhibidores.

FvW o VWF (factor de von Willebrand): Proteína que participa en la hemostasia y transporta y protege al factor VIII en la circulación. Su interacción con el FVIII condiciona en gran medida la semivida de este último.

Fusión con albúmina: Tecnología utilizada en algunos concentrados recombinantes de factor IX mediante la unión del factor a la albúmina para prolongar su permanencia en la circulación.

GlicoPEGilación: Incorporación de una molécula de polietilenglicol (PEG) a una estructura de carbohidrato de una proteína para prolongar su permanencia en la sangre.

HA (hemofilia A): Trastorno hemorrágico hereditario producido por una deficiencia de factor VIII.

HB (hemofilia B): Trastorno hemorrágico hereditario producido por una deficiencia de factor IX.

Hemartrosis: Hemorragia dentro de una articulación. Los episodios repetidos pueden producir sinovitis y, a largo plazo, artropatía hemofílica.

Hemostasia: Conjunto de mecanismos fisiológicos que permiten detener una hemorragia.

Inhibidor: Anticuerpo que neutraliza la actividad del factor VIII o IX administrado y reduce o impide la eficacia del tratamiento sustitutivo.

Infusión intravenosa: Administración de un medicamento directamente en una vena. Los concentrados de FVIII y FIX utilizados como tratamiento sustitutivo se administran por esta vía.

IPT (Informe de Posicionamiento Terapéutico): Documento de evaluación que analiza la utilidad de un medicamento y su lugar en relación con las alternativas terapéuticas disponibles.

Nivel valle: Nivel más bajo de actividad del factor alcanzado antes de la siguiente administración programada. Constituye uno de los parámetros

utilizados para valorar la protección que proporciona una pauta profiláctica.

Nanofiltración: Procedimiento empleado durante la fabricación de determinados medicamentos derivados del plasma que utiliza filtros con poros de tamaño muy pequeño para contribuir a eliminar agentes infecciosos.

Ortesis: Dispositivo externo, como una férula, plantilla o rodillera, utilizado para estabilizar, proteger o mejorar la función de una articulación o extremidad.

Pasteurización: Procedimiento de inactivación viral basado en el calentamiento controlado utilizado en la fabricación de determinados concentrados derivados del plasma.

PcHA: Persona con hemofilia A.

PcHB: Persona con hemofilia B.

PEG (polietilenglicol): Molécula que puede unirse a determinadas proteínas terapéuticas para modificar su farmacocinética y prolongar su permanencia en la circulación.

PEGilación: Unión de moléculas de PEG a un medicamento con el objetivo, entre otros, de retrasar su eliminación y prolongar su efecto.

Plasma fresco congelado: Componente sanguíneo obtenido del plasma que contiene numerosos factores de coagulación. Para el tratamiento de la hemofilia se prefieren los concentrados específicos de factor cuando están disponibles.

Profilaxis: Administración regular de un tratamiento con el objetivo de prevenir las hemorragias antes de que se produzcan.

Radiosinoviortesis: Procedimiento utilizado para tratar la sinovitis crónica mediante la administración intraarticular de un radioisótopo que reduce el tejido sinovial inflamado.

Recuperación incremental: Incremento de la actividad plasmática de un factor de coagulación que se obtiene tras administrar una determinada cantidad del concentrado. Se utiliza para calcular y ajustar las dosis de FVIII y FIX.

Semivida o vida media: Tiempo necesario para que la cantidad o actividad circulante de un medicamento se reduzca aproximadamente a la mitad.

SHL (standard half-life; vida media estándar): Concentrados de factor

sin modificaciones específicamente destinadas a prolongar de forma sustancial su permanencia en la circulación.

Sinovectomía: Procedimiento quirúrgico mediante el que se elimina total o parcialmente la membrana sinovial de una articulación cuando presenta inflamación crónica.

Sinovitis: Inflamación de la membrana sinovial que recubre el interior de una articulación. En la hemofilia puede aparecer después de hemorragias articulares repetidas y favorecer nuevos sangrados.

Solvente-detergente: Procedimiento de inactivación utilizado durante la fabricación de determinados productos derivados del plasma para destruir virus con envoltura lipídica.

TAS (tasa anualizada de sangrado): Estimación del número de episodios hemorrágicos que una persona presenta durante un año. Se utiliza frecuentemente para evaluar la eficacia de los tratamientos preventivos.

Terapia no sustitutiva (TNS): Tratamiento que ayuda a prevenir los sangrados sin aportar directamente el factor de coagulación que falta. Puede actuar imitando su función o favoreciendo la coagulación mediante otros mecanismos.

Terapia sustitutiva o de reemplazo: Tratamiento basado en administrar el factor de coagulación que falta o es insuficiente, fundamentalmente FVIII en la hemofilia A y FIX en la hemofilia B.

Tratamiento a demanda: Administración del tratamiento cuando se produce una hemorragia, en contraposición a la profilaxis, cuyo objetivo es prevenirla.

UHL (ultra-long half-life; vida media ultraextendida): Denominación utilizada en esta guía para los concentrados cuya permanencia en la circulación supera sustancialmente la de los factores de vida media extendida convencionales. Efanesoctocog alfa constituye actualmente el principal ejemplo en hemofilia A.

UI (unidad internacional): Unidad utilizada para expresar la actividad de los factores de coagulación contenidos en un medicamento.

UI/dL: Unidades internacionales por decilitro. Forma habitual de expresar la actividad plasmática de los factores de coagulación; aproximadamente equivale a un porcentaje respecto del nivel considerado normal.

Vía intravenosa (IV): Vía de administración directamente en una vena.

WFH (World Federation of Hemophilia; Federación Mundial de Hemofilia): Organización internacional dedicada a mejorar la atención de

las personas con hemofilia y otros trastornos hemorrágicos hereditarios.

XTEN: Polipéptido diseñado para prolongar la permanencia de determinadas proteínas terapéuticas en la circulación. Forma parte de la estructura de efanesoctocog alfa.

Nota metodológica

En la elaboración de esta guía se han empleado herramientas de inteligencia artificial como apoyo a la redacción, a la recopilación bibliográfica y a la elaboración de algunas tablas, entre ellas Claude (Anthropic). La totalidad del contenido, incluidas las tablas y las referencias, ha sido revisada y validada por los autores que la firman y por la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia, que asumen la responsabilidad del texto publicado.

Colabora:



fedhemo

Federación Española de Hemofilia

Patrocinan:

octapharma

 **sobi**