



REAL
FUNDACIÓN
VICTORIA
EUGENIA



SETH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA



NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS

PARTE I



Diseño y maquetación:
Estudio de Comunicación
Visual Patricia Joga s.l.

Dirección y diseño:
Nadine Álvarez de Maia

Ilustraciones:
Cristina Lorenzo López
Marcos Castillo Joga

Imprime:
MODEF S.L. 28500 Madrid
Septiembre, 2025

Depósito Legal:
M-20343-2025

ISBN:
978-84-09-75306-2

NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS

PARTE I

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 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

D. DANIEL ANÍBAL GARCÍA DIEGO

Presidente de FEDHEMO y patrono de la RFVE.

Dña. LAURA QUINTAS LORENZO

Presidenta de la RFVE.

Autores

Dra. INMACULADA SOTO ORTEGA

Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Asturias. Jefe de sección de Hemostasia y Trombosis en el Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE).

Dr. MANUEL RODRÍGUEZ LÓPEZ

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra. Vicepresidente de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE).

Dra. MARÍA TERESA ÁLVAREZ ROMÁN

Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz, Madrid. Profesora Asociada de la Universidad Autónoma de Madrid. Miembro de la Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE). Presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).

Dña. LOURDES PÉREZ GONZÁLEZ

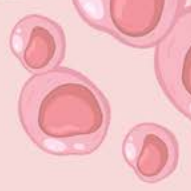
Trabajadora social y Gerente de la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO).

Dña. MARÍA SÁNCHEZ RUIZ

Psicóloga sanitaria de la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO).

Dña. BEATRIZ PÉREZ-PICÓN FERNÁNDEZ

Trabajadora social de la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO).



INTRODUCCIÓN

La hemofilia ha experimentado una revolución en su tratamiento en los últimos años. Si bien la hemofilia ha supuesto históricamente un desafío significativo para quienes la padecen, los avances recientes en la investigación y el desarrollo de nuevas terapias han abierto un horizonte de posibilidades antes inimaginables. Este documento, titulado "NUEVAS TERAPIAS EN HEMOFILIA Y OTRAS COAGULOPATÍAS. PARTE I", está diseñado para ser una guía clara y accesible que responda a las inquietudes más comunes sobre estos innovadores enfoques terapéuticos.

Hasta hace muy poco tiempo, el manejo de la hemofilia y otras coagulopatías se centraba, principalmente, en la administración de concentrados de factor de coagulación para prevenir o tratar episodios hemorrágicos. Aunque estas terapias sustitutivas siguen siendo fundamentales, las nuevas opciones de tratamiento ofrecen alternativas prometedoras que buscan mejorar la calidad de vida de las personas con hemofilia, evitar o reducir la frecuencia de infusiones intravenosas y, en definitiva, permitir a la persona con hemofilia y otras coagulopatías desarrollar una vida activa comparable a la de la población general.

Esta monografía, como otras previas, surge como una iniciativa conjunta del Comité Científico de la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) y de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), con el firme propósito de ofrecer a las personas con hemofilia y a sus familias una herramienta informativa concisa y comprensible sobre las nuevas opciones terapéuticas. Reconocemos la importancia de que cada paciente pueda tomar decisiones informadas sobre su salud y creemos que el conocimiento es el primer paso hacia este objetivo. El texto está diseñado en forma de preguntas y respuestas, buscando que tanto los pacientes como sus


familiares se sientan cómodos y seguros al explorar las posibles oportunidades y opciones de tratamiento. El equipo que ha trabajado en la elaboración de este documento está formado por pacientes, especialistas en trabajo social, psicología y hematología, todas ellas, comprometidas con el bienestar de las personas con hemofilia y sus familias.

Con el objetivo de apoyar al paciente en su decisión sobre un nuevo procedimiento, hemos recopilado información que abarca desde los aspectos médicos hasta las consideraciones emocionales y sociales.

Es importante destacar que muchas de estas nuevas terapias utilizan mecanismos de acción novedosos y muy diferentes de las terapias sustitutivas o de reemplazo tradicionales. Además, un denominador común de estas opciones es la vía de administración subcutánea, lo que facilita su uso y evita la necesidad de infusiones intravenosas frecuentes.

También es relevante señalar que algunas de estas estrategias terapéuticas aún están en fase de desarrollo clínico. Esto significa que están siendo investigadas en ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad antes de que puedan ser aprobadas para su uso generalizado. A lo largo de este documento, se indican claramente cuáles son las terapias que se encuentran en esta etapa y se proporciona información sobre los ensayos clínicos en curso.

A lo largo de las siguientes secciones, abordaremos diversas preguntas sobre las nuevas terapias en hemofilia y otras coagulopatías, incluyendo quién puede recibir estos tratamientos. No todas las terapias están indicadas para todos los pacientes y existen factores como la edad, el tipo y la gravedad de la coagulopatía, la presencia de inhibidores, las comorbilidades y las preferencias personales, que influyen en la elección del tratamiento. Además, el acceso a determinadas terapias puede variar en función del país, el sistema sanitario y la disponibilidad de recursos. Por ello, es importante conocer los criterios de inclusión y exclusión de cada tratamiento, así como las alternativas que existen en caso de que una opción no sea viable para un paciente concreto.



Uno de los aspectos que más preocupa a las personas con hemofilia u otra coagulopatía es el manejo de los sangrados. Aunque los tratamientos actuales han reducido de forma significativa la frecuencia y la gravedad de las hemorragias, sigue siendo fundamental saber cómo actuar ante un episodio de sangrado, reconocer los signos de alarma y aplicar las medidas adecuadas para evitar complicaciones. En la guía se contempla la forma de actuar ante un episodio hemorrágico.

La seguridad de las terapias no sustitutivas es otro tema de gran relevancia en la actualidad. Las nuevas terapias, como los anticuerpos monoclonales y las llamadas terapias rebalanceadoras, han supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia, pero también plantean interrogantes sobre su perfil de seguridad a largo plazo. En este texto, revisaremos la evidencia disponible sobre la seguridad de estas terapias, los posibles efectos secundarios y las recomendaciones de seguimiento y monitorización. Nuestro objetivo es proporcionar la información necesaria para valorar los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.

Más allá del tratamiento médico, la hemofilia puede tener un impacto significativo en el ámbito social, laboral y familiar de los pacientes. Estas terapias facilitan una mayor participación en las actividades diarias, minimizando en muchos casos las limitaciones impuestas por estas coagulopatías. Sin embargo, la adopción de estas terapias puede generar incertidumbre, preocupación, miedo e incluso resistencia, principalmente debido a la falta de información o a la confianza establecida en los tratamientos convencionales. Es importante, por lo tanto, valorar tanto los aspectos positivos como los posibles desafíos asociados a estas nuevas opciones terapéuticas y el potencial impacto psicológico que puedan ocasionar.

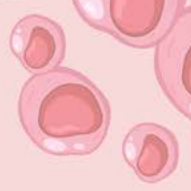
Las terapias presentadas en esta guía están destinadas fundamentalmente a la hemofilia. Sin embargo, es importante señalar que se están valorando para otras coagulopatías y, probablemente, puedan convertirse en alternativas reales a los tratamientos actualmente disponibles.

En resumen, presentamos una guía elaborada de manera colaborativa entre distintos profesionales y pacientes, con el aval de una entidad

científica y una organización de pacientes, que pretende brindar información clara, rigurosa y accesible, que ayude a comprender mejor las nuevas opciones de tratamiento disponibles o en fase de desarrollo clínico avanzado, para de esta manera mejorar la toma de decisiones compartidas en el ámbito terapéutico de la hemofilia y otras coagulopatías. En esta guía las novedades están centradas en las nuevas terapias disponibles para la hemofilia, con mecanismos de acción novedosos. En futuras ediciones se abordarán los nuevos factores de la coagulación y los avances terapéuticos para otras coagulopatías.

Dr. Ramiro Núñez Vázquez
Presidente de la Comisión
Científica de la RFVE

D. Daniel-Aníbal García Diego
Presidente de FEDHEMO



ÍNDICE

1. ¿Qué posibilidades de tratamiento hay actualmente para mi enfermedad?	12
2. ¿Quién puede recibir estos tratamientos?	28
3. ¿Cómo va a ser mi rutina de tratamiento?	32
4. Manejo de los sangrados	36
5. Seguridad de las terapias no sustitutivas	42
6. ¿Cómo me puede afectar en el ámbito social?	48
7. ¿Cómo me va a afectar a nivel psicológico?	52
8. ¿Dónde puedo ampliar información o encontrar experiencias?	56
9. Glosario	60
10. Referencias bibliográficas	64



Tratamiento

1. ¿Qué posibilidades de tratamiento hay actualmente para mi enfermedad?



Como es bien sabido, el paradigma de atención a la hemofilia es la profilaxis, idealmente durante toda la vida y que clásicamente se ha llevado a cabo mediante el así llamado, tratamiento sustitutivo, utilizando concentrados del factor de coagulación (CFC) deficitario y empezando tan pronto como sea posible en la vida del paciente.


Sin embargo, este tipo de tratamiento tiene varios inconvenientes: supone una carga importante para pacientes y familiares por la frecuencia de infusiones intravenosas (especialmente en el caso de niños pequeños), lo que dificulta la adherencia y la obtención de niveles valle entre el 3 y el 5% del factor deficitario, como recomienda la Federación Mundial de Hemofilia, de modo que la mayoría de los pacientes no consiguen niveles estables.

Por otra parte, algunos pacientes no pueden realizar tratamiento con CFC por haber desarrollado anticuerpos inhibidores frente al factor infundido, lo que constituye una de las complicaciones más graves del tratamiento clásico de la hemofilia grave y moderada.

En este momento, tanto para la hemofilia A (HA) como para la hemofilia B (HB), se dispone de alternativas terapéuticas eficaces y seguras, tanto en términos de inmunogenicidad como de seguridad viral, que permiten regímenes de profilaxis con menos administraciones, incluyendo a los pacientes con inhibidor. Aunque la hemofilia afecta mayoritariamente a hombres también existen mujeres con hemofilia que pueden ser beneficiarias de estas terapias. Cuando a lo largo de la guía hablamos de paciente con hemofilia nos referimos siempre a hombre o mujer que cumpla criterios clínicos para el tratamiento con el fármaco.

2. ¿Qué son las terapias no sustitutivas?

También conocidas como “terapias sin factor de reemplazo” constituyen novedosas opciones terapéuticas para la hemofilia, que tienen como objetivo restablecer la hemostasia sin necesidad de aportar el factor de coagulación del que carece el paciente. Van dirigidas a diferentes puntos del proceso de coagulación sanguínea, en donde ejercen su efecto bien como miméticos del FVIII o bien como rebalanceadores de la hemostasia. Idealmente, las terapias sin factor de reemplazo se administran en dosis que



resultan en un nivel hemostático muy estable, aun cuando no generan un cambio en el nivel del factor deficitario.

Es muy importante saber que las terapias no sustitutivas (TNS) no son concentrados de factores de coagulación y que en la hemofilia tienen utilidad solo y exclusivamente para realizar profilaxis con objeto de prevenir hemorragias, lo que supone una diferencia fundamental con los CFC, que pueden usarse tanto para la profilaxis de hemorragias como para el tratamiento de los sangrados intercurrentes. El hematólogo o la hematóloga que indica estos tratamientos a sus pacientes con hemofilia debe establecer un plan de acción urgente que describa qué hacer en caso de una hemorragia intercurrente o antes de una cirugía o procedimiento invasivo. Asimismo, es imperativo tener actualizada toda la información clínica del paciente, incluyendo el tipo de hemofilia que padece, la presencia o no de inhibidor, el producto utilizado para profilaxis y su pauta de administración, así como el método de laboratorio recomendado para estimar su efecto hemostático, si es posible.

Dentro de las terapias no sustitutivas y según su mecanismo de acción se distinguen:

1. Miméticos del factor VIII (FVIII).
2. Terapias rebalanceadoras.

2.1 Miméticos del FVIII

Los miméticos del FVIII son anticuerpos biespecíficos, concretamente proteínas en forma de Y que pueden unirse selectivamente a dos proteínas diferentes al mismo tiempo. En la hemofilia A, el anticuerpo actúa como un puente entre dos importantes proteínas de la coagulación, el factor IX activado (FIXa) y el factor X (FX), lo que imita la función del FVIII activado (FVIIIa) que, o bien falta, o bien no funciona adecuadamente en la hemofilia A y que es necesario para obtener una coagulación eficaz; por ello, estas terapias se conocen como miméticos o análogos del FVIIIa. Por su mecanismo de acción, suplen exclusivamente la función del FVIII y así, no tienen utilidad en el caso de la hemofilia B, en la que el factor carente es el IX por lo que su aplicación se limita exclusivamente a la hemofilia A.

Actualmente existen comercializados o en proceso de ensayo clínico, los siguientes miméticos del FVIII:

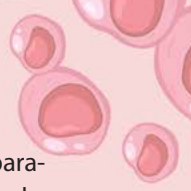
2.1.1 Emicizumab, comercializado con el nombre de Hemlibra[®], es un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico que realiza una función similar a la del FVIII en el proceso de coagulación. Se fabrica en el laboratorio y está diseñado para unirse al FIXa por un extremo y al factor X por el otro, lo que le permite realizar la función natural del FVIIIa.

Emicizumab está aprobado para personas con y sin inhibidor frente al FVIII con hemofilia grave (actividad del FVIII <1%) o moderada (actividad del FVIII entre 1 y 5%) con fenotipo hemorrágico grave. Puede usarse para todas las edades (desde pacientes recién nacidos, hasta adultos).

2.1.2 Mim8 (Denecimig) es un anticuerpo monoclonal mimético del FVIIIa con potencia incrementada. Se une a los factores de coagulación FIXa y FX, lo que aumenta la eficiencia catalítica del FIXa en la conversión del FX en las superficies plaquetarias activadas.

A diferencia del Emicizumab, Mim8 presenta un brazo anti-FIXa monovalente, que promueve de forma más eficaz la actividad proteolítica del FIXa para activar al FX. Estudios en ratones con HA demostraron que Mim8 normalizó la generación de trombina y la formación de coágulos, mostrando niveles de potencia hasta 18 veces mayores que un análogo equivalente a Emicizumab. El perfil farmacodinámico de Mim8 en primates no humanos muestra resultados prometedores.

El programa de desarrollo clínico de Mim8 (FRONTIER) demuestra en fase 1 que una dosis subcutánea única de Mim8 es generalmente bien tolerada, con una semivida terminal estimada de alrededor de 30 días. Los resultados del estudio de fase 3, FRONTIER 2, demostraron la superioridad de Mim8 semanal o mensual en la reducción de la tasa anualizada de sangrado (TAS) para hemorragias tratadas en comparación con el tratamiento a demanda.



Además, este enfoque terapéutico demostró superioridad en comparación con la profilaxis con concentrados de factor durante el período de observación. La mayoría de los pacientes no experimentaron ningún evento hemorrágico, sin complicaciones tromboticas observadas y con una baja tasa de reacciones en el lugar de la inyección.

2.1.3 NXT007, es un anticuerpo de nueva generación inspirado en Emicizumab, está diseñado para mejorar la hemostasia en personas con hemofilia A (PcHA).

Los ensayos clínicos en curso, como el estudio NXTAGE (RCT2080224835) y el estudio WP44714 (NCT05987449), tienen como objetivo evaluar más a fondo la seguridad y la eficacia de NXT007.

Si bien Emicizumab ha mejorado significativamente el tratamiento de la HA, es posible que no proporcione un soporte de coagulación adecuado en casos de hemorragia grave o de cirugía mayor, lo que hace necesario el uso de concentrado de FVIII suplementario o de agentes baipás si el paciente tiene inhibidor.

El NXT007, en la dosis más alta utilizada en los ensayos clínicos, puede normalizar la hemostasia y probablemente no necesitaría la adición de ningún tratamiento en caso de hemorragia o cirugía.

2.1.4. Inn08, se encuentra dentro de los miméticos de FVIII, en fase desarrollo preclínico. Un producto cuyo desarrollo habrá de ser seguido con atención, pues se trataría de un fármaco de semivida muy prolongada (115 horas en modelos animales), que consigue una significativa generación de trombina y lo más novedoso es que se administra por vía oral.

2.2 Terapias rebalanceadoras o de reequilibrio hemostático

La hemostasia constituye un delicado balance entre coagulación excesiva (trombosis) y coagulación insuficiente (hemorragia). El organismo cuenta con diferentes procesos para evitar que la coagulación dure más de lo necesario o se inicie cuando no debiera, con el fin de prevenir la coagulación excesiva; uno de estos mecanismos son los anticoagulantes naturales, que

funcionan como frenos para limitar la coagulación. Cuando se produce una lesión, los mecanismos naturales del organismo detienen la hemorragia mediante la activación de factores de coagulación presentes en la sangre que dan lugar a la generación de trombina.

Las personas con hemofilia tienen niveles bajos o nulos del FVIII de la coagulación (hemofilia A), o del FIX (hemofilia B) y, en consecuencia, baja generación de trombina, de modo que su sangre no se coagula eficazmente. En otras palabras, las PcH tienen un desequilibrio entre los factores que contribuyen a la coagulación de la sangre (factores coagulantes) y los factores que evitan la coagulación (factores anticoagulantes).

Las terapias rebalanceadoras ayudan a restaurar este equilibrio reduciendo la cantidad y/o el efecto de algún factor anticoagulante, lo cual ayuda a prevenir eventos hemorrágicos y a restaurar la coagulación normal de la sangre. Esta es la diferencia principal con las terapias de reemplazo, que se basan en elevar los niveles del factor de coagulación deficitario. Así, la frecuencia, intensidad y gravedad de los sangrados en las personas con hemofilia se mejora alterando el equilibrio hemorragia/trombosis, llamado equilibrio hemostático, a favor de la vía que favorece la coagulación. Tienen como ventaja con relación al tratamiento sustitutivo o de reemplazo, el que son eficaces tanto en PCHA como en PCHB y tanto en hemofílicos con, como sin inhibidor.

No obstante, aunque los productos sin factor de reemplazo reducen la gravedad de la hemofilia, no ofrecen la curación y así, ocasionalmente podría necesitarse tratamiento a demanda para el control de sangrados intercurrentes o procedimientos intervencionistas médicos o quirúrgicos.

Según su mecanismo de acción se distinguen:

Inhibidores de serpinas:

Inhibidor de Antitrombina.

Inhibidores de la Proteína C activada (PCa).

Inhibidor de la Proteína S.

Inhibidores del inhibidor de la coagulación vía del factor tisular (TFPI).

2.2.1 Inhibidores de serpinas.

• **Inhibidor de antitrombina (ALN-AT3; Fitusiran):** se encuentra en ensayo clínico de fase 3. Es un pequeño ARN de interferencia (siARN) que, actuando sobre el ARNm de la antitrombina (el anticoagulante natural más importante del organismo), inhibe la producción de esta. Esta inhibición tiene como consecuencia un incremento de la generación de trombina, lo que da lugar a una coagulación sanguínea más eficaz en personas con hemofilia A y B, con y sin inhibidor.

El programa de desarrollo clínico ATLAS evaluó la eficacia y la seguridad del Fitusiran en tres estudios de fase 3. Estos estudios incluyeron a pacientes que cambiaron de profilaxis previa con agentes baipás o con concentrados de factores (ATLAS-PPX) y comparaciones con el tratamiento previo a demanda en pacientes con y sin inhibidor (ATLAS-INH y ATLAS-A/B respectivamente).

En todos los estudios, Fitusiran demostró de forma consistente su potencial para reducir significativamente los episodios de sangrado. Inicialmente se utilizó una dosis fija mensual de 80 mg de Fitusiran, pero tras una complicación trombótica fatal en un paciente, se introdujo una estrategia de dosificación con ajustes de dosis dirigidos a mantener niveles de AT entre 15 y 35%.

• **Inhibidores de la proteína C activada (PCa)**

SerpinPC (ApcinteXLtd): ha demostrado potencial para restaurar la hemostasia en la hemofilia mediante la inhibición de la proteína C activada (PCa). Los ensayos de fase 1/2 y 2a han demostrado su eficacia y buena tolerancia cuando se administra por vía subcutánea, logrando una reducción cercana al 90 % de la TAS sin eventos tromboembólicos. Desafortunadamente, el promotor ha decidido recientemente parar su programa de desarrollo clínico.

Otro candidato prometedor es **SR604**, un anticuerpo quimérico dirigido a la PCa. En modelos preclínicos de HA y HB, SR604 previno eficazmente el sangrado y mostró una alta biodisponibilidad con administración subcutánea, lo que sugiere su potencial como tratamiento profiláctico.

SR604, es un anticuerpo anti-PCa IgG4 que bloquea de manera selectiva la degradación del Factor Va (FVa) y del FVIIIa, inhibiendo solo la función anticoagulante de la PCa. Preserva la función citoprotectora de la PCa (protección de la barrera endotelial y efectos inflamatorios). Los ensayos de fase 1 se iniciaron en 2024.

- **Inhibidor de la proteína S (VGA039).** Investigaciones adicionales en el tratamiento de la hemofilia incluyen la posible inhibición de la proteína S (PS), un cofactor natural de la Proteína C, cuya inhibición puede ayudar a reequilibrar la hemostasia a favor de la coagulación.

VGA039 es un anticuerpo monoclonal anti-PS que ha mejorado con éxito la generación de trombina en múltiples modelos de deficiencia congénita de factores de coagulación y actualmente se encuentra en ensayos clínicos iniciales para su posterior evaluación (NCT05776069).

2.2.2 Inhibidores del inhibidor de la coagulación vía del factor tisular

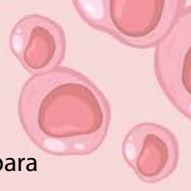
La acción sobre el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) se ha propuesto como una estrategia terapéutica prometedora para personas con hemofilia A.

El TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) es un inhibidor de serín-proteasa compuesto por tres dominios de tipo Kunitz y que es fundamental para controlar los procesos de coagulación. Restringe la fase de iniciación de la coagulación al suprimir el complejo FVIIa-Factor Tisular (FVIIa-FT) y la fase de amplificación, al inhibir al factor X activo (FXa).

Actualmente se están probando en ensayos clínicos dos anticuerpos monoclonales contra el **TFPI**: Concizumab y Marstacimab.

Estos productos, también conocidos como anti-TFPI, incrementan la generación de trombina y mejoran la coagulación de la sangre en personas con hemofilia A y B, con y sin inhibidores.

- **Concizumab (Alhemo®):** es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que actúa uniéndose con alta afinidad al dominio Kunitz-2 del TFPI. Esta inhibición permite la producción sostenida de FXa por el complejo



FVIIa-TF, lo que garantiza una generación adecuada de trombina para prevenir hemorragias y mantener la hemostasia.

Los resultados del ensayo de fase 2 Explorer 4 (NCT03196284) confirmaron este concepto en pacientes con HA e inhibidores. El ensayo de fase 3 Explorer 7 (NCT04083781), validó la eficacia y seguridad de la profilaxis subcutánea diaria con Concizumab en estos pacientes.

En el inicio del ensayo Explorer 7 se describieron tres complicaciones trombóticas (no mortales), por lo que se interrumpió el ensayo y se adoptaron estrategias de minimización de riesgos, incluyendo ajustes para el manejo del sangrado y adaptaciones de dosis según los niveles plasmáticos del fármaco. Tras su reanudación no se observó ninguna otra complicación trombótica.

- **Marstacimab (HYMPAVZI®):** Marstacimab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ que proporciona tratamiento profiláctico a personas con HA o HB, independientemente de la presencia o no de inhibidores. Marstacimab actúa sobre el TFPI para reducir su inhibición del FXa.

Estudios de fase 1b/2, junto con un seguimiento a largo plazo de fase 2, han demostrado la seguridad y eficacia de marstacimab en adultos con HA o HB grave, con o sin inhibidores. El estudio de fase 3 BASIS demostró superioridad en comparación con el tratamiento a demanda, así como no inferioridad y superioridad en comparación con la profilaxis previa durante el período de observación en pacientes sin inhibidores. Se ha notificado un episodio de TVP (Trombosis Venosa Profunda) de miembro superior que se encuentra actualmente en proceso de estudio, pero que se pudo tratar adecuadamente sin otras complicaciones para el paciente.

3. ¿Cómo se administran?

Todas las terapias no sustitutivas o sin reemplazo de factor se administran por vía subcutánea. La mayoría de las terapias no sustitutivas se ajustan al peso del paciente por lo que es importante ajustar la dosis cuando éste cambia.

A pesar de la comodidad que supone para el paciente, se debe tener en cuenta que esto implica que podrían no actuar con la suficiente rapidez para promover de forma inmediata la coagulación de la sangre, además de que se desconoce la eficacia y la seguridad de administrar dosis elevadas de estos productos, que nunca deben administrarse por vía intravenosa. No se deben utilizar dosis adicionales de estas terapias no sustitutivas para tratar episodios hemorrágicos intercurrentes. A continuación, se detallan los que están más avanzados en los programas de desarrollo:

Emicizumab tras la dosis de carga, que es una vez a la semana durante las cuatro primeras semanas, se puede administrar en régimen semanal, quincenal o mensual. La concentración plasmática de Emicizumab alcanzada y por tanto la eficacia, es la misma, independientemente de que se administre de forma semanal, quincenal o mensual.

Mim8, del mismo modo que Emicizumab, tras las cuatro dosis de carga se administra una vez a la semana, cada dos semanas o cada cuatro semanas.

Concizumab se administra en régimen diario. La pauta posológica recomendada es:

- Día 1: una dosis de carga de 1 mg/kg una vez.
- Día 2 y hasta el ajuste de la dosis de mantenimiento individual (ver a continuación): administración una vez al día de una dosis de 0,20 mg/kg.
- 4 semanas después del inicio del tratamiento: medición de la concentración plasmática de Concizumab antes de la administración de la siguiente dosis programada. La medición se debe realizar utilizando una prueba diagnóstica in vitro validada
- Cuando se disponga del resultado de la concentración plasmática de Concizumab: la dosis única de mantenimiento individual se establece en base a la concentración plasmática de Concizumab, como se indica a continuación en la Tabla 1.



Tabla 1: Dosis de mantenimiento individual basada en la concentración plasmática de Concizumab

Concentración plasmática de Concizumab	Una dosis diaria de Concizumab
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200–4000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4000 ng/ml	0,15 mg/kg

El ajuste de la dosis de mantenimiento individual se debe realizar lo antes posible (después de disponer del resultado de la concentración plasmática de Concizumab) y se recomienda que no sea más tarde de 8 semanas tras el inicio del tratamiento. Se puede tomar medición(es) adicional(es) de la concentración plasmática de Concizumab después de 8 semanas con la misma dosis de mantenimiento en función del estado clínico del paciente. Por ejemplo, esto se debe considerar si un paciente experimenta un aumento en la frecuencia de las hemorragias, un gran cambio en el peso corporal ha omitido dosis antes de establecer la dosis de mantenimiento o adquiere una comorbilidad, lo que podría derivar en un aumento en el riesgo tromboembólico general.

Marstacimab tiene un régimen de dosificación semanal. La dosis recomendada para pacientes de 12 años o mayores y un peso de al menos 35 kg, es una dosis de carga inicial de 300 mg administrada mediante inyección subcutánea, seguida a partir de entonces de dosis de 150 mg administradas mediante inyección subcutánea una vez a la semana, a cualquier hora del día.

Fitusiran, en principio se administraba 80 mg al mes, pero tras una complicación trombótica fatal en un paciente, se redujo la dosis de carga a 50 mg al mes, con una dosis de mantenimiento dirigida a mantener niveles de AT entre 15 y 35%.

4. ¿Se puede medir su efecto en el laboratorio?

La monitorización de rutina no es necesaria en las Terapias No Sustitutivas, ya que su efecto es predecible y estable; sin embargo, puede ser necesaria en caso de sangrados intercurrentes, cirugías y/o procedimientos intervencionistas, así como también cuando se sospeche (o se conozca) la existencia de un inhibidor.

El Emicizumab interfiere con ciertas pruebas de laboratorio que miden la eficacia de coagulación de la sangre, generando lecturas que pueden conducir a interpretaciones erróneas, que a su vez pueden tener consecuencias desfavorables en las decisiones terapéuticas.

Existen guías de determinación del efecto de Emicizumab:

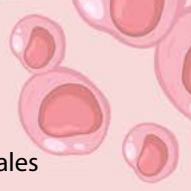
Para determinar el nivel de FVIII/presencia de inhibidores frente al FVIII: realizar ensayo cromogénico con reactivo bovino.

Para determinar inhibidores del Emicizumab (anticuerpos antidroga): usar ensayo coagulométrico en un tiempo con calibradores específicos de Emicizumab.

Con respecto a las terapias rebalanceadoras, aún se están evaluando métodos estandarizados para evaluar sus efectos hemostáticos, especialmente combinados con concentrados de factores o agentes de derivación. Se están explorando técnicas como la tromboelastometría rotacional (ROTEM) y la generación de trombina (GT), pero aún no existen recomendaciones definitivas.

5. ¿Qué pasa si tengo una hemorragia?

Es importante tener en cuenta que, aunque es muy eficaz para prevenir hemorragias, **Emicizumab no puede usarse para controlar hemorragias activas o en curso**. En estos casos son los profesionales médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia, quienes deben determinar el tipo de tratamiento en función de que el paciente tenga o no inhibidores frente al FVIII: agentes sorteadores o concentrados de factor VIII, así



como la dosis y frecuencia de administración de estos. Los profesionales sanitarios a cargo de las personas con hemofilia tratadas con estos productos deben tener establecido un claro plan de actuación urgente para el tratamiento de los sangrados intercurrentes, este plan debe ser conocido y acatado por pacientes y profesionales sanitarios, con objeto de evitar las eventuales complicaciones de un posible sangrado.

En algunos casos, el uso de combinaciones específicas de altas dosis de concentrado de complejo de protrombina activada (CCPa) y Emicizumab, han presentado efectos secundarios graves con compromiso vital, entre ellos microangiopatía trombótica y tromboembolismo. Así, se debería evitar el uso simultáneo de CCPa y Emicizumab, a menos que no haya otras opciones de tratamiento disponibles, tales como factor VIIa, que es de elección en pacientes con inhibidores en caso de sangrados intercurrentes o procedimientos quirúrgicos, sobre todo en caso de cirugías mayores.

La pauta de tratamiento sería:

Pacientes con inhibidor:

1. > 5 unidades Bethesda (UB):

1. Factor VII activado recombinante (FVIIar).
2. CCPa (nunca más de 100 UI/kg/día).
3. Factor VIII porcino (en sangrado persistente sin respuesta a los anteriores). *actualmente no está disponible en España (mayo 2025).

2. < 5 UB:

1. Se podría tratar con concentrado de FVIII según la gravedad del sangrado y la respuesta a agentes baipás.
2. Actitud terapéutica como en el caso de inhibidores >5 UB.

Pacientes sin inhibidor: Concentrado de Factor VIII.

En la actualidad, no hay recomendaciones universalmente aceptadas para el manejo clínico de los episodios hemorrágicos, ni tampoco en el manejo perioperatorio de los pacientes tratados con Fitusiran o Concizumab de forma que, en caso necesario, se decide de forma individualizada.

6. ¿Están actualmente disponibles en España?

Desde el 19 de marzo de 2024, Emicizumab (Hemlibra®) está aprobado para la profilaxis de sangrados en pacientes con hemofilia A grave y moderada con fenotipo hemorrágico grave, con y sin inhibidores frente al FVIII.

El 13 de diciembre de 2024, Concizumab (Alhemo®) fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento profiláctico subcutáneo diario en personas de 12 años o más con hemofilia A o B con inhibidor, siendo el primer tratamiento subcutáneo de administración diaria para la profilaxis de hemofilia B con inhibidores.

El 18 de noviembre de 2024, la Comisión Europea (CE) aprobó marstacimab (HYMPAVZI) para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o mayores y un peso de al menos 35 kg con hemofilia A grave sin inhibidores de FVIII o hemofilia B grave sin inhibidores de FIX.

Concizumab y marstacimab se encuentran pendientes de comercialización en España.

El resto de los productos para tratamiento no sustitutivo, se encuentran aún pendientes de finalizar sus respectivos desarrollos y ensayos clínicos para solicitar y recibir las correspondientes aprobaciones por las agencias reguladoras.

En las tablas 2 y 3 (a continuación) se resumen algunas características de las terapias no sustitutivas:

Tabla 2: Resumen de las terapias no sustitutivas

TERAPIAS NO SUSTITUTIVAS		
Fármaco	Normalización de la hemostasia	Normalización de la calidad de vida
Emicizumab	No	No, se necesita tratamiento adicional a demanda.
Otros miméticos del FVIII	Posible	No, aún se necesita tratamiento adicional a demanda. Seguridad
Terapias rebalanceadoras	Posible	No, aún se necesita tratamiento adicional a demanda Seguridad

Modificado de Coppola A. et al³.

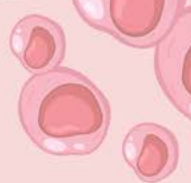


Tabla 3: Riesgos y beneficios de las terapias no sustitutivas

VENTAJAS	RETOS
Vía subcutánea	Potencial riesgo trombótico
Generación de trombina estable	Desarrollo de ADA*
Semivida prolongada	Mecanismo de acción complejo
Cambio de hemofilia grave a leve	Falta de un método de laboratorio estandarizado de medida
Eficaz independientemente de la presencia del inhibidor	Manejo de cirugía mayor
Uso potencial en otros trastornos hemorrágicos	Uso en poblaciones de edad avanzada

*ADA anticuerpos antidroga. Modificado de Jiménez Yuste V. et al⁶.

Tabla 4: Terapias no sustitutivas de un vistazo

		Molécula	HA	HB	Uso en pacientes con inhibidor	Niveles pico y valle requeridos	Vía de administración	Disponible comercialmente en España en julio 2025
Análogos de FVIII	Emicizumab	Ac	Sí	No	Sí	No	SC	Sí
	Mim8	Ac	Sí	No	Sí	No	SC	No
	NXT007	Ac	Sí	No	Sí	No	SC	No
Inhibidores de serpinas	Inhibidor de AT	ARNi	Sí	Sí	Sí	No	SC	No
	Inhibidor PCa	Ac	Sí	Sí	Sí	No	SC	No
	Inhibidor PS	Ac	Sí	Sí	Sí	No	SC	No
Inhibidores del TFPI	Concizumab	Ac	Sí	Sí	Sí	No	SC	No
	Marstacimab	Sí	Sí	Sí	Sí	No	SC	No

HA: hemofilia A; HB: hemofilia B; FVIII: factor VIII; Ac: anticuerpo; SC: subcutánea; AT: Antitrombina; PCa: Proteína C activada; PS: Proteína S; TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor/ Inhibidor de la vía del Factor Tisular; ARNi: ARN de interferencia
 Modificado de Español MG. et al¹³.

2. ¿Quién puede recibir estos tratamientos?

Tratamientos



2.1 Fármacos autorizados

Estas nuevas terapias están indicadas en personas con hemofilia que requieren una profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos. Como ya se ha señalado anteriormente, *Emicizumab* (Hemlibra®) está aprobado para la profilaxis de sangrados en personas con hemofilia A con inhibidor frente al FVIII, independientemente de la gravedad de la hemofilia y para pacientes con hemofilia A grave y moderada con fenotipo hemorrágico grave sin inhibidores. Se puede administrar en todos los grupos de edad. Hay que tener en cuenta que en nuestro país no está financiada su administración en pacientes con hemofilia A moderada con fenotipo hemorrágico grave.

Concizumab (Alhemo®) está autorizado por la EMA en personas de 12 años o mayores con hemofilia A o B con inhibidor.

Marstacimab (HYMPAVZI) se puede administrar a pacientes de 12 años o mayores y un peso de al menos 35 kg con hemofilia A grave sin inhibidores frente al FVIII o hemofilia B grave sin inhibidores frente al FIX.

2.2 Fármacos en fase de desarrollo clínico

Estos productos están pendientes de completar su desarrollo clínico y, por tanto, en caso de aprobación por las autoridades regulatorias se definirán las poblaciones que podrían recibir estas opciones terapéuticas. Entre los fármacos en fases más avanzadas de desarrollo, los criterios de inclusión han incluido pacientes de distintos grupos de edades.

En el caso del **NXT007**, los ensayos en curso han incluido varones de 2 a 59 años con hemofilia A grave (FVIII <1 IU/dL) o moderada (FVIII entre 1 y 5 IU/dL), con o sin inhibidores frente al FVIII. Los participantes debían pesar al menos 40 kg. Para el MIM8 la edad de inclusión ha sido 12 años o mayores y peso de al menos 30 kg.

En los ensayos de Fitusiran se han incluido pacientes de 12 años o mayores (**NCT03549871**). En un próximo ensayo de este fármaco se incluirán pacientes entre 1 y 12 años (NCT03974113).

2.3. ¿Qué paciente es para los hematólogos y hematólogas el candidato ideal para estas terapias?

Podríamos considerar que cualquier paciente sería candidato o candidata a estas nuevas terapias, siguiendo las indicaciones recogidas en las correspondientes fichas técnicas.

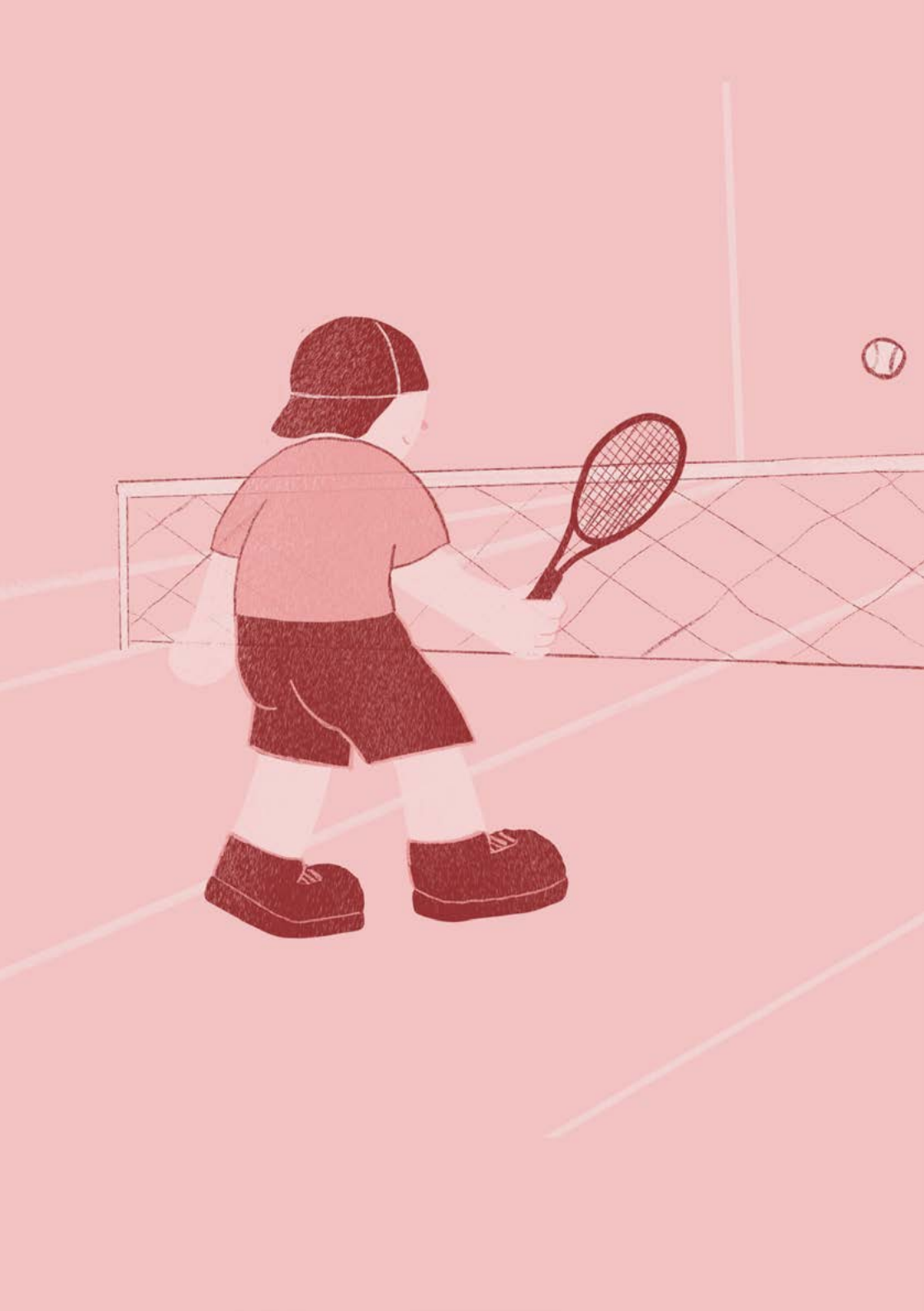
La administración por vía subcutánea supone una ventaja por lo que pueden ser especialmente recomendables para algunos subgrupos de pacientes. Para los niños, sobre todo de corta edad, en los que el acceso venoso suele ser difícil, la vía subcutánea puede evitar la necesidad de canalizar accesos venosos permanentes y favorecer el inicio temprano de la profilaxis. De igual forma, pacientes de edad avanzada que pierden facultades para el autotratamiento por vía intravenosa pueden verse beneficiados.

Pacientes de cualquier edad, especialmente adolescentes, en los que exista una adherencia inadecuada al tratamiento previo, podrían recibir estas terapias para asegurar un correcto cumplimiento de la profilaxis.

En general, pacientes para los que la administración intravenosa suponga una alta carga asociada al tratamiento, se pueden ver aliviados mediante su administración por vía subcutánea.

Pacientes mal controlados con su terapia profiláctica actual pueden ser candidatos a un cambio basado en alguna de estas nuevas terapias.

Para el subgrupo de pacientes con hemofilia B e inhibidor las terapias rebalanceadoras, con la indicación correspondiente, suponen una alternativa muy esperada para la profilaxis de los sangrados.





Rutinas

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

La administración será subcutánea con los intervalos de administración descritos arriba. En caso de sangrado puede ser necesario la administración de concentrados de FVIII o agente baiapás dependiendo de si el paciente tiene o no inhibidor.



4. Manejo de sangrados

Sangrados





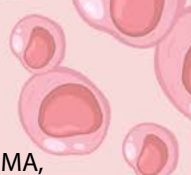
Estos agentes hemostáticos no sustitutivos han demostrado una alta eficacia en la prevención de los sangrados, reduciendo por un lado la carga de la enfermedad y el miedo al sangrado y por otro lado la carga del tratamiento al ser de administración subcutánea y con menor número de infusiones.

En los últimos meses se van publicando numerosos trabajos que ponen de manifiesto una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con estos fármacos, un menor absentismo escolar y laboral, así como una mayor participación en los deportes y las actividades de ocio. Vamos a revisar brevemente los datos de eficacia de los que están disponibles o en fases más avanzadas de desarrollo:

Emicizumab

La aprobación de Emicizumab se consiguió mostrando los datos de eficacia, seguridad y farmacocinética del programa de desarrollo clínico, el cual incluyó 401 PcHA pediátricos y adultos con y sin inhibidor que habían participado en los estudios fase III, llamados HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, y HAVEN 4. Los pacientes tuvieron un seguimiento de alrededor de dos años con una TAS tratada de 1,4 que fue disminuyendo a lo largo del estudio, alcanzando al final una TAS de 0,7. El 82,4% de las personas participantes no presentaron ninguna hemorragia tratada.

Asimismo, Emicizumab ha mostrado su eficacia en otras poblaciones, como en pacientes con hemofilia leve o moderada sin inhibidor, con un 80% de pacientes libre de sangrados durante el tiempo que duró el estudio. Emicizumab también se ha probado en pacientes con hemofilia previamente no tratados, menores de 12 meses. Se incluyeron 55 pacientes con una mediana de edad en el momento del consentimiento informado de 4,0 meses (intervalo, 9 días a 11 meses 30 días). La TAH tratadas fue de 0,4, con un 54,5% de participantes con cero hemorragias tratadas. No se produjo ninguna hemorragia intracraneal, que era el objetivo principal del ensayo. El 45,5% de las hemorragias fueron traumáticas. Con ello se demostró que Emicizumab es eficaz y bien tolerado en lactantes con HA grave sin inhibidor contra el FVIII, siendo una estrategia terapéutica muy atractiva en esta población que no tiene buenos accesos venosos y en la que habitualmente se retrasaba el inicio de la profilaxis por este motivo.



Emicizumab fue aprobado en 2017 por la FDA y en el año 2018 por la EMA, por lo que lleva utilizándose más de 10 años (incluyendo los ensayos clínicos) en diferentes perfiles de pacientes y mostrando su eficacia y seguridad en todos ellos.

Mim8

Los resultados preliminares de un ensayo de fase 3 en el que participaron 254 pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores que recibieron profilaxis con Mim8 una vez a la semana o una vez al mes durante 26 semanas, se compararon con el tratamiento a demanda o la profilaxis con concentrados de factor durante un periodo de 26 semanas. Para los sujetos que recibieron tratamiento previo a demanda, la TAS media fue de 15,75 en comparación con 0,45 para Mim8 una vez a la semana y 0,20 para Mim8 una vez al mes. Para los sujetos que recibieron profilaxis con concentrados de factor previo al estudio, la media de TAS fue de 4,83 en comparación con 2,51 para Mim8 una vez a la semana, y de 3,10 en comparación con 1,78 para la profilaxis con Mim8 una vez al mes. No se notificaron anticuerpos contra el fármaco ni otros problemas de seguridad.

Concizumab (Alhemo[®], Novo Nordisk)

En 2023 recibió la aprobación en Canadá, Australia y Suiza para el tratamiento profiláctico de adolescentes y adultos con hemofilia A o B con inhibidor y en diciembre de 2024 en USA. En Japón, Concizumab está autorizado para la profilaxis en pacientes adultos y adolescentes con hemofilia A y B con y sin inhibidores. Los datos de los ensayos clínicos comunicaron, para los pacientes con hemofilia con inhibidor, una TAS media estimada de 1,7 con Concizumab frente a 11,8 en las personas participantes que utilizaron concentrados de factor a demanda. Para los pacientes con hemofilia A sin inhibidor, la TAH durante la profilaxis con Concizumab fue de 2,7 en comparación con 19,3 para pacientes sin profilaxis. Para los pacientes con hemofilia B sin inhibidor, la TAS en profilaxis con Concizumab fue de 3,1 en comparación con 14,8 para los pacientes que no utilizaban profilaxis.

Marstacimab

La autorización ha sido dada en base al estudio pivotal de fase 3 secuencial, abierto y multicéntrico en el que participaron 116 pacientes adultos y adolescentes (12 años de edad o mayores y ≥ 35 kg) con hemofilia A o B

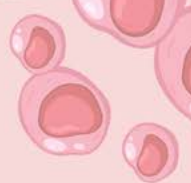
grave sin inhibidor que habían recibido tratamiento previo con FVIII o FIX a demanda (N = 33) o en profilaxis (N = 83).

La población del estudio estuvo caracterizada por un fenotipo hemorrágico grave. En la fase de observación de 6 meses, las medias de las TAS fueron 38 y 7,85 para las cohortes a demanda y en profilaxis, respectivamente, antes de cambiar al grupo de profilaxis semanal con marstacimab. Todos los pacientes de la cohorte a demanda tenían una articulación diana, y el 36 % tenía 3 o más articulaciones diana al inicio del estudio. En la cohorte de profilaxis, el 56,6 % de los pacientes tenía una articulación diana o más al inicio del estudio, y el 15,7 % tenía 3 o más articulaciones diana al inicio del estudio. Después de la fase de observación de 6 meses en la que los pacientes recibieron tratamiento a demanda con concentrados de factor o en profilaxis de rutina basada en factores de reemplazo, los pacientes recibieron una dosis de carga inicial de 300 mg de marstacimab, seguida de dosis de mantenimiento de 150 mg de marstacimab una vez a la semana durante 12 meses. Transcurridos 6 meses, se permitió el ajuste de dosis. La TAS descendió desde 7,85 cuando estaban en profilaxis con concentrado de factor a 5,08 cuando recibían tratamiento profiláctico con marstacimab.

Fitusiran

Se ha descrito la eficacia de Fitusiran en un estudio clínico de fase 3 en el que participaron 57 pacientes > 12 años con hemofilia A o B grave e inhibidor tratados con Fitusiran una vez al mes en comparación con agentes baipás utilizados a demanda. La TAS fue significativamente menor en el grupo de profilaxis con Fitusiran, que fue 1,7, que en el grupo tratados con agentes baipás que fue 18,1, lo que corresponde a una reducción en la TAS del 90,8% a favor de la profilaxis con Fitusiran. Estos resultados son similares a los obtenidos en los pacientes sin inhibidor tratados con Fitusiran donde la TAS se redujo en un 90% en comparación con la de los pacientes tratados a demanda con concentrados de factor.

Las terapias no sustitutivas han sido desarrolladas para solucionar las desventajas que tenían los tratamientos anteriores. Son más eficaces, de administración más sencilla y con una tasa de desarrollo de inhibidor muy baja. Con todo ello mejorará la calidad de vida del paciente tratado con estos productos.



5. Seguridad de las terapias no sustitutivas


Seguridad



En relación con el perfil de seguridad de los miméticos de FVIII (Emicizumab, MIM-8), ambos presentan un buen perfil de seguridad. Emicizumab ha demostrado ser bien tolerado tanto en ensayos clínicos (HAVEN 1-4, (HAVEN 7) como en la vida real. De forma global, el riesgo de eventos trombóticos es bajo. De hecho, solo se han reportado unos pocos casos de eventos trombóticos, generalmente en combinación con el uso de agentes hemostáticos como el complejo protrombínico activado (HAVEN 1) y que se resolvieron al introducir recomendaciones específicas de uso de agentes prohemostáticos para tratamiento de episodios hemorrágicos. Otro problema adicional con estos productos es su Interferencia con pruebas de coagulación. Alteran el TTPa y su monitorización no es posible con pruebas de rutina, lo cual puede complicar su uso en algunos centros. Por otro lado, la mayoría de los eventos adversos son leves, en forma de reacciones en el sitio de inyección y también se han detectado algunos casos de anticuerpos antidroga, rara vez con carácter neutralizante.

Con relación a los agentes rebalanceadoras de la hemostasia, se ha descrito el riesgo de eventos trombóticos. Algunos ensayos clínicos han reportado casos de trombosis, alguno con resultado fatal, en relación con el Fitusiran y Concizumab, lo que primero motivó la suspensión del desarrollo clínico de dichas moléculas y posteriormente, tras un ajuste de dosis y la elaboración de guías para el manejo de los eventos hemorrágicos en distintos escenarios, se retomaron sin reportar más efectos de este tipo. Resulta obvio decir que la inhibición de reguladores naturales de la coagulación (como la antitrombina o el TFPI) aumenta el riesgo de efectos adversos graves por lo que se requiere una monitorización rigurosa, más simple para el Fitusiran (estimación de niveles de antitrombina a fin de confirmar que se encuentran entre el 15-35%) que para el Concizumab (determinación de los niveles plasmáticos del fármaco, si bien solo es necesaria 1 vez, a las 4 semanas de iniciada la terapia). Para el marstarcimab, si bien en la fase de desarrollo clínico no se reportaron eventos trombóticos, sí se ha reportado un caso en el estudio de extensión OLE (Open Label Extension tras el estudio pivotal BASIS).

Un aspecto aparte es la necesidad, especialmente en pacientes con hemo-
filia A sin inhibidor no previamente tratados, de conseguir tolerancia frente al FVIII. Si bien trasciende el objetivo de este capítulo, al igual que en el



caso del Emicizumab, lo lógico es pensar que el uso de estas terapias no se asociará con el desarrollo de anticuerpos antiFVIII. Con todo, la experiencia derivada de los resultados del ensayo clínico HAVEN-7, pone de manifiesto que, al estar presentes los factores de riesgo de desarrollo de inhibidores (como pueden ser la mutación genética responsable de la hemofilia o la intensidad de esa primera administración), la exposición de estos pacientes a concentrados de FVIII puede ser controvertida. Obviamente, este será un tema de profundo debate en el futuro.

A largo plazo se hace evidente la necesidad de recopilar datos de forma continua porque, si bien los estudios actuales indican que estas terapias son seguras, la evaluación de su impacto a largo plazo sigue en desarrollo.

Otro aspecto importante, como se viene recomendando ya desde hace años, es la relevancia de la personalización del tratamiento, escogiendo la terapia más adecuada según el perfil de riesgo de cada paciente, especialmente en aquellos con factores de riesgo trombótico preexistentes y, por último, recordar que la seguridad de estas terapias requiere protocolos de vigilancia para detectar efectos adversos en poblaciones más amplias.

5.1 ¿Es seguro el Emicizumab?

De forma global se puede decir que es un producto seguro. Si bien en la fase de desarrollo clínico se reportaron eventos trombóticos y 1 caso de microangiopatía trombótica, desde la adopción de las correspondientes guías para el manejo de los sangrados, especialmente en pacientes con hemofilia A e inhibidor, no se han reportado más casos. El evento adverso más frecuente son las reacciones en el lugar de la inyección que oscilan entre el 15 y 31%. Excepcionalmente y en contextos específicos, sí se ha reportado alguna trombosis venosa (generalmente en pacientes con factores de riesgo y uso concomitante de agentes baipás, principalmente el concentrado de complejo protrombínico activado) y trombocitopenia. Con relación a los anticuerpos antidroga, son infrecuentes (5,1%), con carácter neutralizante en 2,7 % de los pacientes tratados, obligando a la suspensión del tratamiento en < 1% de los pacientes.

5.2 ¿Es seguro el Mim-8?

En general es un producto seguro e impresiona de mayor seguridad que su predecesor, el Emicizumab. En los ensayos clínicos, se reportaron eventos adversos en el 54% de los pacientes, principalmente reacciones en el sitio de inyección (5%, incluyendo eritema y prurito leve transitorio). Fueron eventos adversos graves en 5% de los pacientes tratados, pero hasta la fecha no se han comunicado ni eventos tromboembólicos ni reacciones de hipersensibilidad. Se han objetivado anticuerpos antidroga en el 7,1% de los pacientes, pero no han neutralizado el efecto del fármaco.

5.3 ¿Es seguro el Marstarcimab?

Se trata de un producto seguro. El evento adverso más frecuente son las reacciones en el lugar de la inyección (11,2% de los pacientes), habiéndose descrito con frecuencia la cefalea y la hipertensión (> 1% pero <10% de pacientes tratados). Se han reportado casos raros de prurito y rash cutáneo. Si bien en la fase de desarrollo clínico no se reportaron eventos tromboticos, tras su comercialización se ha descrito un episodio de trombosis venosa profunda. Por ello y al igual que para el Emicizumab o cualquier otra terapia no sustitutiva, es crucial evaluar individualmente el riesgo de trombosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo preexistentes y monitorizar de cerca cualquier signo de evento tromboembólico durante el tratamiento.

5.4 ¿Es seguro el Concizumab?

Un 88% de los pacientes reportaron algún evento adverso, la mayoría de gravedad de moderada a leve. El evento adverso más frecuentemente descrito han sido las reacciones en el sitio de inyección (20% de los pacientes), especialmente en forma de eritema (7%). Las artralgias o dolores óseos se han reportado en 10% de pacientes en el ensayo clínico, mientras que hasta en el 6% de los pacientes se han observado infecciones de las vías respiratorias altas. Con relación a los eventos tromboembólicos, se comunicaron 3 casos en pacientes en estudios previos, lo que en su momento motivó la suspensión del desarrollo clínico de la molécula. Posteriormente, tras ajustar la dosis y tras implementar la correspondiente guía para el manejo de los episodios hemorrágicos, se retomó el desarrollo clínico de la molécula sin mayores incidencias.

5.5 ¿Es seguro el Fitusiran?

La incidencia de eventos adversos fue del 93%, la más alta entre estos productos. Se ha reportado un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 32% de los pacientes y en 20%, aumento de AST (aspartato transaminasa), lo que podría indicar un daño hepático directo. Por otro lado, se han descrito cuadros de colelitiasis y colecistitis (7%), colecistitis acalculosa (2%), colelitiasis (5%) y hasta un 2% de los afectados requirieron una colecistectomía para manejar este problema. Probablemente estos cuadros estén relacionados con la interferencia de la síntesis hepática de antitrombina. De hecho, las hipótesis actuales sugieren que la inhibición de la antitrombina podría afectar a la regulación del flujo biliar y a la perfusión hepática, favoreciendo el desarrollo de cálculos biliares y eventos inflamatorios a nivel de vesícula biliar. Para mitigar este fenómeno, se recomienda la vigilancia estrecha de las transaminasas y de la función hepática, el ajuste de dosis en caso de evidencia de disfunción hepática, monitorizar los síntomas de disfunción biliar para una detección temprana y evaluar los niveles de antitrombina para optimizar el balance entre eficacia y seguridad. Se han descrito eventos tromboembólicos en un 5% de los pacientes: esto motivó el ajuste de dosis (80 mg mensual) y la necesidad de monitorizar los niveles de antitrombina, recomendándose suspender el tratamiento si los niveles plasmáticos de la misma caen por debajo del 15%.

Conclusión global

En general, las terapias no sustitutivas han revolucionado y continuarán revolucionando el tratamiento de la hemofilia y otras coagulopatías, pero requieren monitorización continua y ser sometidas al mismo proceso de personalización que las terapias de reposición “clásicas” a fin de maximizar sus beneficios y minimizar los riesgos asociados a su uso.

Los miméticos de FVIII presentan una alta seguridad y eficacia, con bajo riesgo de eventos trombóticos y un excelente perfil de tolerabilidad.

Los agentes rebalanceadores parecen asociarse con un mayor riesgo de trombosis, requiriendo estrategias de mitigación y monitorización más estrictas. Con todo, se requiere más investigación sobre su seguridad en diferentes subgrupos de pacientes y combinaciones de tratamientos.

Social



6. ¿Cómo me puede afectar a nivel social?




Las terapias no sustitutivas, a priori, ofrecen a las personas con hemofilia y en un futuro, probablemente, a otras coagulopatías una mayor protección frente a los sangrados con menos administraciones; este avance supone, además de las mejoras clínicas, un impacto significativo en el ámbito social.

El ámbito social de una persona engloba a todos los factores y dimensiones que influyen en su participación, bienestar y desarrollo en la sociedad. Este ámbito no es un elemento aislado, sino un conjunto de recursos y relaciones que configuran la calidad de vida de una persona. Se pueden identificar varias dimensiones clave: las redes de apoyo y relaciones interpersonales, la situación económica y laboral, el entorno, el acceso a los servicios y recursos, la participación y derechos sociales y los factores psicosociales y culturales.

Aproximando estas dimensiones específicamente a la hemofilia, las terapias no sustitutivas traen consigo un impacto significativo no solo en la salud, como decíamos anteriormente, también un impacto positivo en la vida social, laboral y familiar de las personas, que así pueden participar más activamente en su vida cotidiana, reduciendo, en muchos casos, las limitaciones impuestas por la coagulopatía.

Estas terapias ayudan a las personas con coagulopatías a mejorar su autonomía y calidad de vida; esto se evidencia al reducir la frecuencia de administración del tratamiento, las visitas hospitalarias y la disminución de secuelas físicas. Por otro lado, se relaciona directamente con una mejora en la inclusión laboral y educativa y por tanto con una mayor estabilidad con un menor absentismo. Menos infusiones y menos preocupaciones por el riesgo de sangrados permiten a las personas con hemofilia vivir con mayor libertad, fomentando su participación en actividades deportivas, sociales y laborales sin tantos condicionantes.

En cuanto a la dinámica familiar y personal, los progenitores tienen menos carga de cuidados, lo cual reduce su estrés y la ansiedad al sentir a sus hijos e hijas más protegidos. Se facilita así, no solo la conciliación familiar, sino la participación en actividades sociales y de ocio de todos los miembros.



A nivel personal, al tener menos episodios hemorrágicos y menor necesidad de tratamiento frecuente, puede aparecer una menor autopercepción de enfermedad, reduciendo el estigma social ligado a las enfermedades crónicas y fomentando una mejora en el ocio y tiempo libre al no tener tantas restricciones.

Por otra parte, no se pueden olvidar los desafíos que traen consigo los nuevos tratamientos a nivel social.

Todo cambio puede generar incertidumbre, preocupación, miedo e incluso resistencia, principalmente por falta de información o por la confianza adquirida en los tratamientos habituales. Para ello, es clave un buen acompañamiento y educación sanitaria y psicosocial que facilite la adaptación. El acceso equitativo a estas terapias es clave para que todas las personas con hemofilia u otras coagulopatías puedan beneficiarse de sus ventajas, reduciendo desigualdades y favoreciendo una mejor inclusión social. No obstante, se pueden encontrar dificultades entre comunidades autónomas, generando inequidades que pueden conllevar problemas sociales importantes, así como afectar al bienestar y calidad de vida de las personas con coagulopatías.

La hemofilia y otras coagulopatías tienen una carga emocional importante, lo que hace necesario un abordaje integral que tenga en cuenta los aspectos psicológicos y sociales, además de los médicos. La incertidumbre sobre la progresión de la enfermedad, las limitaciones en la vida diaria y la falta de comprensión del entorno pueden generar ansiedad, estrés y depresión. Contar con redes de apoyo y acompañamiento psicológico es fundamental para mejorar la calidad de vida de estas personas.

En definitiva, las terapias no sustitutivas suponen un gran avance en la hemofilia y lo supondrá también, probablemente, para otras coagulopatías, pero es fundamental el acompañamiento biopsicosocial en este proceso de cambio, para garantizar el acceso equitativo a los tratamientos y evitar que los progresos médicos conlleven una merma en los derechos sociales de las personas.





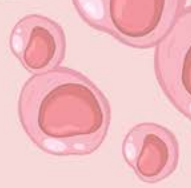
Psicológico

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



La vivencia de la coagulopatía será individual, personal e intransferible. Los significados que cada uno le pueda dar a su experiencia con la hemofilia o coagulopatía tendrán una indudable importancia en cualquier decisión que se tome en torno a su vida. Otra parte de nuestra vida que es intransferible para cada persona es la calidad de vida. La calidad es la percepción que la persona tiene acerca de su situación vital, considerando el contexto cultural y los valores en los que se desenvuelve, además de sus objetivos e intereses. Es importante valorar esto, para que cada persona valore desde su percepción lo que significa “tener una buena calidad de vida”. La calidad de vida también se basa en el efecto de la patología y también en el efecto que tengan los tratamientos.

A lo largo de la vida, los pacientes pasan por muchas etapas vitales, como cualquier otra persona. En cada una de esas etapas surgen nuevos factores psicológicos. En el recorrido de una persona con una coagulopatía, durante la infancia comienza la etapa de diferenciación, por lo tanto, los niños y las niñas comenzarán a compararse unos y otros y esto puede generar una sensación de incompreensión en menores con coagulopatías y preguntas sin respuesta: ¿Por qué a mí? Pueden aparecer también miedos compatibles con la edad y algunos otros más característicos de menores con coagulopatías, como, por ejemplo, el miedo a los pinchazos o al dolor. En la etapa de la adolescencia, se producen los primeros signos de independencia respecto a sus cuidadores principales. En hemofilia y otras coagulopatías, en la infancia pueden generar negación o rebeldía con respecto a su enfermedad, generando un riesgo de no administrarse el tratamiento si no es vigilado o incluso cómo castigo hacia sus cuidadores y cuidadoras. Ya en la etapa adulta, se empiezan a reflejar todas las vivencias que se han ido teniendo a lo largo de la vida. En personas con hemofilia y otras coagulopatías, se puede reflejar en poca conciencia de autocuidado o dificultad para expresar cómo desea ser cuidado, negación de la enfermedad, miedo al dolor físico. En casos en los que apareciera discapacidad o empeoramientos, pueden sentir frustración, angustia o malestar vital. Si durante las distintas etapas vitales, no se presta atención a todas estas casuísticas, podrían aparecer síntomas compatibles con la ansiedad o la depresión.



Las terapias no sustitutivas pueden tener impactos positivos, como:

- Es posible que los sangrados disminuyan y con ello haya una reducción de la ansiedad relacionada con las hemorragias.
- Mejora la autonomía y la autoestima. La administración subcutánea y, además, menos frecuente, reduce la dependencia del entorno.
- Incremento en la participación social y escolar/laboral: Al minimizar las limitaciones físicas y la imprevisibilidad de los sangrados, muchas personas pueden llevar una vida más activa y mejorar su percepción de calidad de vida.

Sin embargo, se enfrentan a ciertos desafíos a tener en cuenta:

- Modular las expectativas: Es posible que algunas personas sientan estas terapias como una “cura” o desvaloricen posibles lesiones o dolores. En otros casos, podría aparecer frustración si persisten complicaciones, como artropatías previas.
- Temor al cambio: Pacientes que llevan muchos años con un mismo tratamiento pueden experimentar miedo a ponerse otro tratamiento, generar inseguridad o desconfianza.

Para todo esto, es importante que el paciente mantenga una buena relación médico-paciente, lo que mejorará la adherencia al tratamiento y podrá ser acompañado durante la incertidumbre que pueda surgir en los distintos momentos de su vida.

Si el paciente, en el momento del proceso de cambio de tratamiento o durante éste, experimentase síntomas como nerviosismo constante o sensación de peligro inminente, dificultad para relajarse, palpitaciones o taquicardia, dificultad para concentrarse, sensación de ahogo o falta de aire, pérdida de interés por realizar actividades, cambios en el apetito, alteraciones en el sueño, es importante que el paciente cuente con ayuda psicológica.

8. ¿Dónde puedo ampliar información o encontrar experiencias?



Información

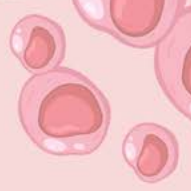


Si eres profesional sanitario, puedes ponerte en contacto con la Real Fundación Victoria Eugenia (RFVE) y su comisión científica a través del correo electrónico **rfve@rfve.org**. Además, puedes visitar la web **www.rfve.es** donde encontrarás publicaciones, seminarios, cursos monográficos y herramientas para formación y consulta en hemofilia y otras coagulopatías.

Si eres paciente 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 y la RFVE.

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

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**.

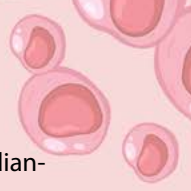




Glosario

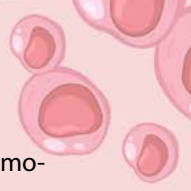
- **Ac (Anticuerpo):** Molécula que produce el sistema inmunológico para reconocer y neutralizar sustancias extrañas como bacterias y virus.
- **ALT (Alanina Aminotransferasa):** enzima clave en el hígado que se utiliza para evaluar la salud hepática y detectar posibles daños en este órgano.
- **ARNm (Ácido Ribonucleico mensajero):** Molécula que lleva instrucciones genéticas del ADN para producir proteínas.
- **AST (Aspartato Transaminasa):** enzima que se encuentra principalmente en el hígado, el corazón, los músculos y otros tejidos. Su función principal es catalizar la transferencia de grupos amino, lo que es crucial para el metabolismo celular. Los niveles de AST en la sangre son generalmente bajos y un aumento en estos niveles puede indicar daño hepático o problemas en otros órganos.
- **AT (Antitrombina):** Proteína que ayuda a prevenir la formación excesiva de coágulos en la sangre.
- **Baipás:** Técnica o tratamiento que permite desviar o sustituir una función normal, en este caso para facilitar la coagulación cuando falta un factor.
- **CCPa (Concentrado de Complejo Protrombínico activado):** Medicamento que contiene varios factores de coagulación para tratar hemorragias graves.
- **CFC (Concentrado de Factor de Coagulación):** Producto derivado de plasma o fabricado en laboratorio para aportar el factor de coagulación faltante. Son el tratamiento preferido para personas con hemofilia dado que son muy seguros y eficaces para el tratamiento y la prevención de hemorragias. Los hay de dos tipos: Productos derivados de plasma (plasma donado) inactivados viralmente.
- **FV (Factor V):** Proteína de la sangre necesaria para que se forme un coágulo.
- **FVa (Factor V activado):** Forma activa del Factor V que participa directamente en la coagulación.
- **FVIIa (Factor VII activado):** Variante activa del Factor VII, usada en tratamientos para ayudar a la coagulación. Se ha empleado ampliamente en pacientes con hemofilia con anticuerpos inhibidores y en otros problemas complejos de coagulación con resultados positivos en el 90% de los casos.

- **FVIIar (Factor VII activado recombinante):** Versión fabricada por biotecnología del FVIIa para tratar hemorragias. Es un fármaco para considerar en situaciones de sangrado masivo. Su activación tras unirse al factor tisular expuesto inicia la cascada de la coagulación mediante la secuencia de acción de los diferentes factores. Desde su aprobación como tratamiento de los episodios hemorrágicos en los pacientes con hemofilia sus indicaciones han ido aumentando.
- **FVIII (Factor VIII):** Proteína esencial para la coagulación; su deficiencia causa hemofilia A.
- **FVIIa (Factor VIII activado):** Forma activa del Factor VIII que cumple su función en la coagulación.
- **FIX (Factor IX):** Proteína que participa en la coagulación; su deficiencia causa hemofilia B.
- **FIXa (Factor IX activado):** Forma activa del Factor IX, necesaria para formar coágulos.
- **FX (Factor X):** Proteína clave en la cascada de la coagulación de la sangre. La deficiencia congénita del factor es un trastorno de la coagulación hereditario poco frecuente, con una reducción de la actividad y/o del antígeno factor X (FX) y caracterizado por manifestaciones hemorrágicas de leves a graves.
- **FXa (Factor X activado):** Forma activa del Factor X que convierte la protrombina en trombina.
- **FT (Factor Tisular):** Proteína que activa la coagulación cuando hay una herida.
- **HA (Hemofilia A):** Enfermedad hereditaria causada por la falta de Factor VIII, que provoca sangrados.
- **HB (Hemofilia B):** Enfermedad hereditaria causada por la falta de Factor IX.
- **PCa (Proteína C activada):** Proteína que regula la coagulación evitando la formación excesiva de coágulos.
- **PcHA (Personas con hemofilia A):** Personas diagnosticadas con hemofilia A.
- **PS (Proteína S):** Proteína que trabaja junto con la proteína C para controlar la coagulación.
- **ROTEM (Tromboelastometría Rotacional):** es una herramienta diagnóstica que representa de forma gráfica la funcionalidad del coágulo para un manejo dirigido e individualizado de la coagulopatía asociada a hemorragia.

- 
- **SC/sc (Subcutáneo/a):** Vía de administración de medicamentos mediante inyección bajo la piel.
 - **siARN (Small Interference ARN):** Molécula que interfiere en la producción de ciertas proteínas, utilizada como terapia genética.
 - **TAS (Tasa Anualizada de Sangrado):** Número promedio de hemorragias que una persona tiene en un año.
 - **TFPI (Inhibidor de la vía del factor tisular):** Proteína que regula la coagulación bloqueando la vía del factor tisular.
 - **TGT (Test de Generación de Trombina):** Prueba que mide la capacidad de la sangre para producir trombina, una enzima clave en la coagulación.
 - **TNS (Terapias No Sustitutivas):** Tratamientos que no reemplazan directamente el factor faltante, sino que actúan de otras maneras para evitar sangrados.
 - **TTPa (Tiempo de Tromboplastina Parcial activada):** Prueba de laboratorio que mide cuánto tarda en coagularse la sangre.
 - **TVP (Trombosis Venosa Profunda):** Formación de un coágulo de sangre en una vena profunda, generalmente en las piernas.

Referencias bibliográficas

1. <https://elearning.wfh.org/es/centros-de-aprendizaje/terapias-sin-factor-de-reemplazo/>
2. <https://svadcf.es/documentos/images IPT/pdf/IPT-252-Hemli bra-emicizumab.pdf>
3. Coppola A, Zani M, Quintavalle G, Focosi D, Franchini M. The Evolution of Hemophilia Pharmacological Treatments and Therapeutic Targets at the Turn of the Third Millennium. *Semin Thromb Hemost*. 2025 Feb;51(1):10-17. doi: 10.1055/s-0044-1796629. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39613143.
4. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood* 2021;137(16):2231–42.
5. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Jiménez-Yuste V, et al. Emicizumab prophylaxis in persons with mild or moderate hemophilia A: results from the interim analysis of the HAVEN 6 study. *Blood* 2021;138(Suppl 1):343.
6. Jiménez Yuste V. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2025; 51: 23-27
7. Calvo Villas JM, García Candel F, Mateo Arranz J. “Overview de terapias rebalanceadoras de la hemostasia”. 20/02/2024. Seminario on line. Real Fundación Victoria Eugenia. www.rfve.es
8. Franchini M, Mannucci PM. The More Recent History of Hemophilia Treatment. *Semin Thromb Hemost* 2022;48:904–910
9. Abdelgawad HAH, Foster R, O M. *Blood Reviews* 2024;64:101164
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101164>

- 
10. farmacosalud.com/marstacimab-aprobado-como-profilaxis-en-hemofilia-a-o-b-
 11. [https://ec.europa.eu > documents > anx_164412_es](https://ec.europa.eu/documents/anx_164412_es)
 12. https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=con-cizumab
 13. Español MG; Mistretta JN; Tarantino MD; Roberts JC. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:e102308. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102308>.
 14. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Las nuevas terapias logran hasta un 70% de sangrado cero en los pacientes con hemofilia. SETH. 2022. Disponible en: <https://seth.es/nuevas-terapias-logran-hasta-70-de-sangrado-cero-pacientes-hemofilia/>
 15. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Los nuevos tratamientos no sustitutivos y la terapia génica, principales avances en hemofilia. SEHH. 2020. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/04/16/2020-4-16_NP_D%C3%ADa_Mundial_Hemofilia.pdf
 16. Álvarez-Román MT. Paciente con hemofilia grave y vida activa, candidato óptimo a nuevas terapias. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2023. Disponible en: https://sehh.es/images/2023/04/12/NdP_Di%CC%81aMundialHemofilia_2023_DEF.pdf
 17. García Diego DA. Avances para la hemofilia: preguntas y respuestas sobre las nuevas terapias. News Rare. 2024. Disponible en: <https://newsrare.es/entrevistas/en-primera-persona/daniel-anibal-garcia-diego-avances-para-la-hemofilia-preguntas-y-respuestas-sobre-las-nuevas-terapias/>

Colabora:



fedhemo
Federación Española de Hemofilia

Patrocinan:

